


Наследственные и врожденные формы патологии

**Кафедра специальной психологии КГПУ
к.м.н., доц. Бардецкая Я.В.**

Патогенез наследственных болезней

В результате мутаций образуется аномальный ген с измененным кодом.

!! Реализация действия аномального гена — завершающее звено патогенеза наследственных болезней.

!  Различают три основных пути реализации действия аномального гена, образовавшегося вследствие мутаций.

Реализация действия аномального гена

Первый путь: аномальный ген, утративший код синтеза структурного или функционально важного белка

- ▶ прекращение синтеза информационной РНК
- ▶ прекращение синтеза белка
- ▶ нарушение жизнедеятельности

наследственная болезнь.

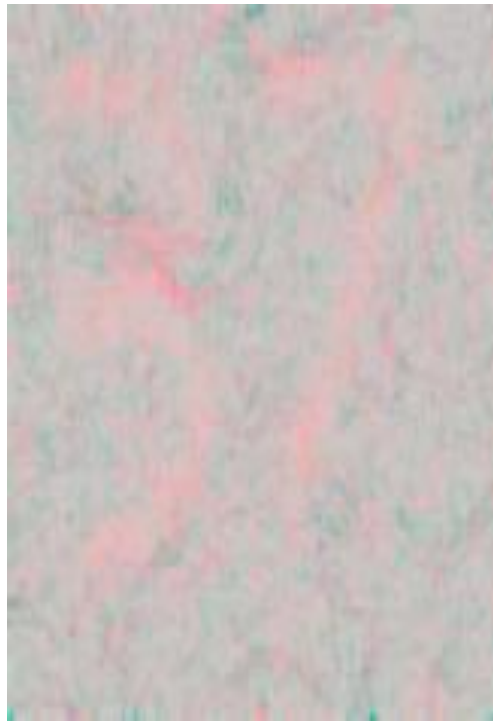
Болезни, возникающие по первому патогенетическому варианту

- **гипоальбуминемия** — ↓ количества альбуминов в крови, что предрасполагает к пастозности, наследуется как аутосомно-рецессивный признак;
- **гипофибриногенемия** — ↓ количества фибриногена в крови, что ведет к нарушению свертывания крови и кровоточивости, наследуется по аутосомно-рецессивному типу;
- **а-, гипогаммаглобулинемия** — ↓ количества γ -глобулинов, снижение резистентности к бактериальным инфекциям, наследование рецессивное, сцепленное с X-хромосомой и др.

- **Дальтонизм (цветовая слепота) – неспособность различать красный и зелёный цвет, красный и синий или синий и зелёный. Сцепленное с X-хромосомой.**
- Мутация в генах, кодирующих фоторецепторы, вызывают нарушение восприятия цвета.
- **В настоящее время дальтонизм неизлечим.**
- **Однако разработана технология лечения дальтонизма за счет внедрения в клетки сетчатки недостающих генов с помощью методов генной инженерии с использованием в качестве вектора вирусных частиц.**
- В 2009г. в Nature появилась публикация об успешном испытании этой технологии на обезьянах, многие из которых от природы плохо



Многие люди с нарушением цветовосприятия не увидят на этом изображении число **83**



Люди с протанопией не увидят числа **37**



Люди с дейтеранопией не увидят числа **49**, причем цифру **9** могут не увидеть даже люди с нормальным зрением



Люди с тританопией не увидят числа **56**

- Гемофилия появляется из-за изменения одного гена в хромосоме X. Различают три типа гемофилии (А, В, С).
- Гемофилия А (рецессивная мутация в X-хромосоме) вызвана генетическим дефектом, отсутствием в крови необходимого белка — так называемого фактора VIII (антигемофильного глобулина). Такая гемофилия считается классической, она встречается наиболее часто, у 80-85 % больных гемофилией. Тяжёлые кровотечения при травмах и операциях наблюдаются при уровне VIII фактора — 5-20 %.
- Гемофилия В вызвана дефектным фактором крови IX (рецессивная мутация в X-хромосоме). Нарушено образование вторичной коагуляционной пробки.
- Гемофилия С вызвана дефектным фактором крови XI (аутосомная рецессивная мутация), известна в основном у евреев-ашкеназов. В настоящее время гемофилия С исключена из классификации, т.к. ее клинические проявления значительно отличаются от

- **Гемофилия - связанное с нарушением коагуляции (процессом свёртывания крови).**
- **При этом заболевании возникают кровоизлияния в суставы, мышцы и внутренние органы, как спонтанные, так и в результате травмы или хирургического вмешательства.**
- **При гемофилии резко возрастает опасность гибели пациента от кровоизлияния в мозг и другие жизненно важные органы, даже при незначительной травме.**
- **Больные с тяжёлой формой гемофилии подвергаются инвалидизации вследствие частых кровоизлияний в суставы (гемартрозы) и мышечные ткани (гематомы).**
- **Гемофилия относится к геморрагическим диатезам, обусловленным нарушением плазменного звена гемостаза (коагулопатия).**

болезнь на сегодняшний день неизлечима

Обычно болезнью страдают мужчины (наследование, сцепленное с полом), женщины же выступают как носительницы гемофилии, которые сами ей обычно не болеют, но могут родить больных сыновей или дочерей-носительниц.

Реализация действия аномального гена

Второй путь: аномальный ген,
утративший код нормальной программы
синтеза фермента ► прекращение
синтеза информационной РНК ►
прекращение синтеза фермента ►
нарушение жизнедеятельности ►
наследственная болезнь.

Болезни, возникающие по второму патогенетическому пути

- Фенилкетонурия – наиболее частая форма возникает в результате мутации структурного гена, кодирующего биосинтез *фенилаланингидроксилазы*. Фермент отсутствует в печени, что блокирует превращение фенилаланина в тирозин. Концентрация фенилаланина в крови после рождения резко повышается. *Высокая концентрация фенилаланина обуславливает токсическое поражение мозга, поскольку ингибируется транспорт аминокислот в нейроны* ► ► *развивается идиотия.*

- Проявляется в виде нарушения умственного развития, дефектом нервной системы у новорожденных.
- Это заболевание успешно лечится специально подобранной диетой с низким содержанием фенилаланина.
- Открытие фенилкетонурии связывают с именем норвежского врача Ивара Асбьёрна Фёлинга, описавшего в 1934 году гиперфенилаланинемию, ассоциированную с задержкой умственного развития.





- **Альбинизм. Причина → недостаток фермента тирозиназы в меланоцитах — клетках, синтезирующих пигмент меланин. При отсутствии меланина кожа приобретает молочно-белый цвет с белесым оволосением, наблюдается светобоязнь, снижение остроты зрения.**
- **Альбинизм - нарушение аминокислотного метаболизма.** Врождённое отсутствие пигмента кожи, волос, радужной и пигментной оболочек глаза.
- Они имеют повышенную чувствительность к солнечному свету, который вызывает у них воспалительные заболевания кожи.

ЛЕЧЕНИЕ БЕЗУСПЕШНО!

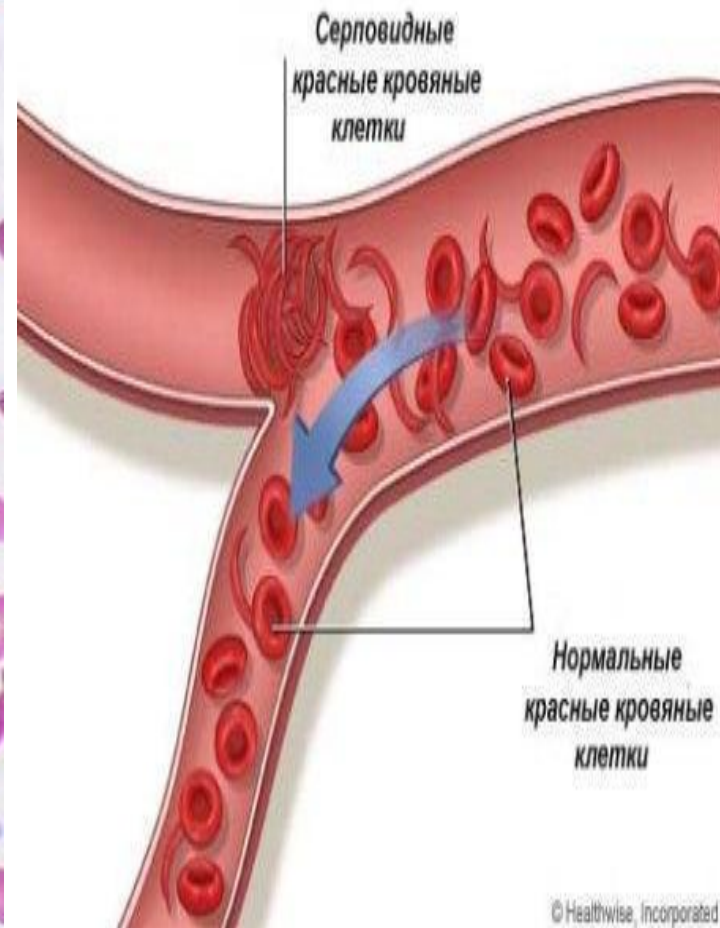
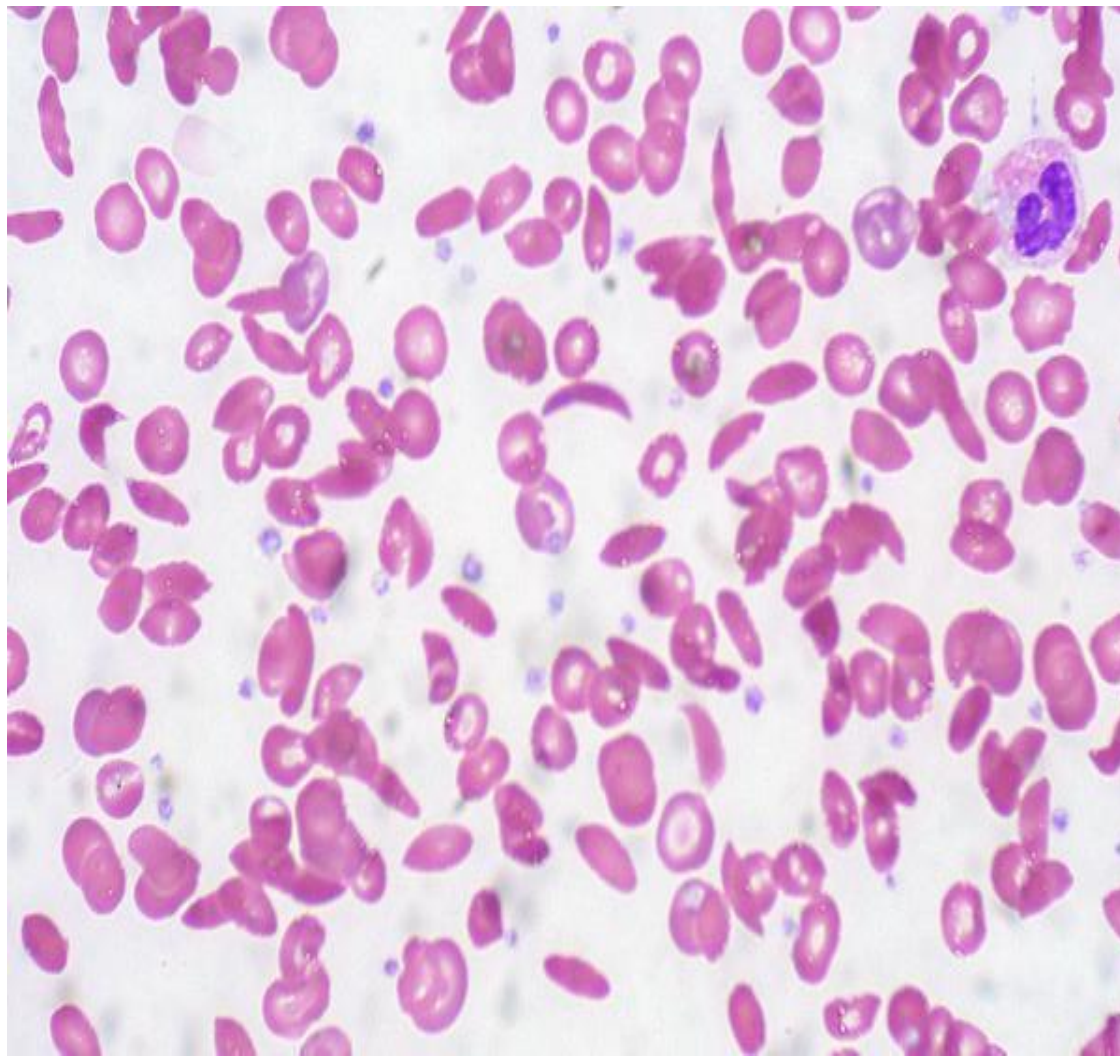


Реализация действия аномального гена

- *Третий путь* ⇒ аномальный ген с патологическим кодом ► синтез патологической информационной РНК ► синтез патологического белка ► нарушение жизнедеятельности ► *наследственная болезнь.*

- **Серповидно-клеточная анемия**  синтез патологического S-гемоглобина, отличающегося от нормального Hb тем, что в 6-м положении β -полипептидной цепи Hb вместо глутаминовой кислоты находится валин 
- молекулы S-гемоглобина становятся электронейтральными и легко образуют комплексы, особенно при нехватке кислорода;
- эти комплексы (тактоиды) деформируют эритроциты, которые вследствие этого приобретают серповидную форму и легко подвергаются гемолизу.

Нормальные и деформированные эритроциты в крови человека

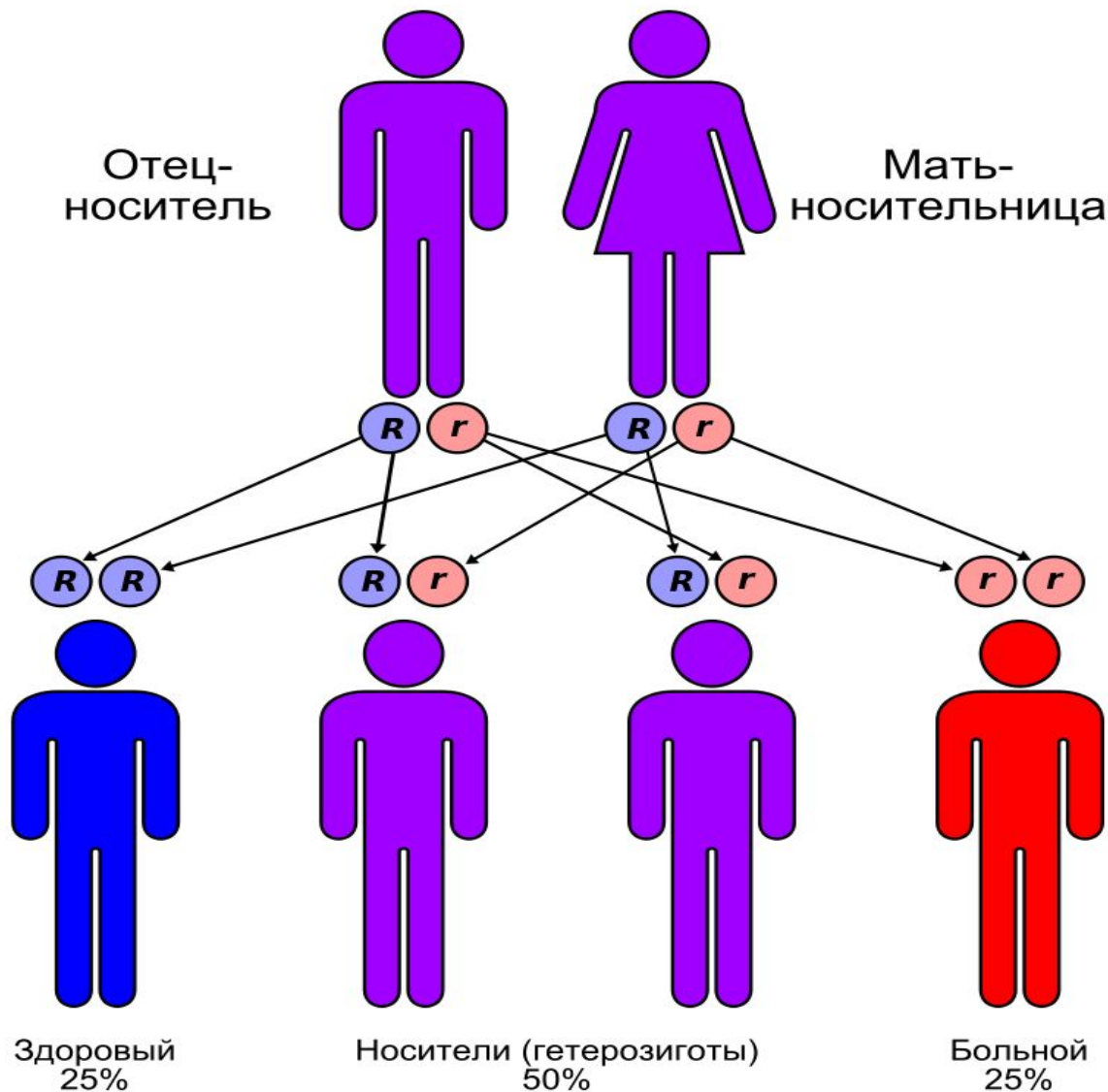


Муковисцидоз

- Кистозный фиброз является одним из самых распространенных моногенных заболеваний в Европе (1 на 2500 новорожденных). Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.
- Муковисцидоз - это системное наследственное заболевание, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза и характеризующееся поражением желез внешней секреции, тяжёлыми нарушениями функций органов дыхания и желудочно-кишечного тракта.

- **Патологический ген локализуется в середине длинного плеча 7-й хромосомы.**
- **Если оба родителя гетерозиготны, то риск рождения больного муковисцидозом ребенка составляет 25 %. По данным исследований частота гетерозиготного носительства патологического гена равна 2—5 %.**
- **Следствием мутации гена является нарушение структуры и функции белка, получившего название муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (МВТП).**
- **Следствием этого является сгущение секретов желез внешней секреции, затруднение эвакуации секрета и изменение его физико-химических свойств, что, в свою очередь, и обуславливает клиническую картину заболевания.**

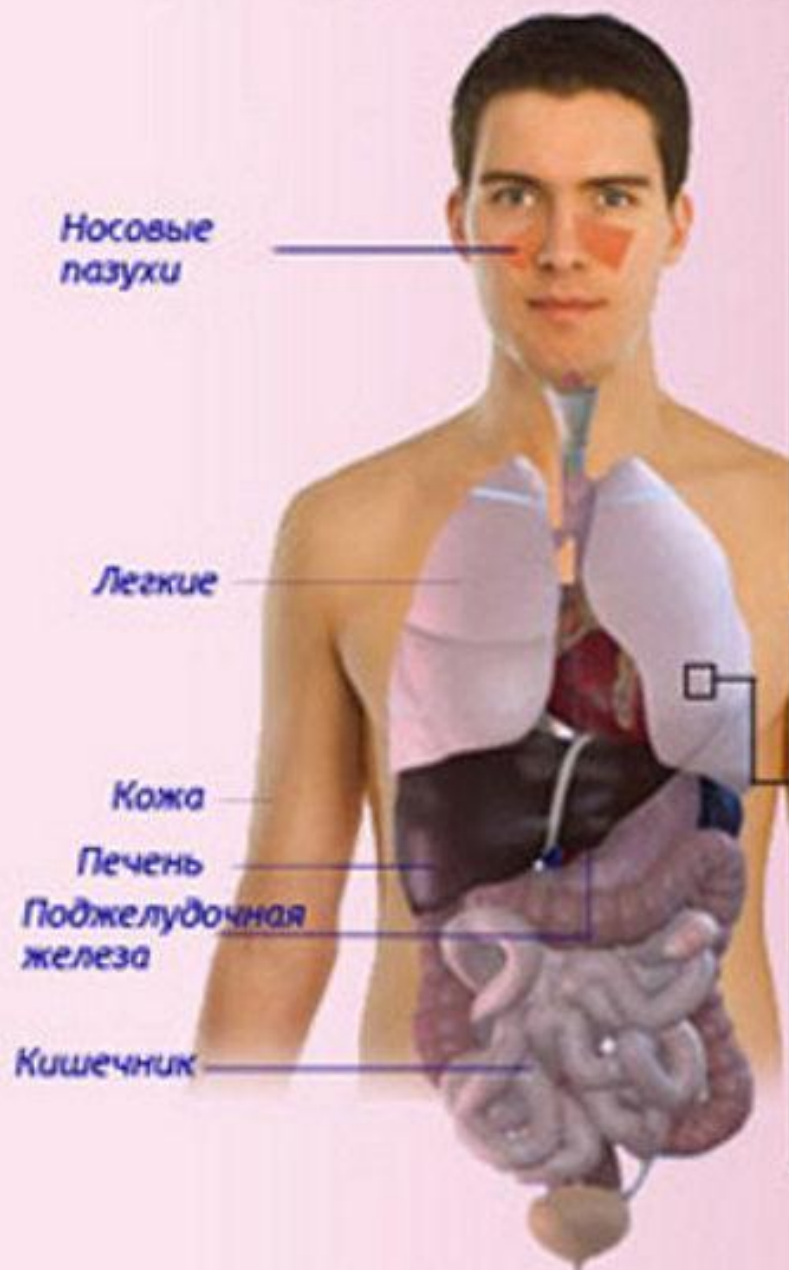
Муковисцидоз имеет аутосомно-рецессивный тип наследования



- I. Изменения в поджелудочной железе, органах дыхания, желудочно-кишечном тракте регистрируются уже во внутриутробном периоде и с возрастом пациента неуклонно нарастают.
- II. Выделение вязкого секрета экзокринными железами приводит к затруднению оттока и застою с последующим расширением выводных протоков желез, атрофией железистой ткани и развитием прогрессирующего фиброза.
- III. Активность ферментов кишечника и поджелудочной железы значительно снижена.
- IV. Наряду с формированием склероза в органах имеет место нарушение функций фибробластов. Установлено, что фибробласты больных муковисцидозом продуцируют цилиарный фактор, или М-фактор, который обладает антицилиарной активностью — он нарушает работу ресничек эпителия.

- Прогноз при муковисцидозе до настоящего времени остается серьёзным.
- Летальность составляет 50—60 %, среди детей раннего возраста — выше.
- Поздняя диагностика заболевания и неадекватная терапия значительно ухудшают прогноз.
- В настоящее время возможна диагностика данного заболевания на ранних сроках беременности, поэтому большое значение приобретает медико-генетическое консультирование семей, в которых есть больные муковисцидозом.

Муковисцидоз





Cystic fibrosis is a hereditary disorder characterized by lung congestion and infection



A Organs affected by cystic fibrosis

Sinuses: sinusitis (infection)

Lungs: thick, sticky mucus buildup, bacterial infection, and widened airways

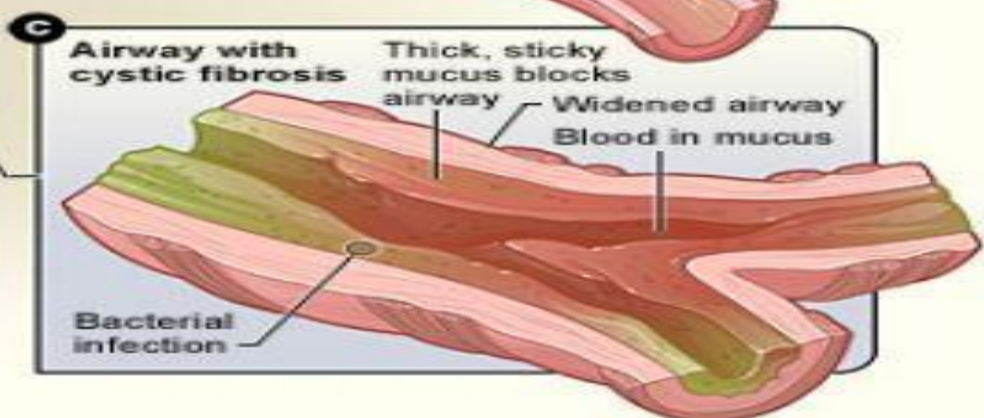
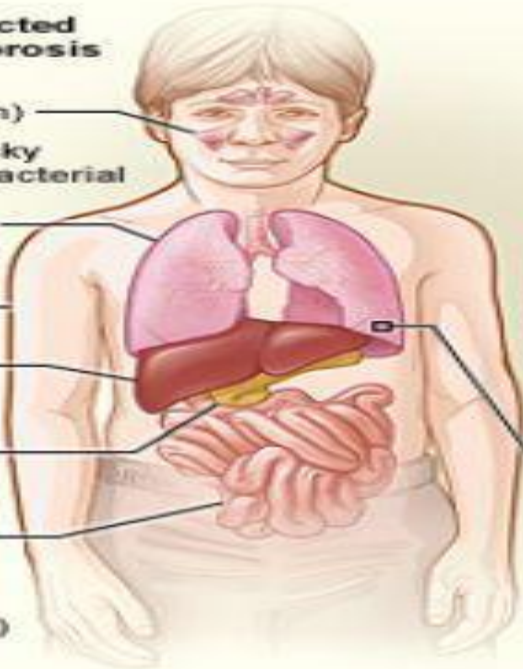
Skin: sweat glands produce salty sweat.

Liver: blocked biliary ducts

Pancreas: blocked pancreatic ducts

Intestines: cannot fully absorb nutrients

Reproductive organs: (male and female) complications





Симптом барабанных палочек и часовых стекол при муковисцидозе.

Хромосомные болезни

- Являются особым видом наследственной патологии, связанной с повреждением их структуры (хромосомными мутациями) или нарушением их количества (геномные мутации).
- *!!! Структурные аномалии хромосом встречаются реже и обычно приводят к более тяжелым (большинство смертельны), по сравнению с количественными изменениями хромосом, последствиям.*
- Мутации в гамет приводят к развитию **ПОЛНЫХ форм** хромосомных болезней, когда изменения кариотипа выявляются во всех клетках организма.
- Мутации в соматических клетках на ранних этапах эмбриогенеза приводят к развитию **МОЗАИЦИЗМА**: часть клеток организма имеет нормальный кариотип, а другая часть — аномальный.

Особенности течения и проявления хромосомных болезней

- **Общим для всех форм хромосомных болезней является множественность поражения:** черепно-лицевые дисморфии, врожденные пороки развития внутренних органов, замедление роста и развития, задержка психического развития. При хромосомных болезнях наблюдается от 30 до 80 различных отклонений от нормы, касающихся физического и психического развития.
-
- Клиническое сопоставление полных и мозаичных форм показывает, что **мозаичные формы протекают легче**, что объясняется присутствием нормальных клеток, частично компенсирующих генный дисбаланс абберантных форм.
-
- **Аутосомные болезни протекают тяжелее**, чем аномалии по половым хромосомам. Это связано с различной генотипической активностью хромосом: Y-хромосома несет мало генов, а одна из X-хромосом у женщин находится в неактивном состоянии.

•

Проявления одних и тех же форм хромосомных болезней сильно варьируют: от летального эффекта до незначительных отклонений.

- Синдром Да́уна (трисомия по 21 хромосоме) — одна из форм геномной патологии, при которой чаще всего кариотип представлен 47 хромосомами вместо нормальных 46, поскольку хромосомы 21-й пары, вместо нормальных двух, представлены тремя копиями.
- Существует ещё две формы данного синдрома: транслокация хромосомы 21 на другие хромосомы (чаще на 15, реже на 14, ещё реже на 22 и Y-хромосому) — 4 % случаев, и мозаичный вариант синдрома — 5 %.
- Синдром получил название в честь английского врача Джона Дауна (John Down), впервые описавшего его в 1866 году.
- Связь между происхождением врождённого синдрома и изменением количества хромосом была выявлена только в 1959 году французским генетиком Жеромом

Болезнь Дауна

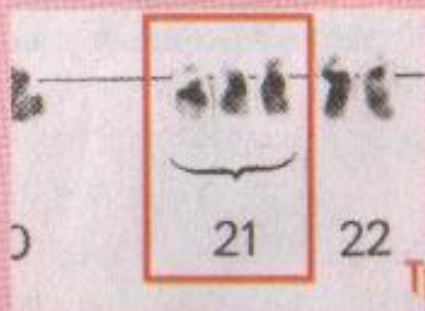
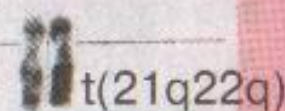
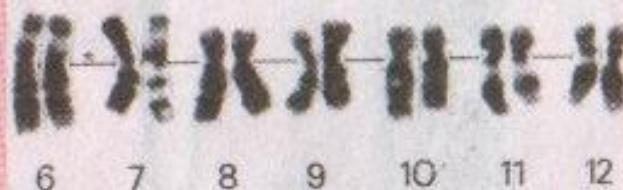
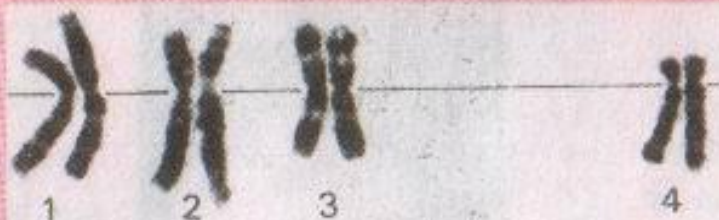


Больная 14 лет

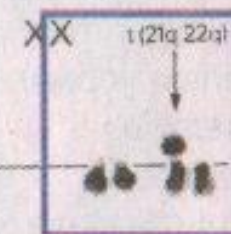
Болезнь Дауна — хромосомная форма патологии; встречается с частотой 1:700—1:800



Больной 9 лет



Трисомный вариант (~95% всех больных)



Транслокационный вариант (~4%)

Мозаичный вариант (~1%) = нормальное количество клеток/трисомные клетки (чем меньше это соотношение, тем более выражен синдром Дауна)

Основные проявления синдрома Дауна



Короткие пальцы, искривленный мизинец при болезни Дауна

Отставание в физическом развитии, низкий рост

Отставание в психическом развитии, слабоумие

«Диагноз на лице»:

- небольшая голова со скошенным затылком
- косые глазные щели
- эпикант
- маленькие деформированные уши
- полуоткрытый рот с выступающей нижней челюстью



Поперечная «обезьянья») складка

Склонность к инфекционным и опухолевым заболеваниям

Разнообразные пороки развития

- пороки сердца (часто!)
- дефекты желудочно-кишечного тракта
- пороки развития почек и мочевых путей

Возраст роженицы (лет):

до 20
25—29
35—39
40—44
45 и >



NB! Примерно 20% случаев синдрома Дауна связано со старением сперматозоидов отца больного

Риск синдрома Дауна у ребенка:

1/2325
1/1204
1/285
1/100
1/45

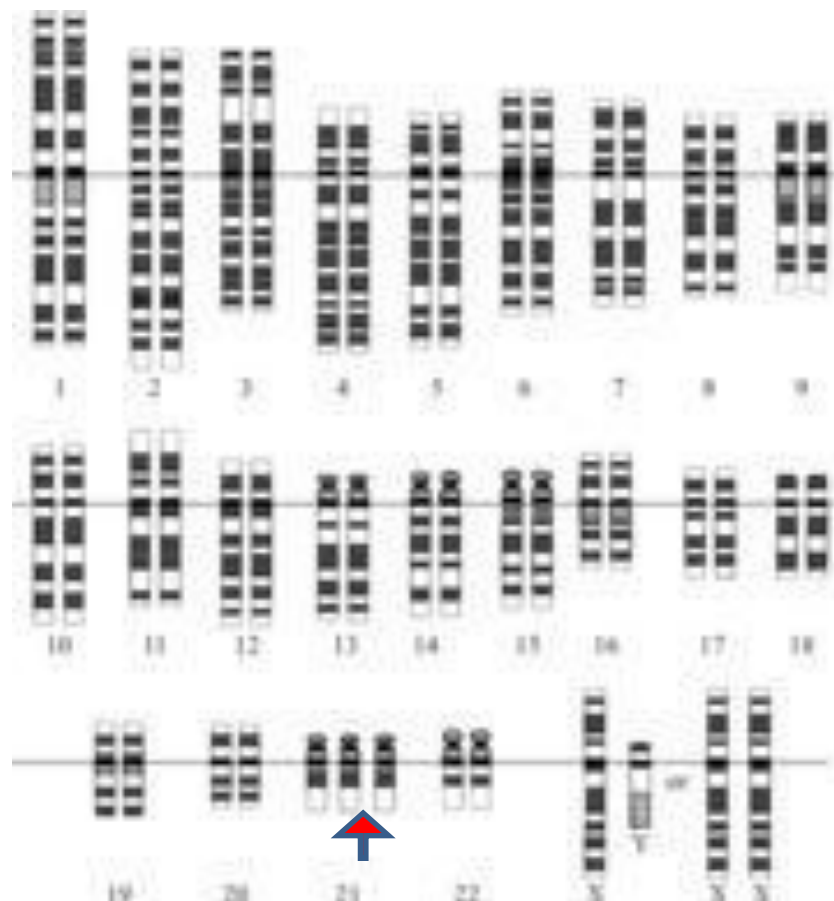
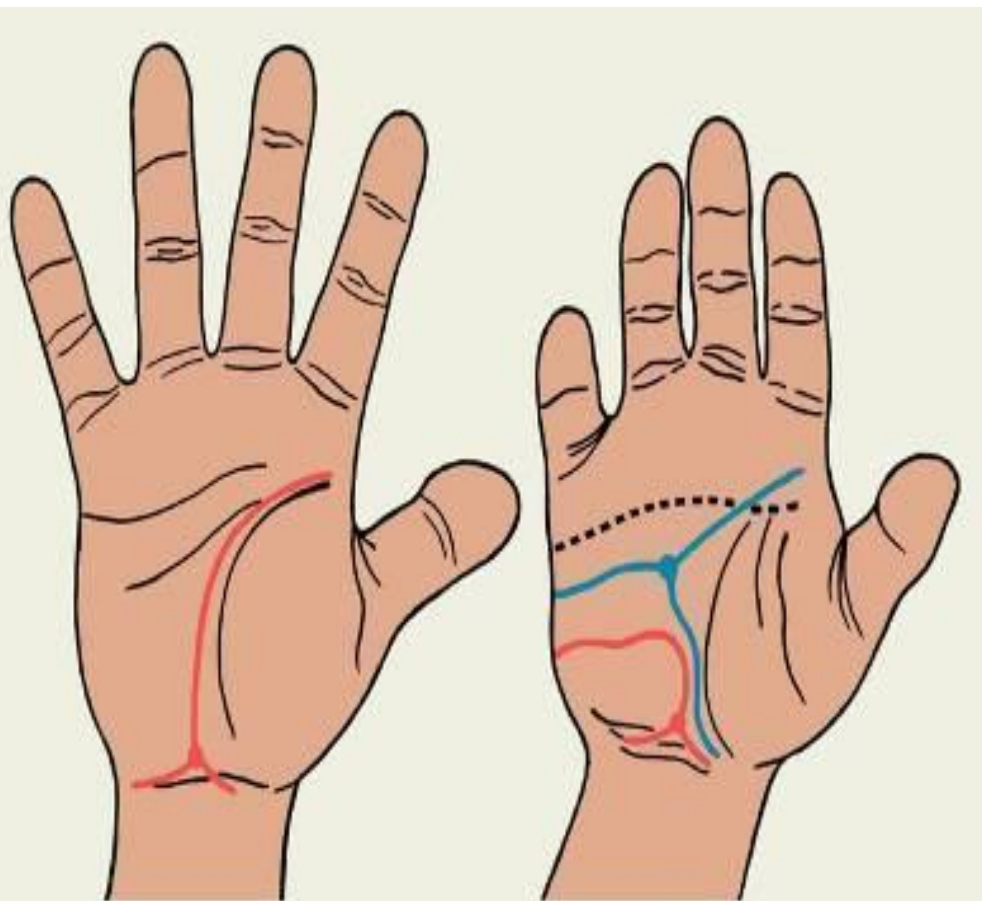


Эпикантус (от эпи- + греч. kanthos — угол глазной щели) — вертикальная кожная складка, прикрывающая медиальный угол глазной щели

(фото по R. Witkowski, O. Procop, E. Ulrich)

- На ладони часто обнаруживают поперечную складку

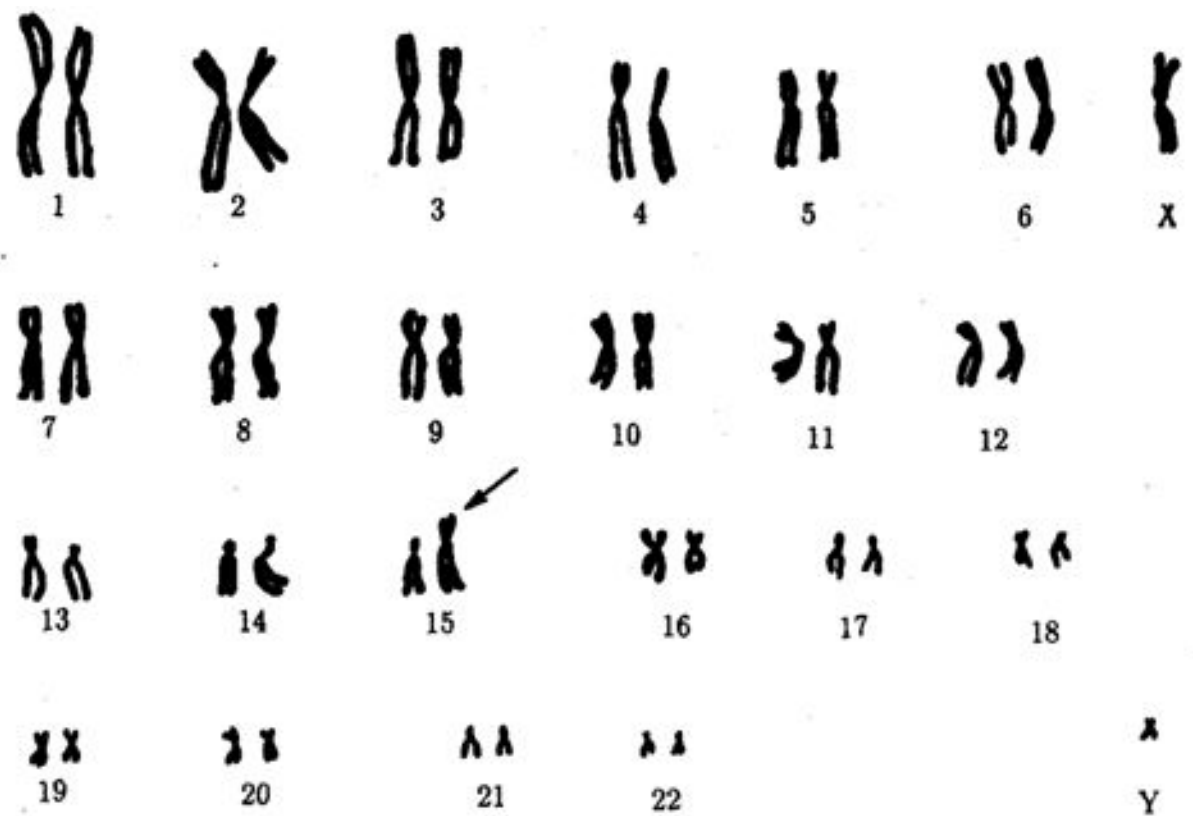
Болезнь Дауна



Кариотип больного



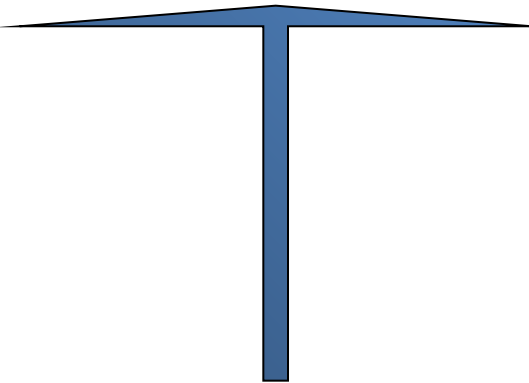
Женщина с синдромом Дауна в возрасте 38 лет



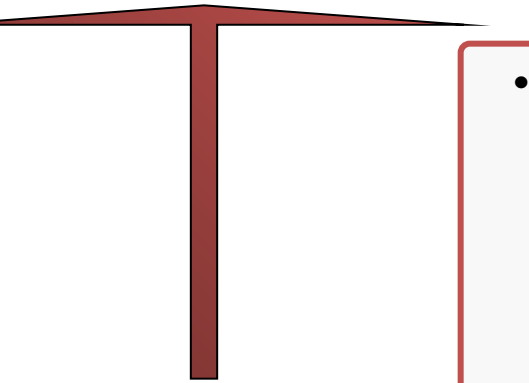
Кариотип при транслокационном синдроме Дауна
(одна 21-я хромосома присоединена к 15-й хромосоме — указано
стрелкой)

Наиболее частые внешние признаки синдрома Дауна

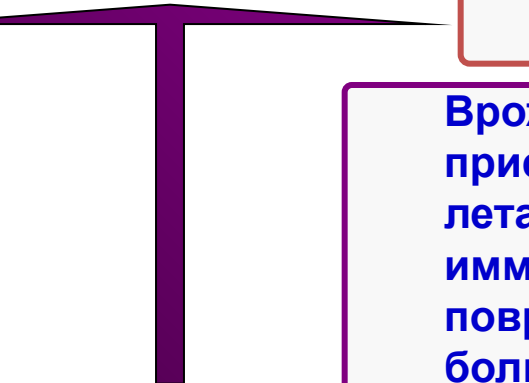
Порок или признак	Частота, % общего числа больных
Мозговой череп и лицо	98,3
Брахицефалия	81,1
Монголоидный разрез глазных щелей	79,8
Эпикант	51,4
Плоская спинка носа	65,9
Узкое нёбо	58,8
Большой высунутый язык	
Деформированные ушные раковины	43,2
Костно-мышечная система, конечности	100,0
Низкий рост	100,0
Деформация грудной клетки	26,9
Короткие и широкие кисти	64,4
Клинодактилия мизинца	56,3
Укороченная средняя фаланга V пальца кисти с одной сгибательной складкой	9
Четырехпальцевая складка на ладони	40,0
Сандалевидная щель (необычно широкое расстояние между I и II пальцем стопы)	
Глаза	72,1
Пятна Брашфилда (белесоватые пятна на радужной оболочке)	68,4
Помутнение хрусталика	32,2
Косоглазие	



- Большое значение для диагностики имеет динамика физического и умственного развития ребёнка. При синдроме Дауна и то и другое задерживается. Рост взрослых больных на 20 см ниже среднего. Задержка в умственном развитии достигает имбецильности, если не применяются специальные методы обучения. Дети с синдромом Дауна ласковые, внимательные, послушные, терпеливые при обучении. Коэффициент умственного развития (IQ) у разных детей широко варьирует (от 20 до 75).



- Реакция детей с синдромом Дауна на факторы окружающей среды часто патологическая в связи со слабым клеточным и гуморальным иммунитетом, снижением репарации ДНК, недостаточной выработкой пищеварительных ферментов, ограниченными компенсаторными возможностями всех систем. По этой причине дети с синдромом Дауна часто болеют пневмониями, тяжело переносят детские инфекции. У них отмечается недостаток массы тела, выражен авитаминоз.



Врождённые пороки внутренних органов, сниженная приспособленность детей с синдромом Дауна часто приводят к летальному исходу в первые 5 лет. Следствием изменённого иммунитета и недостаточности репарационных систем (для повреждённой ДНК) являются лейкозы, часто встречающиеся у больных с синдромом Дауна. Средняя продолжительность жизни при синдроме Дауна 36 лет.

Диагностика:

- В периоде внутриутробного развития синдрома Дауна может быть выявлен при проведении биохимического скрининга беременных во II-м триместре по резкому снижению в сыворотке крови уровня хорионического гонадотропина, что является косвенным признаком наличия синдрома Дауна у плода.
- В этом случае беременная женщина должна быть направлена на ультразвуковое сканирование 2-го уровня, так как при данной патологии почти в 100% наблюдений выявляются УЗИ-маркеры хромосомных синдромов. Для подтверждения диагноза синдрома Дауна и дальнейшего медико-генетического прогнозирования состояния здоровья будущего потомства родителей показано пренатальное кариотипирование плода.
- Дифференциальная диагностика проводится с врождённым гипотиреозом, другими формами хромосомных аномалий. Цитогенетическое исследование у детей показано и при подозрении на синдром Дауна, и при клинически установленном диагнозе, поскольку цитогенетическая характеристика пациента необходима для прогноза здоровья будущих детей у родителей и их родственников.
- **Лечение.** Предпринимались попытки лечить детей с синдромом Дауна гормонами щитовидной железы и гипофиза, однако эти методы находятся пока на стадии разработки.
Как и другие умственно отсталые дети их уровня, больные с синдромом Дауна поддаются обучению бытовым навыкам, координации движений, речи и другим простым функциям, необходимым в повседневной жизни.

- В последнее время внимание генетиков привлечено к изучению X-сцепленной умственной отсталости (**синдром ломкой, или фрагильной X-хромосомы, синдром Мартина - Белл**).
- Название синдрома объясняется особой формой строения X-хромосомы, которая имеет хорошо заметную перетяжку на конце длинного плеча.
- **Изучение генетики тяжелой умственной отсталости показало значительную гетерогенность этой группы заболеваний.**



Рис. 12.9
Синдром ломкой (фрагильной) хромосомы X (синдром Мартина-Белла)
А - Ломкая X-хромосома мужчины (слева) и женщины (справа)
Б - Лицо подростка с синдромом Мартина-Белла.

- После выявления этой наследственной формы умственной отсталости стала понятной большая частота встречаемости интеллектуального недоразвития у мальчиков.
- Это рецессивное заболевание передается с X-хромосомой через мать, поскольку мальчики получают свою единственную X-хромосому от матери. У мальчиков, в отличие от девочек, только одна X-хромосома, поэтому рецессивные X-сцепленные заболевания у них наблюдаются гораздо чаще.
- Синдром ломкой X-хромосомы является одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний, сопоставимым по частоте с болезнью Дауна (примерно 1 на 2000 мужчин).
- Кроме ломкой X-хромосомы для больных характерны некоторые морфологические признаки, которые не всегда отчетливо проявляются (высокий выпуклый лоб, крупные уши и челюсти, крупные кисти рук, увеличенные яички).
- Умственное развитие колеблется между значениями IQ от 30 до 65 (иногда в границах нормы).

- Речь изобилует повторами, часто встречается своеобразное заикание (логоневроз).
- Для детей характерна двигательная расторможенность и некоторые симптомы аутизма (ребенок избегает глазного контакта, производит стереотипные движения руками, испытывает страхи).
- Даже при легкой степени интеллектуальной недостаточности дети с трудом овладевают навыками счета и письма. Дети с ломкой X-хромосомой имеют своеобразную электроэнцефалограмму.
- В связи с тем, что симптомы заболевания разнообразны, часто ставится ошибочный диагноз (шизофрения, ранний детский аутизм, эпилепсия, синдром дефицита внимания и гиперактивности).



- *В результате дети не получают соответствующего лечения, а семья остается в неведении относительно истинных причин нарушения развития.*

Аномалии соматических хромосом

Трисомия по 18-й паре — синдром Эдвардса (частота 1:7000). Дети рождаются слабыми, имеют скошенный подбородок, очень маленький рот, низко посаженные уши. Имеются диспропорции в строении скелета — длинные пальцы, указательный палец прикрывает 3-й и 4-й. Дети рано погибают, так как имеют различные пороки внутренних органов (2/3 детей с синдромом Эдвардса умирают в первые 6 месяцев жизни).

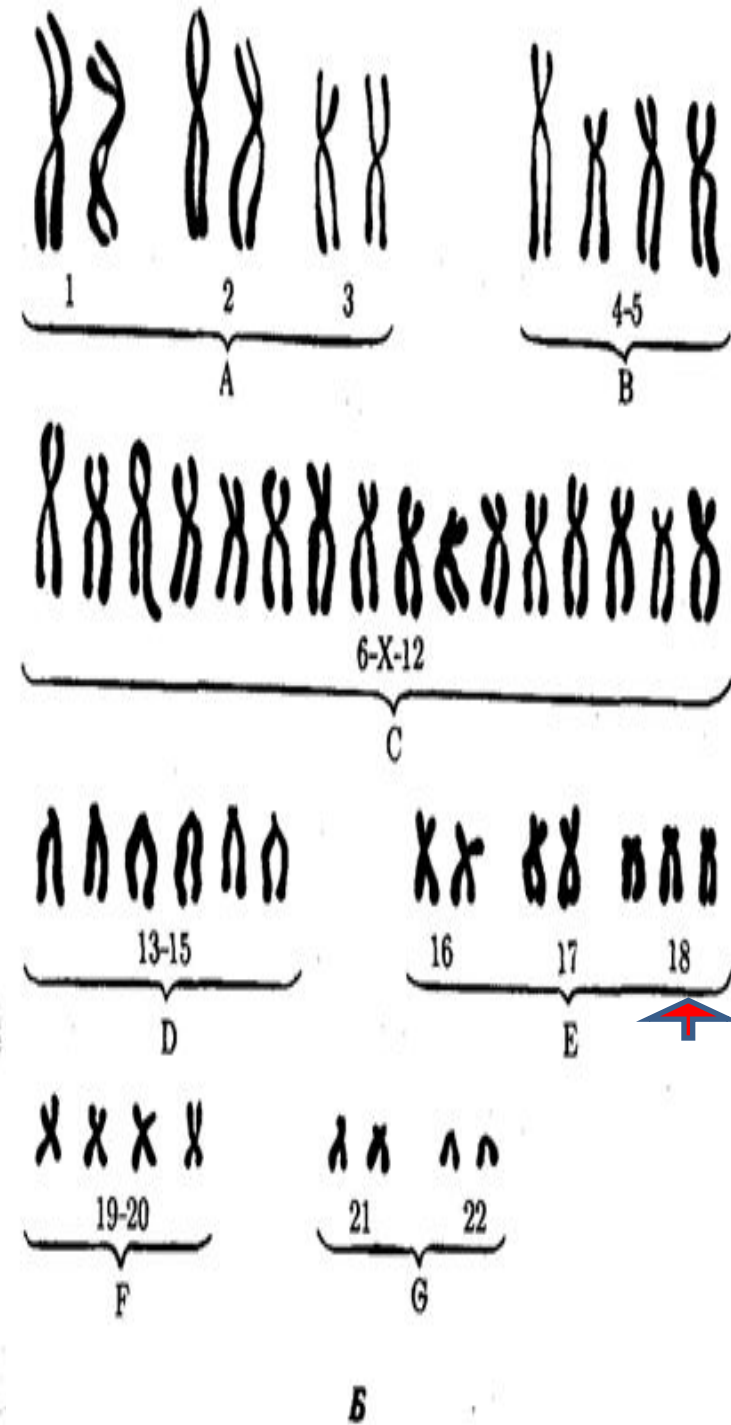
Синдром Эдвардса (синдром трисомии 18)

- характеризуется комплексом множественных пороков развития и трисомией 18 хромосомы. (трисомия 18; 47, XX(XY)+18)
- МКБ-10:
- Q91.0 Трисомия 18, мейотическое нерасхождение
- Q91.1 Трисомия 18, мозаицизм (митотическое нерасхождение)
- Q91.2 Трисомия 18, транслокация
- Q91.3 Синдром Эдвардса неуточненный

Вариации

Кроме трисомии 18, присутствующей во всех клетках организма, а также мозаичной трисомии 18, возможна и частичная трисомия. При этом часть хромосомы 18 присоединяется к другой хромосоме. Такой эффект называется **транслокация**, и он может произойти как при созревании гамет, так и после оплодотворения в клетках зародыша. В клетках организма при этом оказываются две гомологичные хромосомы 18 и, дополнительно, часть хромосомы 18, прикрепленная к другой хромосоме. У людей, страдающих частичной трисомией 18, аномалии проявляются слабее, нежели при типичном синдроме Эдвардса.

Синдром трисомии 18 (синдром Эдвардса). А — внешний вид больного; Б — кариотип больного при трисомии в группе E:
I — черепно-лицевые аномалии, II — характерное расположение пальцев на кистях больного



Прогноз: Продолжительность жизни детей с синдромом Эдвардса невелика: 60 % детей умирают в возрасте до 3 мес, до года доживает лишь 5-10 %.

Основной причиной смерти служат остановка дыхания и нарушения работы сердца.

Оставшиеся в живых — глубокие олигофрены.

Диагностика: В периоде внутриутробного развития синдрома Эдвардса может быть выявлен при проведении биохимического скрининга беременных во II-м триместре по резкому снижению в сыворотке крови уровня хорионического гонадотропина, что является косвенным признаком наличия синдрома Эдвардса у плода. В этом случае беременная женщина должна быть направлена на ультразвуковое сканирование 2-го уровня, так как при данной патологии почти в 100% наблюдений выявляются УЗИ-маркеры хромосомных синдромов.



Для подтверждения диагноза синдрома Эдвардса и дальнейшего медико-генетического прогнозирования состояния здоровья будущего потомства родителей показано пренатальное кариотипирование плода.


Для своевременной диагностики заболевания применяется цитогенетическое исследование.

Дифференциальная диагностика проводится с врождённым гипотиреозом, другими формами хромосомных аномалий.

Цитогенетическое исследование у детей показано и при подозрении на синдром, и при клинически установленном диагнозе, поскольку цитогенетическая характеристика пациента необходима для прогноза здоровья будущих детей у родителей и их родственников.

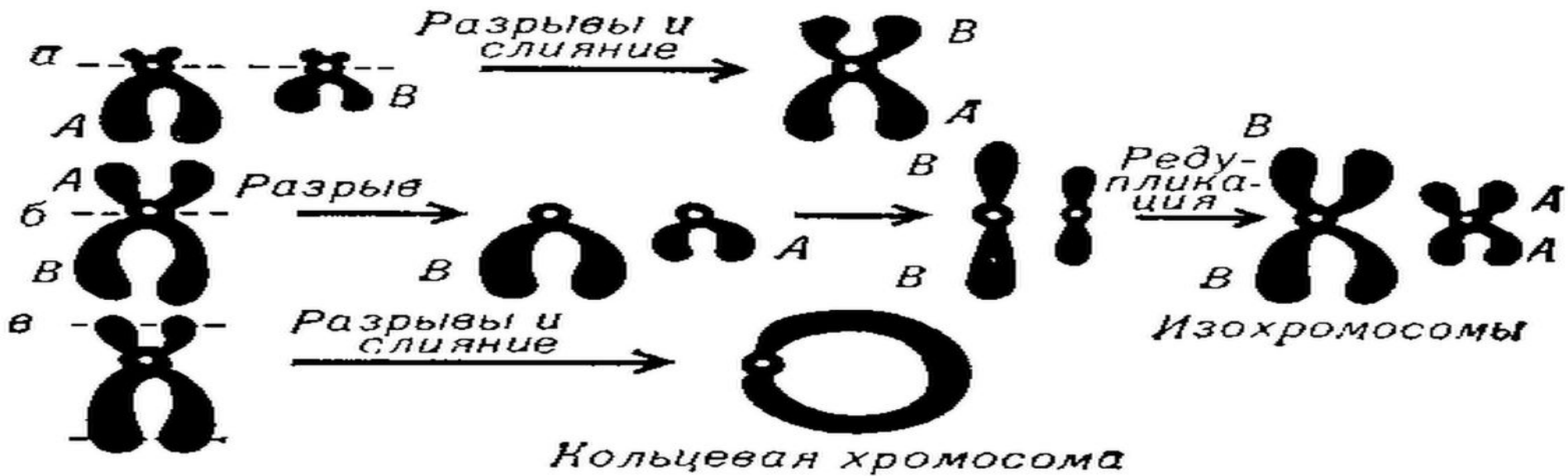


Аномалии соматических хромосом

Трисомии по 8,9,13-й паре  синдром *Патау* (1:6000). Дети очень рано гибнут (96 % больных погибают до 1,5 лет). Характерна микроцефалия, дефекты мягкого и твердого неба, низкие уши, тяжелые изменения со стороны внутренних органов, увеличение количества пальцев. Со стороны нервной системы — атрофия зрительных нервов и обонятельных долей.

Синдром Патау

- Частота синдрома Патау среди новорождённых равна 1:5000-1:7000.
- Цитогенетические варианты этого синдрома следующие.
- Простая полная трисомия 13 как следствие нерасхождения хромосом в мейозе у одного из родителей (главным образом у матери) встречается у 80-85% больных.
- Остальные случаи обусловлены в основном передачей дополнительной хромосомы (точнее, её длинного плеча) в робертсоновских транслокациях типа D/13 и G/13.



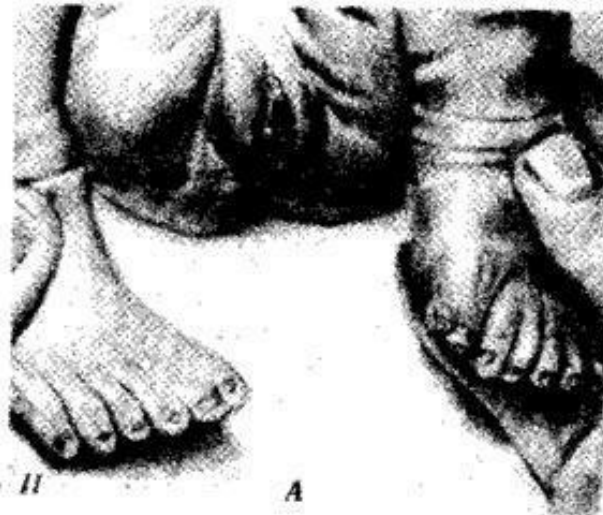
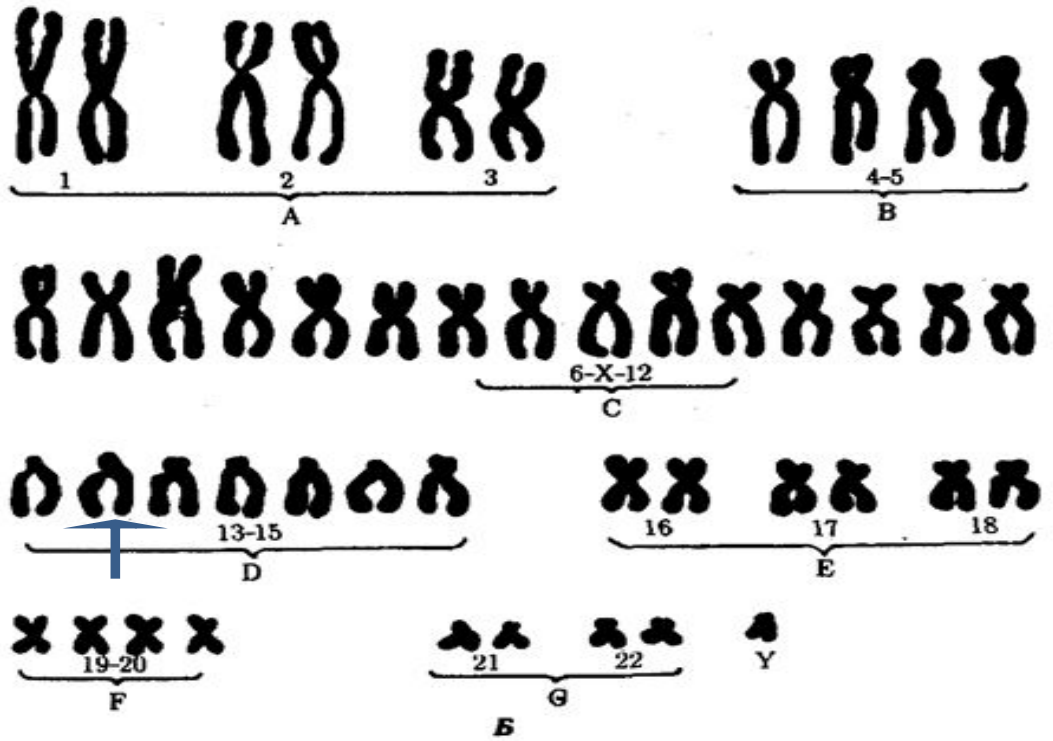
Кольцевая хромосома

Схема образования робертсоновской транслокации (а), изохромосом (б) и кольцевой хромосомы (в), А и В — плечи хромосом.



Виды внутривнутрихромосомных перестроек: 1 — исходная пара гомологичных хромосом; 2 — потеря участка DEFH хромосомы (делеция); 3 — удвоение участка С в хромосоме (дупликация); 4 — инверсия участка ВСD в хромосоме; 5 — инверсия участка DE в хромосоме.

Синдром трисомии 13
(синдром Патау).
А — внешний вид больного;
Б — кариотип больного с
 трисомией в группе D:
 / — аномалии лица, // —
 двусторонняя
 полисиндактилия стоп





- Дети с синдромом Патау рождаются с истинной пренатальной гипоплазией (на 25-30% ниже средних величин), которую нельзя объяснить небольшой недоношенностью (средний срок гестации 38,3 нед). Характерное осложнение беременности при вынашивании плода с синдромом Патау - многоводие: оно встречается почти в 50% случаев синдрома Патау.

Множественные пороки развития отчетливо заметны и непосредственно обуславливают малую продолжительность жизни детей с данной патологией.



Несмотря на то, что дети согласно срокам беременности рождаются доношенными или незначительно недоношенными (средний срок беременности – 38 недель), обращает на себя внимание очень низкий вес новорожденных (в среднем на четверть ниже нормы). Их двигательная активность сильно снижена. Темпы физического и психического развития крайне низкие.

- **Внешние аномалии развития многочисленны и патогномичны для синдрома Патау.**
- **У ребенка малые размеры черепа, который, к тому же, имеет неправильную форму (башенный череп, либо треугольный с верхушкой, обращенной кверху);**
- **глазные яблоки уменьшены (иногда и вовсе отсутствуют), глазная щель узкая, лоб скошен.**
- **Обращают на себя внимание низко расположенные и деформированные ушные раковины, запавшая переносица.**
- **Однако наиболее облигатным признаком синдрома Патау является двусторонняя расщелина неба и верхней губы в сочетании с полидактилией обычно только на руках (могут быть варианты полидактилии на руках и ногах одновременно).**



Диагностика и своевременное обнаружение синдрома Патау во время беременности во многом облегчилась благодаря скрининговому ультразвуковому исследованию беременных.

Наиболее важный признак, позволяющий заподозрить данную патологию, - многоводие.

Почти у половины женщин с многоводием во время беременности рождаются дети с различными аномалиями развития, в том числе с синдромом Патау.

Клиническая диагностика основывается на данных осмотра новорожденного. Обычно правильный диагноз в этом случае поставить несложно.

В связи с тяжёлыми врождёнными пороками развития большинство детей с синдромом Патау умирают в первые недели или месяцы (95% - до 1 года).

Однако некоторые больные живут несколько лет. Более того, в развитых странах отмечается тенденция увеличения продолжительности жизни больных с синдромом Патау до 5 лет (около 15% детей) и даже до 10 лет (2-3% детей).

- Другие синдромы врождённых пороков развития (синдромы Меккеля и Мора, тригоноцефалия Опитца) по отдельным признакам совпадают с синдромом Патау.
- Решающий фактор в диагностике - исследование хромосом.
- Цитогенетическое исследование показано во всех случаях, в том числе у умерших детей.
- Точный цитогенетический диагноз необходим для прогноза здоровья будущих детей в семье.

Лечебная помощь детям с синдромом Патау неспецифическая: операции по поводу врождённых пороков развития (по жизненным показаниям), общеукрепляющее лечение, тщательный уход, профилактика простудных и инфекционных болезней.

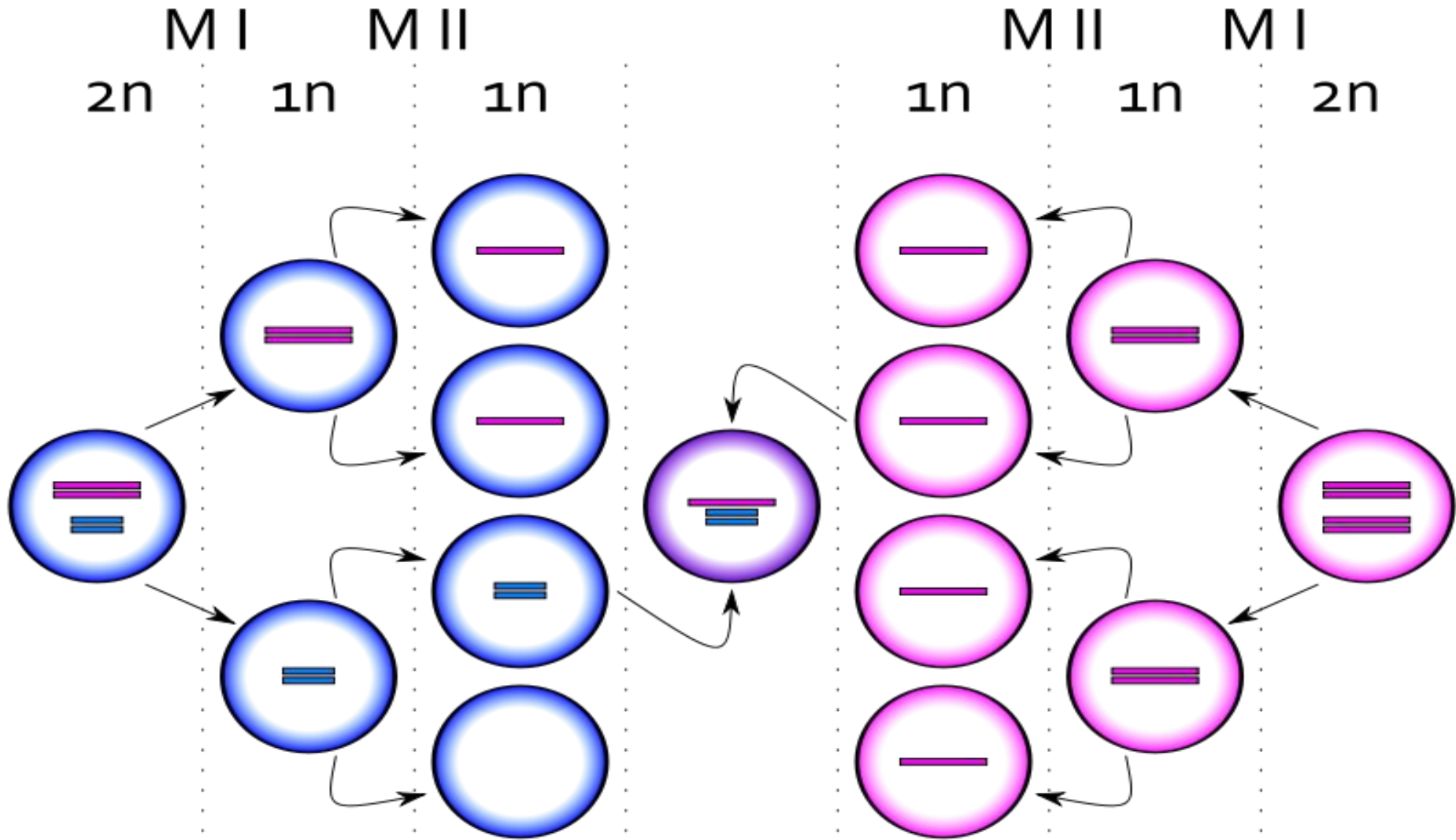
Дети с синдромом Патау практически всегда имеют глубокую идиотию.

**Аномалии,
связанные с
половыми
хромосомами**

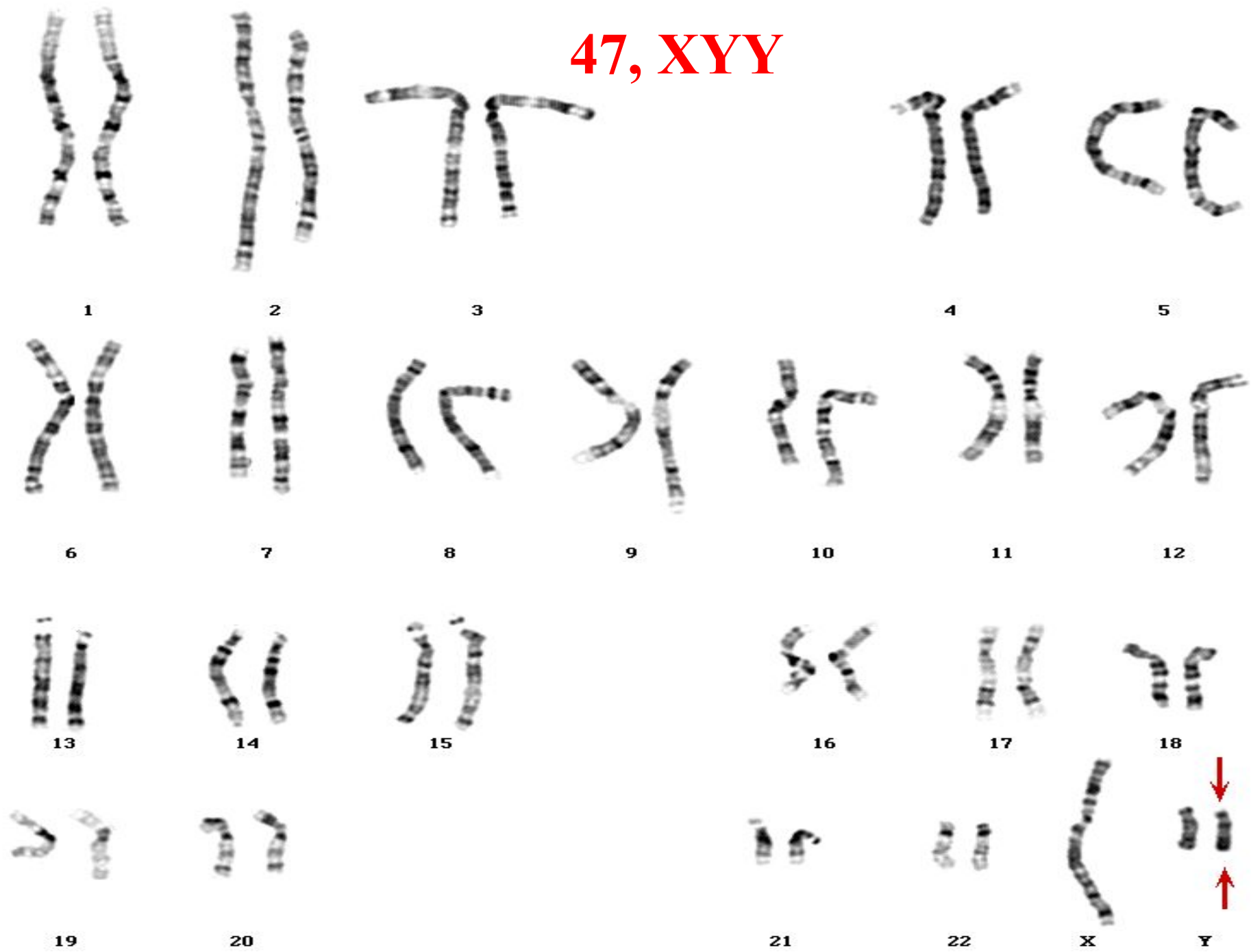
Синдром дубль-У

- Синдром ХУУ характеризуется кариотипом 47, ХУУ. Он впервые описан в 1960 г. Частота синдрома по среднестатистическим данным составляет среди новорожденных около 1:1000. Иногда приводятся значительно более высокие данные— 1:250.
- Наиболее частым признаком является высокий рост, который у взрослых больных составляет в среднем 186 см. Однако этот признак не является абсолютным, так как в литературе имеются описания мужчин с кариотипом 47, ХУУ среднего роста.
- **Симптоматика:** мужчины с нормальным или несколько сниженным интеллектом отличаются высокорослостью, акромегалоидными чертами лица, повышенной агрессивностью, импульсивностью, немотивированными поступками, что часто приводит к социальным конфликтам. Либи́до повышено, потенция нормальная, но часто отмечается бесплодие.
- Среди лиц с этой патологией частые случаи агрессивных психопатов и сексопатов.
- Проводят дифференциальный диагноз с синдромом Клайнфельтера, конституциональной высокорослостью.
- **Лечение:** направлено на уменьшение агрессивности (психотерапия, седативные препараты, транквилизаторы).

47, XYY



47, XYY



Синдром Кляйнфельтера

- Встречается у мужчин. Частота 2 на 1000 новорожденных мальчиков. **Кариотип чаще: ХХУ**, общее количество хромосом — 47.
- У больных мужчин содержится тельце Бара (половой хроматин). Аутосомы с 1-й по 22-ю пару без отклонений от нормы. До полового созревания развитие мальчиков мало чем отличается.

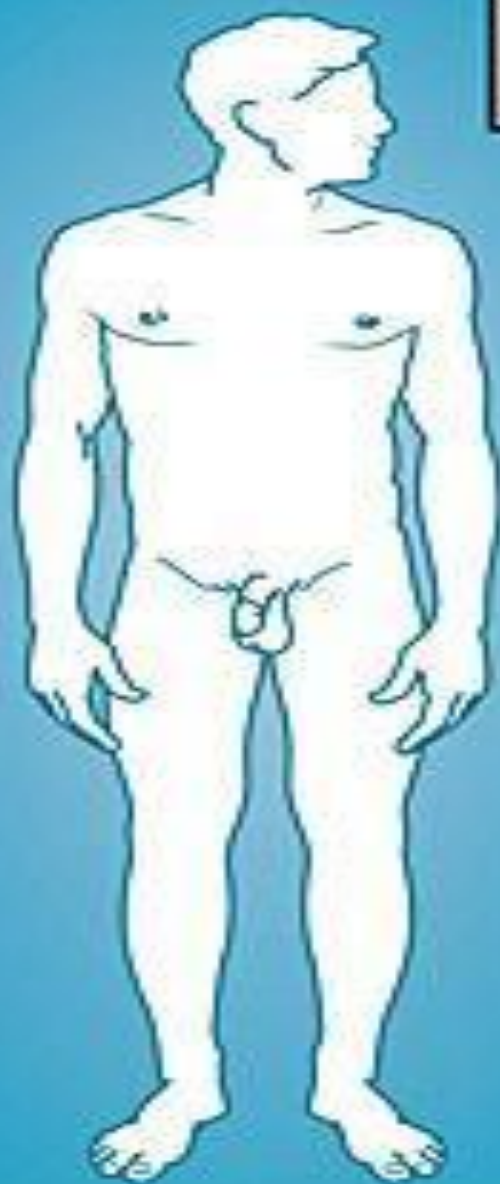
Описаны и другие цитогенетические варианты: 48 ХХУУ (клинически: глубокая дебилность и страшный садизм) и др.

- **Для мужчин с синдромом Клайнфельтера характерны высокий рост, длинные конечности и относительно короткое туловище, евнухоидизм, бесплодие, гинекомастия, повышенное выделение женских половых гормонов, склонность к ожирению.**
- **Лишняя X хромосома обуславливает различные нарушения психики. Больные очень внушаемы, вялы, апатичны, безынициативны, у них часто отмечается умственная отсталость (обычно дебильность).**
- **Нередко возникают параноидные, галлюцинаторно-параноидные, депрессивные психозы и навязчивые состояния, иногда наблюдаются антисоциальное поведение и алкоголизм.**
- ***Клиническая картина начинает проявляться у мальчиков в период полового созревания.***
- **Диагностировать синдром Клайнфельтера, особенно у взрослых лиц, нетрудно, особенно при кариотипировании лишней X хромосомы. Лечение проводится мужскими половыми гормонами для коррекции вторичных половых признаков.**

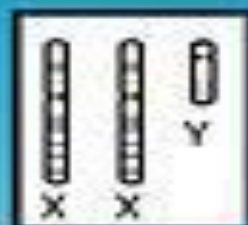
47,XXY
(KLINEFELTER'S SYNDROME)



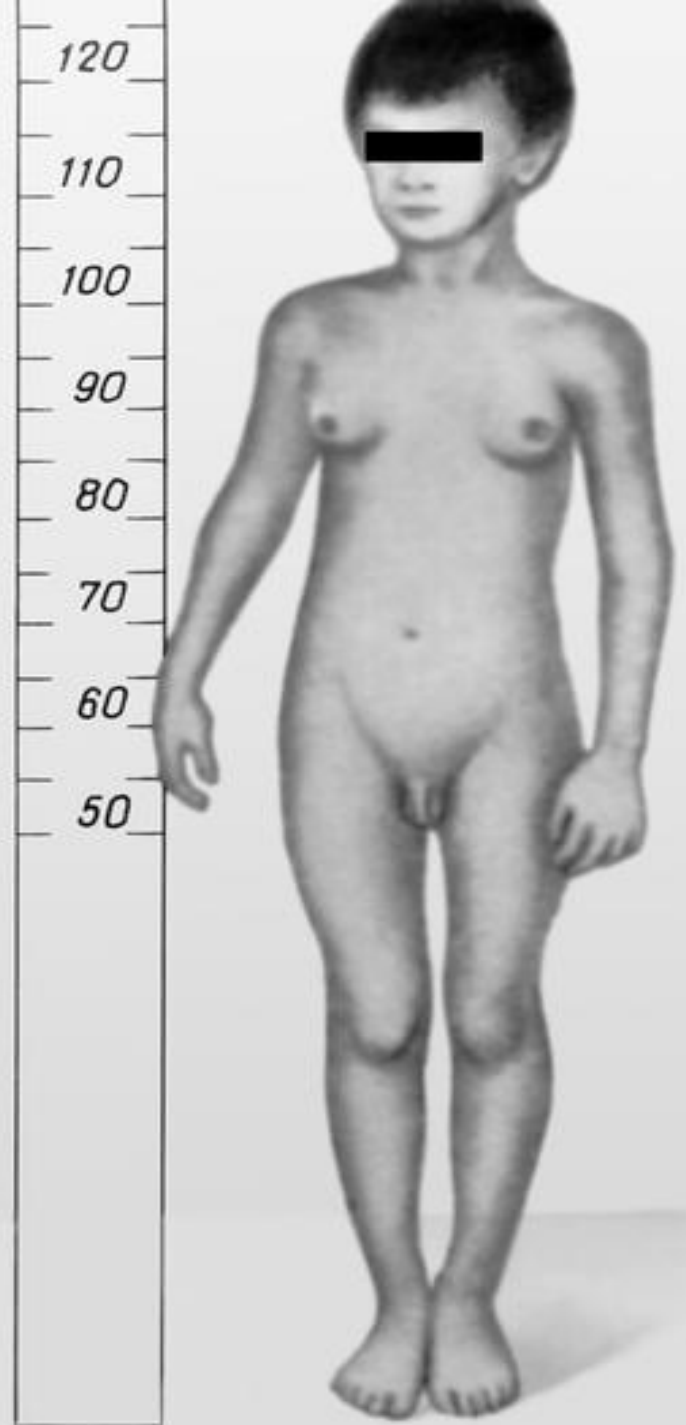
Normal karyotype
(46,XY)

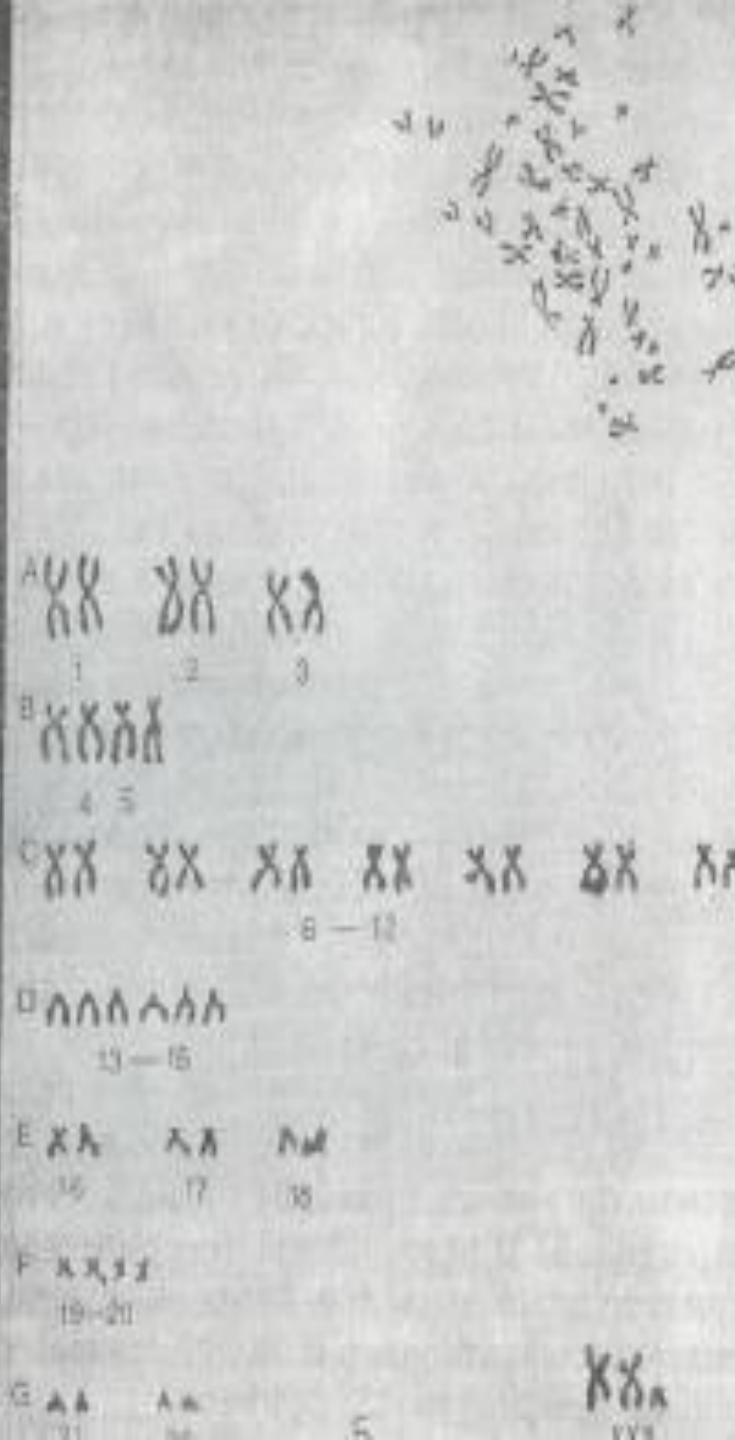


Klinefelter syndrome
(47,XXY)



- Tall stature
- Narrow shoulders
- Gynecomastia
- Small testes
- Infertility





- **Синдром Шерешевского Тернера** - возникает при слиянии патологической женской гаметы, лишенной X-хромосомы, с нормальной мужской гаметой, имеющей X-хромосому, или при слиянии нормальной женской гаметы, содержащей одну X-хромосому, с патологической мужской, лишенной половых хромосом.
- **Кариотип характеризуется наличием одной X-хромосомы вместо двух (XO).**
- **Но могут быть и другие варианты (делеция короткого или длинного**

- Впервые эта болезнь как наследственная была описана в 1925 г. Н.А. Шерешевским, который считал, что она обусловлена недоразвитием половых желез и передней доли гипофиза и сочетается с врожденными пороками внутреннего развития.

- В 1938 г. Тернер выделил характерную для этого симптомокомплекса триаду СИМПТОМОВ:

- половой инфантилизм;
- кожные крыловидные складки на боковых поверхностях шеи (Pterigium coli);
- деформацию локтевых суставов.

- При синдроме Тернера половые железы обычно представляют собой недифференцированные соединительнотканые тяжи, не содержащие элементов гонад.
- Реже встречаются рудименты яичников и элементы яичек, а также рудименты семявыносящего протока.
- Наиболее важны изменения костно-суставной системы — укорочение пястных и плюсневых костей, аплазия (отсутствие) фаланг пальцев, деформация лучезапястного сустава, остеопороз позвонков.
- Рентгенологически при синдроме Тернера турецкое седло и кости свода черепа обычно не изменены.
- Отмечаются пороки сердца и крупных сосудов (коарктация аорты, незаращение боталлова протока, незаращение межжелудочковой перегородки, сужение устья аорты), пороки развития почек.
- Проявляются рецессивные гены дальтонизма и других заболеваний.

- Для течения постнатального периода характерно общее беспокойство новорожденных, нарушение сосательного рефлекса, срыгивания фонтаном, рвота.
- В раннем возрасте у части больных отмечают задержку психического развития и речи, что свидетельствует о патологии эмбриогенеза нервной системы.
- Примерно у 15—20% больных задержка развития наблюдается в пубертатном периоде

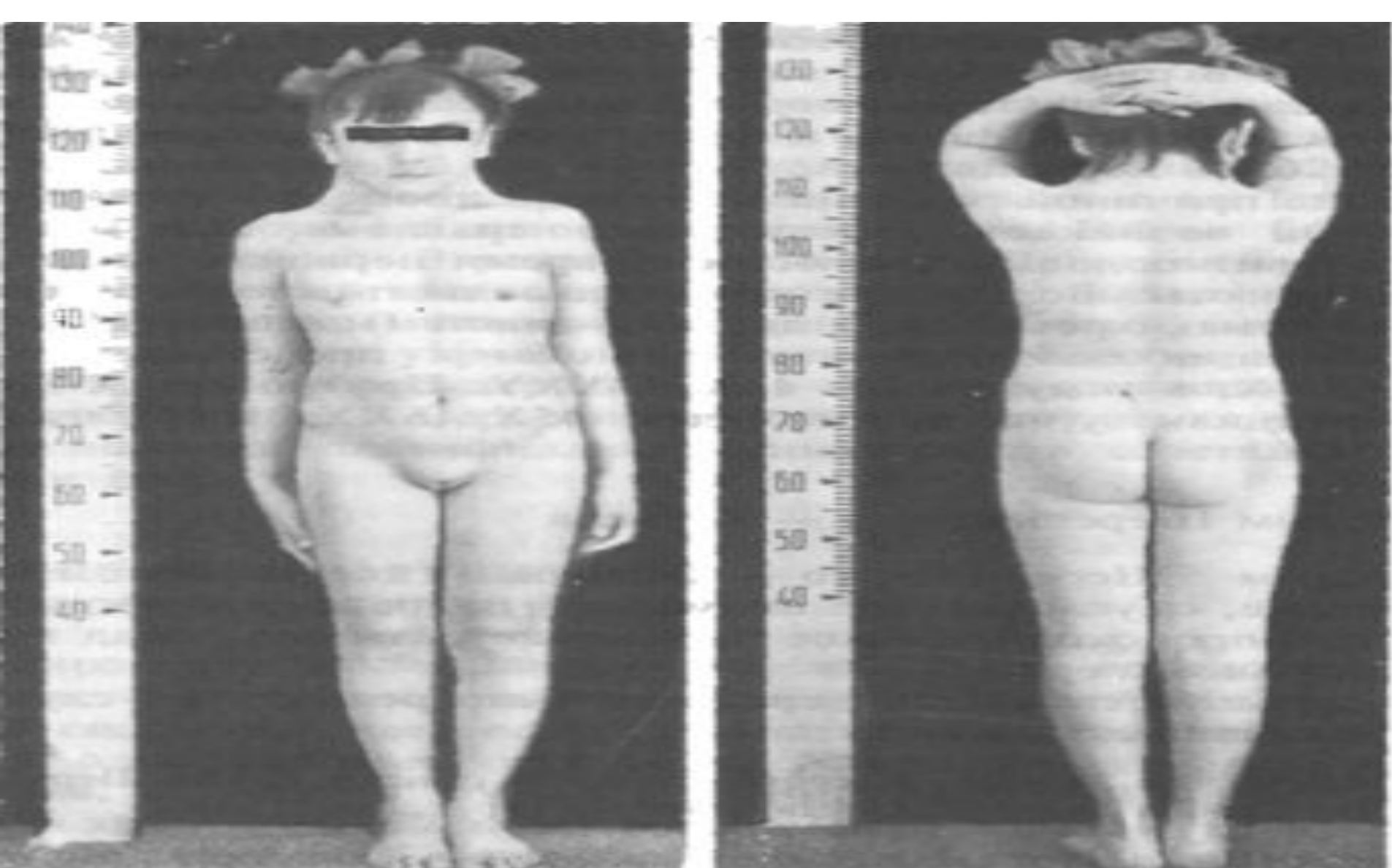


Рис. 65. Сестра Ибрагимова—Тарага у бившиј 16 лет с 45 X
фронтална и задна гледишта, популице и рамена
пробављени, кривина кичме савремена по врсту иста, висока грана рамена
и др.



downsyndrome.at.ua



Рисунок 13. Больная 14 лет.
Синдром Шерешевского-Тернера.
Крыловидные складки на
шее "голова сфинкса"

**Моносомия по хромосоме X
встречается ~ в 1% всех зачатий
(среди спонтанных аборт — в 18,5%).**

Основные проявления:

- Низкий рост (у детей — задержка окостенения скелета, нарушение слияния эпифизов с метафизами), возможно развитие кифоза, сколиоза, слияние или укорочение тел позвонков. Уровень гормона роста в крови нормален или даже увеличен.
- Половой инфантилизм (дисгенезия гонад; первичная аменорея; недоразвитие вторичных половых признаков из-за резкого снижения уровня эстрогенов в организме).
- Бесплодие.
- Умственная отсталость (не часто!).
- Больные выглядят старше своего возраста.
- Крыловидная кожная складка на шее (не всегда!).
- Деформированные ушные раковины.
- Множественные родимые пятна на коже.



Больная 23 лет.
Рост 140 см; преобладание нижней половины тела над верхней (евнухоидный признак), короткая шея с широким основанием («шея сфинкса»), грудные железы отсутствуют, расстояние между грудными сосками увеличено



Короткая шея; выраженная крыловидная шейная складка; деформированные, низко расположенные уши



Низкое расположение линии роста волос («волосатая шея»)



11

12

13

14

15

1

2

3

4

5

16

17

18

19

20

21

22

6

7

8

9

10

11

12

23

24

25

26

27

28

13

14

15

16

17

18

29

30

31

32

19

20

21

22



33

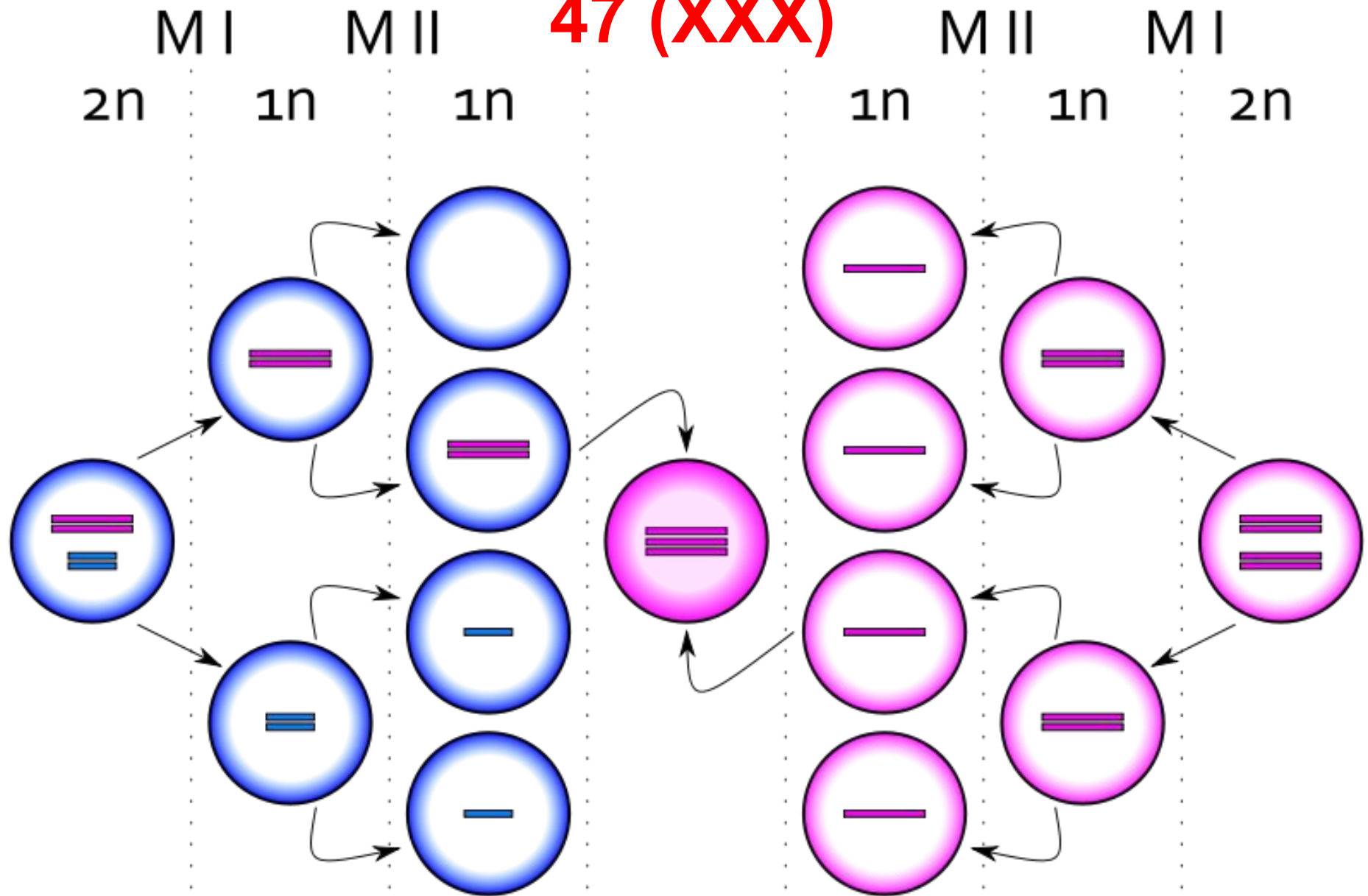


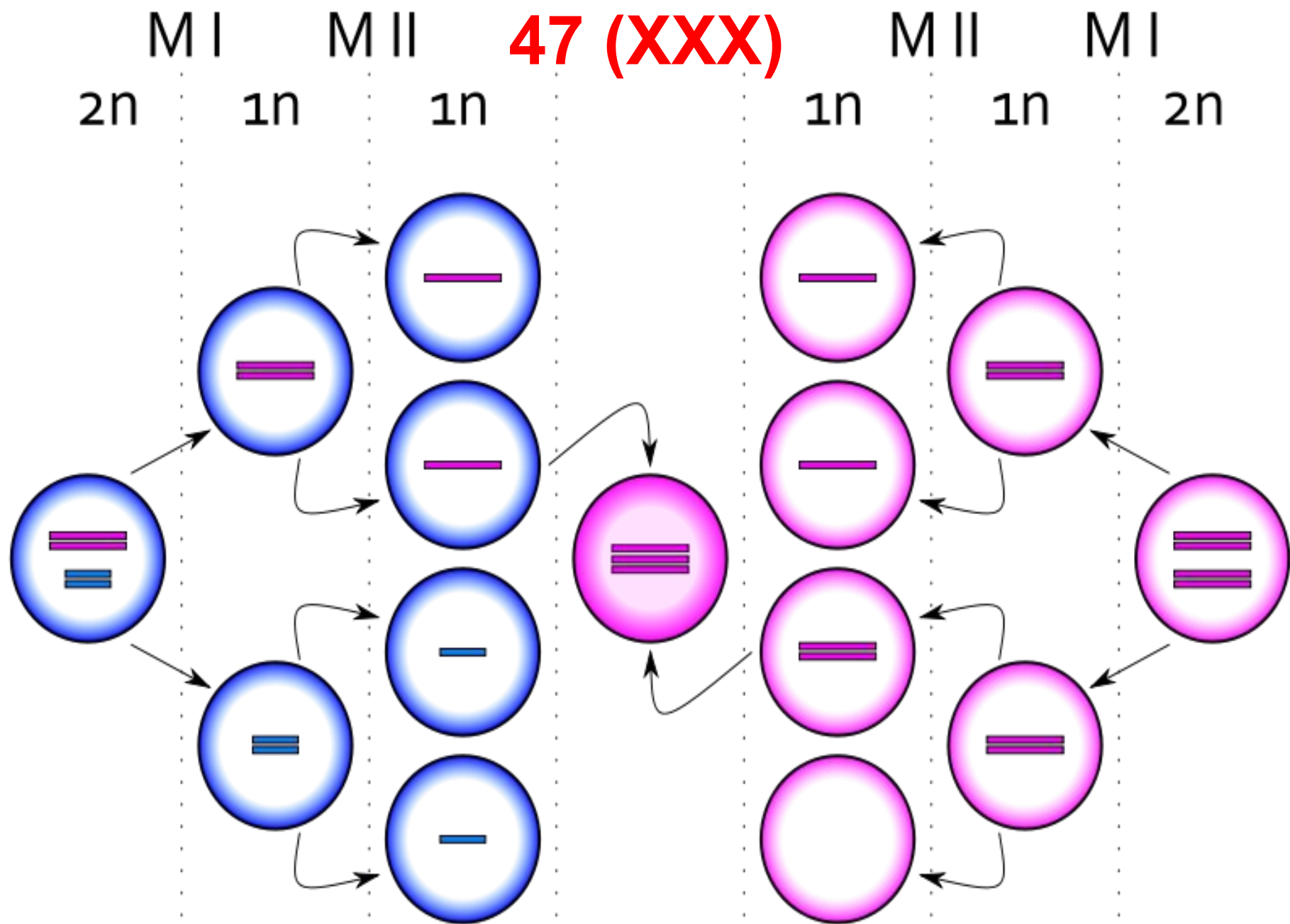
Прогноз для жизни при с. Ш.-Т. благоприятный, исключение составляют больные с тяжелыми врожденными пороками сердца и крупных сосудов, с ренальной гипертензией.

Лечение эстрогенами делает больных с Ш.-Т. способными к семейной жизни, однако абсолютное большинство из них остаются бесплодными.

- **Синдром трисомии X.**
- **Встречается у женщин (1:1000), кариотип — 47 (XXX).**
- **В неделящихся клетках видны два тельца Бара.**
- **У больных отмечается гипоплазия яичников, бесплодие и умственная отсталость.**
- **У 60–70 % больных может быть слабоумие легкой степени.**
- **Нередко у женщин с трисомией X перечисленные проявления вообще отсутствуют.**

47 (XXX)





Синдром трисомии-Х

Кариотип XXX встречается с частотой $\approx 1 - 1,4$ на 1000 ♀.



2 тельца Барра
в ядре эпителия
слизистой рта
(буккальная проба)

Основные проявления:

- недоразвитие яичников;
- гипоплазия матки;
- вторичная аменорея;
- бесплодие;
- преждевременный климакс;
- снижение интеллекта;
- склонность к шизофрении.



Синдром
Клайнфельтера
(больному 10 лет)

Больная 10 лет
с XXX-комплексом
половых хромосом



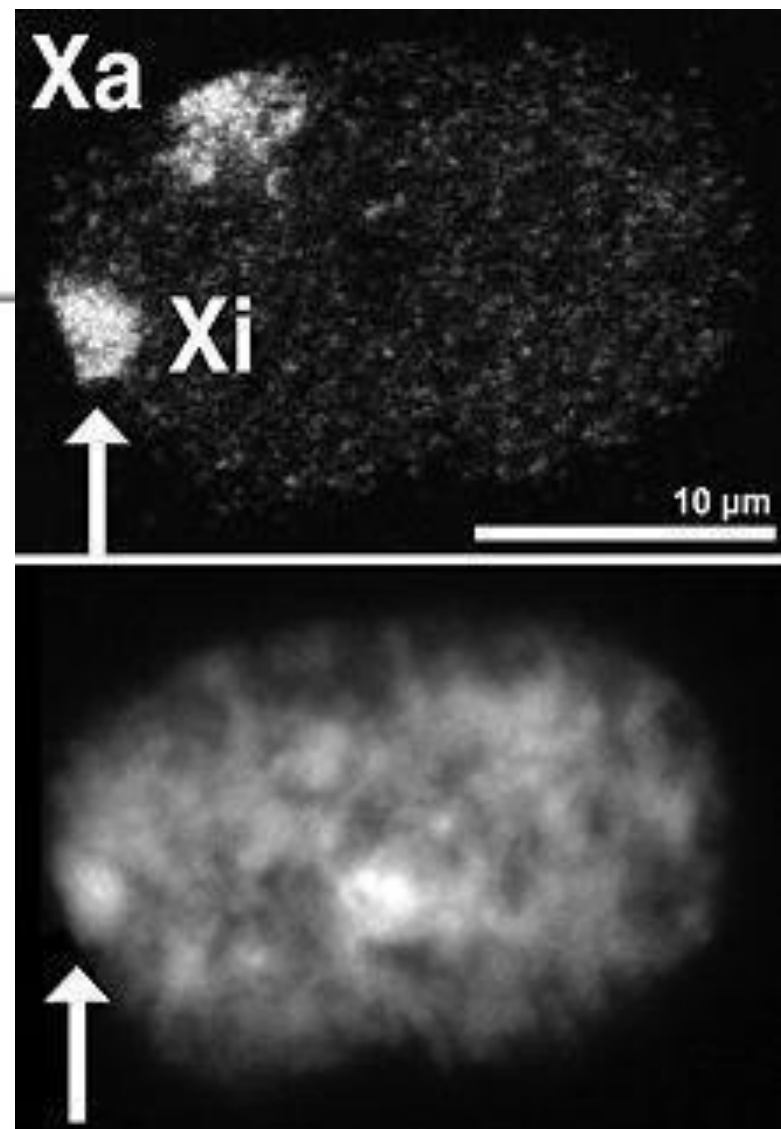
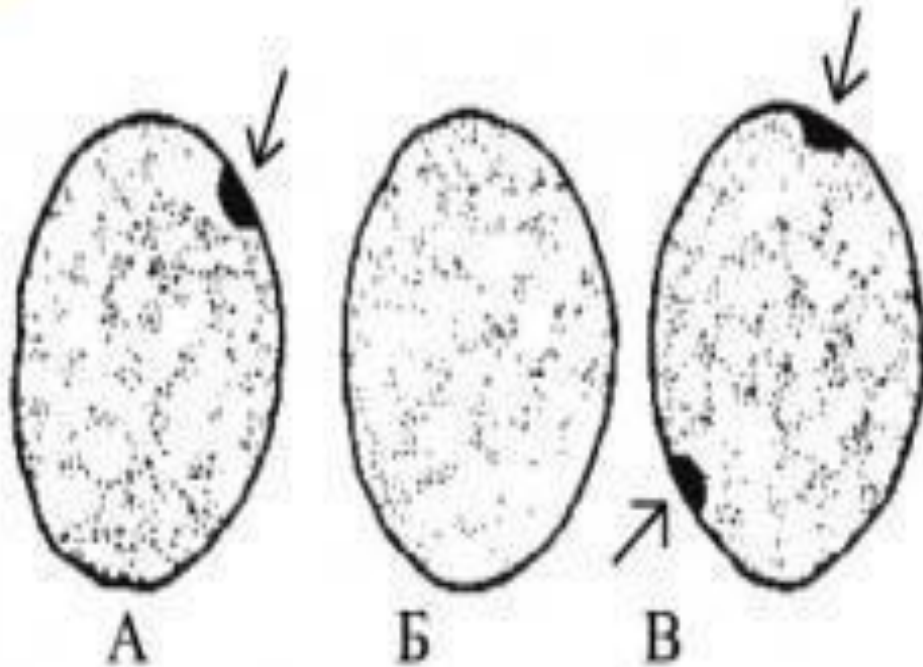
Синдром трисомии-Х
(вверху — аномалии костного
скелета лица, вывих
хрусталика; внизу — низкий
рост, кифоз грудного отдела
позвоночника)

Тельце Барра или половой хроматин

А-клетка женщины (XX)

Б-клетка мужчины (XY)

В-клетка индивидуума с 3 X-хромосомами (XXXУ)



Ядро клетки самки. Наверху: при помощи FISH определяются обе X-хромосомы. Внизу: окрашивание ДНК. Тельце Барра показано стрелкой.

Аномалии хромосом

- **Синдром Кошачьего крика** - объясняется частичной моносомией.
- Развивается при делеции (с утратой от трети до половины, реже полная утрата) **короткого плеча пятой хромосомы (5p)**.

При этом синдроме наблюдается:

- общее отставание в развитии;
- низкая масса при рождении и мышечная гипотония;
- лунообразное лицо с широко расставленными глазами;
- характерный плач ребёнка, напоминающий кошачье мяуканье, причиной которого является изменение гортани (**сужение, мягкость хрящей, уменьшение надгортанника, необычная складчатость слизистой оболочки**) или недоразвитие гортани, признак исчезает к концу первого года жизни.



Наследственные и врожденные формы патологии. Фенокопии (общая характеристика)

Плод 22 недель: «Нарушен эмбриогенез!!! Кто виноват?»

Наследственные формы патологии

Патогенетическая основа наследственных форм патологии — нарушения генетической программы, которые, как правило, передаются из поколения в поколение (от родителей потомкам).



Врожденные формы патологии

Патогенетическая основа врожденных форм патологии — нарушения эмбриогенеза генетически нормального организма, вызываемые тератогенными факторами. Кроме того, к врожденной патологии относятся болезни, передающиеся плоду от матери трансплацентарным путем, а также — возникающие во время родов.

Фенокопии — врожденные болезни, копирующие наследственные болезни.

Наследственные болезни впервые могут проявиться в любом периоде жизни (чаще всего, сразу после рождения). Летальные формы могут проявиться у эмбрионов: ~50% всех спонтанных абортс связаны с хромосомными аномалиями (известно более 150 таких нозологических форм). В перинатальном периоде примерно у каждого пятого умершего ребенка обнаруживается наследственная патология.



Плод 25 недель:
«Неужели мутация!?!»

К феномену фенокопирования относятся явления сходства конечного действия гена с действием какого-либо тератогенного фактора.

Подходы в борьбе с наследственными болезнями

1. **Массовое «просеивание»** новорожденных на наследственные дефекты обмена веществ (выявление фенилкетонурии, гипотиреоза, муковисцидоза, галактоземии и др.).
2. **Пренатальная диагностика** (с использованием разных методов: УЗИ, фетоскопия, амниоцентез и др.) в 1- и 2-м триместрах беременности.
3. **Медико-генетическое консультирование.**
4. **Контроль за мутагенной опасностью факторов окружающей среды.**



**Спасибо за
внимание!**