

# ХРОМОСОМНІ ХВОРОБИ ЛЮДИНИ

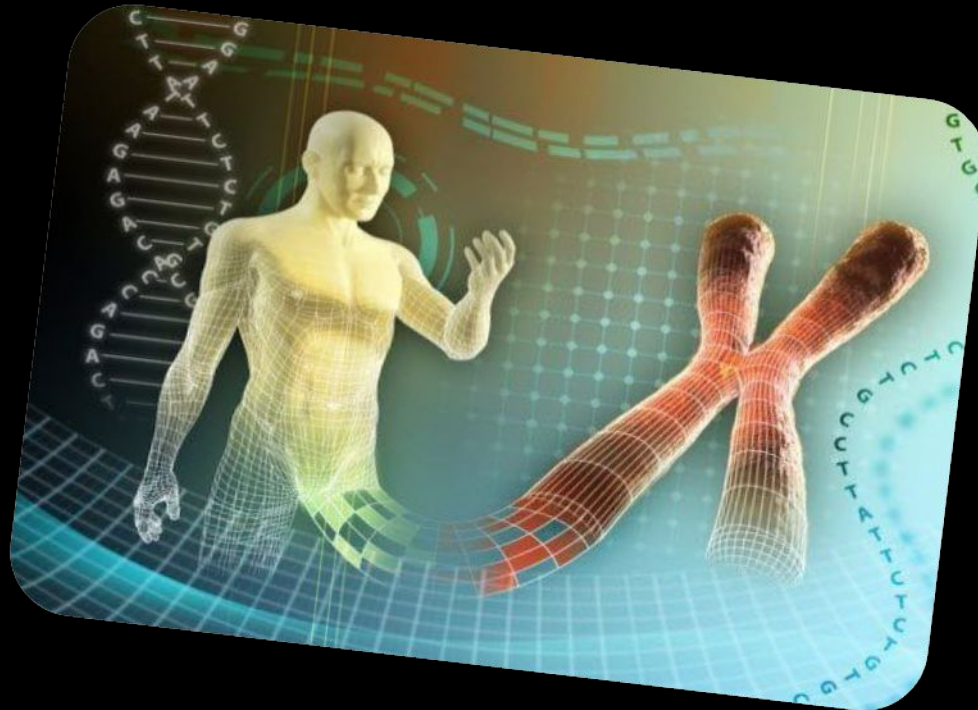


# ПЛАН:

1. Хромосомні хвороби, зумовлені порушенням кількості та структури хромосом;
2. Хромосомні хвороби пов'язані зі зміною кількості аутосом ( синдром Дауна, Патау та ун.)
3. Хвороби пов'язані з геномними мутаціями статевих хромосом ( Шерешевського-Тернера, Клайнфельтера);
4. Механізми виникнення, клінічна характеристика хромосомних спадкових патологій;
5. Цитогенетичний метод дослідження;
6. Медико-генетичне консультування.

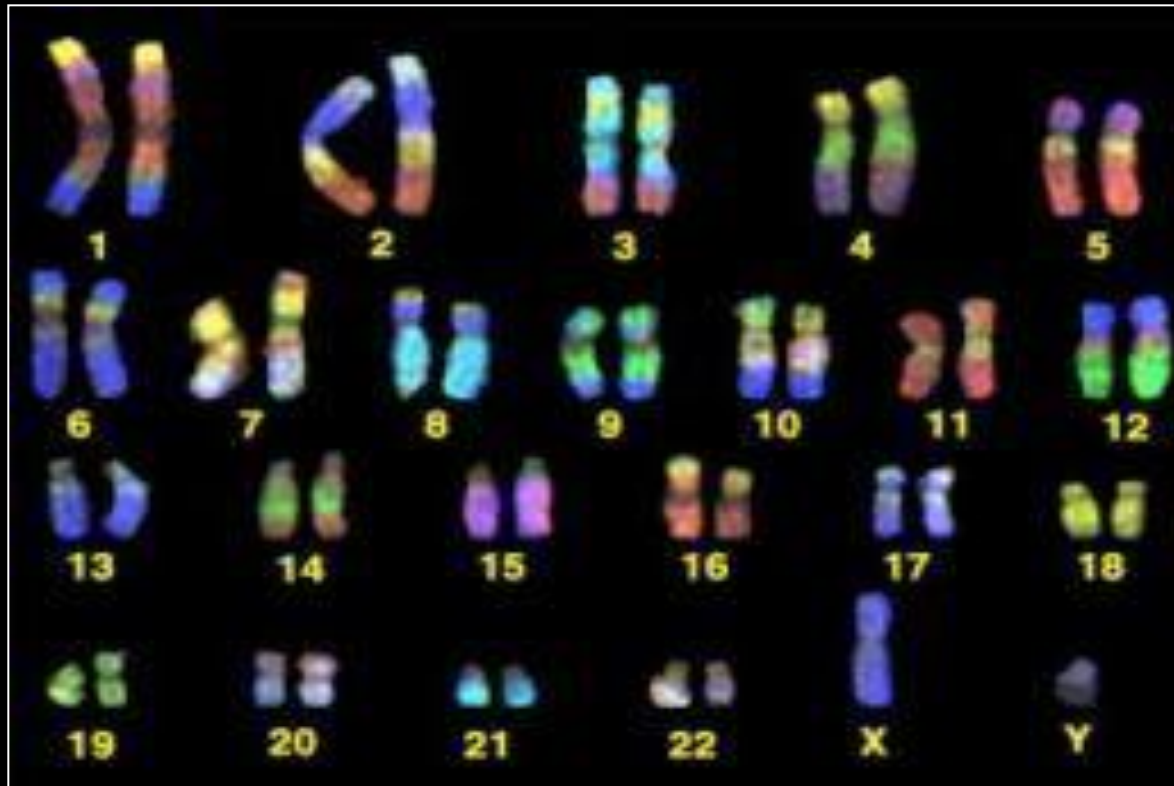
• *Хромосомні хвороби* - це спадкові хвороби, які обумовлені геномними (зміна числа хромосом) і хромосомними (зміна структури хромосом) мутаціями.

Хромосомні спадкові захворювання зумовлені зміною кількості хромосом або їхньої структури, що видно в світловому мікроскопі.



# Структурні зміни хромосом:

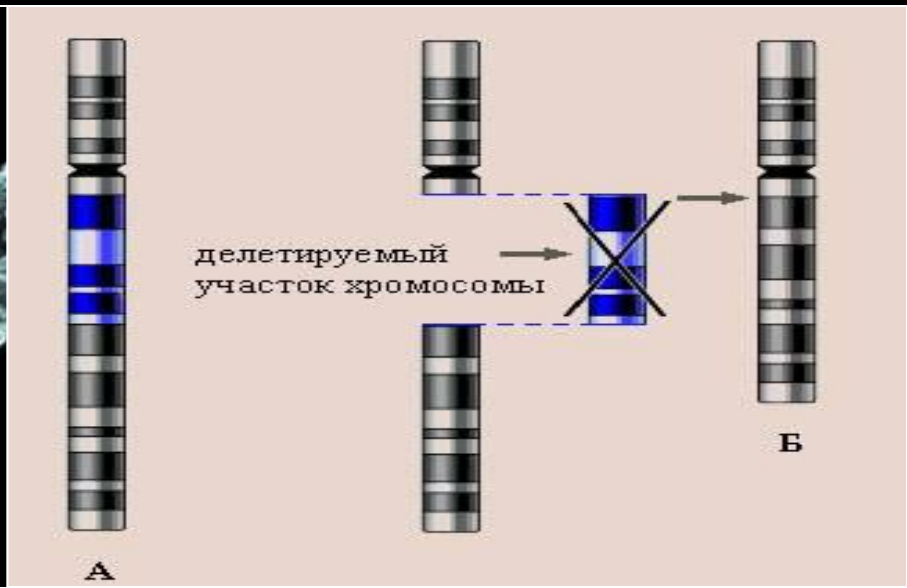
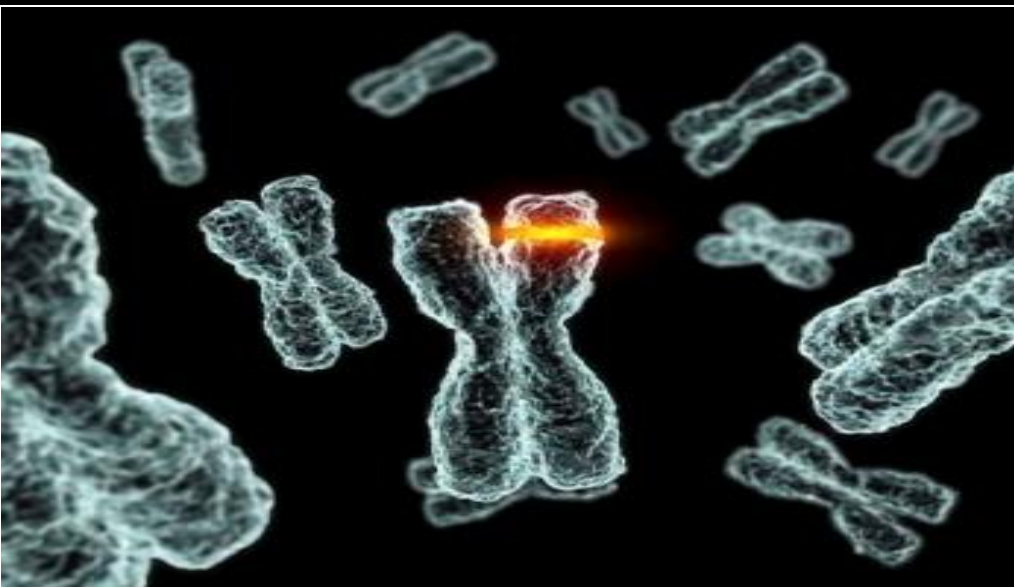
- відрив частини хромосоми (делеція),
- переміщенням однієї частини хромосоми на іншу (транслокація)
- поворот хромосоми на  $180^\circ$  (інверсія),
- утворення хромосоми тільки з одного плеча (короткого або довгого) — так званої ізохромосоми.



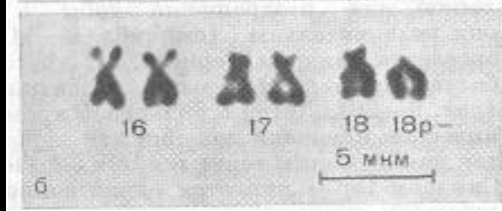
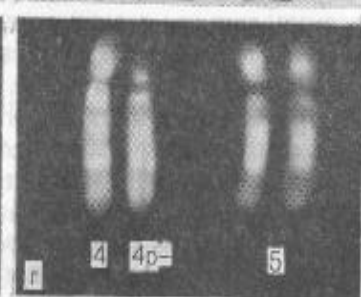
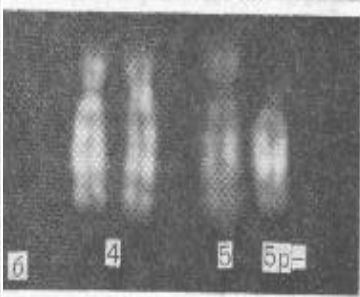
# Нехватки. Делеції.

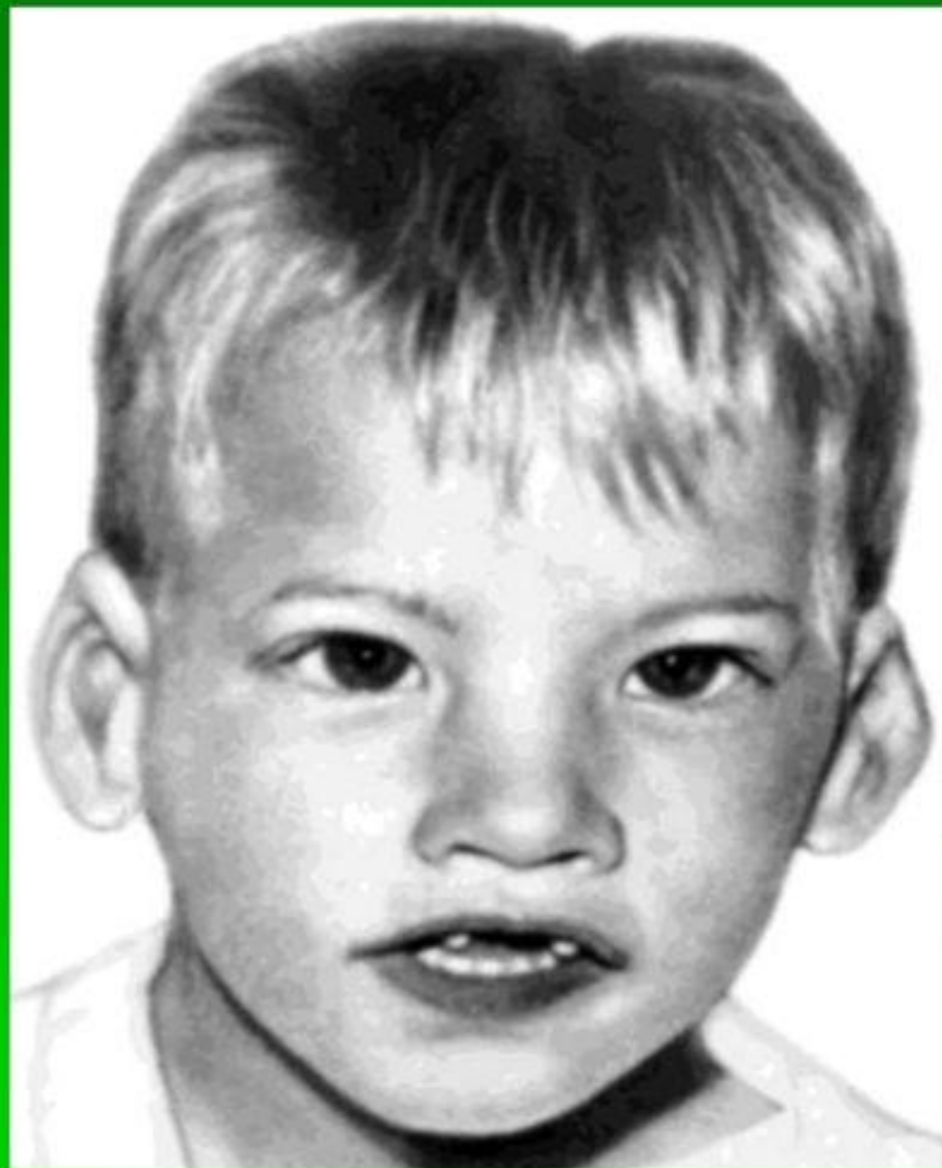
**Нехватки** – хромосома втрачає кінцеві фрагменти і втрачені ділянки видаляються за межі ядра в ході мейозу

**Делеції** – втрата частини хромосоми всередині. Це викликає зміну фенотипу, але якщо втрачені гени є життєво необхідними, то це призводить до смерті або патології.



# Приклади хворих дітей з делеціями в хромосомах



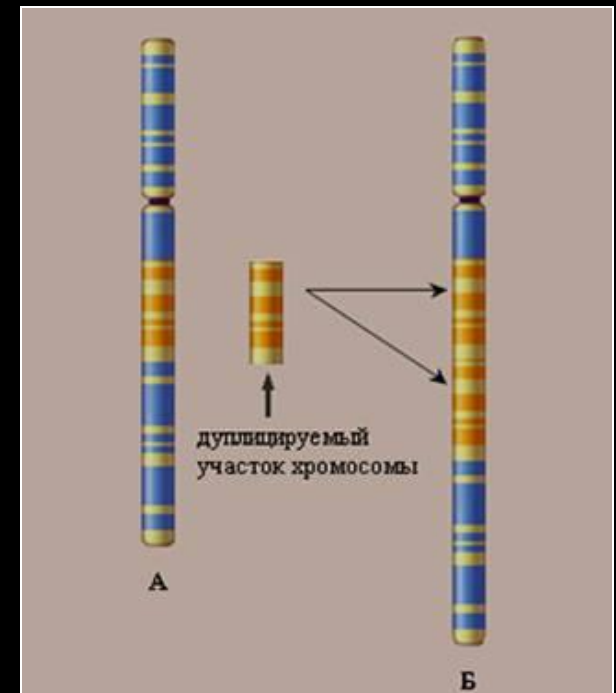


- **Синдром «кошачьего крика»** (вызван выпадением – делецией короткого плеча 5-ой хромосомы). Он характеризуется плачем, напоминающем мяуканье котёнка. Этот симптом проявляется сразу после рождения ребёнка и сохраняется в течение нескольких недель, а затем он исчезает. Для больных характерна низкая масса тела при рождении, микроцефалия, асимметрия лица или лунообразное лицо с широко поставленными глазами, антимонголоидный разрез глаз, косоглазие, широкая переносица. Уши низко посажены, аномальной формы, часто с узким наружным слуховым проходом. Новорождённые часто имеют порок сердца, умственно и физиологически заметно отстают. Часть больных доживает до взрослого возраста.

# Дуплікації

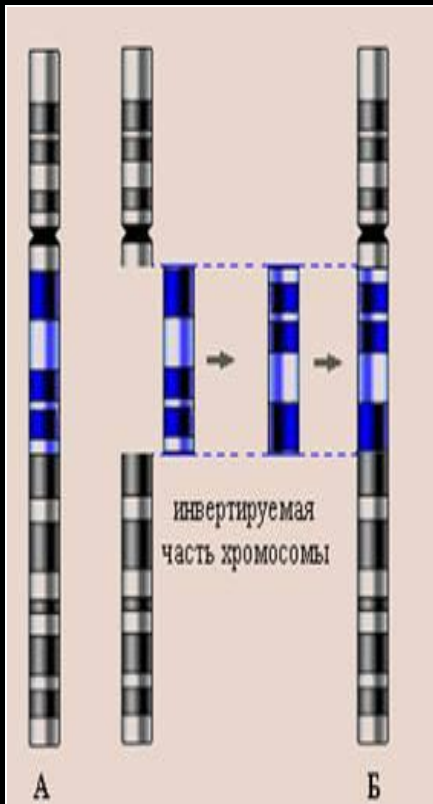
**Дуплікації – подвоєння якої-завгодно ділянки хромосоми, що впливає в основному на фенотип, бо гени лише додаються, а не втрачаються.**

**Мутації виникають тому, що змінюється РНК.**





# Інверсії



**Інверсії – зміна порядку розміщення генів в хромосомі. Вони виникають в результаті двох розривів хромосоми, при цьому фрагмент повертається на місце, але повернувшись на 180 градусів, кількість генів не змінюється, тому особливого впливу на організм такі мутації не мають.**

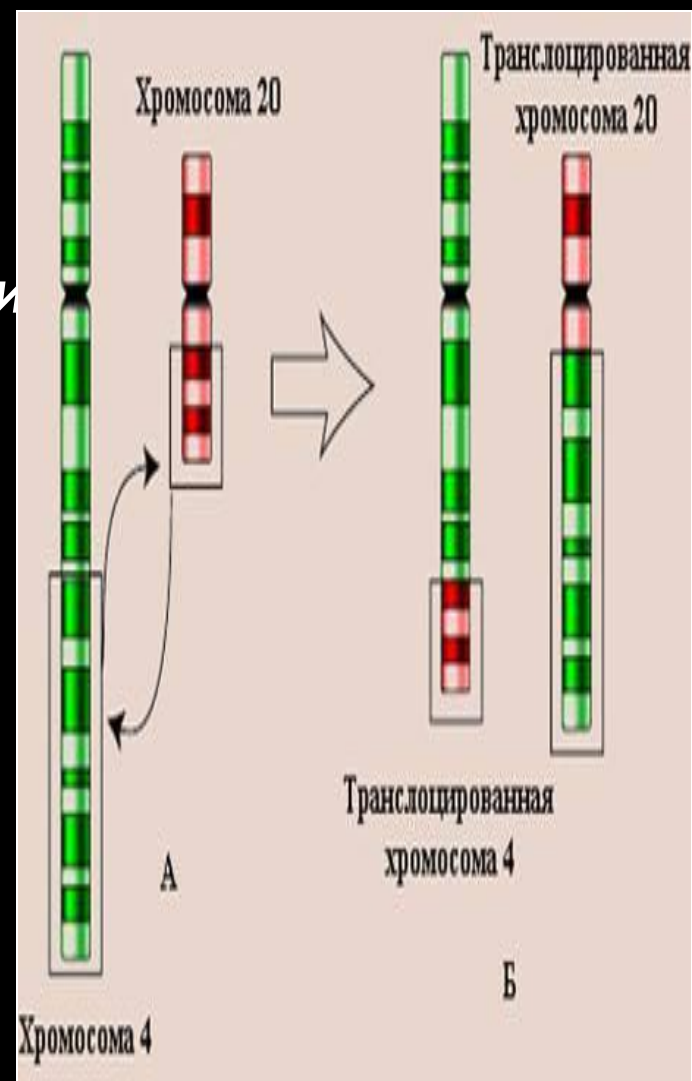
# Транслокації. транспозиції

Транслокації – мутації, що пов'язані з:

- обміном ділянками між негомологічними хромосомами;
- прикріплення ділянки однієї хромосоми до хромосоми негомологічної пари.

Транспозиції – це:

- вставка невеликого фрагменту хромосоми, що несе декілька генів в якусь іншу ділянку хромосоми;
- перенесення частини генів в інше місце.



Хромосомні хвороби, обумовлені зміною числа аутосом

**Синдром Дауна (трисомія 21).** Клінічну картину синдрому вперше в 1866 р. описав англійський лікар Л. Даун.

У 1959 р. французький учений І.Лежен виявив у каріотипі хворих зайву хромосому 21.

Каріотипи хворих – 47, XX, 21+ або 47, XY, 21+. Частота 1:1100, а в деяких регіонах – 1:700-1:800 новонароджених.

Ризик народження дітей з синдромом Дауна зростає з віком матері. На частоту їх народження не впливають статеві, расові, географічні і популяційні відмінності.

## Клінічні діагностичні ознаки:

- низький зріст;
  - різні ступені розумової відсталості;
  - черепно-лицеві аномалії: косий розріз очей, коротка шия, епікант, плоске обличчя, маленький короткий ніс, великий язик, маленькі деформовані вуха;
  - м'язова гіпотонія;
  - розхитаність суглобів;
  - поперечна складка на долонях;
  - клинодактилія мізинця.;
  - вроджені вади внутрішніх органів (серця).
- Знижений імунітет часто є причиною смерті цих дітей.

# СИНДРОМ ДАУНА



# СИНДРОМ ДАУНА- ТРИСОМІЯ 21



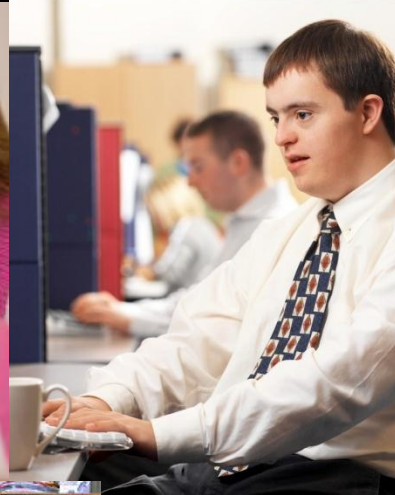


- Наследнику артистки, больному синдромом Дауна, удалось адаптироваться в обществе. Сергей Шестаков, рожденный в браке звезды кино с первым супругом, смог получить высшее образование. Мужчине уже почти 60 лет, он пишет картины и ведет личный дневник.





# Люди з синдромом Дауна (трисомія по 21-й хромосомі)



# Синдром Патау (трисомія-13).

Каріотип 47, XX, 13+ або 47, XY, 13+. Частота 1:5000 — 1:7000 новонароджених.

Клінічні діагностичні ознаки:

- щілини верхньої губи і піднебіння,
- зменшений об'єм черепа,
- перекошений, низький лоб,
- мікрофтальмія,
- анофтальмія (відсутність одного або обох очних яблук),
- деформовані вушні раковини, полідактилія;
- вроджені вади серця, інших внутрішніх органів.

Більшість дітей вмирає в перші тижні або місяці.

Вирішальним у діагностиці є цитогенетичне дослідж.

# Синдром Патау

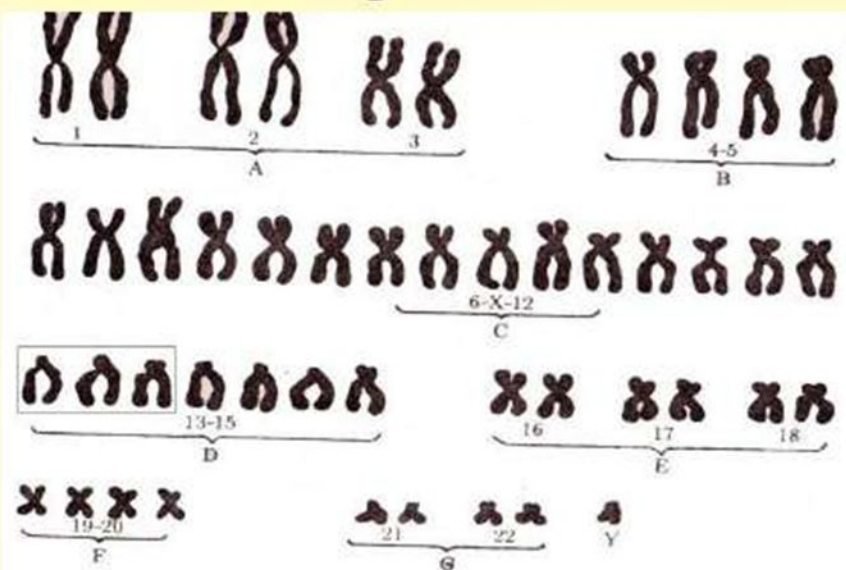


*a*

*b*

Рис. X.6. Синдром Патау (синдром трисомии хромосомы 13):

*a* — микроцефалия, короткая шея, узкие глазные щели, широкое основание носа, деформированные ушные раковины, расщелина губы и неба, полидактилия; *b* — своеобразное положение большого пальца и мизинца



# ХРОМОСОМНІ ХВОРОБИ, ОБУМОВЛЕНІ ЗМІНОЮ ЧИСЛА СТАТЕВИХ ХРОМОСОМ

## Синдром Шерешевського-Тернера

Каріотип 45, X0. У клітинах відсутні тільця статевого хроматину. Частота 1:2000-1:5000. Поряд із справжньою моносомією можуть зустрічатись делеції плеч, кільцеві хромосоми. Синдром описали російський клініцист

**М.А. Шерешевський (1925) і Г.Тернер (1938).**

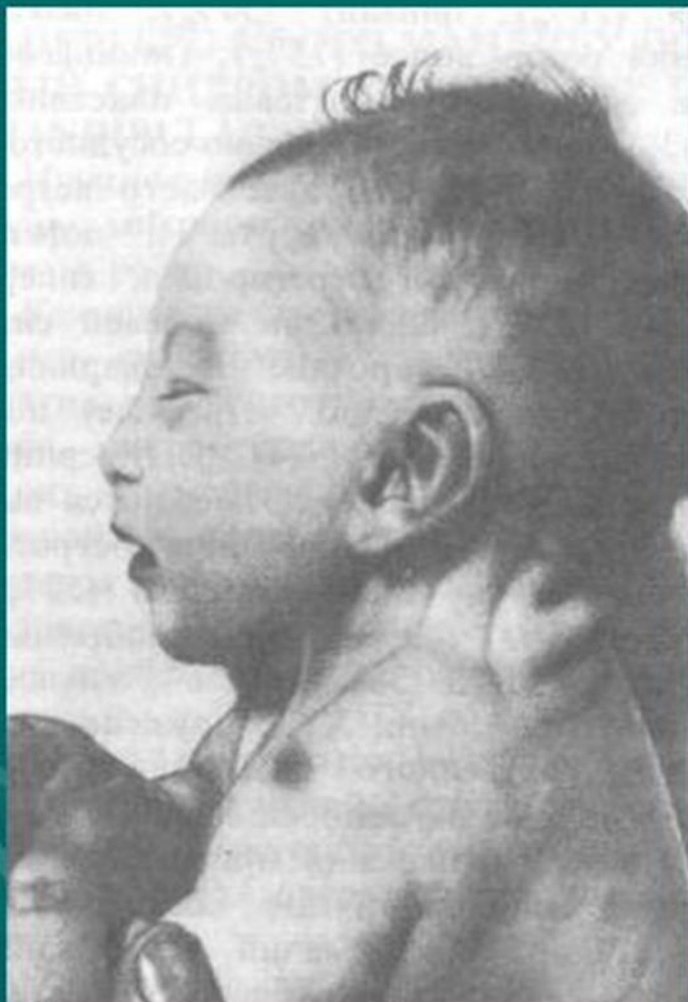
Клінічні діагностичні ознаки:

- синдром виявляється у жінок;
- низький зріст,
- коротка шия з надлишком шкіри і крилоподібними складками (шия сфінкса),
- низька межа росту волосся на потилиці,
- грудна клітка щитоподібної форми.

# Синдром ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА



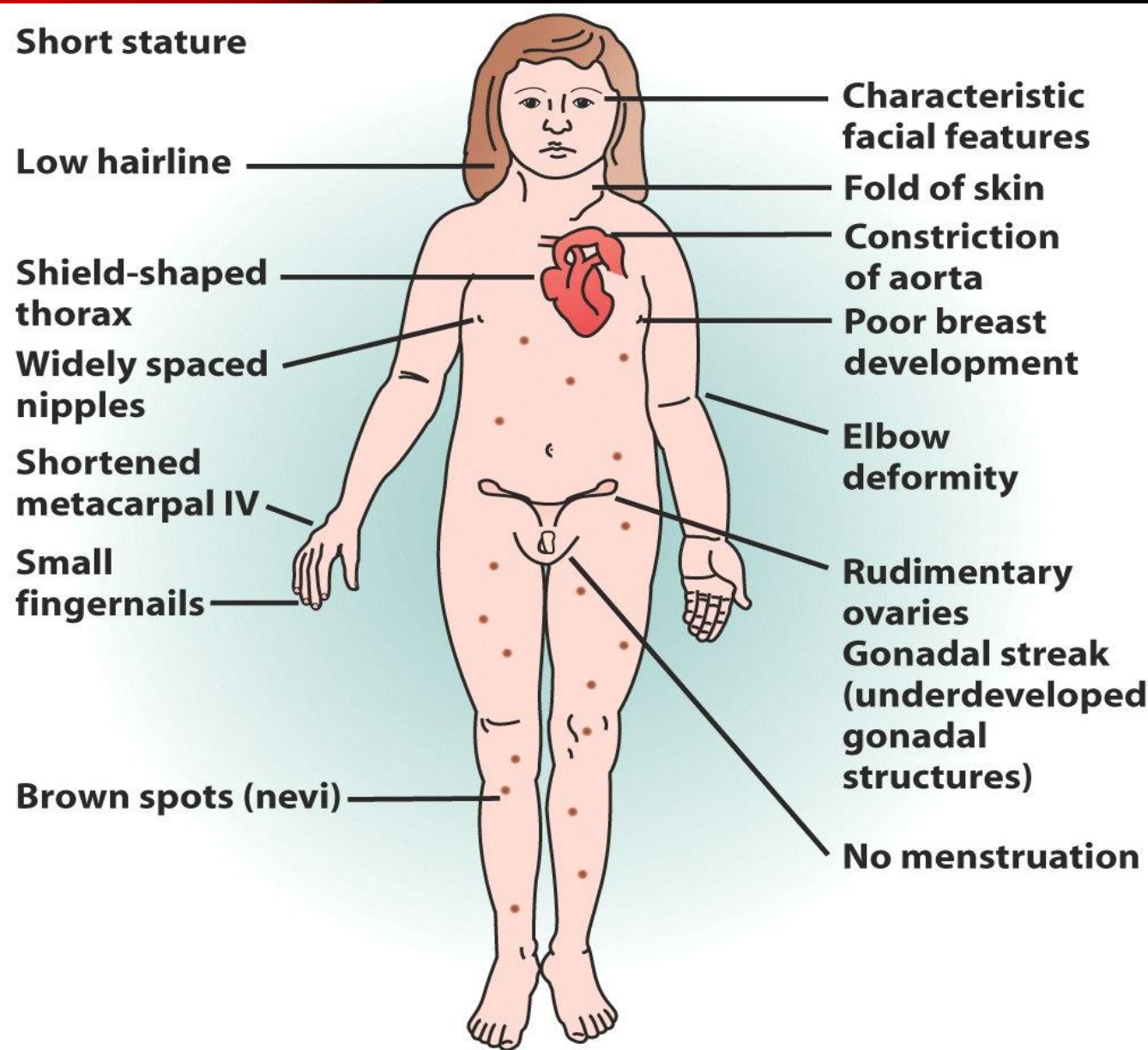
Крыловидная  
складка на шее



Лимфатический отёк  
стопы



# СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСЬКОГО-ТЕРНЕРА, 45, XO



# Синдром трисомії-Х.

Каріотип 47, ХХХ. Переважна більшість таких жінок мають нормальний фізичний та розумовий розвиток і виявляються випадково при обстеженні. Лише в деяких з них порушена репродуктивна функція. Більшість жінок мають нормальну плодючість, хоча зростає ризик мимовільних викиднів і хромосомних аберацій у нащадків. У клітинах – по два тільця статевого хроматину. При збільшенні числа Х-хромосом наростає ступінь відхилення від норми. У жінок з тетра- і пентасомією описані розумова відсталість, черепно-лицеві дизморфії, аномалії зубів, скелета і статевих органів. Однак жінки навіть з тетрасомією по Х- хромосомі мають нащадків.

# Синдром Клайнфельтера

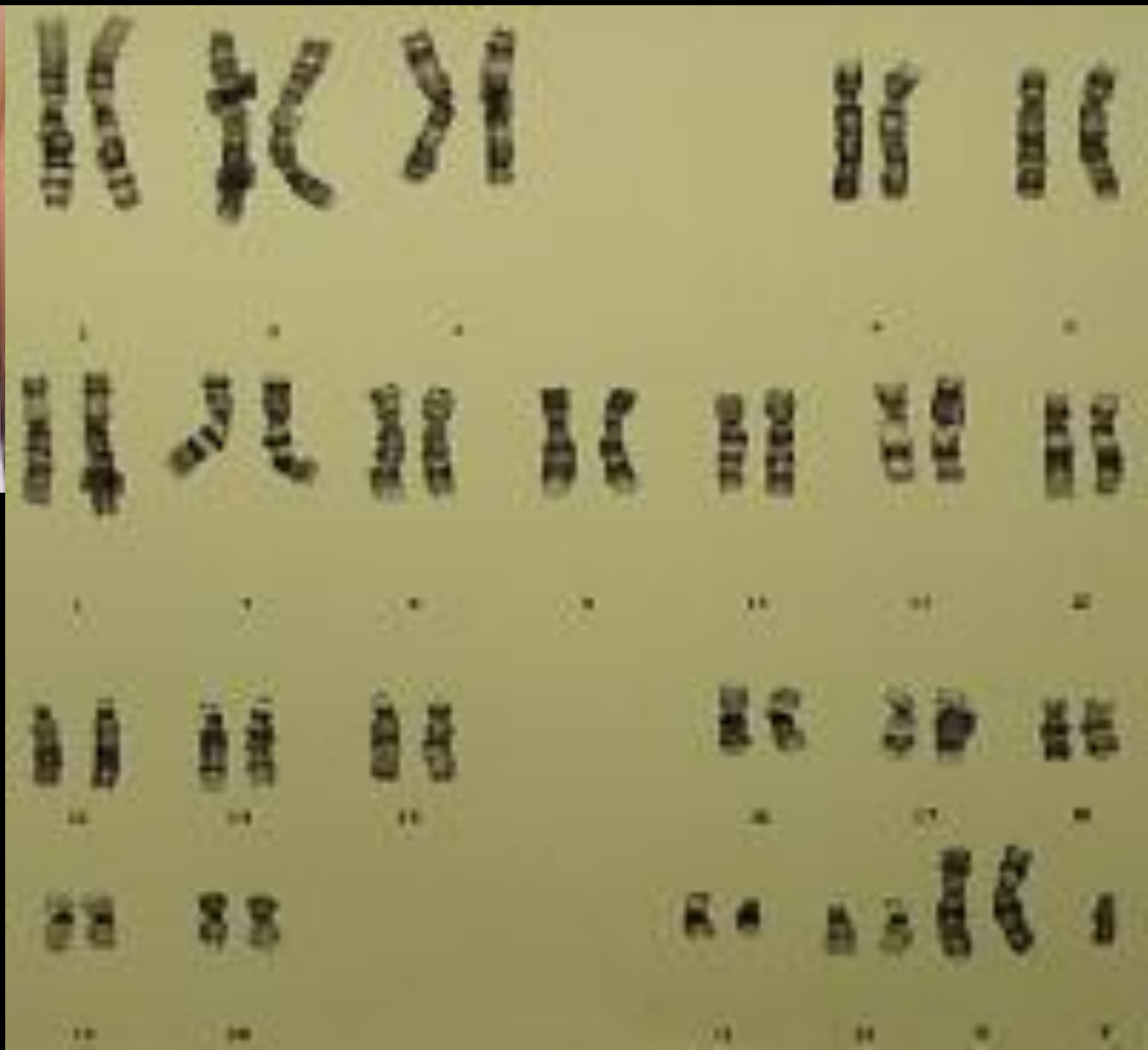
Каріотип 47, ХХУ. Частота 1:400. Синдром виявляється лише в осіб чоловічої статі переважно при статевому дозріванні.

Клінічні діагностичні ознаки:

- високий зріст,
- довгі кінцівки,
- евнухоїдизм,
- гінекомастія,
- відсутність сперматогенезу,
- недорозвинення статевих залоз.



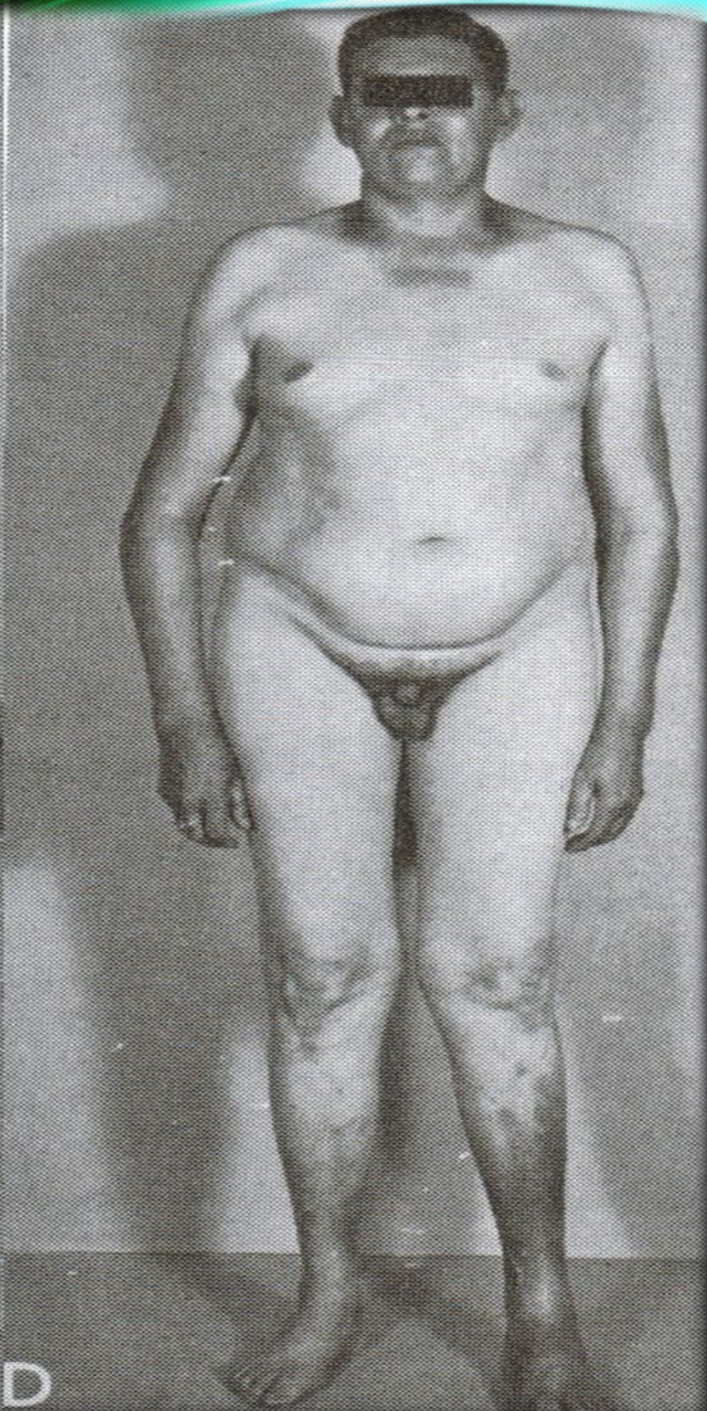
# СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА (БІЛЬШЕ ОДНІЄЇ X ЗА НАЯВНОСТІ Y)



Тільця статевого хроматину виявляються в 80 % випадків. Інколи хворі з синдромом Клайнфельтера мають 48 і 49 хромосом (48, ХХХУ; 49, ХХХХУ). Чим більше Х-хромосом у каріотипі, тим вища ймовірність розвитку розумової відсталості.

### **Синдром дисомії за У-хромосомою.**

Каріотип 47, ХУУ. Частота 1:1000. Синдром виявляється в осіб чоловічої статі. За своїм розумовим і фізичним розвитком такі чоловіки не відрізняються від нормальних осіб. Помітних відхилень у статевому і гормональному статусі не виявлено. Проте деякі клініцисти вказували на підвищений ступінь агресивності в окремих з них.



# ДІАГНОСТИКА СПАДКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

При діагностиці спадкових хвороб медиками приймається до уваги ряд загальних характерних особливостей.

Наприклад, наявність подібних випадків захворювання серед кровних родичів, а також наявність рідкісних специфічних симптомів і їх поєднання. Якщо при звичайному обстеженні не був поставлений точний діагноз, а підозра на спадкове захворювання залишилося, то в цілях діагностики використовуються спеціальні генетичні методи.

# Традиційна діагностика

Вона будується на проведенні біохімічних аналізів та вивченні симптомів. При цьому виявлення безсимптомних збудників захворювання перетворюється на трудомістку, нерідко нездійсненне завдання. Звичайними традиційними цитогенетичними методами в геномі людини виявляються тільки деякі найбільш помітні хромосомні перебудови. Менш явні з них так і лишаються не виявленими.

## Біохімічна діагностика

Біохімічні показники крові (білковий первинний продукт гена, накопичення всередині клітини патологічних метаболітів) відображають більш повно сутність хвороби, ніж клінічні симптоми. Спрямовані на виявлення біохімічного фенотипу організму. Вони надзвичайно різноманітні, а значення їх в діагностиці спадкових захворювань постійно зростає.

Об'єктом біохімічної діагностики може виступати сеча, плазма, піт, сироватка крові, культури клітин або формені елементи крові. При проведенні досліджень можуть використовуватися найпростіші реакції.



## Молекулярно-генетична діагностика

Це різноманітна група методів, призначених для виявлення патологій у структурі окремої ділянки ДНК аж до повної розшифровки послідовності основ. Джерелом геномної ДНК виступають ядерні клітини. ДНК, виділена з клітин, несе в собі весь геном організму. На практиці частіше використовується периферична кров (лейкоцити), амніотические клітини, хоріон і культури фібробластів.

Для одного аналізу потрібно мати всього кілька мікрограмів ДНК. Потрібно мінімальна кількість біологічного матеріалу. Досить 1 мл крові, 20-40 мг хоріона, 5-10 мг культури клітин. Для проведення деяких методів вистачає навіть 1 краплі крові, зіскрібка з епітелію щоки, або однієї волосяної цибулини.



## Внутрішньоутробна діагностика захворювань плода

Є кілька методів обстеження плода. Самий застосовуваний з них - біопсія хоріона і плаценти. Проводиться в період з 8-ї по 16-у тиждень вагітності. Процедура забору матеріалу здійснюється під контролем УЗД. Будь-яких порушень у розвитку плаценти, зростанні плоду, розвитку вроджених вад після процедури не спостерігається. Зразки хоріона підлягають лабораторній діагностиці дуже багатьох спадкових хвороб.





- **Амніоцентез** (прокол плодового міхура) для отримання навколоплідної рідини з клітинами амніону і плоду також застосовується для пренатальної діагностики спадкових захворювань. Процедура здійснюється не раніше 15-го тижня вагітності, а ризик ускладнень менший, ніж при хоріонбіопсії. З біохімічних показників значущим є концентрація АФП. Її рівень істотно підвищується, якщо є аномалії нервової трубки і дефекти передньої черевної стінки.
- **Кордоцентез** (взяття крові прямо з пуповини) проводиться під контролем УЗД на терміні 18-22 тижні вагітності. Використовується для діагностики гематологічних спадкових хвороб, хромосомних хвороб, іммунодефіцитів, внутрішньоутробних інфекцій та гематологічного статусу при резусної сенсibiliзації.

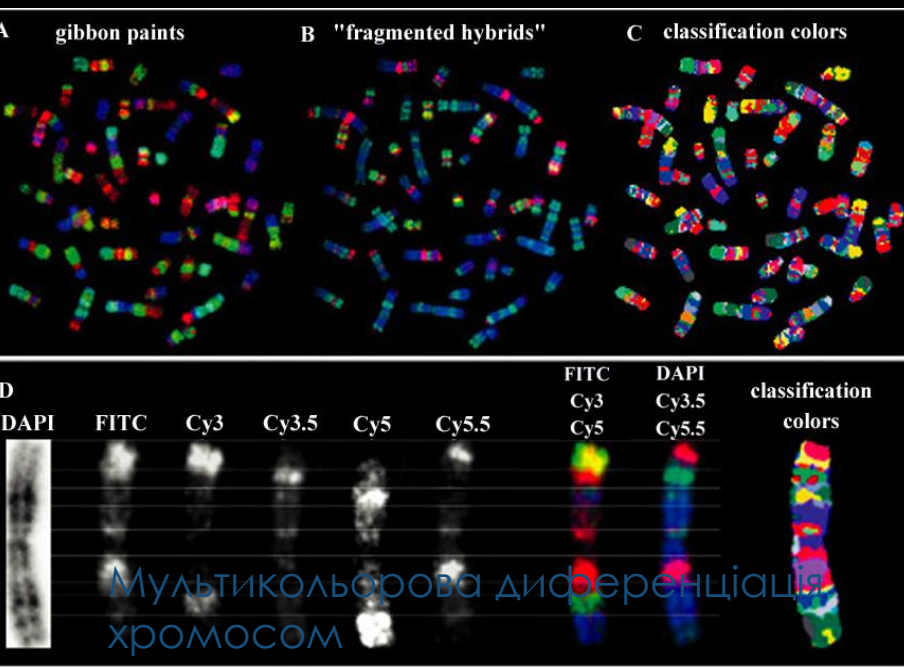
# ЦИТОГЕНЕТИЧНИЙ МЕТОД

- Заснований на мікроскопічному вивченні хромосом. Метод дозволяє:
  - вивчати стандартний каріотип людини;
  - виявити спадкові хвороби, викликані геномними і хромосомними мутаціями.

Розроблено спеціальні методи, що дозволяють фарбувати ділянки хромосом в залежності від їх будови. Це дозволяє розрізнити навіть дуже схожі на вигляд хромосоми.

У цитогенетичних дослідженнях звичайно використовують лімфоцити крові, які культивують на штучних поживних середовищах.

Дослідження хромосом проводять на стадії метафази.



Щоб швидко визначити зміни числа статевих хромосом застосовують експрес-метод визначення статевого хроматину. Статевий хроматин або тілеце Барра є однією з двох X-хромосом. Воно виявляється у вигляді згустку трикутної або овальної форми близько внутрішньої мембрани ядерної оболонки. У нормі статевої хроматин виявляється тільки у жінок. При збільшенні числа X-хромосом збільшується і кількість тілець Барра. При зменшенні числа X-хромосом тілеце Барра відсутнє.

# ПОКАЗИ ДО ПРОВЕДЕННЯ ПРЕКОНЦЕПЦІЙНОЇ ТА ПРЕНАТАЛЬНОЇ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧНОЇ КОНСУЛЬТАЦІЇ:



- Зрілий вік матері (35 та більше років під час пологів).
- Занепокоєння щодо можливого репродуктивного ризику у будь-якому віці.
- Позитивний результат маркерного скринінг-тесту сироватки крові вагітної (множинний маркерний скринінг).
- Кровна спорідненість чи інцест.
- Численні викидні (три та більше), аборти та/чи мертвонародження.
- Анамнез чи народження попередньої дитини з хромосомною аномалією (наприклад, синдром Дауна, Трисомія 18, Трисомія 13, синдром ламкої X-хромосоми).
- Вроджене порушення метаболізму (підозра на вроджене порушення метаболізму) в одного з батьків чи попередньої дитини (наприклад, фенілкетонурія, хвороба кленового сиропу, галактоземія, синдром Гурлера, лактацидоз, хвороба Тея-Сакса).

- Попередня дитина з хворобою невизначеного анамнезу (наприклад, розумова відсталість, мертвонародження, неонатальна смерть).
- Вплив тератогенів під час вагітності (наприклад, алкоголь, парвовірус, краснуха, певні антиконвульсанти, акутан).
- Ураження матері певними хворобами, що впливають чи можуть вплинути на розвиток плода та/або результат вагітності (такі як діабет, алкоголізм, хвороба сполучної тканини, фенілкетонурія).
- Один з батьків є носієм, має родинну передісторію чи входить до етнічної або расової групи ризику хвороби, що може бути діагностовано завдяки пренатальному тестуванню
- Попередня дитина зі значною структурною аномалією (наприклад, вада невральної трубки, вроджена вада серця, розщілина губи і піднебіння).

# ОСНОВНІ МЕТОДИ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ

- **Визначення альфа-фетопротеїну**
- **Ультразвукове дослідження ПЛОДУ**
- **Біопсія хоріону та плаценти**
- **Амніоцентез**
- **Кордоцентез**
- **Фетоскопія**

