

МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА: ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ (Лекция 2)

И.Ж. Семинский.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – акад. МТА и АН ВШ А.А. Майборода, курс медицинской генетики, зав. – д.м.н. И.Ж. Семинский)

Резюме. В лекции представлена характеристика основных хромосомных болезней человека, изложены современные данные об этиологии, клинике, прогнозе для больных с хромосомной патологией, дана клиническая классификация и показания для кариотипирования.

Хромосомные болезни – это группа наследственных болезней, характеризующихся множественными врожденными пороками развития. Хромосомные болезни (синдромы) являются следствием хромосомного дисбаланса во всех или в большинстве клеток организма. Хромосомный дисбаланс может быть представлен в виде нарушения числа хромосом (геномные мутации), либо в виде нарушения строения хромосом (хромосомные мутации). В зависимости от того, имеется ли мутация в системе аутосом или в системе половых хромосом, хромосомные болезни подразделяются на две группы: синдромы, связанные с аутосомными аномалиями, и связанные с аномалиями половых хромосом.

К числовым нарушениям кариотипа относятся полиплоидии и анеуплоидии. Полиплоидия – это увеличение числа хромосом, кратное гаплоидному набору n , т.е. вместо нормального диплоидного набора ($2n$) в клетках имеется триплоидия ($3n$) или тетраплоидия ($4n$). Такие нарушения чаще всего несовместимы с нормальным развитием зародыша и эмбрионы элиминируются пренатально. Анеуплоидия – это увеличение или уменьшение числа хромосом в связи с утратой одной хромосомы ($2n-1=45$) – моносомия или с наличием добавочной хромосомы ($2n+1=47$) – трисомия. Моносомии и трисомии у больных образуются в результате нерасхождения хромосом в гаметогенезе их родителей и являются чаще всего следствием новой мутации.

Структурные перестройки (хромосомные мутации) связаны с нарушением целостности одной или нескольких хромосом. При структурных аномалиях в кариотипе имеет место либо утрата, либо избыток хромосомного материала какой-либо хромосомы. Утрата части хромосомы называется делецией, а избыток – дупликацией.

Синдромы, обусловленные структурными перестройками, могут быть следствием новой мутации во время гаметогенеза у одного из родителей, либо быть унаследованными в результате роди-

тельской сбалансированной хромосомной перестройки. Сбалансированная хромосомная перестройка – это такая аномалия кариотипа, при которой хромосомного дисбаланса в клетках нет, но порядок расположения некоторых участков хромосом отличается от нормального, т.е. часть хромосомного материала перенесена в другое место. Фенотип обладателей сбалансированных перестроек – нормальный. К сбалансированным хромосомным перестройкам относятся инверсии (поворот участка хромосомы на 180°) и транслокации (обмен участками хромосом). Популяционная частота хромосомных нарушений человека составляет 6-7 на 1000 новорожденных.

Синдромы, обусловленные аномалиями в системе аутосом связаны как с числовыми, так и со структурными изменениями хромосом. Из числовых нарушений у живорожденных определяют только трисомии по 21, 18, 13, 8, 9, 22 хромосомам. Трисомии по остальным аутосомам, а также все аутосомные моносомии – это леталии и поэтому могут быть обнаружены только у спонтанных абортусов. Трисомии по указанным шести аутосомам являются сублетальными, так как они также могут быть причиной элиминации плода. Структурные перестройки аутосом (делеции и дупликации) в виде частичных моносомий или частичных трисомий известны по длинным и коротким плечам большинства аутосом и являются причиной соответствующих синдромов.

Для аутосомных синдромов характерны множественные и грубые пороки внутренних органов, резкая задержка психомоторного развития, грубый дефект интеллекта в сочетании с многочисленными микроаномалиями (дизморфиями), и как правило, незначительная продолжительность жизни больных, ранняя диагностика.

Полные трисомии аутосом. Болезнь Дауна – трисомия 21. Популяционная частота – 1:700. Соотношение полов М1:Ж1. С увеличением возраста женщины риск рождения у нее ребенка с болезнью Дауна возрастает.

При рождении у больных с болезнью Дауна отмечается некоторая тенденция к пренатальной гипотрофии, плоское лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, типичны колобомы, плоская переносица, глазной гипертелоризм, деформация и уменьшение ушных раковин, макроглоссия, поперечная складка на ладонях. Из пороков внутренних органов часты врожденные пороки сердца, желудочно-кишечного тракта в виде атрезии двенадцатиперстной кишки, слепой кишки, ануса. Как правило, имеется мышечная гипотония. У всех больных отмечается олигофрения разной степени тяжести. Если нет тяжелых пороков развития внутренних органов, то продолжительность жизни больных значительно больше, чем при других аутосомных трисомиях, хотя она ниже, чем в общей популяции, характерны признаки раннего старения.

Синдром Эдвардса – трисомия 18. Популяционная частота 1:5000 – 1:7000, соотношение полов – М1:Ж3. Для этого синдрома характерны выраженная пренатальная гипотрофия, многочисленные черепно-лицевые и скелетные аномалии: уродства мозгового черепа (анцефалия, долихоцефалия, гидроцефалия, открытые швы), узкие и короткие глазные щели, выступающее переносье, низко расположенные деформированные ушные раковины, отсутствие наружного слухового прохода, короткая шея, флексорное положение кистей, деформация стоп (“стопа-качалка”). Постоянны пороки сердца и магистральных сосудов, преобладают дефекты межжелудочковой перегородки, часты пороки клапанов. В 50% случаев – пороки желудочно-кишечного тракта: дивертикул Меккеля, атрезия пищевода, мочевыделительной системы – подковообразная почка, удвоение мочеточников, гидронефроз, у мальчиков – крипторхизм, у девочек – гипоплазия яичников. Продолжительность жизни невелика: большинство больных погибают до года.

Синдром Патау – трисомия 13. Популяционная частота – 1:8000. Соотношение полов М1:Ж1. Для синдрома Патау характерна пренатальная гипотрофия, беременность часто осложняется многоводием. Черепно-мозговые дизморфии затрагивают преимущественно лицевой отдел черепа: низкий скошенный лоб, узкие глазные щели, микрофтальм, гипотелоризм, западающая переносица, широкий корень носа, низко расположенные деформированные ушные раковины, очень типична расщелина верхней губы и неба. Также очень характерным признаком является полидактилия. Из пороков внутренних органов типичны дефекты перегородок сердца, незавершенный поворот кишечника, нарушение лобуляции печени, фиброкистоз поджелудочной железы, увеличение и повышенная дольчатость почек в сочетании с пороками развития мочеточников. У мальчиков – крипторхизм и гипоплазия полового члена, у девочек – удвоение матки и влагалища. Витальный прогноз неблагоприятный.

Синдромы, обусловленные структурными перестройками аутосом

Синдромы частичных моносомий. **Синдром “крик кошки” (5p-).** Ответственным за развитие синдрома является сегмент 5p15. При рождении характерным является специфический крик, напоминающий кошачье мяуканье, гипотрофия плода, микроцефалия, мышечная гипотония, лунообразное лицо, широкая переносица, антимонголоидный разрез глазных щелей, эпикант, гипертелоризм, микрогения, низко расположенные деформированные ушные раковины. Аномалии скелета в основном представлены синдактилиями, плоскостопием, сколиозом. Пороки внутренних органов могут быть разнообразными, затрагивать различные системы органов, от незначительных до грубых. Наблюдается умственная отсталость разной степени выраженности. Витальный прогноз зависит от тяжести внутренних пороков развития.

Синдром Лежена. 18q-. Для него характерны умеренная пренатальная гипотрофия, микроцефалия, гипертелоризм, уплощение спинки носа, глубоко посаженные глаза, “рот карпа”, с опущенными углами, высокое небо, “уши сатира”. У мальчиков гипоплазия мошонки, крипторхизм. Пороки внутренних органов: сочетанные пороки сердца, пороки почек, желудочно-кишечного тракта, ЦНС. Прогноз для жизни сомнительный.

Синдромы частичных трисомий. **Синдром трисомии 6q.** Большинство авторов считает, что за развитие синдрома ответственен сегмент 6q25. Характерными признаками этого синдрома являются умеренная пренатальная гипотрофия, задержка психомоторного развития, микроцефалия, гипертелоризм, широкая спинка носа, наличие шейных птеригиумов, антимонголоидный разрез глазных щелей, аномалии расположения и формы ушных раковин, контрактуры крупных суставов, косолапость, клинодактилия V пальца. Пороки внутренних органов непостоянны. Прогноз для жизни зависит от тяжести пороков внутренних органов.

Синдром трисомии 9p (синдром Реторе). Для этого синдрома типичны олигофрения, микроцефалия, брахицефалия, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, энтофтальм, округлый кончик носа, выступающая верхняя губа, опущенные углы рта, большие низко расположенные деформированные ушные раковины, короткая шея, низкий уровень роста волос, аномалии позвоночника, клинодактилии, синдактилии. На рентгенограммах – отставание костного возраста от паспортного. Продолжительность жизни индивидуальна и зависит от выраженности пороков развития.

Синдром трисомии 11q. Для этого синдрома характерны резко выраженная пренатальная гипотрофия, микроцефалия, короткий нос, низко расположенные крупные деформированные уши, часты периаурикулярные выросты и фистулы, расщелина неба, гипотония мышц туловища в сочетании с гипертонией мышц конечностей. Ано-

малии скелета: вывих бедра, косолапость, дефект ключицы, пороки сердца, стеноз или атрезия ану-са, диафрагмальные грыжи, агенезия мозолистого тела. Витальный прогноз зависит от тяжести внутренних пороков развития.

Клинические синдромы, обусловленные аномалиями в системе половых хромосом

Общие признаки этой группы хромосомных болезней: благоприятный прогноз для жизни, поздняя диагностика с обязательным кариотипированием, дизгенезия гонад, бесплодие.

Синдром Шерешевского-Тернера. Популяционная частота составляет 1:2000 новорожденных девочек. Больные имеют кариотип 45, XO. В отличие от других синдромов, связанных с нарушением количества половых хромосом, при синдроме Шерешевского-Тернера уже в раннем возрасте, до пубертатного периода, отмечается значительное отставание в росте, сочетающееся с микроаномалиями: антимонголоидный разрез глазных щелей, низко расположенные ушные раковины, неправильный рост зубов и прикус, короткая шея с крыловидной складкой, низкий уровень роста волос на шее, широкая грудная клетка, гипертелоризм сосков, обилие пигментных пятен. В пубертатном возрасте отмечается выраженный половой инфантилизм: отсутствие молочных желез, скудное вторичное оволосение, первичная аменорея. Эти явления связаны с дизгенезией гонад, с отсутствием яичников, что ведет к бесплодию. У части больных отмечаются негрубые пороки внутренних органов: порок сердца, чаще в виде коарктации аорты, пороки почек в виде подковообразной почки, удвоения лоханки или мочеочника. Интеллект больных с синдромом Шерешевского-Тернера в целом не снижен.

Синдром Клайнфельтера. Популяционная частота 1:1000 новорожденных мальчиков. Кариотип больных 47, XXУ. Характерно нарушения развития половых желез в виде микроорхидизма или гипогонадизма. В таких дизгенетических яичках семенные каналы замещены соединительной тканью и гиалинизованы. У всех взрослых больных развивается бесплодие в связи с аспермией. Диагноз может быть поставлен только в пубертатном или постпубертатном возрасте. Для части больных характерно нерезкое снижение интеллекта. Больные с нормальным интеллектом имеют некоторые психологические и характерологические особенности, такие как внушаемость, слабости, вспышки агрессивности, склонность к немотивированным поступкам, переоценка своей личности и др. Все это объясняет нарушения поведения, склонность к противоправным действиям таких больных. Для больных с синдромом Клайнфельтера характерны нарушения телосложения в виде высокого роста, астении, евнухоидности. оволосение и жиротложение по женскому типу, гинекомастия. Прогноз для жизни в целом благоприятный.

Исходя из фенотипических проявлений хромосомного дисбаланса у больных с хромосомными синдромами, особенностей семейного анамнеза, показаниями для кариотипирования являются: множественные внутренние пороки развития, клинический диагноз болезни Дауна, наличие транслокаций у родителей, олигофрения в сочетании с микроаномалиями, нарушения полового развития, хроническое невынашивание беременности, аменорея у женщин, бесплодие.

THE MEDICAL GENETICS: CHROMOSOME DISEASES (Lecture 2)

I.J. Seminsky

(Irkutsk State Medical University)

In this article the students are informed about etiology, clinics, prognosis of the chromosome diseases. There are specific and non-specific symptoms of chromosome diseases. Diagnostics of the chromosome diseases are based on chromosome identification.

Литература

1. Бочков Н.П., Захаров А.Ф., Иванов В.И. Медицинская генетика. М.: Медицина, 1984. – 366с.
2. Бочков Н.П. Клиническая генетика: Учебник. – М.: Медицина, 1997. – 288с.
3. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. – М.: Практика, 1996. – 415с.
4. Кулешов Н.П. Современные методы в клинической цитогенетике: Учебно-методическое пособие. – М., 1991. – 95с.
5. Приходченко Н.Н., Шкурят Т.П. Основы генетики человека: Уч. пособие, Ростов-на-Дону. – Феникс, 1997. – 368с.
6. Прозорова М.В. Медико-генетическое консультирование при хромосомных болезнях и их пренатальная диагностика. – СПб.: МАПО, 1997. – 15с.
7. Тератология человека. Изд. 2-е /Под ред. Г.И. Лазюка. – М.: Медицина, 1991.
8. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека, Т.1: Пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – 312с.