

«Утверждаю»

Зав. кафедрой биологии, доцент, д.м.н.

Г.Л. Снигур_____

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

Для студентов к практическим занятиям по биологии

медико-биологического факультета по специальности 020400 «Биология»

(Профиль Генетика)

VI семестр

ТЕМА: Хромосомные болезни, обусловленные аномалиями аутосом. (семинар).

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ:

1. Изучить хромосомные болезни, обусловленные аномалиями аутосом.
2. Сформировать представление об этиологии клинических проявлениях диагностике и методах лечения хромосомные болезни, обусловленные аномалиями аутосом.

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕМЫ:

1. Синдром Дауна
2. Синдром Патау
3. Синдром Эдвардса
4. Синдром Вольфа-Хиршхорн
5. Синдром «кошачьего крика»

Аутосомные синдромы

Переходя к общей характеристике аутосомных синдромов, следует помнить, что все моносомии по любой из аутосом обычно приводят к внутриутробной гибели плода. Чаще всего в материалах спонтанных абортусов встречаются моносомии. При трисомиях аутосом летальность гораздо меньше, однако родившиеся дети имеют тяжелейшие врожденные пороки развития. Наиболее благоприятное положение наблюдается при наличии в организме мозаицизма. Дети с мозаичным кариотипом обладают повышенной жизнеспособностью, а клиническая картина у них менее выражена. Кроме численных хромосомных нарушений, у человека описано большое количество структурных перестроек.

Известно, что среди живорожденных с аутосомными синдромами чаще всего встречаются полные трисомии по 13, 18 и 21 хромосомам, среди которых 75% приходится на долю синдрома Дауна. Из других полных трисомий по аутосомам зарегистрированы единичные случаи родов по хромосомам 8, 9, 14 и 22.

Синдром Дауна

Первое клиническое описание этой аномалии относится к 1866 г. и принадлежит английскому врачу Ленгтону Дауну. Спустя почти 100 лет цитогенетическую природу синдрома Дауна установил французский исследователь Ж. Лежен в 1959 г., обнаружив у больных лишнюю 21

хромосому. Еще до открытия Ж. Лежена в 1932 г. Варденбург предположил, что причина болезни Дауна, возможно, связана с аномалиями хромосом. К настоящему времени болезнь Дауна изучена достаточно полно, она представляет собой одну из самых частых хромосомных болезней (встречается с частотой 1:700-1:800). Среди всех умственно отсталых детей больные с синдромом Дауна составляют 10-12%. Соотношение полов при этом заболевании 1:1. На частоту рождения больных с синдромом Дауна не влияют расовые, географические и популяционные различия при сравнении одинакового возраста родителей. Частота рождения детей с синдромом Дауна зависит от возраста матери и в меньшей мере от возраста отца.

Причиной возникновения болезни Дауна является простое нерасхождение хромосом в мейозе. Вклад материнского нерасхождения составляет от 80 до 90%, а отцовского - от 10 до 20%. Чем старше мать, тем больше риск появления ребенка с синдромом Дауна. Если возраст матери достигает 35-46 лет, вероятность рождения больного ребенка может вырасти до 4%. Вероятность повторного возникновения синдрома Дауна в семье, где родители имеют нормальные кариотипы, не превышает 1-2%.

Цитогенетически болезнь Дауна представлена 3 формами:

- простая (регулярная) трисомия по 21-й хромосоме (94-95% случаев);
- транслокация хромосомы 21 обычно на хромосомы группы D и G (3-4%);
- мозаицизм (1-2%).

Большая часть транслокаций при данном заболевании возникают за счет мутаций *de novo*. Одна четверть всех случаев транслокаций носит семейный характер, при этом повторный риск достигает 15% и во многом зависит от типа транслокации и от того, кто из родителей несет симметричную перестройку. Если же наследуемая транслокация представлена сочетанием двух хромосом 21q21, то повторный риск рождения больного ребенка 100%.

При молекулярно-генетических исследованиях удалось обнаружить критический район хромосомы 21, который, по мнению многих исследователей, несет ответственность за фенотипические проявления болезни Дауна. Полагают, что основную роль в возникновении умственной отсталости при этом заболевании играет увеличенная доза гена фермента супероксиддисмутазы, находящегося в районе длинного плеча хромосомы 21 (21q22). Больные с синдромом Дауна обычно невысокого роста, отличаются слабоумием и многочисленными физическими пороками. Они имеют характерную внешность и во многом очень похожи друг на друга. Диагностика этой болезни для акушера и педиатра не представляет особых затруднений даже у больных различных этнических групп.

Характерные признаки: мышечная гипотония, уплощенное лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, брахицефалия, короткий нос с широкой плоской переносицей, маленькие деформированные уши, полуоткрытый рот с высунутым утолщенным бороздчатым языком. Отмечаются катаракты, пятна Брушвильда (очаги белого цвета на границе наружной и средней трети радужки), косоглазие, разболтанность суставов.

При дерматоглифическом исследовании часто обнаруживается длинная поперечная складка на ладони (так называемая обезьянья борозда). В общей популяции этот признак встречается приблизительно у 1%, в то время как при синдроме Дауна его частота достигает 40%. Кроме того, у больных на мизинце имеется всего одна единственная складка (20-25%), которая довольно часто бывает симметричной на обеих руках.

Особенно часто у детей с болезнью Дауна наблюдаются пороки сердечно-сосудистой системы: дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло или незаращение артериального протока, иногда отмечаются пороки желудочно-кишечного тракта, гораздо реже встречаются пороки

развития почек и мочевыводящих путей. У больных с синдромом Дауна чаще возникают инфекционные и злокачественные заболевания, что, по-видимому, связано с нестабильностью и слабостью иммунной системы при этом заболевании.

При патологоанатомическом исследовании размер и масса мозга больных из-за недоразвития уменьшены, ствол мозга и мозжечок маленькие, борозды и извилины развиты не полностью. Одним из самых важных симптомов при синдроме Дауна является общее психическое недоразвитие. Олигофрения наблюдается от легких до тяжелых форм. Чаще всего у этих больных встречается имбецильность (65-90%), дебильность и идиотия диагностируются примерно в равном соотношении. На первом году жизни дети с таким заболеванием заметно отстают в моторном и психическом развитии. Они позже начинают сидеть и ходить, их мышцы резко гипотоничны, объем движений в суставах увеличен. Обучение во вспомогательных школах возможно, но не всегда; мыслительные процессы заторможены, читают и пишут они с трудом, пересказывают только по вопросам, самостоятельный пересказ вызывает у них большие затруднения. Проведенные в последнее время исследования при болезни Дауна показали, что у них наблюдается более раннее развитие болезни Альцгеймера.

За последнее время продолжительность жизни больных с синдромом Дауна значительно увеличилась. Если раньше такие больные умирали в раннем детстве от различных инфекционных болезней, то теперь они доживают до 30 лет и более. Снижение продолжительности жизни в основном связано со снижением клеточного и гуморального иммунитета; у больных с синдромом Дауна нарушаются процессы репарации ДНК, они подвержены преждевременному старению, смерть часто наступает от сердечно-сосудистой недостаточности, инфекций, ряда онкологических заболеваний.

Лечение болезни Дауна малоэффективно, в основном оно симптоматическое. Широко применяется стимулирующая терапия. Медикопсихологические, медико-педагогические и лечебные мероприятия позволяют адаптировать некоторых больных к посильной трудовой деятельности.

Диагноз болезни Дауна проводится на основании тщательного клинического обследования и обязательного цитогенетического анализа. Если один из родителей является носителем сбалансированной транслокации с вовлечением 21-й хромосомы, то при планировании деторождения в такой семье необходимо проводить дородовую диагностику, основанную на цитогенетическом и ультразвуковом обследовании плода. Кроме того, дородовую диагностику плода целесообразно проводить и у женщин старше 35 лет из-за повышенного риска рождения детей с синдромом Дауна.

Синдром Патау

Синдром Патау (синдром трисомии 13-й хромосомы) впервые был описан в 1960 г. Частота встречаемости этого синдрома в популяции - 1:6000-1:13 000 рождений; соотношение полов 1:1. Как и при болезни Дауна, дети с синдромом Патау чаще рождаются у матерей старшего возраста; средний возраст матерей, родивших детей с трисомией 13, около 33 лет, отцов - 34 года. Цитогенетически этот синдром представлен двумя вариантами: простой трисомией и транслокационной формой. В основе синдрома Патау лежит нерасхождение хромосом в мейозе у одного из родителей (в основном у матери) по 13-й паре хромосом. В кариотипе больного наблюдается 47 хромосом с лишней хромосомой 13. Этот вариант встречается у больных с частотой от 80 до 85%; остальные 15-20% представлены транслокационными вариантами. При транслокационной форме в кариотипе больного имеется 46 хромосом. Уменьшение числа хромосом происходит чаще всего в результате слияния двух хромосом группы D или хромосом групп D и G. Реже обнаруживаются и другие цитогенетические варианты (изохромосома,

мозаицизм и другие транслокации). Следует заметить, что средний возраст матерей, родивших детей с транслокацией хромосом D/D, не превышает 25 лет.

При рождении у детей с синдромом Патау отмечается пренатальная гипоплазия (масса тела не превышает 2,5 кг); беременность осложняется многоводием (встречается до 50%). Внешний вид больных с синдромом Патау весьма специфичен. Клинически отмечается резкая умственная отсталость, выраженная микроцефалия, тригоноцефалия, неправильно сформированные и низко расположенные уши, аномалии глазного яблока (микрофтальмия и анофтальм), гипертелоризм, колобома радужки, помутнение хрусталика, одноили двустороннее незаращение губы и нёба, полидактилия, повышенная гибкость суставов, врожденные пороки внутренних органов (кардиоваскулярной и мочевой систем, желудочно-кишечного тракта), часто наблюдаются судороги. Из других клинических симптомов следует отметить гемангиомы на коже лица и рук, флексорную деформацию пальцев кисти, деформацию стопы, пупочные и пахово-мошоночные грыжи, крипторхизм, глухоту. Глухота у больных с трисомией 13 встречается в 80-85% случаев. Чаще всего изменения ограничены средним и нижней частью внутреннего уха.

При патологоанатомическом исследовании выявляются множественные внешние и внутренние уродства практически всех органов и систем. Масса мозга уменьшена, часто отсутствует передний мозг; наблюдаются дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, камеры сердца расширены. Отмечается аномалия почек, мочеточников.

Из всех перечисленных аномалий ведущими, основными признаками синдрома Патау являются расщелина верхней губы и нёба, полидактилия (часто двусторонняя) и глубокие поражения центральной нервной системы; в ряде случаев отмечаются достаточно грубые пороки - циклопия, этмоцефалия, цебоцефалия и др.

На основании клинических, дерматоглифических и патологоанатомических данных диагноз поставить несложно. Окончательно он подтверждается цитогенетически. Дифференциальную диагностику следует проводить с врожденными пороками развития (синдромы Меккеля, Мора, тригоноцефалия Опица). Следует отметить крайне важное для практического врача обстоятельство - трисомные и транслокационные формы синдрома Патау по клиническим признакам неотличимы друг от друга, поэтому цитогенетическое исследование у больных для дифференциальной диагностики этих форм обязательно. При транслокационном варианте трисомии 13 вероятность повторного рождения аномального потомства высока, а при трисомном варианте она, вероятно, не превышает аналогичных показателей при болезни Дауна (1-2%).

Прогноз при синдроме Патау неблагоприятен, продолжительность жизни редко превышает 1 год, дети умирают от тяжелых пороков развития, несовместимых с жизнью.

Успешных методов лечения нет.

Синдром Эдвардса

Синдром Эдвардса описан в 1960 г. Частота его среди новорожденных колеблется от 1 на 7000 до 1 на 10 000 детей; девочки поражаются в 3 раза чаще, чем мальчики. Так же как и при синдромах Дауна и Патау, имеется четкая зависимость частоты рождаемости детей с этим синдромом от возраста матери, но эта зависимость менее выражена. Риск родить больного ребенка не превышает 0,8%. Цитогенетически синдром Эдвардса представлен простой трисомией хромосомы 18 (90%), в 10% случаев наблюдается мозаицизм, который встречается значительно чаще у девочек, чем у мальчиков: вероятнее всего, это связано с большей жизнестойкостью женского организма.

Больные дети часто рождаются недоношенными или переносными, отмечаются слабая активность плода, многоводие. Дети часто рождаются в асфиксии, с низкой массой тела (2200-

2400) и резкой гипотрофией. Череп маленький, сбоку сдавлен, затылочная часть вытянута, лоб маленький, уши расположены низко и их форма почти всегда аномальная, глазные щели узкие, наблюдаются гипертелоризм, эпикант, птоз, часты колобомы, микрофтальмия, катаракта, рот маленький, высокое нёбо, иногда с расщелиной. Шея короткая, иногда с крыловидной складкой, короткая грудная клетка, сердечный горб. Характерно расположение пальцев кистей - они согнуты. Второй палец перекрывает третий, остальные искривлены. Типична форма стопы в виде «качалки» (80%), часто наблюдается косолапость. Постоянны пороки сердца, почек, пищеварительного тракта. У 100% больных отмечается сниженный интеллект, часто идиотия и имбецильность, реже дебильность. Во всех случаях наблюдается нарушение развития головного мозга.

Дерматоглифическая картина типична: на кончиках пальцев рук преобладают дуги или плоские петли (реже), в результате чего общий гребневой счет чрезвычайно низкий. Часто наблюдается поперечная складка ладони.

Цитогенетически у 80% больных обнаруживаются трисомия по хромосоме 18, у 10% - мозаицизм; в остальных случаях имеются другие хромосомные нарушения.

Дифференциальная диагностика очень сложна.

Цитогенетическое исследование должно проводиться во всех случаях для подтверждения диагноза и определения риска рождения будущего потомства. Клинические проявления при синдроме Эдвардса гораздо тяжелее, чем при синдроме Дауна. Продолжительность жизни чаще не более 6 мес, лишь 50% детей доживают до 2-месячного возраста, около 10% живут 1 год; некоторые дети доживают до 10 лет. Причина смерти: сердечная недостаточность или инфекционные заболевания.

Синдромы частичных анеуплоидий

При всех хромосомных мутациях (делециях, инверсиях, дупликациях, инсерциях, транслокациях) возникают различные хромосомные аномалии. Большая часть частичных анеуплоидий (частота их составляет 4% обследованных беременностей) не повторяют фенотип полных трисомий и моносомий. Их можно отнести к самостоятельным нозологическим формам. Частичная трисомия, частичная моносомия или их сочетание обычно вызывают нарушение интеллекта, скелетные аномалии и пороки внутренних и наружных органов и систем. Но не все хромосомные мутации приводят к хромосомным заболеваниям. Имеется часть людей, которые являются носителями сбалансированных транслокаций и которые внешне практически здоровы. Тем не менее среди них отмечается пониженная фертильность, спонтанные аборт, рождение потомства с различными аномалиями.

Синдром Вольфа-Хиршхорн

Синдром впервые был описан в 1965 г. Цитогенетически он обусловлен частичной утратой короткого плеча хромосомы 4 (около 80% всех аномалий), причем критическим районом является 4p16 (теряется половина короткого плеча).

Частота встречаемости в популяции: 1 случай на 100 000; соотношение полов 1:1. Средняя масса тела при рождении низкая - не более 2000 гр. Постнатальное развитие очень медленное. Все больные имеют глубокую умственную отсталость. У больных детей наблюдаются микроцефалия, асимметричный череп, гипертелоризм, эпикант, косо расположенные глазные щели, птоз, нистагм, колобома радужки. Отмечается небольшой рот с опущенными углами, расщелины верхней губы и/или нёба, гемангиомы кожи небольших размеров в области лица. Ушные раковины крупные, низко расположенные, нередко оттопыренные, шея короткая и тонкая, туловище вытянутое, конечности тонкие, с ямками на локтях и коленях, пальцы длинные, тонкие с заостренными

концами и узкими выпуклыми ногтями. Из внутренних органов чаще всего поражаются сердце и почки, у мальчиков наблюдаются гипоспадия и крипторхизм. Продолжительность жизни у детей с синдромом 4p- резко снижена; большинство из них не доживают до 1 года. Для уточнения диагноза больного и определения риска будущего потомства в обязательном порядке показано цитогенетическое обследование.

Синдром «кошачьего крика»

Синдром «кошачьего крика» впервые описал Дж. Лежен с соавторами в 1963 г. у 3 детей с множественными аномалиями, глубокой умственной отсталостью и характерным плачем, который напоминал кошачий крик. Цитогенетически у всех больных обнаруживается укорочение приблизительно на треть и более короткого плеча одного из гомологов 5-й хромосомы. В коротком плече находится участок (15,1-15,2), который непосредственно вызывает развитие этого синдрома. Кроме обычной делеции, хромосомная перестройка может быть представлена другими вариантами (кольцевая хромосома, транслокация, мозаицизм по делеции). Около 85% всех случаев синдрома «кошачьего крика» являются спорадическими, 15% наследуются от фенотипически нормальных родителей - носителей сбалансированных перестроек. Этот синдром встречается гораздо чаще других синдромов, связанных с делециями аутосом; частота его примерно - 1 на 45 тыс.

Клинически синдром «кошачьего крика» очень полиморфен. Корреляцию между величиной делеции хромосомного материала и клиническими симптомами установить весьма трудно. Без своеобразного крика у больного надежный диагноз до цитогенетического исследования установить невозможно, так как большинство клинических симптомов этой болезни встречается и при других хромосомных аномалиях. В типичных случаях у детей с синдромом «кошачьего крика» клинически отмечают круглое лицо с гипертелоризмом, антимонолоидные глазные щели, косоглазие, эпикант, уменьшенный подбородок, плоскую спинку носа, деформированные и низко расположенные уши, короткую шею, нижнюю синдактилию, укороченные пальцы, клинодактилию, врожденные пороки сердца и половых органов, аномалии почек, атрофию зрительного нерва. С возрастом некоторые клинические признаки постепенно исчезают и среди них «кошачий крик», лунообразное лицо, мышечная гипотония. В то же время нарастают отставание умственного и физического развития, косоглазие, микроцефалия.

При патологоанатомическом исследовании находят микрогирию и гипоплазию мозжечка, уменьшенный мозг, расширенные желудочки мозга, гипоплазию лобных долей, аринэнцефалию, различные пороки сердца, аномалии почек, крипторхизм, экзофтальм, гемангиомы. Продолжительность жизни больных с данным синдромом зависит от тяжести врожденных пороков развития; большинство из них умирает рано, некоторые доживают до 10-летнего возраста и более (около 14%).

Лечения нет (паллиативная терапия).

Во всех случаях для уточнения диагноза у больного и расчета риска прогноза потомства в семье показано цитогенетическое обследование, так как среди некоторых семей наблюдаются носители сбалансированных транслокаций. В клинической практике встречаются и другие частичные анеуплоидии (трисомии, моносомии): 9p+;1q+;18p-; 18q-; 21q-; 22q-; делеции коротких плеч акроцентрических хромосом (13-15; 21-22) практически не имеют каких-либо клинических проявлений. Более подробную информацию об этих и других хромосомных аномалиях можно узнать из монографии С.Г. Ворсановой и др. (2006).

ВЫПОЛНЕНИЕ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ:

1. Подготовить в качестве реферативных работ вопросы темы.

Основная литература

1. Лекции теоретического курса.
2. Н. А. Курчанов Генетика человека с основами общей генетики. СПб: СпецЛит 2009
3. В.А. Шевченко, Н.А. Топорина, Н.С. Стволинская. Генетика человека. М., 2004.З.
4. Генетика человека с основами общей генетики [Текст] : учеб. пособие / Н. А. Курчанов. - 2-е изд., перераб. и доп. - СПб. : СпецЛит, 2009. - 190,[1] с.

Дополнительная литература

1. Н. А. Курчанов Генетика человека с основами общей генетики. Руководство для самоподготовки. СПб: СпецЛит 2009
2. Генетика. Учебник для ВУЗов под ред. Иванова В.И.: Издательство: Академкнига 2006
Страниц: 642
3. Ф. Фогель, А. Мотульски. Генетика человека в 3-х томах. «Мир», 1990.
4. Топорнина Н.А., Стволинская Н.С. Генетика человека: практикум для вузов ВЛАДОС, 2001

Методическое пособие составлено доцентом кафедры биологии к.м.н. Мохаммад Амин
Н.А.