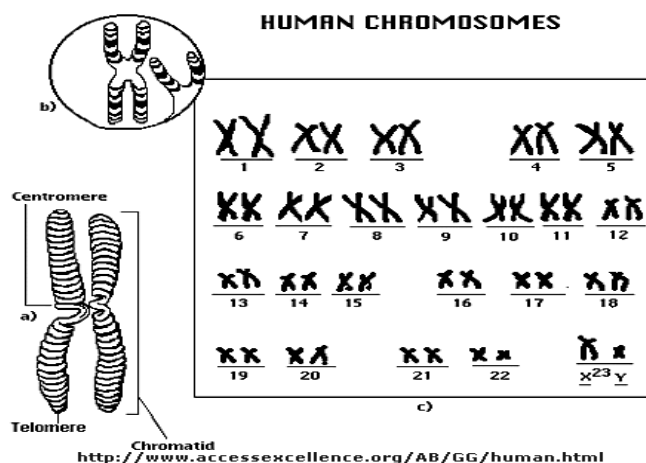


ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

А.А. Кабанов, Н.В. Хачанова

Хромосомные болезни - клинические синдромы, обусловленные изменениями числа или структуры хромосом. Хромосомные болезни занимают одно из ведущих мест в структуре наследственной патологии человека. Нормальный кариотип человека (рисунок 1) включает 22 аутосомы и 2 половые хромосомы (XX – у женщин и XY – у мужчин).

Рисунок 1. Хромосомный набор человека



Ежегодно в России рождается около 30 тыс. детей с хромосомной патологией. По данным цитогенетических исследований среди новорожденных детей частота хромосомной патологии составляет 0,6-1,0%. Как минимум каждый 700-й имеет трисомию по 13, 18 или 21 хромосоме; примерно 1 из 350 мальчиков имеют расширенный до 47 единиц набор хромосом (кариотипы 47, XYY или XXY). Моносомия по X-хромосоме встречается реже – единичные случаи на несколько тысяч. Порядка 0,2% лиц в популяции имеют компенсированные хромосомные aberrации. У взрослых иногда также выявляются наследуемые отклонения (как правило, компенсированные), иногда с трисомией по половым хромосомам. Примерно 10-15 % от общего числа случаев умственной отсталости могут быть объяснены наличием хромосомной аномалии. Этот показатель значительно возрастает, если вместе с нарушениями умственного развития наблюдаются анатомические дефекты. Бесплодие также часто вызывается лишней половой X хромосомой (у мужчин) и моносомией/aberrацией по X хромосоме (у женщин). Примерно $\frac{2}{3}$ всех обнаруживаемых у новорожденных хромосомных аномалий компенсируются за счет других копий генов, по этой причине они не несут серьезной угрозы нормальному развитию ребенка. Если же компенсация нарушения невозможна, возникают пороки развития. Значительные аномалии хромосом несовместимы с жизнью и являются частой причиной спонтанных аборт, выкидышей и мертворождений.

При спонтанных абортах около 20% эмбрионов имеют аномальный кариотип. Мертворождения являются результатом хромосомной патологии в 7,2% случаев, спонтанные выкидыши - в более чем 50%.

Хотя большинство случаев нерасхождения хромосом у человека проявляется спорадически, можно предполагать, что оно в определённой степени генетически детерминировано. Об этом свидетельствуют следующие факты.

1. Потомство с трисомией появляется у одних и тех же женщин повторно с частотой не менее 1%.
2. Родственники пробанда с трисомией 21 или другими анеуплоидиями имеют несколько повышенный риск рождения ребёнка с анеуплоидией.
3. Кровное родство родителей может повышать риск трисомии у потомства.
4. Частота зачатий с двойной анеуплоидией может быть выше, чем предсказывается исходя из частоты отдельных анеуплоидий.

К биологическим факторам повышения риска **нерасхождения хромосом** относится возраст матери, хотя механизмы этого явления неясны. Риск рождения ребёнка с хромосомной болезнью, обусловленной анеуплоидией, с возрастом постепенно повышается, но особенно значительно после 35 лет. После 45 лет каждая 5-я беременность завершается рождением ребёнка с хромосомной болезнью. Наиболее чётко возрастная зависимость проявляется для трисомии 21 (болезнь Дауна). Для анеуплоидий по половым хромосомам роль возраста родителей либо совсем не имеет значения, либо очень незначительна.

Хромосомные болезни появляются вследствие повреждений генома, возникающих при созревании гамет, в процессе оплодотворения или на ранних стадиях дробления зиготы. Все хромосомные болезни могут быть разделены на **3 большие группы**:

- 1) связанные с нарушением ploидности;
- 2) обусловленные нарушением числа хромосом;
- 3) связанные с изменением структуры хромосом.

Аномалии хромосом, связанные с **нарушением ploидности**, представлены триплоидией и тетраплоидией, которые встречаются преимущественно в материале спонтанных аборт. Отмечены лишь единичные случаи рождения детей-триплоидов с тяжёлыми пороками развития, несовместимыми с нормальной жизнедеятельностью. Триплоидия может возникать как вследствие дигении (оплодотворение диплоидной яйцеклетки гаплоидным сперматозоидом), так и вследствие диандрии (обратный вариант) и диспермии (оплодотворение гаплоидной яйцеклетки двумя сперматозоидами).

Хромосомные болезни, связанные с **нарушением числа отдельных хромосом** в наборе, представлены либо целой моносомией (одной из двух гомологичных хромосом в норме)

либо целой трисомией (три гомолога). Целая моносомия у живорожденных встречается только по хромосоме X (синдром Шерешевского-Тернера), поскольку большинство моносомий по остальным хромосомам набора (Y хромосоме и аутосомам) погибают на очень ранних этапах внутриутробного развития и достаточно редко встречаются даже в материале спонтанно абортированных эмбрионов и плодов. Следует, однако, отметить, что и моносомия X с достаточно высокой частотой (около 20%) выявляется у спонтанных абортусов, что свидетельствует о ее высокой пренатальной летальности, составляющей свыше 99%. Причина внутриутробной гибели с моносомией X в одном случае, и живорождения девочек с синдромом Шерешевского-Тернера в другом, неизвестна. Существуют ряд гипотез, объясняющих этот факт, одна из которых связывает повышенную внутриутробную гибель с более высокой вероятностью проявления рецессивных летальных генов на единственной X-хромосоме. Целые трисомии у живорожденных встречаются по X, 8, 9, 13, 14, 18, 21 и 22 хромосомам. Наибольшая частота хромосомных нарушений - до 70% отмечается у ранних абортусов. Трисомии по 1, 5, 6, 11 и 19 хромосомам встречаются редко даже в абортивном материале, что свидетельствует о большой морфогенетической значимости этих хромосом. Более часто целые моно- и трисомии по хромосомному набору встречаются в мозаичном состоянии как у спонтанных абортусов, так и у детей с множественными врожденными пороками развития.

Хромосомные болезни, связанные с **нарушением структуры хромосом**, представляют большую группу синдромов частичных моно- или трисомии. Как правило, они возникают в результате структурных перестроек хромосом, имеющих в половых клетках родителей, которые вследствие нарушения процессов рекомбинации в мейозе приводят к утрате или избытку фрагментов хромосом, вовлеченных в перестройку. Частичные моно- или трисомии известны практически по всем хромосомам, но лишь некоторые из них формируют четко диагностируемые клинические синдромы. Фенотипические проявления этих синдромов более полиморфны, чем синдромов целых моно- и трисомии. Отчасти это связано с тем, что размеры фрагментов хромосом и, следовательно, их генный состав, могут варьировать в каждом отдельном случае, а также тем, что при наличии хромосомной транслокации у одного из родителей частичная трисомия по одной хромосоме у ребенка может сочетаться с частичной моносомией по другой.

Имеются **три базовых принципа**, которые позволяют **точно классифицировать** возникшую **хромосомную патологию**. Их соблюдение обеспечивает однозначное указание на форму отклонения. Согласно **первому принципу** необходимо определить характеристику мутации, генной или хромосомной, причем требуется также четко указать конкретную хромосому. К примеру, это может быть простая трисомия по 21 хромосоме или триплоидия.

Сочетание индивидуальной хромосомы и типа мутации определяет формы хромосомной патологии. Благодаря соблюдению этого принципа можно точно установить, в какой структурной единице имеются изменения, а также выяснить, зафиксирован избыток или недостаток хромосомного материала. Такой подход более эффективен, чем классификация по клиническим признакам, поскольку многие отклонения вызывают сходные нарушения развития организма.

Согласно **второму принципу** нужно определить тип клеток, в котором произошла мутация – зигота или гамета. Гаметические мутации ведут к полным формам хромосомных болезней. У таких индивидов все клетки несут унаследованную с гаметой хромосомную аномалию. Если хромосомная аномалия возникает в зиготе или на ранних стадиях дробления (такие мутации называют соматическими, в отличие от гаметических), то развивается организм с клетками разной хромосомной конституции. В этом случае часть клеток получает изначальный генетический материал, а часть – с измененным хромосомным набором. Одновременно в организме может присутствовать два и более типа наборов. Такие формы хромосомных болезней называют мозаичными. Для возникновения мозаичных форм, по клинической картине совпадающих с полными формами, нужно не менее 10% клеток с аномальным набором.

Согласно **третьему принципу** выявляется поколение, в котором мутация появилась первый раз. Если изменение было отмечено в гаметах здоровых родителей, то говорят о спорадическом случае. Если же оно уже имелось в материнском или отцовском организме, то речь идет о наследуемой форме. Таким образом, для точной диагностики хромосомной болезни необходимо определить: 1) тип мутации; 2) вовлеченную в процесс хромосому; 3) форму (полная или мозаичная); 4) встречаемость в родословной - спорадический или наследуемый случай. Такая диагностика возможна только при цитогенетическом обследовании пациента, а иногда и его родителей и сибсов.

Различают хромосомные болезни, обусловленные изменениями половых хромосом и неполовых хромосом - аутосом. Общая частота аномалий по половым хромосомам у мертворожденных достигает 2,5-3,0 %, что ~ в 25 раз выше, чем среди новорожденных. К аномалиям половых хромосом относятся: синдром Шерешевского - Тернера (45XO), синдром Клайнфельтера (47XXY), синдром трисомии X (47XXX) и более редкие их варианты. Возникновение аномалий половых хромосом объясняется нерасхождением их в мейозе или при делениях в раннем развитии зиготы. В результате нерасхождения в сперматогенезе одни из сперматозоидов могут иметь 22 аутосомы и XY-хромосомы, другие - только 22 аутосомы. При нерасхождении половых хромосом в овогенезе возможно образование яйцеклеток, содержащих 22 аутосомы и две X-хромосомы или только 22

аутосомы. При оплодотворении яйцеклетки с двумя X-хромосомами сперматозоидом с X-хромосомой образуется синдром трисомии X (Синдром Дауна). Возникновение синдрома Клайнфельтера (XXY) происходит при оплодотворении яйцеклетки с X-хромосомой сперматозоидом, содержащим X-и Y-хромосому. Причиной сложных аномалий также являются нерасхождения половых хромосом, как в процессе гаметогенеза, так и на ранних стадиях деления зиготы, что, в свою очередь, нередко служит провоцирующим фактором для возникновения повторных нерасхождений половых хромосом.

К **этиологическим факторам** хромосомных патологий относятся все виды **хромосомных мутаций** и **некоторые геномные мутации**. Хотя геномные мутации в животном и растительном мире многообразны, у человека обнаружены только 3 типа геномных мутаций: тетраплоидия, триплоидия и анеуплоидия. Из всех вариантов анеуплоидий встречаются только трисомии по аутосомам, полисомии по половым хромосомам (три-, тетра- и пентасомии), а из моносомий встречается только моносомия X. Что касается хромосомных мутаций, то у человека обнаружены все их типы (делеции, дупликации, инверсии, транслокации, рисунок 2), ведущие к структурным изменениям хромосом. При делеции и дупликации генетическая информация оказывается в недостаточном и избыточном количестве соответственно. Поскольку современными методами можно выявить отсутствие даже небольшой части генетического материала (на уровне гена), то провести четкую границу между генными и хромосомными заболеваниями в ряде случаев бывает крайне сложно. Транслокации представляют собой обмен генетическим материалом, который происходит между отдельными хромосомами. Иными словами, происходит перемещение участка генетической последовательности на негомологичную хромосому. Среди транслокаций выделяют две важные группы – реципрокные и Робертсоновские.

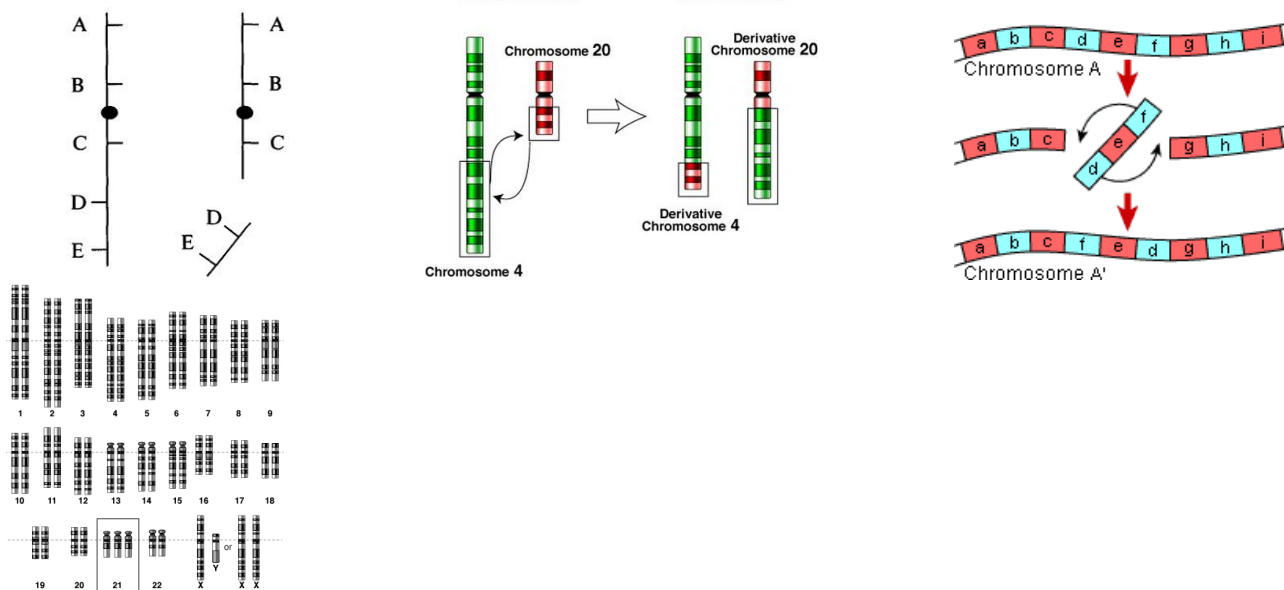
Рисунок 2. Виды хромосомной патологии

А) делеция

Б) транслокация

В) инверсия

Д) трисомия



ПАТОГЕНЕЗ

Общее для всех форм хромосомных болезней - **множественность поражения**. Это черепно-лицевые дизморфии, врожденные пороки развития внутренних и наружных органов, замедленные внутриутробные и постнатальный рост и развитие, отставание психического развития, нарушения функций нервной, эндокринной и иммунной систем. Небольшое число хромосомных болезней проявляется только определенным сочетанием отклонений в развитии, но неспецифическими пороками.

Патогенез хромосомных болезней разворачивается в раннем внутриутробном и продолжается в постнатальном периоде. Множественные врожденные пороки развития как главное фенотипическое проявление хромосомных болезней формируются в раннем эмбриогенезе, поэтому к периоду постнатального онтогенеза все основные пороки развития уже налицо (кроме пороков развития половых органов).

Фенотипическое проявление хромосомных аномалий зависит от нескольких главных факторов: 1) индивидуальности вовлеченной в аномалию хромосомы или ее участка (специфический набор генов); 2) типа аномалии (трисомия, моносомия; полная, частичная); 3) размера недостающего (при делеции) или избыточного (при частичной трисомии) материала; 4) степени мозаичности организма по абберрантным клеткам; 5) генотипа организма; 6) условий среды (внутриутробная или постнатальная). Степень отклонений в развитии организма зависит от качественной и количественной характеристики унаследованной хромосомной аномалии. При исследовании клинических данных у человека полностью подтверждается доказанная у других видов относительно невысокая биологическая ценность гетерохроматиновых районов хромосом. Полные трисомии у

живорожденных наблюдаются только по аутосомам, богатым гетерохроматином (8; 9; 13; 18; 21). Так же объясняется полисомия (до пентасомии) по половым хромосомам, в которой Y-хромосома имеет мало генов, а добавочные X-хромосомы бывают гетерохроматинизированы. Клиническое сопоставление полных и мозаичных форм болезни показывает, что мозаичные формы протекают в среднем легче. По-видимому, это объясняется присутствием нормальных клеток, частично компенсирующих генетический дисбаланс. В индивидуальном прогнозе прямой связи тяжести течения заболевания и соотношения аномальных и нормальных клонов не обнаруживается.

По мере изучения фено- и кариотипических корреляций при разных протяженностях хромосомной мутации выясняется, что наиболее специфичные для того или иного синдрома проявления обусловлены отклонениями в содержании сравнительно небольших сегментов хромосом. Дисбаланс по значительному объему хромосомного материала делает клиническую картину более неспецифичной.

Каждой хромосомной болезни свойствен клинический полиморфизм, в общей форме обусловленный генотипом организма и условиями среды. Вариации в проявлениях патологии могут быть очень широкими: от летального эффекта до незначительных отклонений в развитии. Так, 60-70% случаев трисомии 21 заканчиваются гибелью во внутриутробном периоде, в 30% случаев рождаются дети с синдромом Дауна, имеющим очень различные клинические проявления. Моносомия по X-хромосоме среди новорожденных (синдром Шершевского-Тернера) - это 10% всех моносомных по X-хромосоме зародышей (остальные погибают), при этом живорожденные с синдромом Шершевского-Тернера составляют только 1%.

Несмотря на недостаточное понимание закономерностей возникновения хромосомных болезней в целом, некоторые звенья общей цепи событий в развитии отдельных форм уже известны и их количество постоянно увеличивается.

Таблица 1. Частота встречаемости заболеваний, вызванных различными типами анеуплоидии у человека

Тип мутации	Синдромы	Частота среди новорожденных
Аутосомы		
Трисомия 21 47, XX (XY)+21	Дауна	1/700
Трисомия 13 47, XX (XY)+13	Патау	1/5.000
Трисомия 18 47, XX (XY)+18	Эдвардса	1/10.000
Половые хромосомы (женские)		
XO, Моносомия 45, XO	Шершевского-Тернера	1/500
XXX, Трисомия	XXX-синдром	1/700

47, XXX		
Половые хромосомы (мужские)		
XXY 47, XXY	Клайнфельтера	1/500
XXYY 48, XXYY	Клайнфельтера	1/500
XYY 47, XYY	Дубль Y	1/1.000

Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов, связанных с изменениями числа хромосом

Аномалии половых хромосом

а) Синдром Шерешевского - Тернера (моносомия X - XO)

Впервые больная с первичной аменореей, недостаточным развитием вторичных половых признаков и низким ростом была описана Н.А. Шерешевским в 1925 г. В 1938 г. Н. Turner привел клинические данные о 7 больных с низким ростом, задержкой полового развития, аменореей, бесплодием и крыловидной шейной складкой. Частота синдрома Шерешевского-Тернера составляет около 1 на 3.000 новорожденных девочек.

Патологическая анатомия. Типично выраженное недоразвитие половых желез, имеющих вид фиброзных тяжей. Обнаруживаются пороки развития сердечно-сосудистой системы (коарктация аорты), мочевыделительной системы (подковообразные почки, двойные лоханки), желудочно-кишечного тракта, костной системы.

Клиника. Новорожденные с синдромом Шерешевского - Тернера имеют выраженные отеки, преимущественно задней поверхности рук и ног, которые, как правило, исчезают через несколько месяцев. Отмечаются избыток и повышенная подвижность кожи на шее. С возрастом выявляется отставание в росте. Маленький рост больных сочетается с нормальными пропорциями тела (своеобразная миниатюрность), хотя питание больных может быть повышенным. У половины больных отмечается короткая шея с крыловидной складкой. Характерна диссоциация между инфантильным телосложением и зрелыми чертами лица. На коже встречаются пигментные пятна, витилиго, нейрофибромы, гемангиомы. У ряда больных могут быть различные аномалии скелета: бочкообразная или реже плоская грудная клетка, сращение позвонков, spina bifida, вальгусное положение стоп, короткие четвертые метатарзальные и метатарзальные кости. Нередки деформации зубов. Со стороны внутренних органов часты врожденные аномалии сердечно-сосудистой системы. Патогномичным признаком является коарктация аорты. Обнаруживаются также стенозы устья аорты и легочной артерии, и незаращение межжелудочковой перегородки. К пубертатному периоду проявляются признаки полового инфантилизма. Молочные железы отсутствуют или представлены жировой тканью; соски широко расставлены, недоразвиты.

Оволосение лобка и под мышками скудное. Наружные половые органы недоразвиты. Влагалище длинное, узкое; матка уменьшена в размерах. Важным признаком является первичная аменорея. У некоторых больных могут отмечаться редкие скудные менструации.

Умственное развитие больных задерживается. Интерес к противоположному полу снижен. Логическое мышление ограничено. Отношение к своему дефекту не критическое. Больные обычно благодушны, трудолюбивы, отличаются услужливостью. Особенность синдрома Шерешевского-Тернера - полная проявляемость у детей наследственных заболеваний, передающихся по сцепленному с X-хромосомой типу: гемофилии, прогрессирующей мышечной дистрофии, цветовой слепоты и др.

Рентгенологически выявляются задержка окостенения, отсутствие слияния эпифизов с метафизами даже у больных зрелого возраста. Наблюдаются деформации позвоночника - кифоз, сколиоз, укорочение тел позвоночников, остеопороз метафизов трубчатых костей.

При **биохимических** исследованиях в моче отмечается повышение количества гонадотропинов, проявляющееся в пубертатном периоде. Содержание эстрогенов в моче снижено, но нет изменений экскреции 17-кетостероидов с мочой. Кортикотропные функции гипофиза не изменены.

Цитогенетические исследования. Исследование хромосомного набора у больных с синдромом Шерешевского-Тернера выявляет 45 хромосом: 22 пары аутосом и одну X - хромосому. Другой характерной особенностью этих больных является отсутствие полового хроматина в ядрах клеток кожи – хроматин-отрицательные больные. Половой хроматин - тельца Барра - присутствует в большинстве ядер соматических клеток нормальных девочек.

Наряду с хроматин-отрицательными состояниями описаны хроматин-положительные варианты, частота которых приблизительно в 4 раза меньше первых. Часто обнаруживается мозаицизм XO/XX, когда в одних клетках отмечается две X-хромосомы, в других - одна X-хромосома. Клинические признаки у этих больных менее выражены, чем при синдроме XO: отек при рождении, и крыловидная шейная складка отмечаются в отдельных случаях, рост больных может оставаться нормальным, более часты спонтанные менструации. Яичники могут быть не изменены. Тельца Барра при мозаицизме обнаруживаются, но в меньшей пропорции клеток по сравнению с нормальными девочками. Мозаицизм по половым хромосомам может комбинироваться с делецией короткого или длинного плеча X-хромосомы.

Дерматоглифика. У больных с синдромом Шерешевского - Тернера выявляются изменения кожных узоров пальцев и ладоней. Аксиальный трирадиус располагается ближе к центру ладони, угол atd увеличен.

Диагноз основывается на типичных клинических признаках: отеки, кожная складка на шее у новорожденных, карликовость, короткая шея, скелетные и соматические аномалии, умственная отсталость у детей; первичная аменорея и инфантилизм у девочек. Для подтверждения диагноза необходимо исследование полового хроматина и хромосомного набора.

Лечение и профилактика. Показаны гормональные препараты, причем применение эстрогенов целесообразно после прекращения роста больных. В случае более раннего применения эстрогенов возможно преждевременное сращение эпифизов и остановка роста. При эффективном лечении увеличиваются молочные железы, появляются менструации, после чего дозу гормонов уменьшают.

б) Синдром Клайнфельтера

Синдром описан в 1942 г. Н. Klinefelter. Автор отметил характерные признаки болезни: атрофию яичек, гинекомастию, недостаточное развитие наружных половых органов и повышенное выделение с мочой фолликулостимулирующего гормона. В 1956 г. Plunkoff, Barr, Bradbury, Bunde у части больных с синдромом Клайнфельтера обнаружили половой хроматин. Barr (1956) предложил деление синдрома на хроматин положительный и хроматин отрицательный. Частота синдрома Клайнфельтера составляет 1:400 новорожденных мальчиков.

Патологоанатомически яички больных с синдромом Клайнфельтера уменьшены в размерах, отмечается избыток фиброзной ткани. Гистологически выявляется атрофия яичек со склерозирующей гиалинизацией семенных канальцев, гипоплазией интерстициальных клеток Лейдига. Гиалинизация яичек и дегенерация клеток Лейдига больше выражена у хроматин положительных больных по сравнению с хроматин отрицательными. В редких случаях удается обнаружить единичные семенные канальцы с начальными стадиями сперматогенеза. Эпителий семенных канальцев содержит только сертолиевы клетки. При изучении морфологии семенников в препубертатном периоде отмечается отсутствие гиперплазии клеток Лейдига. В период полового созревания начинается потеря зародышевого эпителия с гиалинизирующим склерозом извитых канальцев. Гиперплазия клеток Лейдига ставится в связь с повышенным уровнем гонадотропинов с начала периода полового созревания.

Клиника. В типичных случаях - больные высокого роста, астеничные, с узкой грудной клеткой, гинекомастией, крипторхизмом. Однако эти симптомы, как правило, обнаруживаются только в пубертатном периоде. Гинекомастия и евнухоидизм выявляются примерно у половины больных, поэтому клиническое распознавание этого синдрома в более

раннем возрасте представляет значительные затруднения. Для многих больных в период полового созревания характерны евнухоидные пропорции тела. Яички маленькие, мягкие; сперматогенез нарушен. Выявляется высокое содержание в моче фолликулостимулирующих гормонов и низкое содержание 17-кетостероидов. Эндокринные нарушения нередко представлены ожирением по женскому типу, гинекомастией, недоразвитием полового члена и яичек. Нередко женский тип оволосения.

В неврологическом статусе может выявляться рассеянная очаговая симптоматика: анизокория, мышечная гипотония, интенция при выполнении координаторных проб и др. Изменения отмечаются также и в психической сфере: у этих больных наблюдается снижение психической активности, неспособность к длительному напряжению, в ряде случаев может быть снижение интеллекта.

Характерной чертой синдрома Клайнфельтера является крайняя вариабельность клинических признаков: от лиц, внешне нормальных, с достаточно сохранным интеллектом до больных с евнухоидизмом и дебильностью. Общим признаком болезни является различная степень нарушения сперматогенеза и атрофия яичек, «дисгенезия семенных канальцев», увеличенная экскреция с мочой гонадотропинов и снижение 17-кетостероидов. Проявляемость некоторых заболеваний, сцепленных с X-хромосомой (цветовая слепота и др.) у больных с синдромом Клайнфельтера, ниже, чем у нормальных мальчиков.

Цитогенетические исследования. В 1959 г. Jacobs, Strong описали хромосомный набор больных с синдромом Клайнфельтера - 47XXY. Характерной особенностью кариотипа больных явилось наличие лишней X-хромосомы (22 пары аутом, две X- и одна Y-хромосома). Кроме этого набора возможны следующие варианты: 48XXYY, 48XXXU, 49XXXXYr, а также хромосомный мозаицизм: 46XY/47XXY, 46XX/47XXY и др. Наличие дополнительной X-хромосомы обуславливает разнообразные нарушения при синдроме Клайнфельтера. В значительном числе клеток слизистой полости рта больных обнаруживается половой хроматин. Клинические и цитогенетические сопоставления показывают, что больные с хромосомным набором 48/XXXU характеризуются умственным отставанием в умеренной степени. Другие клинические признаки идентичны таковым при типичном варианте синдрома Клайнфельтера (47XXY). В ядрах клеток слизистой полости рта выявляются два тельца Барра. У больных с хромосомным набором 49XXXXY умственное отставание выражено значительно. Больные могут отдаленно напоминать детей с болезнью Дауна. Наружные половые органы недоразвиты, яички маленькие, мягкие. В соматических клетках обнаруживается три тельца Барра. С увеличением количества X-хромосом нарастает степень снижения интеллекта, обнаруживается тенденция к

формированию пороков развития. Все описанные состояния относятся к вариантам хроматин положительного синдрома Клайнфельтера.

Как вариант хроматин отрицательного синдрома Клейнфельтера рассматриваются больные с хромосомным набором ХУУ. Эти дети отличаются умственным отставанием в легкой степени, изменением поведения, высоким ростом.

Диагноз синдрома Клайнфельтера можно предположить на основании типичных признаков болезни, выявляющихся, как правило, в пубертатном периоде. Подтверждение диагноза осуществляется исследованием полового хроматина в клетках слизистой оболочки полости рта и хромосомного набора больных.

Лечение. При лечении больных с синдромом Клайнфельтера применяются мужские половые гормоны. Наиболее оптимально назначение лечения в начальный период пубертатного периода. Положительные результаты лечения гинекомастии могут быть получены при хирургическом вмешательстве.

в) Синдром трисомии X

У девочек с трисомией по половой X-хромосоме обнаружен хромосомный набор из 47 хромосом (47XXX). Частота синдрома трисомии X составляет ~ 1 на 1.200 новорожденных девочек. Клинически синдром может проявляться снижением интеллекта в легкой степени, расстройствами менструального цикла или аменореей. Исследование ядер клеток слизистой оболочки полости рта обнаруживает два тельца Барра (Jacobs et al., 1959). Интересно отметить, что у матерей с трисомией X рождаются нормальные дети, хотя теоретически можно было ожидать рождение нормальными только половины детей, а другая должна была иметь хромосомные наборы 47XXX и 47XXY.

г) Синдром полисомии Y-хромосомы.

Популяционная частота 1 на 1.000 мальчиков. Цитогенетически отмечены полные и мозаичные формы. Большинство индивидов по физическому и умственному развитию не отличается от здоровых. Обычно они высокого роста и в 50% случаев могут иметь нормальное потомство. При данном синдроме имеются некоторые особенности поведения: склонность к агрессии, асоциальному поведению, гомосексуализму.

Аномалии аутосом

Известно несколько клинических синдромов с трисомией по аутосомам. Наиболее распространенным является болезнь Дауна.

а) Болезнь Дауна

Заблевание было описано J. Down в 1866 г., который отметил выраженное снижение интеллекта, сочетающееся с характерным внешним видом больных, разнообразными пороками развития. В России первое описание болезни Дауна сделано П.И. Ковалевским в 1905 г. Среди умственно отсталых детей ~ 10% страдают болезнью Дауна. Оба пола поражаются с одинаковой частотой.

Патологическая анатомия. При болезни Дауна обнаруживаются разнообразные пороки развития. Характер пороков и их распределение заметно отличаются от характера и частоты пороков в популяции. Среди умерших детей с болезнью Дауна врожденные пороки сердца и магистральных сосудов встречаются ~ в $\frac{2}{3}$ случаев. При болезни Дауна часто выявляют пороки развития пищеварительной системы (атрезии разных отделов, мегаколон, мегадуоденум и другие дефекты). Со стороны мочеполовой системы могут быть мегауретер, эктазирование, сужение мочеточника, нередко дольчатость почек, поликистоз и агенезия почек. Отмечаются агенезия легких или их долей.

Головной мозг уменьшен в размерах, лобные доли - недоразвиты, борозды и извилины - недостаточно дифференцированы, нередко имеются аномалии сосудов мозга. Желудочки мозга часто недоразвиты, полости их уменьшены. Могут быть нарушены процессы миелинизации головного и спинного мозга. Отмечается недостаточное развитие клеточных структур в диэнцефальной области. В гипофизе отсутствуют секреторные гранулы, являющиеся показателем активности мозгового придатка.

Клиника. Заблевание обычно распознается уже при рождении: вес ребенка чаще ниже нормы; дети вялые, плохо сосут, крик слабый. Из наиболее часто встречающихся признаков следует отметить неправильную форму черепа, косой разрез глаз, эпикантус, высокое небо, маленькие ушные раковины и их низкое расположение. Характерны диспропорция туловища и конечностей. Часто выражена поперечная кожная складка на ладони. Обращает на себя внимание выраженная гипотония мышц, которая является важным диагностическим признаком, особенно в период новорожденности. Дети развиваются с выраженной задержкой моторных и психических функций. Аномалии физического строения в более старшем возрасте однотипны и проявляются, прежде всего, в строении костной системы. Фигура - приземистая, конечности короткие, плечи опущены, голова наклонена вперед. Почти всегда отмечаются брахицефалическая форма черепа, скошенный затылок; недоразвитие костей носа и верхней челюсти, прогнатизм. Часты аномалии зубов. Рентгенологически обнаруживаются деформации пальцев, особенно V пальца (дисплазия средней фаланги), остеопороз и псевдоэпифизы трубчатых костей, уплощение внутренних краев подвздошных костей, расширение их крыльев, наличие двух ядер окостенения в рукоятке грудины. Кисти рук имеют своеобразное строение - короткие пальцы, искривленный укороченный мизинец.

При неврологическом обследовании обнаруживается слабость конвергенции, сходящееся косоглазие, горизонтальный нистагм, иногда с ротаторным компонентом, асимметрия лица.

Типичным признаком болезни Дауна является снижение интеллекта. Большинство детей имеют снижение интеллекта до степени имбецильности. У всех больных отмечается недоразвитие речи, ограничение ее понимания. Для экспрессивной речи характерна простая фраза: слоговая структура слов нарушена; часто обнаруживается грубое нарушение фонетики шипящих и свистящих звуков. Логико-грамматическая сторона речи затруднена. Чтение и письмо формируются с трудом. Счетные операции резко затруднены. Дети легко отвлекаемы, внушаемы; внимание, память значительно снижены. Механическая память преобладает над смысловой. Абстрактное мышление резко ограничено. Дети с болезнью Дауна, как правило, обучаются в специальных школах.

Состояние эмоциональной сферы больных характеризуется рядом особенностей, отличающих болезнь Дауна от других форм слабоумия. Дети очень привязаны к близким, ласковы, однако отличаются неустойчивостью настроения с аффективными вспышками, немотивированным негативизмом.

При соматическом обследовании обнаруживаются пороки развития сердечно-сосудистой системы: триада, тетрада и пентада Фалло, гипоплазия легочной артерии, гипоплазия аорты, незаращение боталлова протока, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки.

Цитогенетические исследования. В основе болезни Дауна лежат аномалии хромосомного аппарата. Выделяют 3 варианта хромосомных аномалий. В подавляющем большинстве случаев – это трисомия по 21 паре. Особый интерес представляет тот факт, что дети с болезнью Дауна гораздо чаще рождаются у матерей, возраст которых превышает 35 лет. Анализ вероятности рождения ребенка с болезнью Дауна показывает, что у женщин в возрасте от 19 до 35 лет она изменяется весьма незначительно и не превышает 0,1%. Однако, начиная с 35 лет, вероятность рождения больного ребенка увеличивается, достигая 2 и более процентов между 40 и 50 годами. Возникновение аномального кариотипа при болезни Дауна можно связать с нарушением динамики некоторых фаз мейоза. Риск повторного рождения больного ребенка в случае трисомии остается таким, как и в популяции.

Транслокационный синдром Дауна. Указанный синдром занимает второе место по частоте после трисомии по 21 паре аутосом и составляет 4 - 5% всех случаев этого заболевания. У больных происходит транслокация 21 хромосомы на одну из хромосом группы D или G. Клинических отличий от больных с трисомией не обнаруживается. Диагностическое значение в этих случаях приобретает исследование хромосомного набора у

больных детей и их родителей, поскольку вероятность рождения второго ребенка с болезнью Дауна в случае транслокации резко повышается.

Синдром Дауна с мозаицизмом. Третья разновидность хромосомных аномалий при синдроме Дауна - мозаицизм, когда у больного в одних клетках обнаруживается нормальное число, а в других - 47 хромосом - трисомия по 21-й паре хромосом. Частота мозаицизма составляет около 1% от детей с болезнью Дауна.

Клинические черты больных с мозаицизмом во многом определяются соотношением нормальных и аберрантных клеток с трисомией. В одних случаях больные имеют типичные черты болезни Дауна, в других - признаки болезни слабо выражены. Интеллект страдает в меньшей степени, чем у больных с трисомией. Подозрение на мозаицизм возникает при сочетании типичных внешних черт болезни Дауна и довольно сохранного интеллекта.

Причиной возникновения мозаицизма является нерасхождение хромосом на ранних стадиях деления зиготы, что приводит к образованию двух линий клеток - с 46 и 47 хромосомами. У женщин с мозаицизмом рождаются нормальные дети и больные с синдромом Дауна вследствие трисомии по 21-й паре хромосом.

Дерматоглифика. Среди многочисленных изменений при болезни Дауна особое место занимают характерные рисунки кожного рельефа. Кожная поперечная складка, идущая на ладони от радиального до ульнарного края, встречается приблизительно в половине случаев на левой руке. Другим признаком трисомии по 21-й паре хромосом при исследовании кожных рисунков является наличие одной сгибательной складки на мизинце вместо двух, которые обычно отмечаются в норме. При болезни Дауна нарушено соотношение различных типов папиллярных узоров за счет увеличения числа ульнарных петель.

Биохимические и электрофизиологические исследования. При трисомии обычно повышается активность некоторых ферментов в сыворотке крови: кислая и щелочная фосфатаза лейкоцитов, глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа эритроцитов, 5-нуклеотидаза лейкоцитов, галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза лейкоцитов, эритроцитов и целой крови. У большинства детей с болезнью Дауна обнаружены изменения содержания аминокислот в крови и моче. Электрокардиографические исследования при болезни Дауна носят различный характер: от легких нарушений проводимости до значительных расстройств сердечного ритма.

Лечение и профилактика. При болезни Дауна показано длительное лечение малыми дозами тиреоидина (по 0,006 г 1 - 2 раза в день детям до 1 года, на втором году - от 0,006 до 0,03 г ежедневно). Благоприятный эффект во многих случаях наблюдался при лечении префизоном (по 0,5-1,0 мл внутримышечно; на курс 30 инъекций). Предложено лечение глютаминовой кислотой, причем более хороший эффект отмечается у заторможенных, вялых

детей. Целесообразно применение препаратов, регулирующих обмен веществ: неробол, дианабол и др. Хороший клинический эффект оказывает диета, составленная с учетом биохимических изменений. Показано широкое применение средств общеукрепляющей и стимулирующей терапии: препараты кальция, железа, алоэ. По мере роста ребенка следует должное внимание уделять овладению элементарным навыкам самообслуживания, логопедическим занятиям. Коллектив оказывает на детей с болезнью Дауна благоприятный эффект.

Профилактика. Осуществляется посредством медико-генетической консультации, способствующей определению риска рождения больного ребенка, в частности воздержанию от деторождения в семьях с отягощенной наследственностью - при транслокационном синдроме Дауна.

б) Аномалии аутосом групп D и E

Описываются синдромы трисомии по 13-15 парам аутосом и 16-18 парам аутосом: трисомии D и E. Эти синдромы имеют ряд сходных черт с болезнью Дауна.

Синдром трисомии D. Синдром, обусловленный трисомией по 13-15 парам аутосом, встречается в среднем у 1 из 4.000 новорожденных. Для синдрома характерны множественные врожденные уродства: микрофтальмия или анофтальмия, заячья губа, волчья пасть, полидактилия, деформации черепа. Отмечаются разнообразные пороки развития, сердца - декстропозиция, дефект межжелудочковой перегородки и др. Со стороны желудочно-кишечного тракта выявляются огромный желчный пузырь, стеноз общего желчного протока, неполный поворот ободочной кишки. Могут быть пороки развития других органов. Часты пупочные грыжи, гемангиомы кожи. У многих больных - гидронефроз. Позднее выявляются резкое отставание в умственном развитии, повышенный мышечный тонус, нередко судорожные приступы.

Указанные выше врожденные дефекты приводят к ранней смерти больных. Большинство из них (около 70%) умирают в возрасте до 3 месяцев. Причиной смерти обычно является сердечная недостаточность, нарушение дыхания, аспирация, присоединяющаяся пневмония.

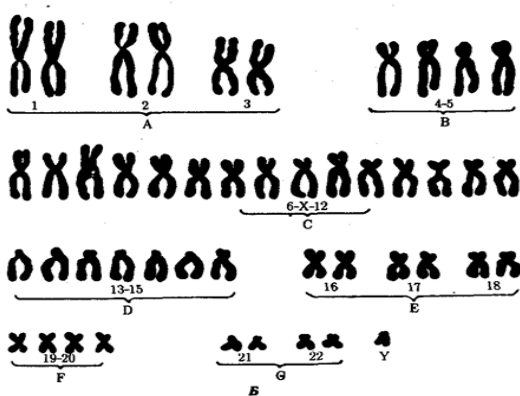
Синдром трисомии E. Синдром трисомии E встречается несколько чаще по сравнению с синдромом трисомии D: примерно у 1 из 3.000 новорожденных; у девочек в 3 раза чаще, чем у мальчиков. Дети с рождения очень малы, крик слабый. Обнаруживаются микроцефалия, деформации черепа, выступающий затылок, низко расположенные уши, маленькая нижняя челюсть. Характерна полидактилия, указательный палец и мизинец перекрывают III и IV пальцы, нередко - вывихи бедер. На коже часто обнаруживаются

гемангиомы. При обследовании внутренних органов отмечаются аномалии развития сердца: дефект межжелудочковой перегородки, незаращение боталлова протока, аномалии почек - подковообразная почка, двойной мочеточник, часто крипторхизм, воронкообразный анус, диафрагмальные грыжи, меккелев дивертикул. При исследовании хромосомного набора устанавливается трисомия в группе E (лишняя 18-я аутосома). В других случаях обнаруживается сочетание трисомии E с транслокацией между 18-й аутосомой и хромосомами группы B, C или D. Как и при других трисомиях, отмечается связь между вероятностью рождения больного ребенка и возрастом матери. Частота трисомии E в спонтанных абортах достигает 3%.

Прогноз неблагоприятный. Большинство больных погибают в первые месяцы жизни. Причины смерти те же, что и при трисомии D.

в) Синдром Патау (трисомия по хромосоме 13). Впервые описан в 1960 году. Популяционная частота 1 на 7.800. Цитогенетические варианты могут быть различны: целая трисомия 13 (нерасхождение хромосом в мейозе, в 80% случаев у матери), транслокационный вариант (робертсоновские транслокации D/13 и G/13), мозаичные формы, дополнительная кольцевая хромосома 13, изохромосомы. Для синдрома Патау характерны следующие диагностические признаки: микроцефалия, расщелина верхней губы и неба, низко посаженные деформированные ушные раковины, микрогения, полидактилия, флексорное положение пальцев рук, выпуклые ногти, поперечная ладонная складка, стопа-качалка. Из пороков внутренних органов отмечены врожденные пороки сердца (дефекты перегородок и крупных сосудов), незавершенный поворот кишечника, дивертикул Меккеля, поликистоз почек, удвоение мочеточника. Наблюдается крипторхизм, гипоплазия наружных половых органов, удвоение матки и влагалища. Интеллект снижен до уровня идиотии. Дети, в основном, умирают в возрасте до 1 года, чаще в первые 2-3 месяца жизни.

Рисунок 3. Кариотип при синдроме Патау (трисомия по 13 хромосоме)



г) Синдром Эдвардса (трисомия по хромосоме 18). Описан в 1960 году. Популяционная частота составляет 1 на 6.500. Цитогенетически в большинстве случаев представлен полной трисомией 18 (гаметическая мутация одного из родителей, чаще по материнской линии). Кроме того, встречаются и мозаичные формы, а транслокации наблюдаются очень редко. Критическим сегментом, ответственным за формирование основных признаков синдрома, является сегмент 18q11. Клинических различий между цитогенетическими формами не обнаружено. Дети с синдромом Эдвардса имеют малую массу тела при рождении. Основными диагностическими признаками синдрома являются: долихоцефалия, гипертелоризм, низко посаженные аномальной формы уши, микрогнатия, микростомия, скошенный подбородок. Имеются аномалии развития конечностей: верхних - сгибательные деформации пальцев, перекрывание пальцев, сжатые пальцы рук, гипоплазия ногтей (особенно V пальца); нижних - короткий и широкий палец стопы, типичная форма стопы в виде качалки, кожная синдактилия стоп. Из внутренних пороков следует отметить комбинированные пороки сердечно-сосудистой системы, незавершенный поворот кишечника, пороки развития почек (чаще гидронефроз и подковообразная почка), крипторхизм. Отмечается задержка психомоторного развития, идиотия и имбецильность. Дети погибают, в основном, в возрасте до 1 года от осложнений, вызванных врожденными пороками развития.

Таблица 2. Сводные характеристики некоторых хромосомных болезней

Характеристика	Трисомия 21	Трисомия 18	Трисомия 13
Эпоним	Синдром Дауна	Синдром Эдварда	Синдром Патау
Частота возникновения	1:800	1:8.000	1:15.000
Тонус мышц	Гипотония	Гипертония	Гипо- или гипертония
Череп/головной мозг	Умеренная микроцефалия, плоский затылок, три родничка	Микроцефалия, выступающий затылок	Микроцефалия, скошенный затылок, дефекты кожи в области свода черепа и в области затылка
Глаза	Раскосые глаза, складки эпиканта, пятнистая радужная оболочка (пятна Брашфильда)	Узкая глазная щель, помутнение роговицы	Микрофтальмия, гипотелоризм, колобома радужной оболочки, дисплазия сетчатки
Уши	Низко посажены, дополнительные складки на верхнем завитке	Низко посажены, пороки развития	Низко посажены, пороки развития
Лицо	Выпадающий язык, большие щеки, плоское переносье	Маленький рот, микрогнатия	Расщепление губы и нёба

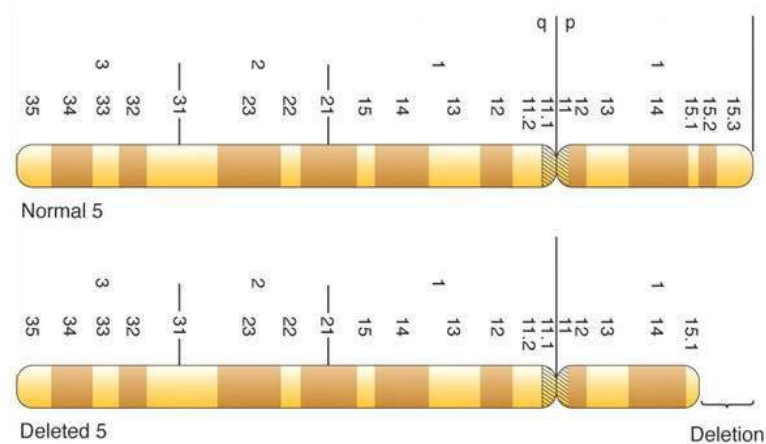
Скелет	Клинодактилия мизинца, большое расстояние между первым и вторым пальцем ноги, избыточное количество кожи на задней поверхности шеи, малый рост	Сжатие кистей рук в кулак, отсутствие дистальной складки на мизинце, гипоплазия ногтей, малый рост, тонкие ребра	Заднеаксиальная полидактилия, плоские ногти, сжатие кистей рук в кулак
Пороки сердца	40%	60%	80%
Выживаемость	Высокая	90% погибают на 1-м году жизни	80% погибают на 1-м году жизни
Другие признаки		Изогнутая стопа, поликистоз почек, дерматоглифика - дуги	Пороки развития половых органов, поликистоз почек, увеличение выступов на ядрах нейтрофилов

**Клинико-цитогенетическая характеристика синдромов,
связанных со структурными перестройками хромосом**

а) Синдром «кошачьего крика» (моносомия 5p)

Описан в 1963 году. Популяционная частота 1 на 50.000. Цитогенетические варианты варьируют от частичной до полной делеции короткого плеча хромосомы 5. Для развития основных признаков синдрома большое значение имеет сегмент - 5p15. Кроме простой делеции отмечены кольцевые хромосомы 5, мозаичные формы, а также транслокации между коротким плечом хромосомы 5 (с потерей критического сегмента) и другой аутосомой. Диагностическими признаками заболевания являются: микроцефалия, необычный крик или плач, напоминающий мяуканье кошки (особенно в первые недели после рождения); антимонголоидный разрез глаз, косоглазие, лунообразное лицо, гипертелоризм, широкая переносица. Ушные раковины низко посажены и деформированы. Имеется поперечная ладонная складка, клинодактилия, синдактилия. Умственная отсталость в стадии имбецильности. Иногда встречаются крипторхизм и аномалии почек. Нужно отметить, что такие признаки как лунообразное лицо и кошачий крик с возрастом сглаживаются, а микроцефалия и косоглазие выявляются более отчетливо. Продолжительность жизни зависит от тяжести врожденных пороков развития внутренних органов. Большинство больных погибают в первые годы жизни.

Рисунок 5. Синдром кошачьего крика (моносомия 5p)



б) Синдром Альфи (синдром 9p-)

Впервые описан в 1973 году. Цитогенетические варианты могут быть различны: частичная делеция короткого плеча 9 хромосомы, изохромосома 9q, несбалансированные транслокации, однако во всех случаях наблюдается потеря сегмента 9p22. Диагностическими признаками заболевания являются: тригоцефалия, резко выступающий лоб, монголоидный разрез глаз, эпикант, экзофтальм, гипертелоризм, уплощенная и широкая переносица, маленький рот с большой верхней губой, высокое небо. Ушные раковины без мочки или она недоразвита, со сглаженным завитком. Шея короткая, отмечен гипертелоризм сосков. Пальцы рук и ног длинные, с дополнительными сгибательными складками; ногти широкие, выпуклые, квадратной формы. У девочек выражена гипоплазия малых и больших половых губ, у мальчиков - гипоплазия мошонки и полового члена. Из пороков внутренних органов отмечено поражение сердечно-сосудистой системы и гидронефроз почек. Умственная отсталость в стадии имбецильности, реже - дебильности. По характеру больные ласковые, спокойные, послушные. Прогноз жизни благоприятный.

в) Синдром Орбели (синдром 13q-)

Описан в 1962 году. Цитогенетические варианты могут быть различны. Наиболее часто встречаются кольцевая хромосома 13, реже - простые делеции, но во всех случаях наблюдается утрата сегмента 13q14. Дети с синдромом Орбели рождаются с низкой массой тела. Основными диагностическими признаками заболевания являются: микроцефалия с признаками краниостеноза; асимметрия лица; широкая, выступающая переносица; гипертелоризм, эпикант; маленький подбородок. Имеет место глазная патология, включающая микрофтальмию, катаракту и страбизм. Скелетные аномалии представлены гипоплазией 1 пальца кисти и 1 пястной кости, клинодактилией. Из внутренних пороков развития наблюдаются ВПС, нарушение поворота кишечника, гипоплазия и поликистоз почек. Встречается атрезия ануса. У мальчиков выражен крипторхизм, гипоспадия. Больные

отличаются резким отставанием в физическом и психическом развитии. Умственная отсталость в стадии имбецильности или идиотии. Дети с выраженными пороками умирают до года, хотя отмечены пациенты в возрасте старше 40 лет.

