

## ТЕМАТИЧЕСКИЙ БЛОК №5

### ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ. КЛАССИФИКАЦИЯ И ОБЩАЯ ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ.

Хромосомные аномалии (синдромы) – большая группа патологических состояний, возникающих в результате аномалии количества и/или структуры хромосом человека. Частота хромосомных синдромов составляет 5-7 на 1000 новорожденных. Однако эти показатели могли бы быть значительно выше, если бы всем эмбрионам с хромосомными перестройками удавалось пройти полный цикл внутриутробного развития и родиться. Аномалии хромосом достаточно часто возникают, как в половых, так и в соматических клетках человека. Предполагается, что около 50% всех спонтанных аборт обусловлены наличием хромосомных перестроек у плода, около 30% оплодотворенных яйцеклеток погибает в предимплантационный период (первые 10 дней после оплодотворения) в связи с наличием хромосомных аномалий, которые нарушают координированную работу генов, экспрессирующихся в раннем эмбриогенезе. В первом триместре беременности половина всех случаев самопроизвольного прерывания беременности связана с хромосомными перестройками у эмбриона. Во втором триместре хромосомные перестройки являются причиной самопроизвольных абортов в 25% случаев.

Гибель плода после 20 недель развития лишь в 10% случаев оказывается результатом хромосомной аномалии. Вероятность прерывания беременности и внутриутробной гибели плода зависит от номера хромосомы, вовлеченной в перестройку и типа аномалии. Так моносомии по аутосомам, как правило, обладают летальным эффектом. Достаточно редко у живорожденных выявляются структурные перестройки хромосом 1, 2, 3. Наиболее жизнеспособны дети с аномалиями акроцентрических хромосом.

В группе хромосомных синдромов принято выделять аномалии, связанные с изменением числа хромосом (геномные) и хромосомные aberrации (внутрихромосомные перестройки).

Изменение числа хромосом может касаться полного набора хромосом (полиплоидии) или количества хромосом по одной из пар (анеуплоидии).

У человека описано два вида полиплоидии - триплоидии и тетраплоидии, характеризующиеся соответственно трех- и четырехкратным увеличением числа гаплоидных наборов хромосом. Анеуплоидии могут выражаться и в увеличении числа хромосом одной пары (трисомии и тетрасомии), и в их уменьшении (моносомии). Полиплоидии, как правило, не совместимы с жизнью и встречаются у абортусов и мертворожденных. Летальным эффектом во внутриутробном периоде обладают и моносомии по всем аутосомам.

Наиболее частые анеуплоидии у живорожденных — это трисомии по аутосомам и половым хромосомам и моносомии по X-хромосоме.

***Синдром Дауна*** (Трисомия 21; 47, XX (XY) +21)

*Частота среди новорожденных:* 1:700

*Причина:* трисомия 21 вследствие нерасхождения хромосом в мейозе; внутривхромосомные перестройки (транслокации) с участием 21 хромосомы.

*Фенотипические проявления.* Брахицефалия (короткоголовость), монголоидный разрез глаз, эпикантус (складка верхнего века), низкий рост, задержка развития, умственная отсталость, клинодактилия мизинца, четырехпальцевая складка ладони. У разных индивидуумов может наблюдаться разная выраженность отдельных симптомов (рис. 31). Как правило больные миролюбивы, неплохо проходят социальную адаптацию – некоторые даже образуют семьи. Средняя продолжительность жизни – 49 лет. Мужчины с синдромом Дауна бесплодны, у некоторых женщин могут быть дети как с синдромом Дауна, так и нормальные.



**Рис. 31.** Внешний вид больного с синдромом Дауна.

**Синдром Патау** (Трисомия 13; 47, XX (XY) +13)

*Частота среди новорожденных:* 1:7000 (14000)

*Причина:* трисомия 13 вследствие нерасхождения хромосом в мейозе в 80-85% случаев, остальные случаи обусловлены, в основном, передачей длинного плеча 13хромосомы или робертсоновскими транслокациями типа D/13 и G/13.

*Фенотипические проявления.* Микроцефалия, часто голопрозэнцефалия (рис.32А) (неразделение мозга на полушария), узкие глазные щели, возможна циклопия, почти всегда встречается глазная патология; демонстративным признаком синдрома Патау являются «заячья губа» и «волчья пасть» (рис.32 Б). Характерны также такие аномалии костно-мышечной системы, как полидактилия на верхних и нижних конечностях, второй и четвертый пальцы согнуты, приведены к ладони и перекрыты первым и пятым пальцами (рис. 32 В). Выявляются дефекты развития практически всех систем и органов. Прогноз для жизни неблагоприятный

Большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы жизни (95% умирают до 1 года). Однако некоторые больные живут несколько лет.



**Рис. 32.** Синдром Патау: А - голопрозэнцефалия с циклопией и хоботком; Б – двусторонняя «заячья губа»; В – полидактилия

### ***Синдром Эдвардса*** (Трисомия 18, 47 XX (XY) + 18)

*Частота среди новорожденных:* 1:5000 (7000), соотношение мальчиков и девочек 1:3.

*Причина:* трисомия 18 вследствие нерасхождения хромосом в мейозе.

*Фенотипические проявления.* Наличие долихоцефального (удлиненного) черепа (рис. 33 А), сдавленного с боков, с низким лбом и широким выступающим затылком; глазные щели узкие; эпикант; нижняя челюсть маленькая, скошена назад (микроретрогнатия); рот маленький, треугольной формы с короткой верхней губой; шея короткая, с крыловидной складкой.

При данном синдроме типичны аномалии опорно-двигательного аппарата: кисти и пальцы короткие, пятые пальцы искривлены, пальцы сжаты в кулак, второй и пятый пальцы расположены сверху и прикрывают прижатые к ладони второй и четвертый пальцы; первый палец стопы короткий и широкий, синдактилия второго и третьего пальцев (рис. 33Б); форма стопы в виде «качалки» (рис. 33В).



**Рис. 33.** Синдром Эдвардса: А – микроцефалия, Б – аномалии пальцев, В – стопа-«качалка»

Почти 95% больных имеют пороки сердца, крупных сосудов, мочеполовой системы, аномалии органов пищеварения. Прогноз для жизни неблагоприятный - дети с синдромом Эдвардса умирают 90% случаев до 1 года от осложнений, обусловленных врожденными пороками развития (асфиксия, пневмония, кишечная непроходимость, сердечнососудистая недостаточность).

***Синдром Варкани*** (Трисомия 8, 46 / 47, +8)

*Частота среди новорожденных:* 1:5000

*Причина:* трисомия 8 - результат вновь возникшей мутации (нерасхождение хромосом) на ранних стадиях бластулы, описана преимущественно у мозаиков; полная трисомия по хромосоме 8 летальна.

*Фенотипические проявления.* Различий в клинической картине полных и мозаичных форм не выявлено. Тяжесть клинической картины широко варьирует. Корреляций между тяжестью заболевания и долей трисомных клеток не обнаружено. Дети рождаются доношенными; характерны умственная отсталость (97,5 % случаев). Отклонения в строении лица (рис. 34 А): выступающий лоб, эпикант, косоглазие, гипертелоризм (увеличенное расстояние) глаз (и сосков), высокое нёбо (иногда расщелина), толстые губы, вывернутая нижняя губа, большие ушные раковины с толстой мочкой.



**Рис. 34.** Синдром Варкани (фенотипические проявления): А – особенности строения лица, гипертелоризм сосков; Б – глубокие борозды на стопах; В – аномалии позвоночника.

Пороки опорно-двигательного аппарата и мочевой системы: контрактуры (ограничение движения) суставов, аплазия (отсутствие) надколенника, глубокие борозды между межпальцевыми подушечкам (рис. 34Б). При УЗИ выявляются аномалии позвоночника: сколиоз, узкие плечи и др. (рис. 34В). Продолжительность жизни – не более 17 лет.

Анеуплоидии по половым хромосомам также достаточно часто встречаются в популяциях человека.

***Синдром кошачьего крика*** (синдром Лежена) – HSA5 del (5p-).

*Частота среди новорожденных:* 1:45000

*Причина:* обычно deletировано от трети до половины короткого плеча хромосомы 5, реже встречается полная делеция 5p. Наследуется по аутосомно-доминантному типу.

*Фенотипические проявления.* При рождении отмечается низкая масса тела, мышечная гипотония, изменение гортани, приводящее к характерному типу плача ребенка, напоминающему мяуканье кошки. Последний признак проходит к концу первого года жизни. У больных встречаются микроцефалия, врожденные пороки сердца, костно-мышечной системы и внутренних органов, деформация ушных раковин, эпикантус, антимонголоидный разрез глаз (рис. 39).



**Рис. 39.** Изменение черт лица ребенка с синдромом Лежена в возрасте: А - 8 месяцев; Б - 2-х лет; В - 4-х лет; Д - 9-ти лет.

### ***Синдром Вольфа-Хирихорна*** (Синдром 4p)

*Частота среди новорожденных:* 1:96000

*Причина:* дефиценсы короткого плеча хромосомы 4.

*Фенотипические проявления.* Для больных характерны микроцефалия, «рыбий» рот, расщелина губы и нёба, низкорасположенные деформированные ушные раковины, гипертелоризм, наблюдается глубокая задержка умственного развития. (рис. 40). Из внутренних органов чаще всего поражаются почки, сердце и семенники. Выживает не более 20 % новорожденных с этим синдромом, продолжительность жизни – до 25 лет.



**Рис. 40.** Внешний вид больного с синдромом Вольфа-Хиришхорна

### ***Синдром Мартина-Белл*** (Синдром ломкой X-хромосомы)

*Частота среди новорожденных:* 1:1000 (2000) мальчиков.

*Причина:* экспансия тринуклеотидных ЦГГ (цитозин-гуанин-гуанин) повторов. В норме в районе Xq27.3 (q27-28 – фрагильный сайт) должно быть от 6 до 54 таких повторов. Фенотипические проявления синдрома отмечаются при количестве повторов более 200. Наиболее выражено появление синдрома в гемизиготе, т. е. у мальчиков с мутантной по фрагильному сайту X-хромосомой.

*Фенотипические проявления.* Мальчики рождаются с весом 3,5–4 кг и макроорхизмом (увеличение тестикул). Часто наблюдаются увеличенные размеры головы, длинное лицо с увеличенным подбородком, низкое расположение ушных раковин, повышенная подвижность суставов (рис. 41). Главные симптоматические признаки – умственная отсталость и своеобразные нарушения речи – эхолалия (неосмысленное повторение чужих слов) и персеверация (бормочущая речь). Иногда отмечается ранний детский аутизм.



**Рис. 41.** Внешний вид больных с синдромом Мартина-Белла.