

# Генетика человека

## Лекция 8.

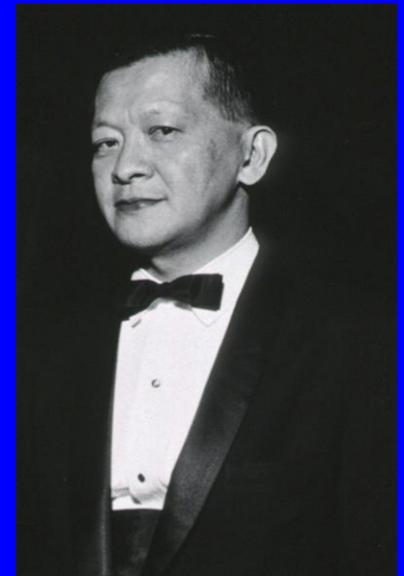
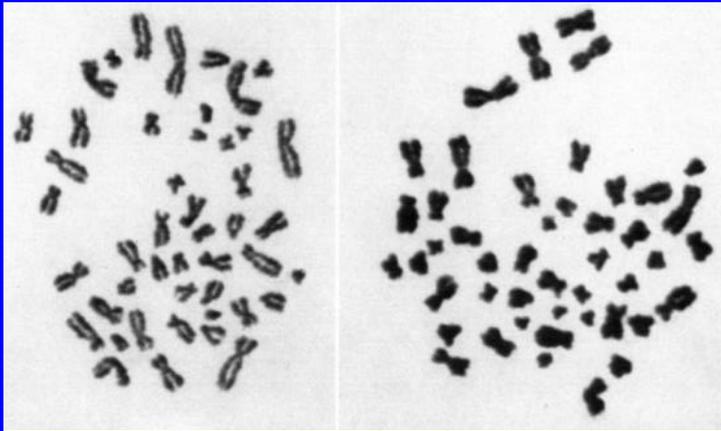
**Хромосомные болезни, обусловленные аномалиями аутосом и половых хромосом**

**Ловинская Анна Владимировна,**

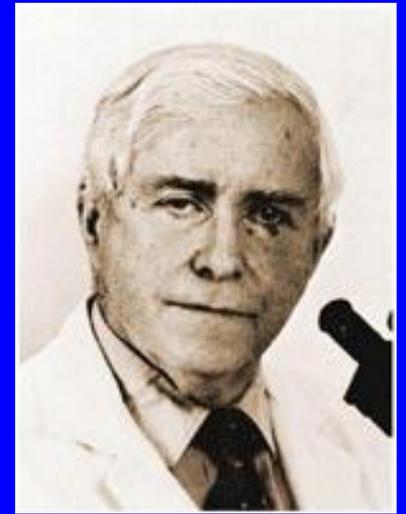
**PhD, кафедра молекулярной  
биологии и генетики**

1956 г. – разработка усовершенствованной методологии цитогенетического анализа (Tjio J. H., Levan A. The chromosome number of man // Hereditas. – 1956. – Vol. 42. – P. 1–6.).

1959 г. - установление причин синдрома Дауна (47, XX + 21/47, XY + 21), синдрома Клайнфельтера (47, XXY) и синдрома Тернера (45, X).



Джо Хин Тжо  
(1919-2001)



Альберт Леван  
(1905-1998)

# РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ

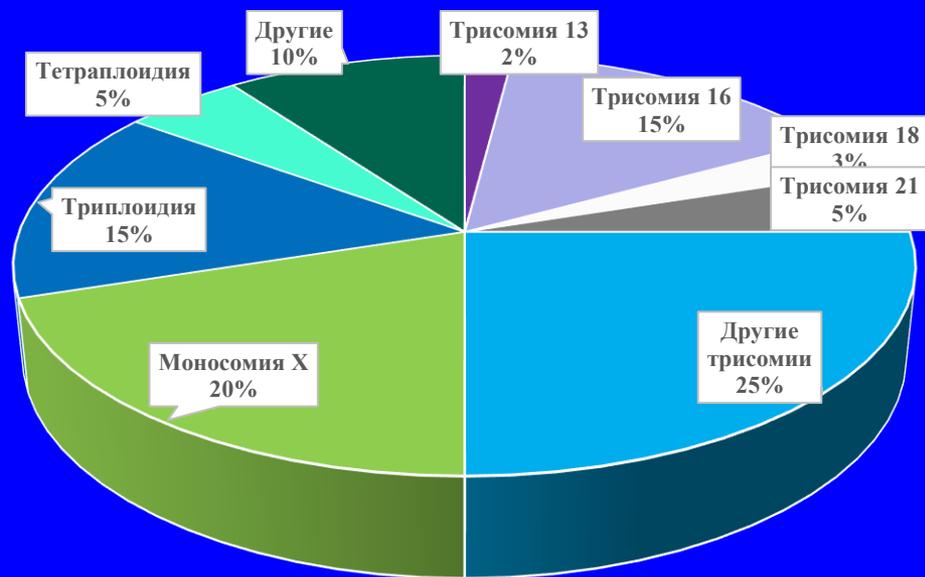
Хромосомные аномалии присутствуют как минимум в 10% всех сперматозоидов и 25% зрелых ооцитов.

Примерно 15–20% всех признанных беременностей заканчиваются самопроизвольными выкидышами.

Примерно 50% всех самопроизвольных выкидышей имеют хромосомную аномалию, а частота хромосомных аномалий у морфологически нормальных эмбрионов составляет примерно 20%.

При использовании методов высокого разрешения до 80% эмбрионов, созданных при экстракорпоральном оплодотворении, могут иметь геномный дисбаланс.

## Хромосомные аномалии в самопроизвольных выкидышах



Хромосомная аномалия	Частота на 10000 новорожденных
Трисомия 13	2
Трисомия 18	3
Трисомия 21	15
Моносомия X (45,X)	1-2
47,XXX	10
47,XXY	10
47,XYY	10
Др. несбалансированные перестройки	10
Сбалансированные перестройки	30
Всего	90

Хромосомная аномалия	Процент самопроизвольных выкидышей
Трисомия 13	95
Трисомия 18	95
Трисомия 21	80
Моносомия X (45,X)	98

## Заболевания, связанные с хромосомными аномалиями:

- изменение количества аутосом (синдром Дауна, синдром Патау, синдром Эдвардса);
- изменение количества половых хромосом (синдром Тернера, синдром Клайнфельтера,);
- классические синдромы делеций хромосом (синдромы делеций 4p и 5p)
- синдромы делеций, связанные с геномным импринтингом (синдромы Ангельмана и Прадер-Вилли);
- синдромы микроделеций (синдром ДиДжорджа/ Седлаковой/ велокардиофациальный синдром)

# АНЕУПЛОИДИЯ АУТОСОМ

Анеуплоидия - цитогенетическая аномалия, при которой вся или часть одной или нескольких хромосом добавляется или удаляется. Заболеваемость аутомной анеуплоидией у новорожденных оценивается в 0,2%.

Цитогенетические исследования яйцеклеток и сперматозоидов человека показывают, что общая частота аномалий составляет примерно 20% и 10% соответственно. Более 90% аномалий, наблюдаемых в ооцитах, и менее 50% аномалий, наблюдаемых в сперматозоидах, являются количественными.

Многие аутомные анеуплоидии несовместимы с выживаемостью плода и поэтому имеют гораздо более высокую частоту ( $\approx 27-30\%$ ) при спонтанных выкидышах. Летальность конкретной аутомной анеуплоидии коррелирует с содержанием гена соответствующей хромосомы.

Ошибки в мейозе (нерасхождение) приводят к тому, что гаметы содержат ненормальное количество хромосом и после оплодотворения образуют анеуплоидные клетки.

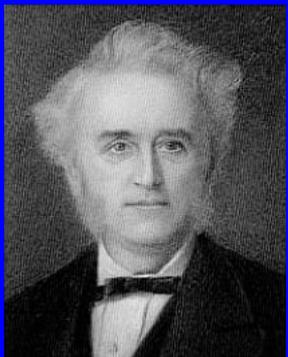
Большинство трисомий имеют материнское происхождение. Нерасхождение на стадии I материнского мейоза составляет большинство случаев трисомий

**Parental and Meiotic/Mitotic Origin of Autosomal Trisomies Determined by Molecular Studies (Number of Cases)**

Trisomy	Maternal					Paternal				
	MI	MII	MI or MII	Mitotic	Total <sup>a</sup>	MI	MII	MI or MII	Mitotic	Total <sup>a</sup>
2	4	1	6	1	13	5				5
7	2	3	1	6	12				2	2
13	4		17		21	1	1	1		3
14	3	4	2		9		2			2
15	21	3		3	27				5	5
	10				10				2	2
	17	2	10		29		4	1		5
16	56		6		62					0
18	11	17			56		1			6
					17					5
	16	>35		3	61				2	2
21	9	1			22					3
					91					6
	128	38			188	2	7			9
						7	15		8	36
	174	58	79		311	9	15	8		32
	62				81		10			13
	67	22			97	4	4			10
22	20	1	15		37			1		1

<sup>a</sup>Total numbers might not add up because not all origins of error can be determined.

# СИНДРОМ ДАУНА (ТРИСОМИЯ 21; 47,XY,+13)

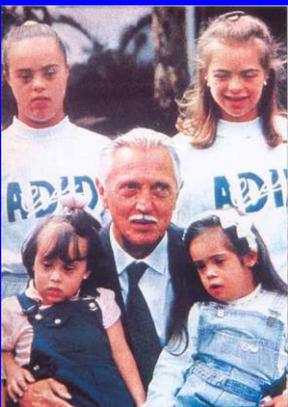


Джон Лэнгдон  
Даун  
(1828-1896)

Это состояние получило свое название от доктора Лэнгдона Дауна, который впервые описал его в 1866 году. Хромосомная основа синдрома Дауна была установлена в 1959 года Ж. Леженом и его коллегами.

Общая частота рождений составляет  $\approx 1:800-1000$ . По данным Минздрава Казахстана, в республике за 3 года (2014-2016) наблюдается рост на 15% заболеваемости синдромом Дауна на 100 тысяч детей в возрасте до 14 лет.

Существует тесная связь между заболеваемостью синдромом Дауна и возрастом матери.



Жером Лежен  
(1926-1994)

Возраст матери	Частота синдрома Дауна	Возраст матери	Частота синдрома Дауна
20	1:1500	39	1:150
25	1:3500	40	1:100
30	1:900	41	1:85
35	1:400	42	1:65
36	1:300	43	1:50
37	1:250	44	1:40
38	1:200	45	1:30

# СИНДРОМ ДАУНА (ТРИСОМИЯ 21; 47,XY,+13)

Наиболее частое проявление в период новорожденности - выраженная гипотония.

Обычны такие черты лица, как наклонные вверх глазные щели, маленькие уши и выступающий язык.

Одиночные ладонные складки обнаруживаются у 50% детей с синдромом Дауна (2–3% населения в целом), врожденные пороки сердца - у 40–45%, при этом наиболее распространенных поражения - дефекты атриовентрикулярного канала, желудочковые дефекты перегородки, открытый артериальный проток и тетралогия Фалло.



# СИНДРОМ ДАУНА (ТРИСОМИЯ 21; 47,XX,+13)

Средний IQ молодых людей составляет 40-45 (диапазон 25-75).

Социальные навыки развиты относительно хорошо, и большинство детей счастливы и очень ласковы («солнечные дети»).

Рост взрослого человека примерно 150 см.

Около 90% живорожденных с синдромом Дауна достигают 20-летнего возраста. При отсутствии тяжелой сердечной аномалии, приводящая к преждевременной смерти в 15–20% случаев, средняя продолжительность жизни составляет от 50 до 60 лет.

У большинства взрослых людей с синдромом Дауна в более позднем возрасте часто развивается болезнь Альцгеймера

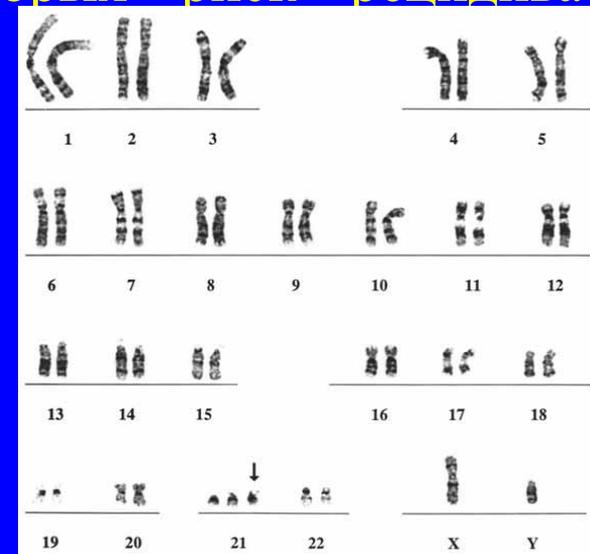


# СИНДРОМ ДАУНА (ТРИСОМИЯ 21)

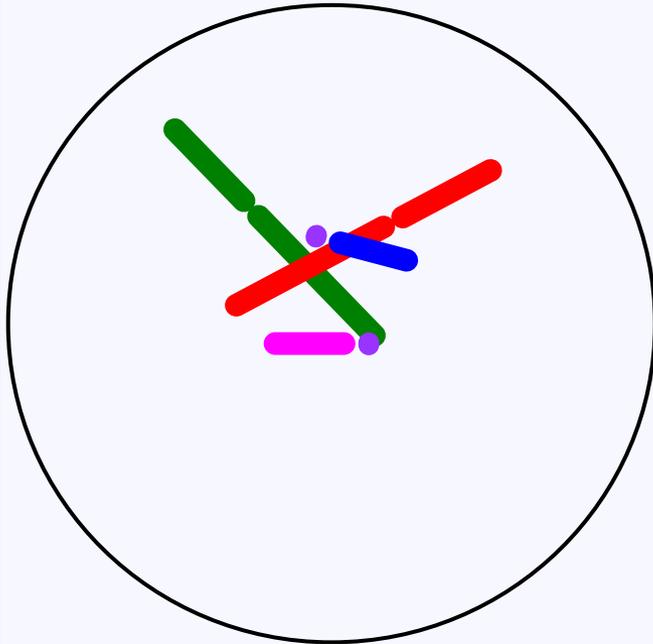
В 90% случаев дополнительная хромосома имеет материнское происхождение. Исследования ДНК показали, что это чаще всего возникает в результате отсутствия расхождения в материнском мейозе I.

Робертсоновские транслокации составляют примерно 4 % всех случаев, примерно в одной трети из которых родитель оказывается носителем. Комбинированный риск рецидива обычно составляет от 1:200 до 1:100. В случаях семейной транслокации риск рецидива варьирует от 1% до 3% для носителей мужского пола и от 10% до 15% для носителей женского пола, за исключением очень редких носителей транслокации 21q21q, для которых риск рецидива составляет 100%.

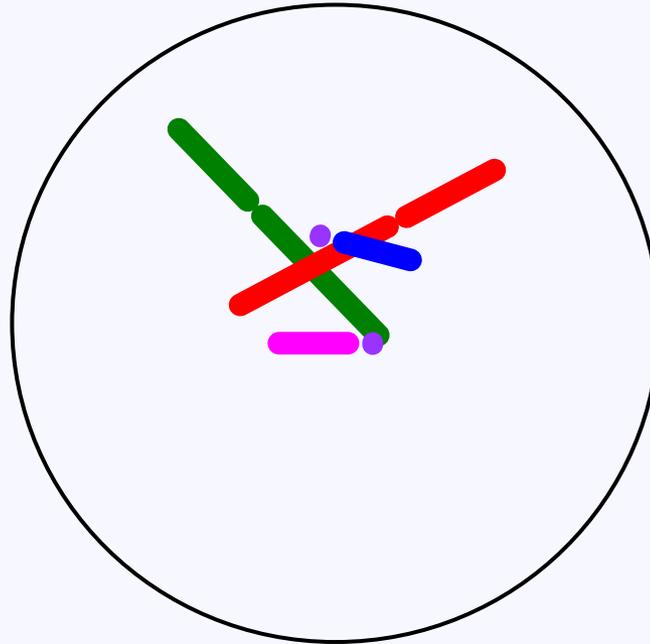
Дети с мозаицизмом (1%) часто страдают менее серьезно, чем дети с полным синдромом.



# Первое мейотическое деление: профазы: лептотена



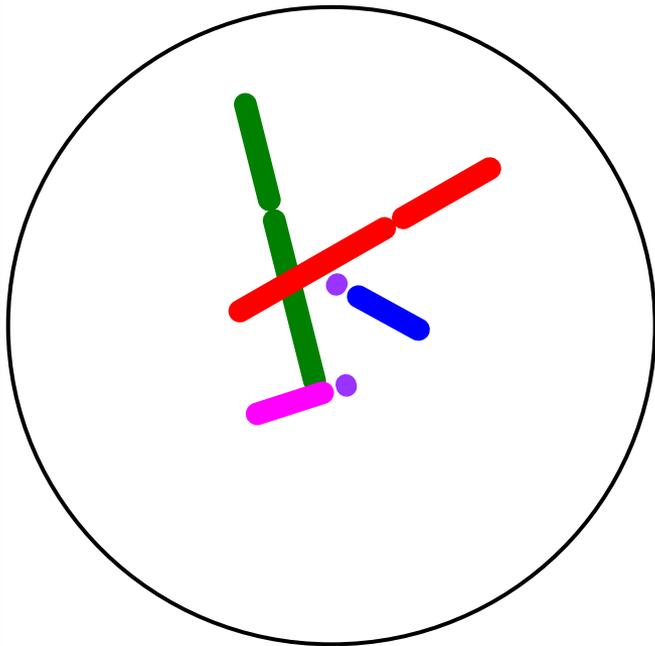
норма



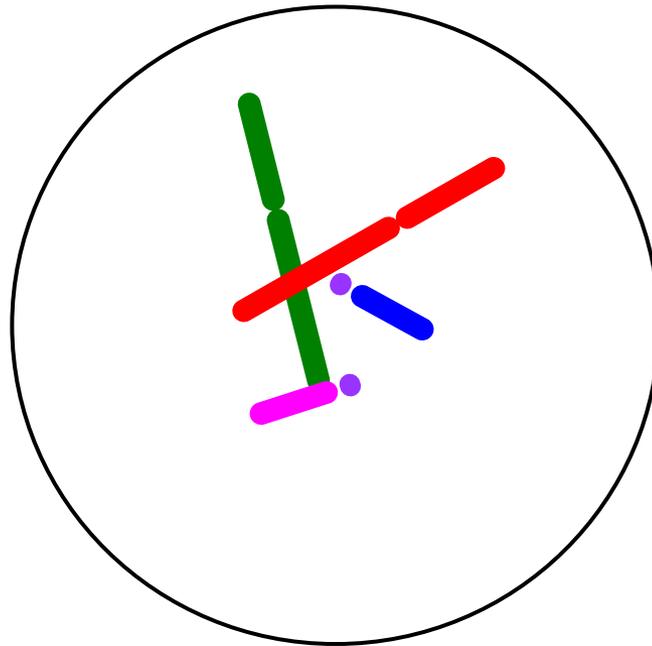
трисомия 21



# Первое мейотическое деление: профазы: лептотена



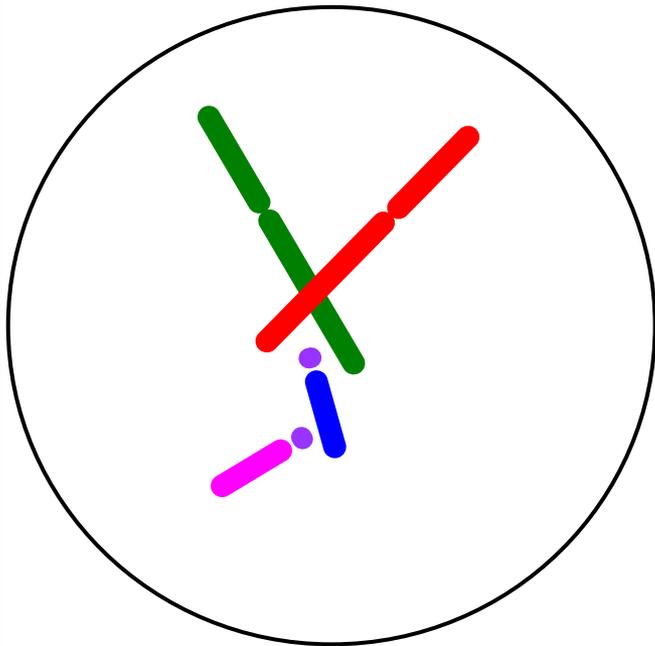
норма



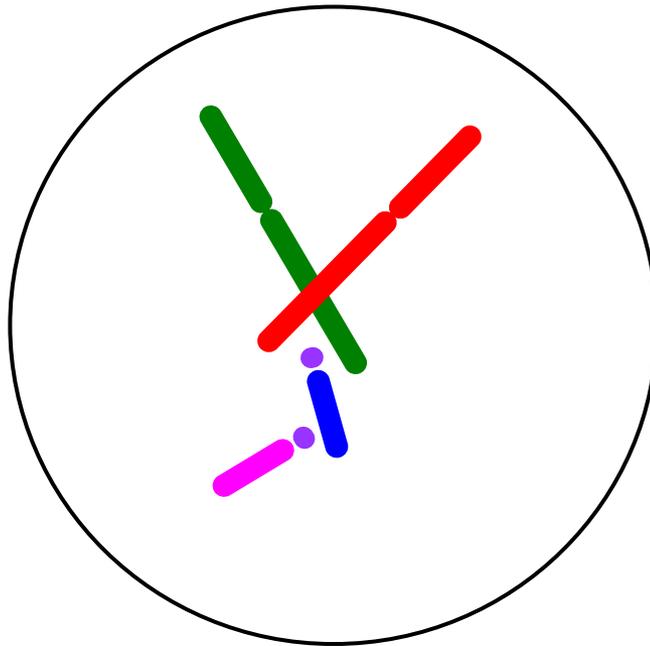
трисомия 21



# Первое мейотическое деление: профазы: лептотена



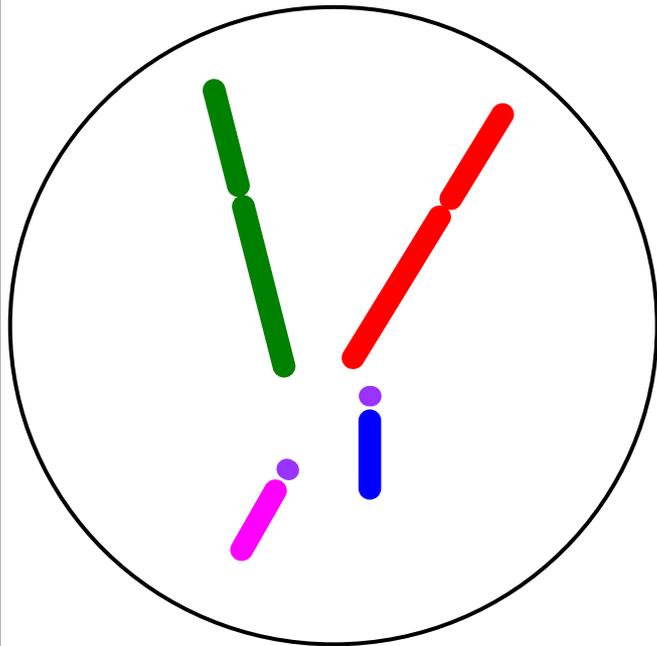
**норма**



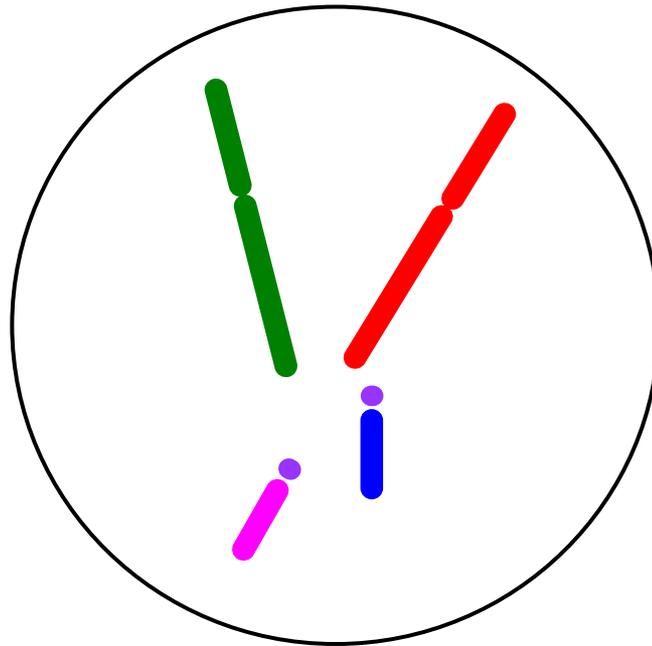
**трисомия 21**



# Первое мейотическое деление: профазы: лептотена



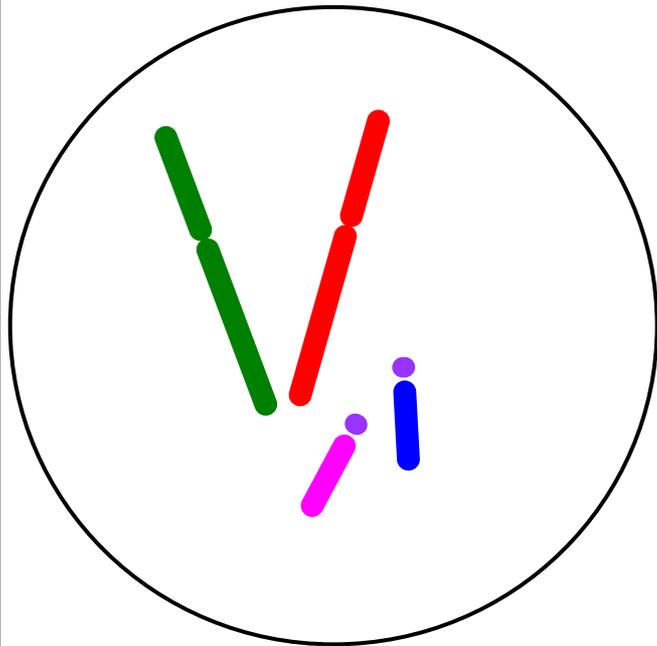
**норма**



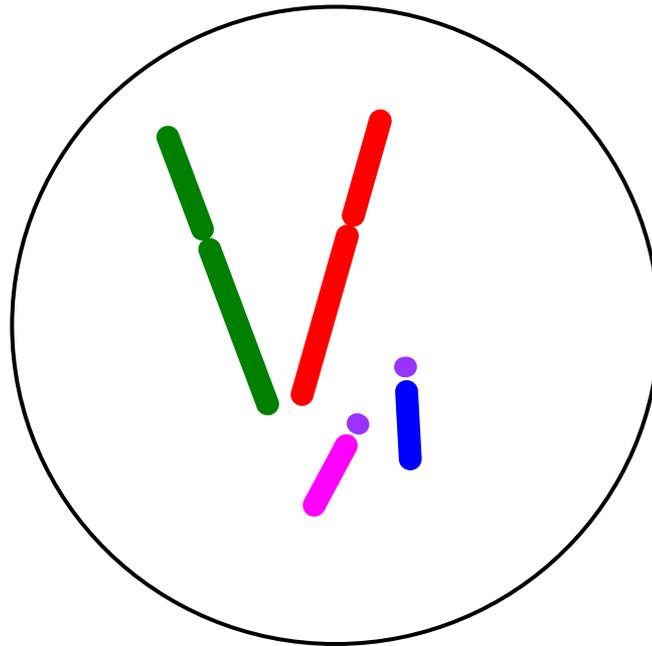
**трисомия 21**



# Первое мейотическое деление: профазы: лептотена



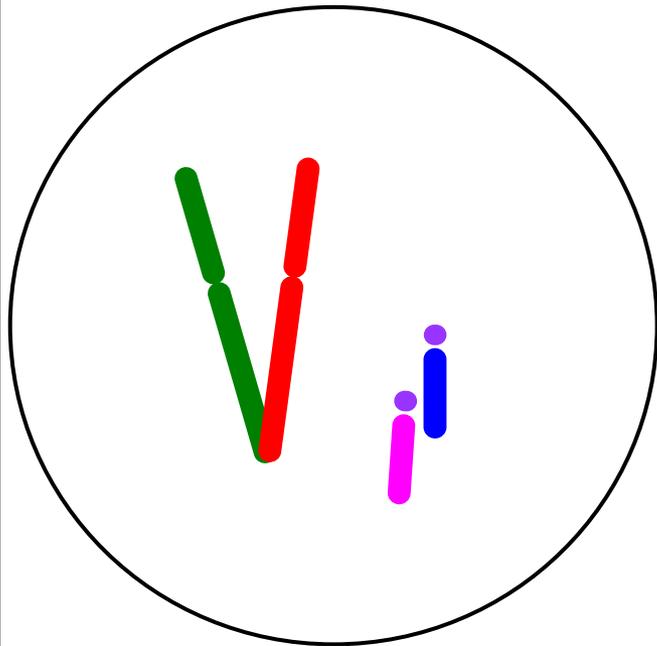
норма



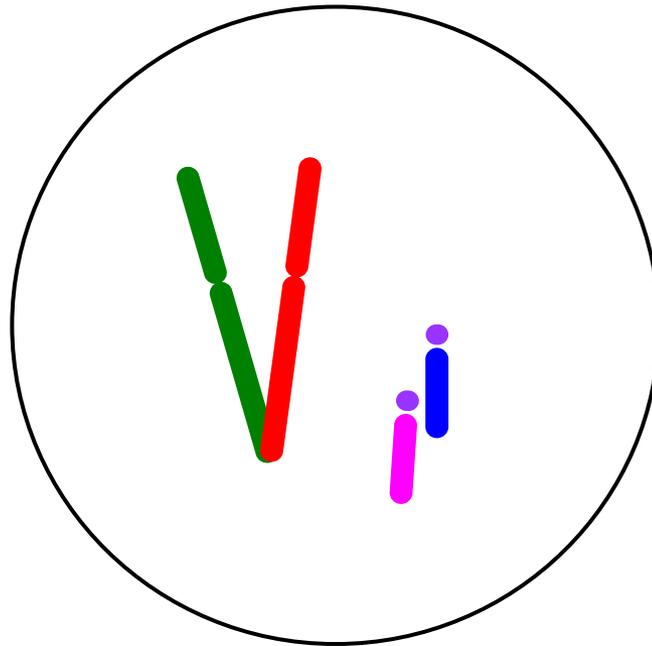
трисомия 21



# Первое мейотическое деление: профазы: лептотена



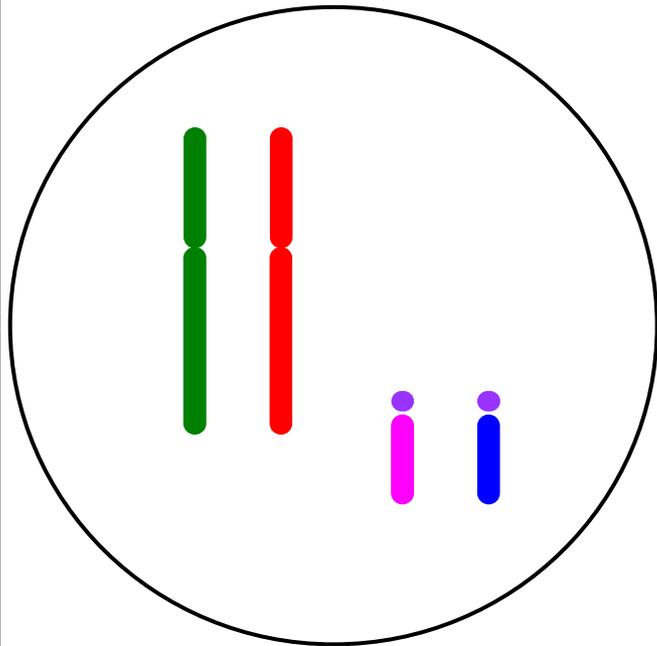
норма



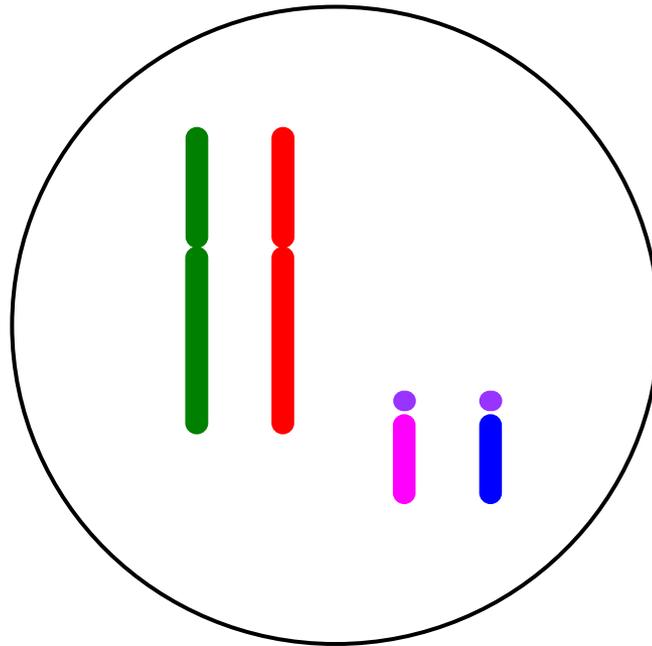
трисомия 21



# Первое мейотическое деление: профазы: лептотена



норма



трисомия 21

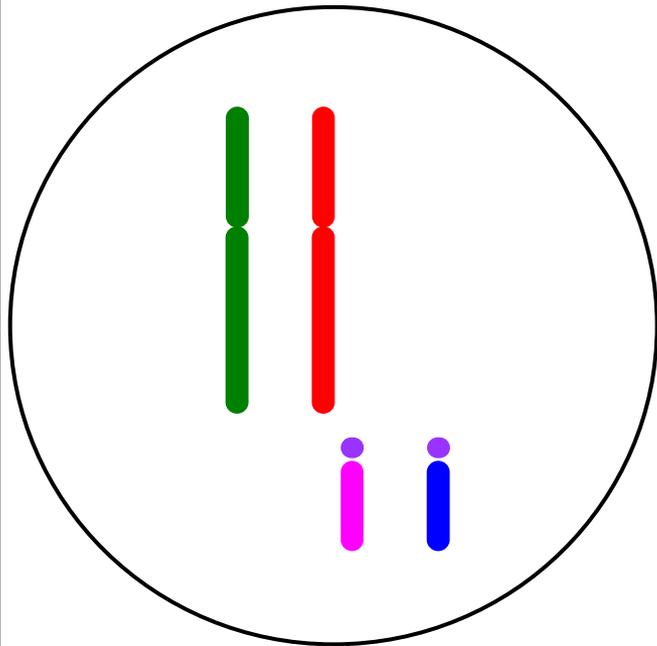


Хромосома 21

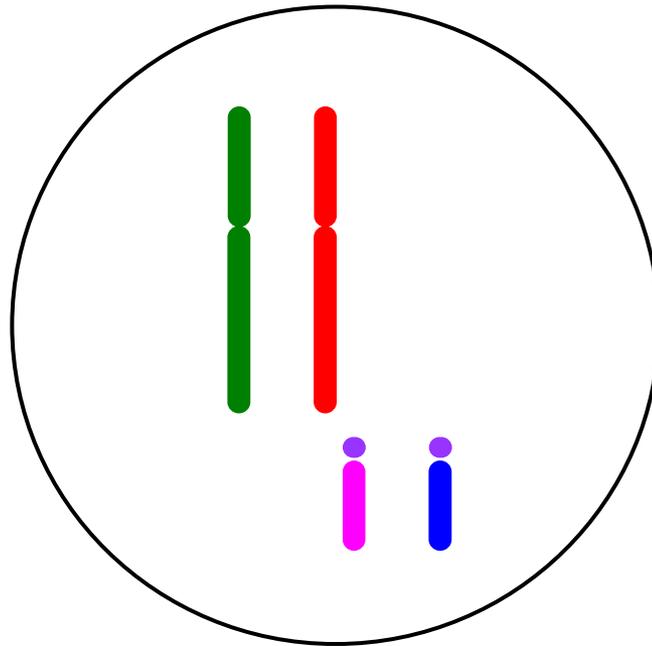


другие хромосомы

# Первое мейотическое деление: профазы: лептотена



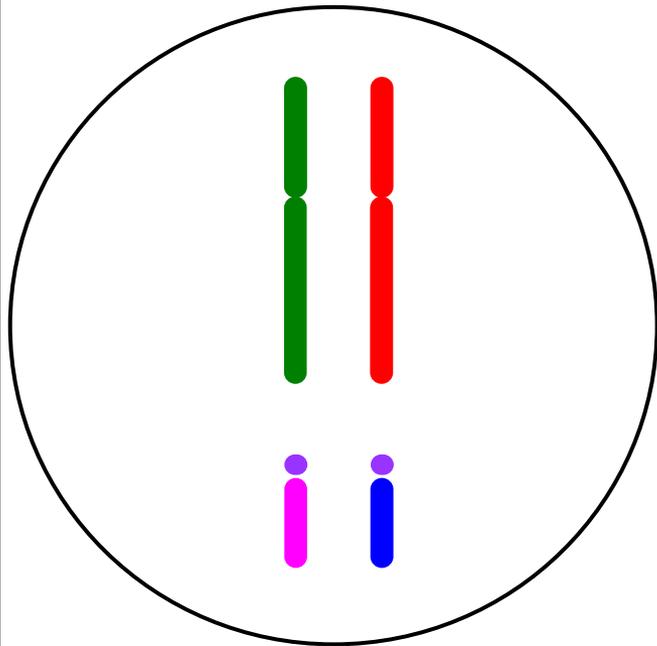
норма



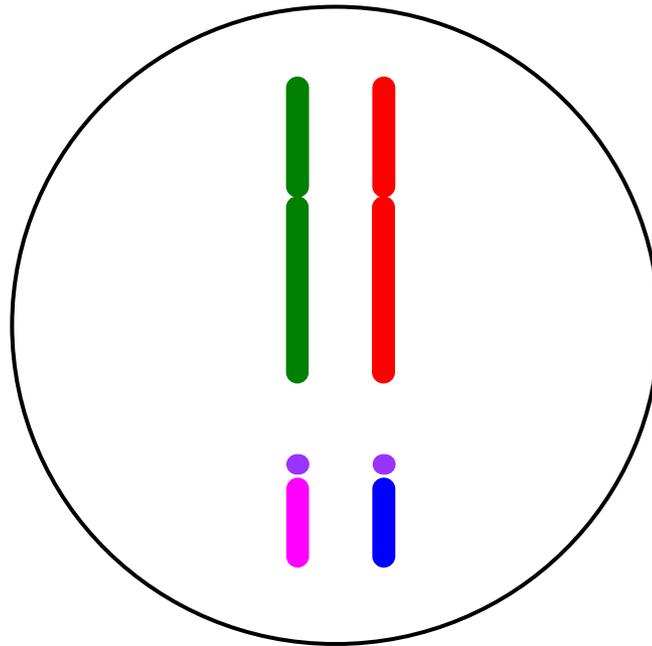
трисомия 21



# Первое мейотическое деление: профазы: зиготена



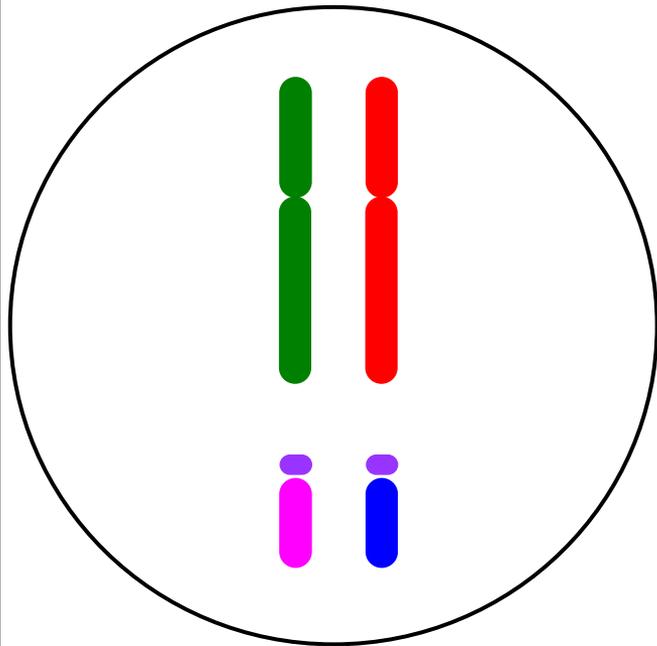
норма



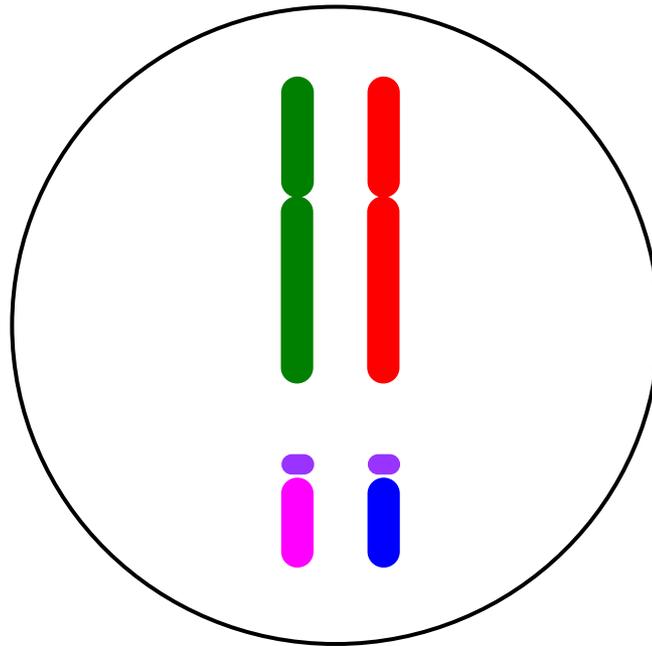
трисомия 21



# Первое мейотическое деление: профаза: пахитена



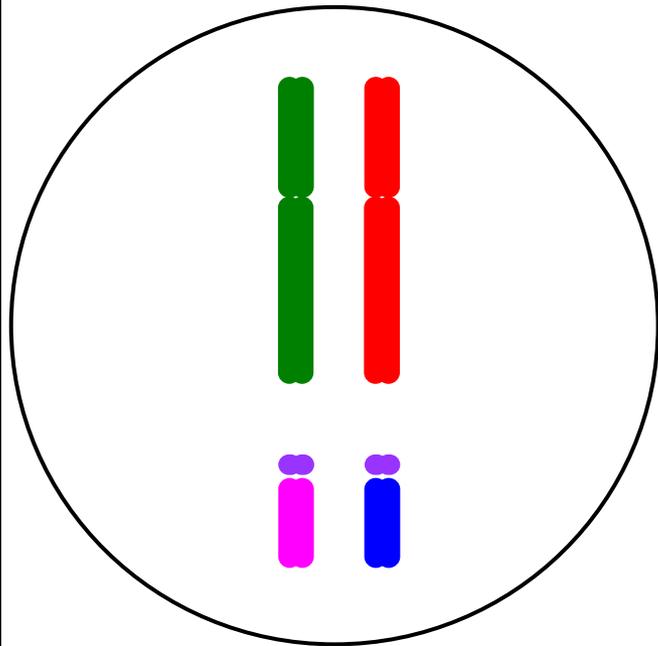
норма



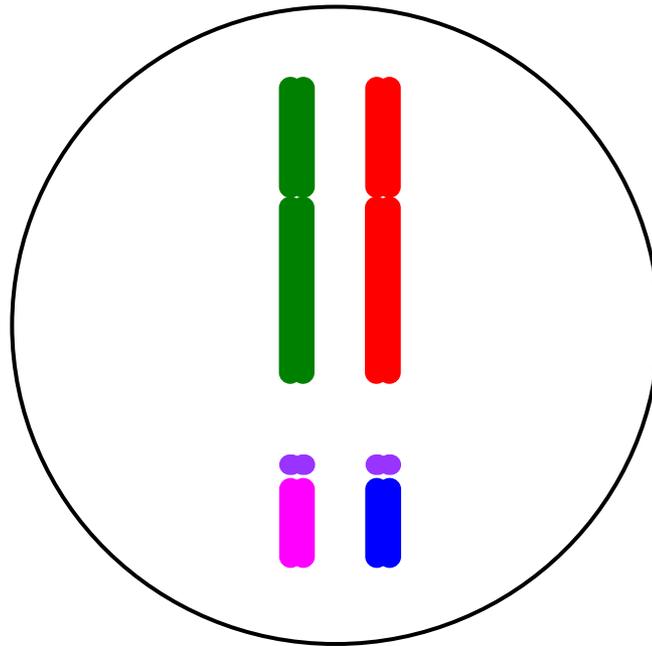
трисомия 21



# Первое мейотическое деление: профазы: пахитена



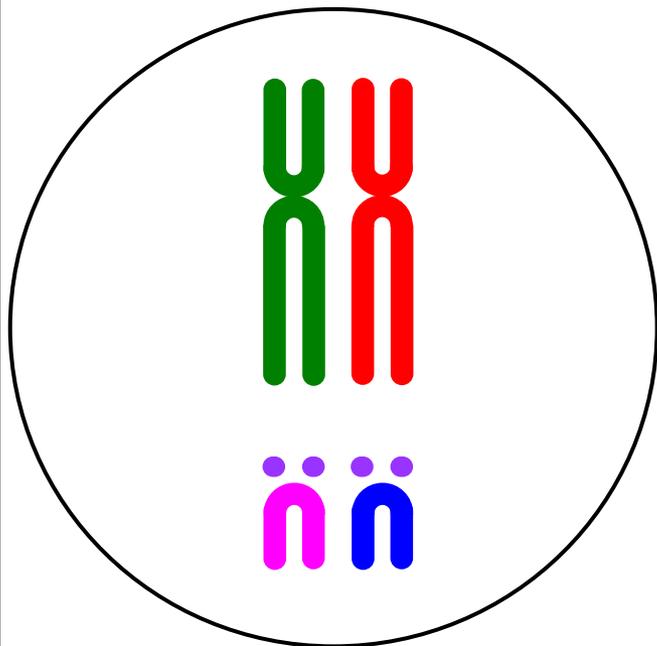
норма



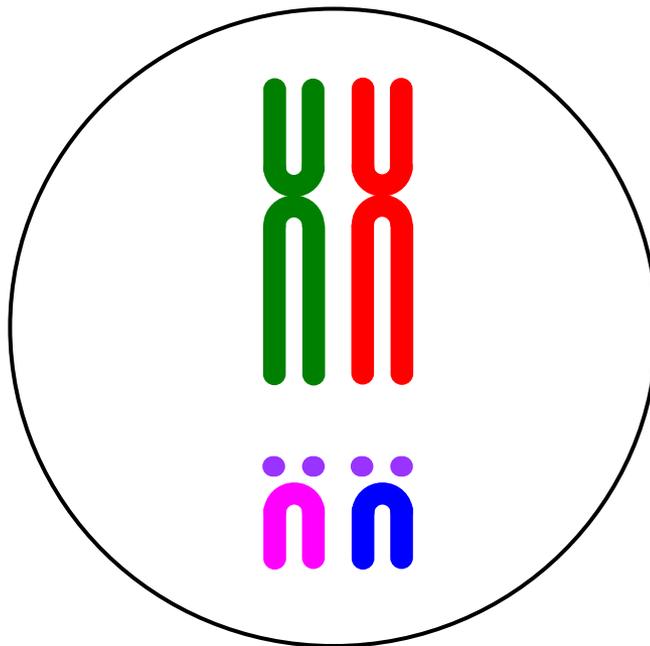
трисомия 21



# Первое мейотическое деление: профаза: диплотена



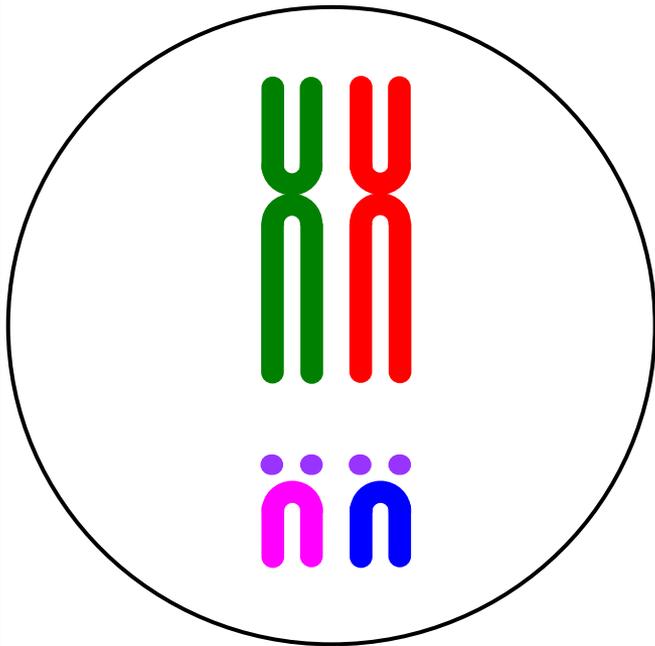
норма



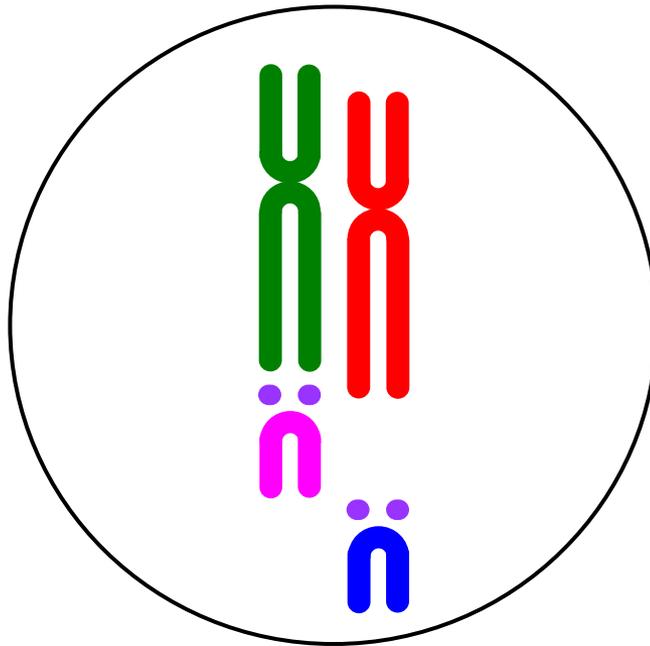
трисомия 21



# Первое мейотическое деление: профаза: диплотена



норма



трисомия 21

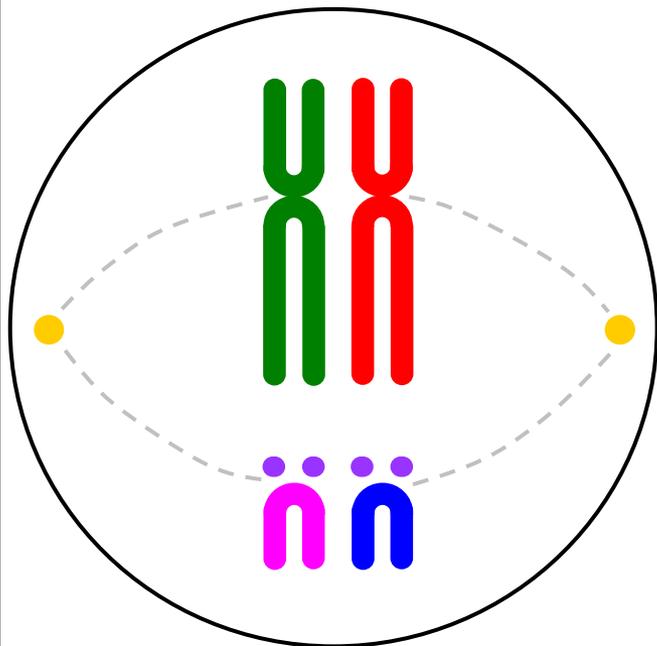


Хромосома 21

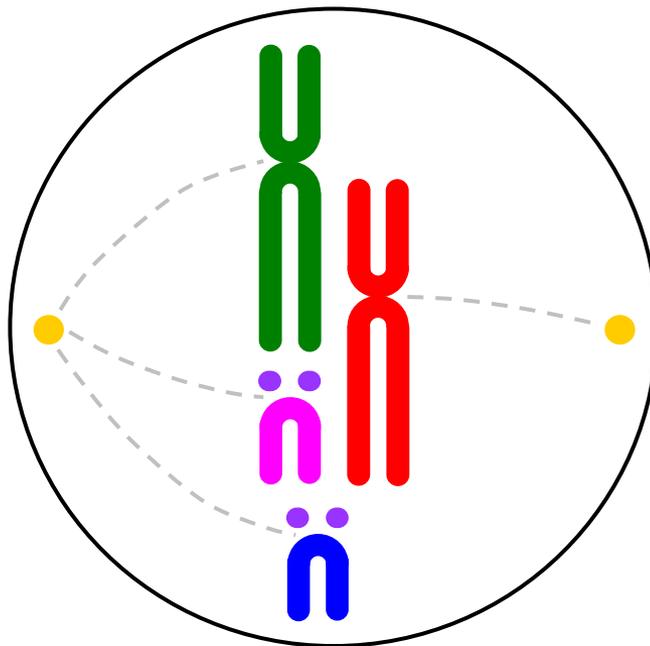


другие хромосомы

# Первое мейотическое деление: метафаза I



норма

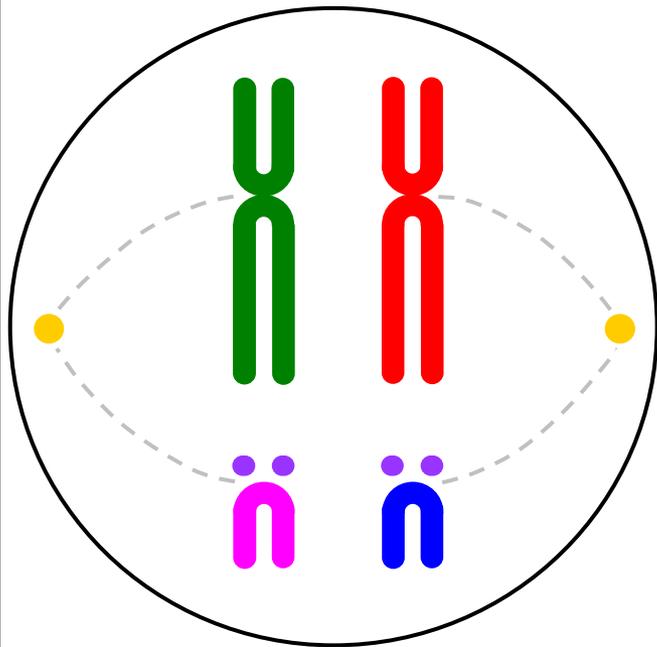


трисомия 21

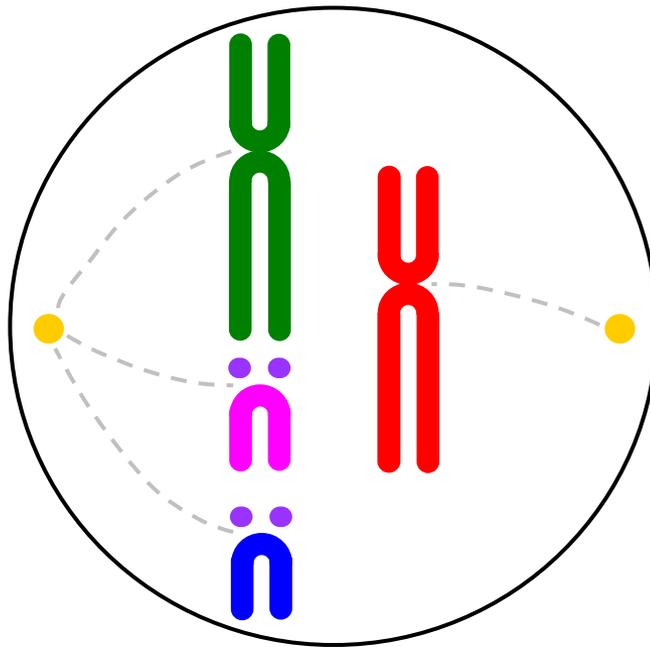


© 2003 H. NUMABE M.D.

# Первое мейотическое деление: метафаза I



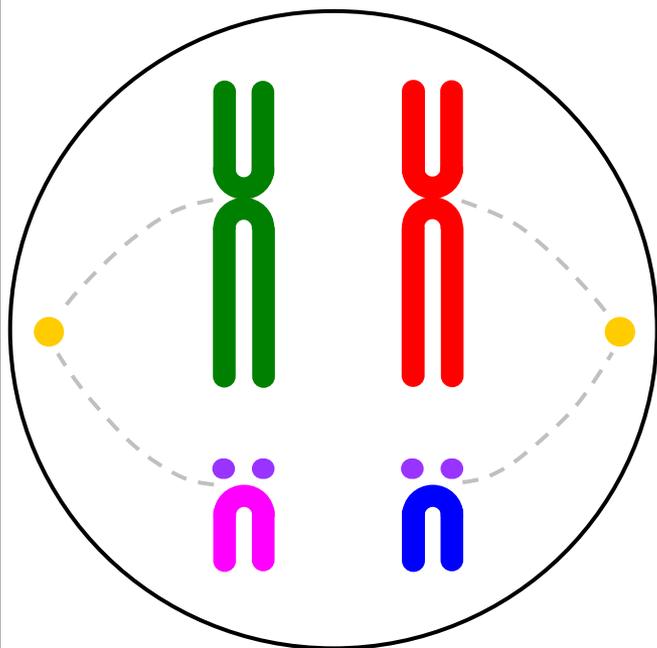
норма



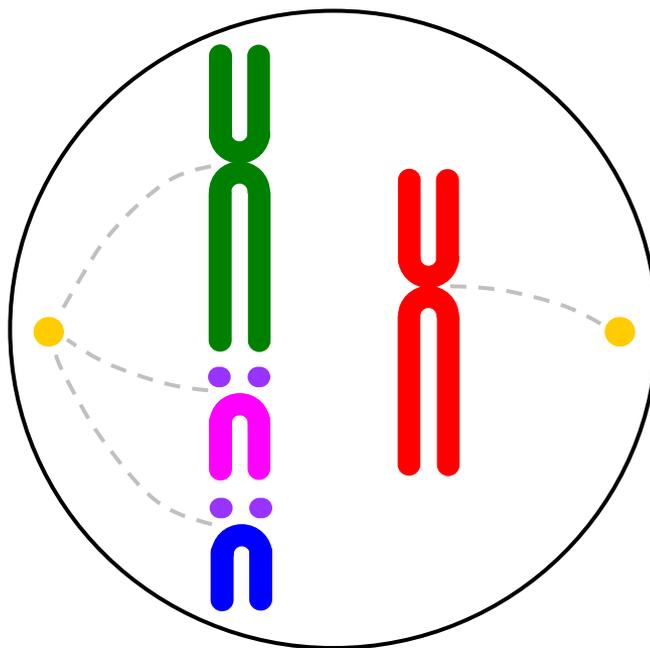
трисомия 21



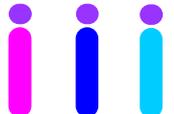
# Первое мейотическое деление: анафаза I

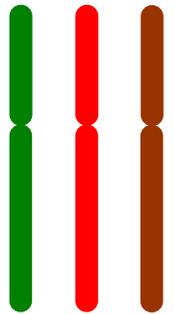


норма



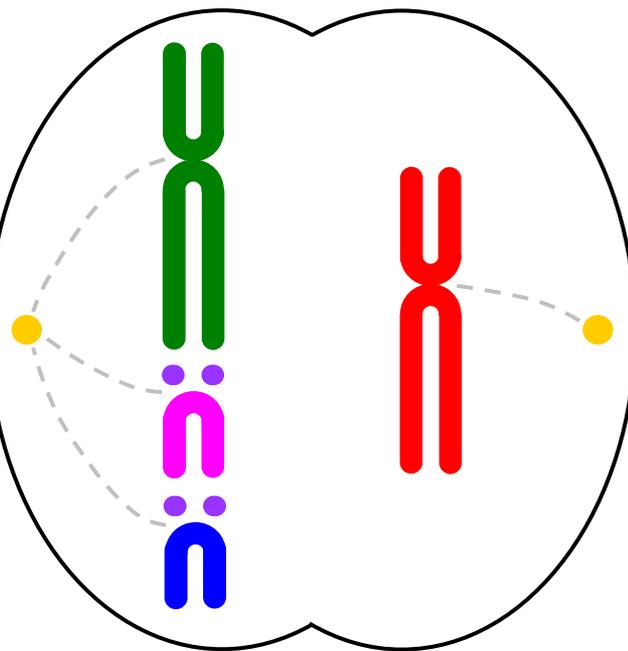
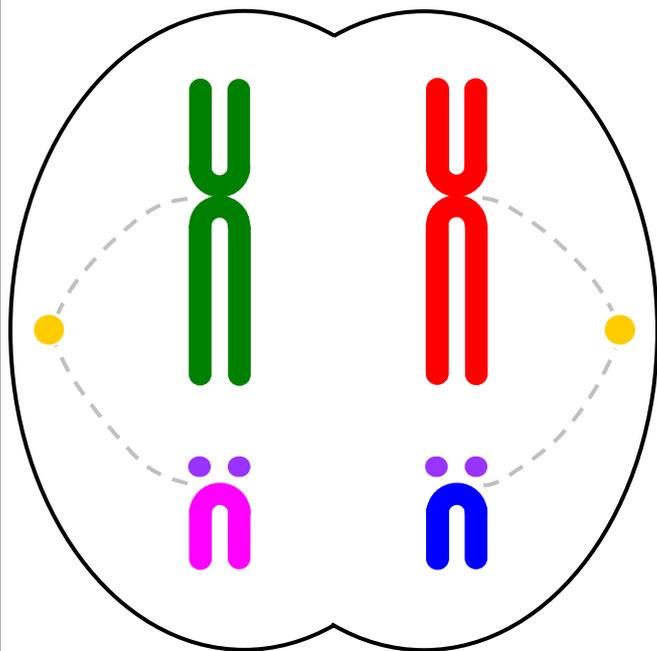
трисомия 21

  
Хромосома 21

  
другие хромосомы

© 2003 H. NUMABE M.D.

# Первое мейотическое деление: телофаза I

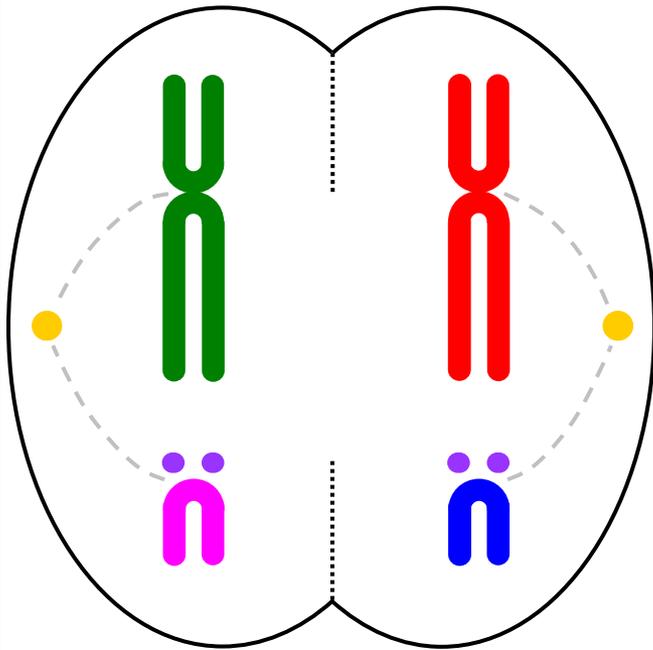


норма

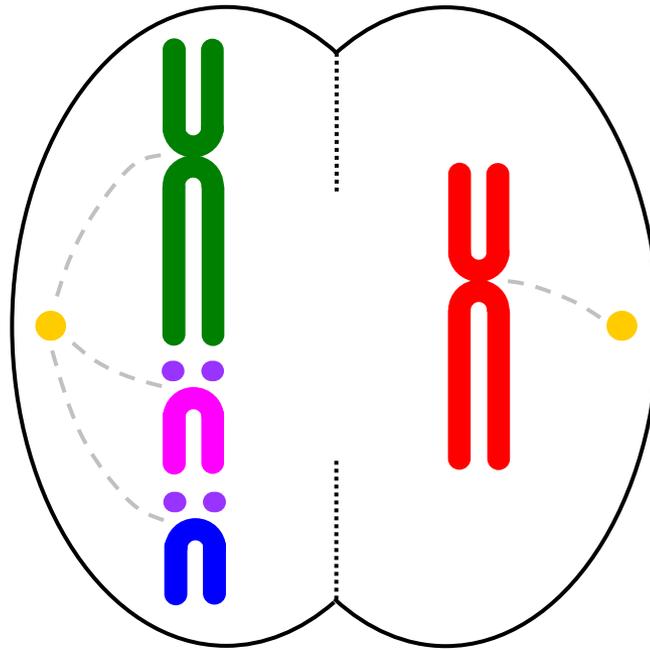
трисомия 21

© 2003 H. NUMABE M.D.

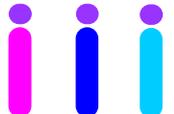
# Первое мейотическое деление: телофаза I

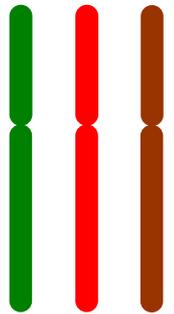


норма



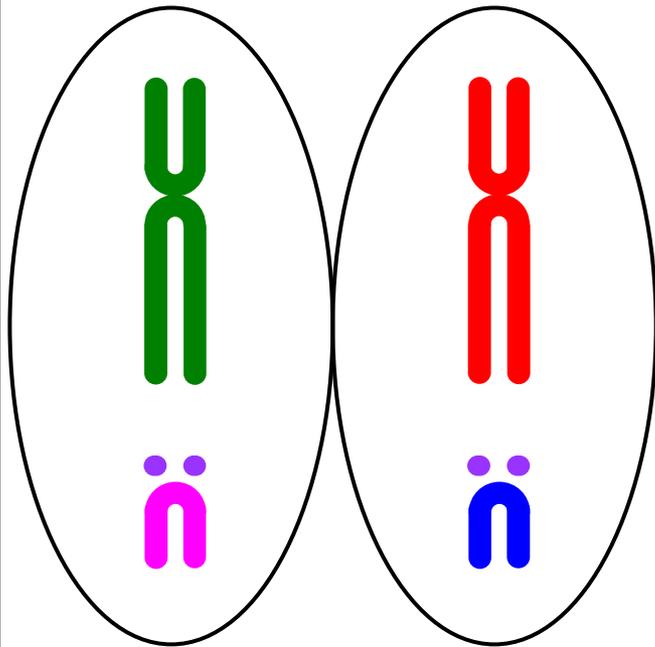
трисомия 21

  
Хромосома 21

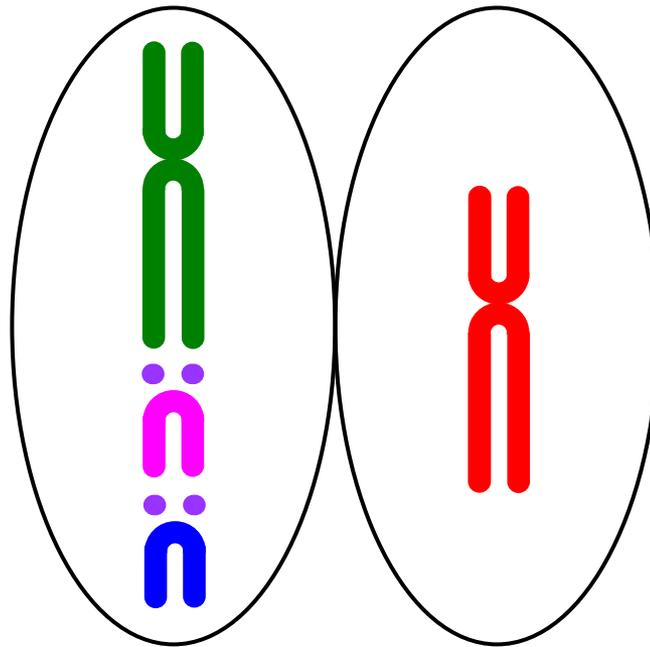
  
другие хромосомы

© 2003 H. NUMABE M.D.

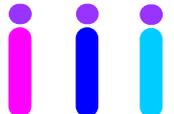
# Первое мейотическое деление: телофаза I: 1 полярное тельце

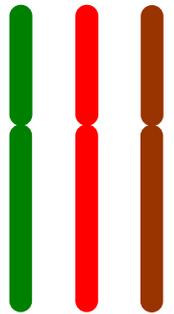


норма



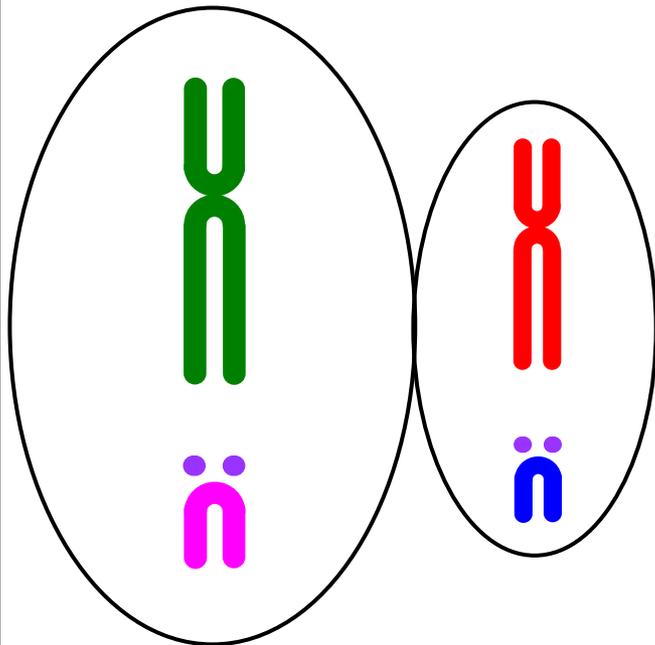
трисомия 21

  
Хромосома 21

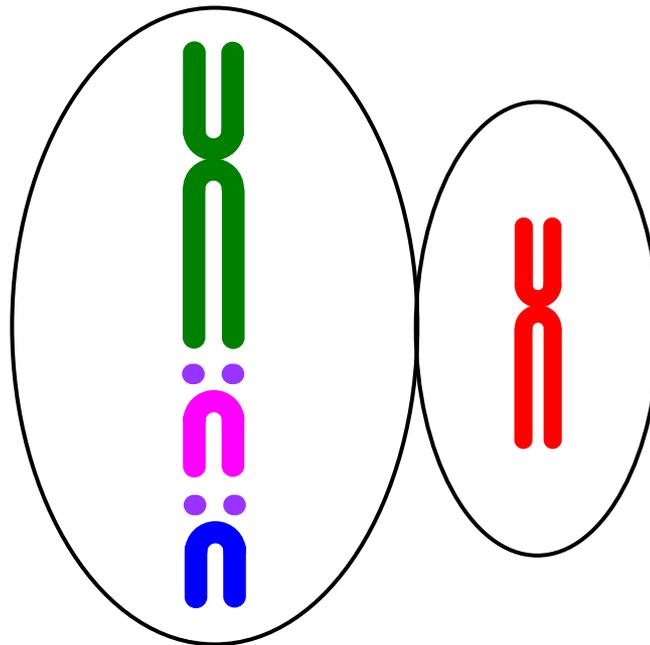
  
другие хромосомы

© 2003 H. NUMABE M.D.

# Первое мейотическое деление: телофаза I: 1 полярное тельце



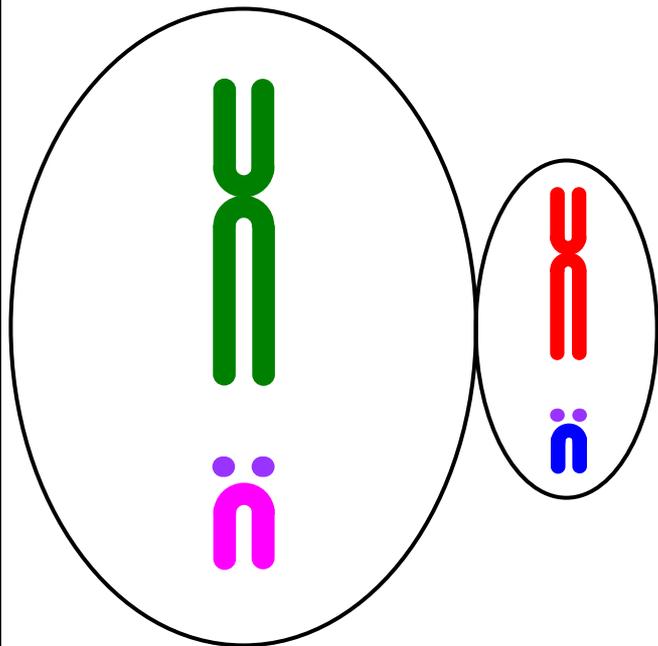
норма



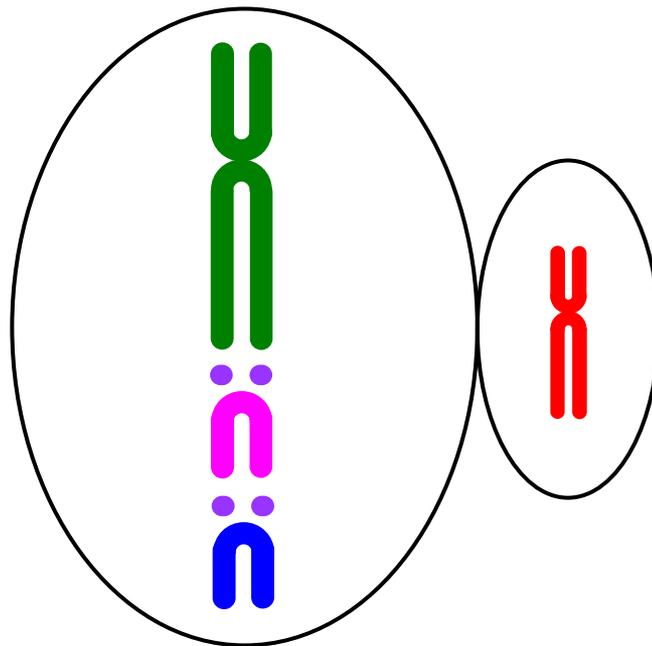
трисомия 21



# Первое мейотическое деление: телофаза I: 1 полярное тельце



норма

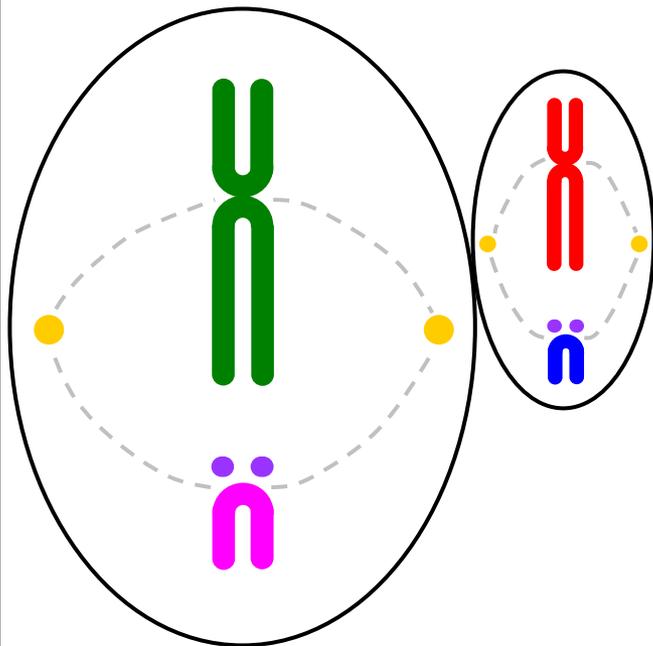


трисомия 21

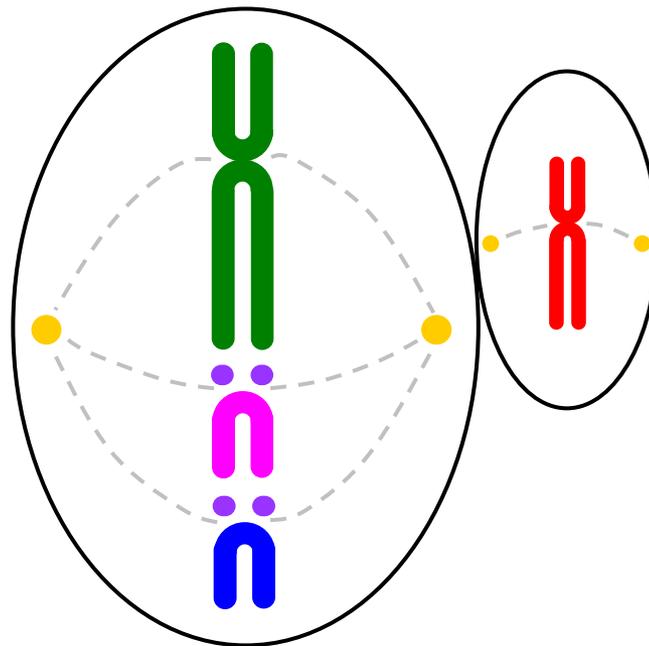


© 2003 H. NUMABE M.D.

## Второе мейотическое деление: метафаза II

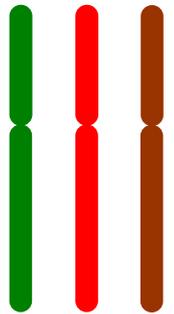


норма



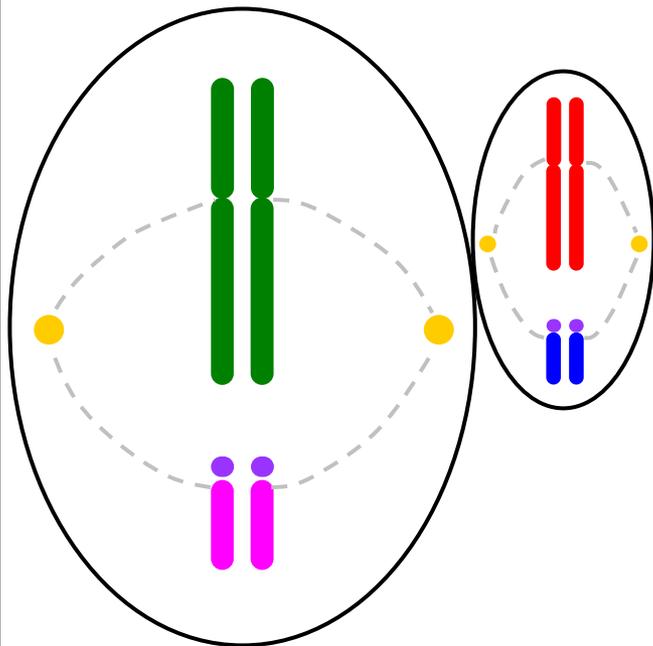
трисомия 21

  
Хромосома 21

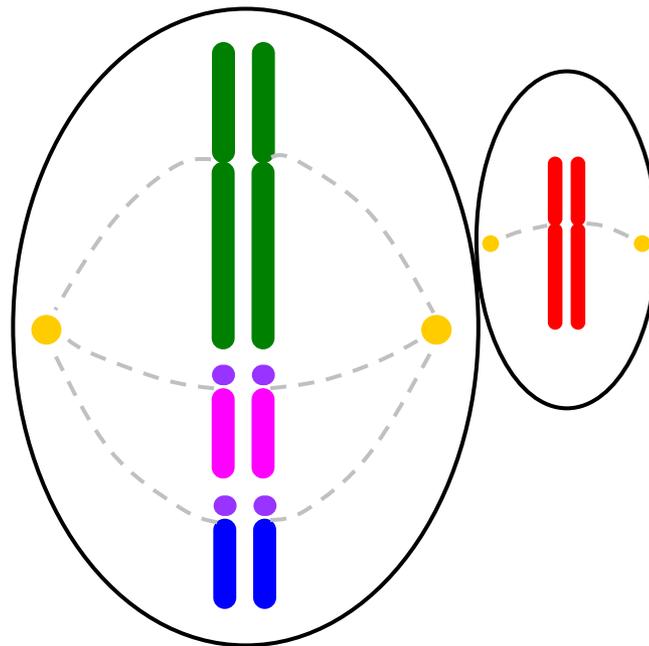
  
другие хромосомы

© 2003 H. NUMABE M.D.

## Второе мейотическое деление: метафаза II

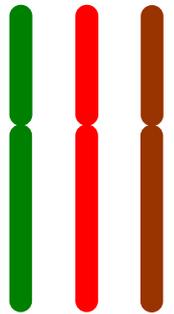


норма



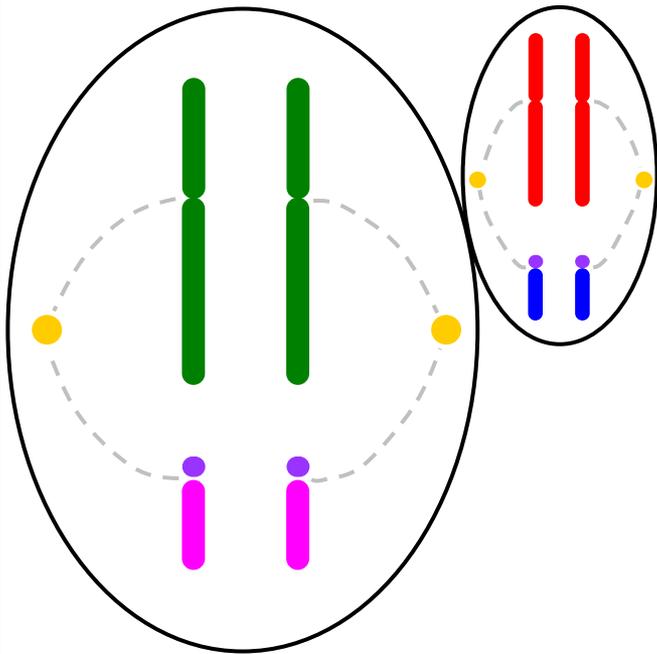
трисомия 21

  
Хромосома 21

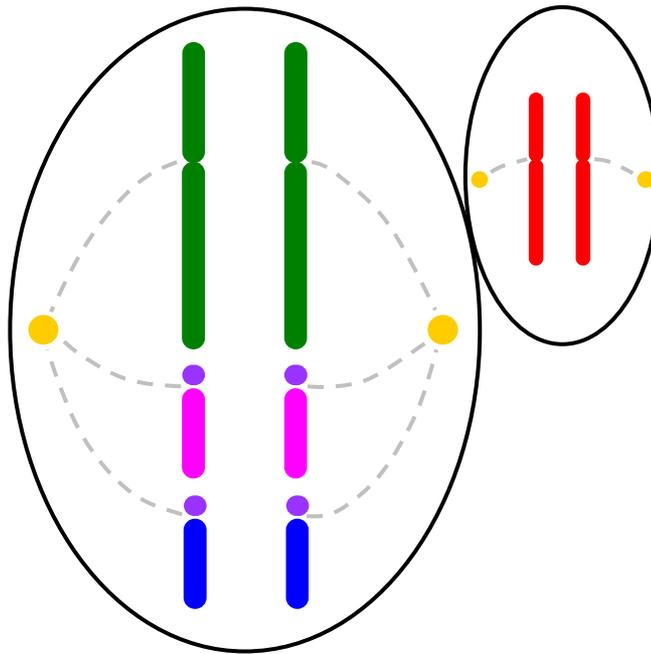
  
другие хромосомы

© 2003 H. NUMABE M.D.

## Второе мейотическое деление: анафаза II



норма

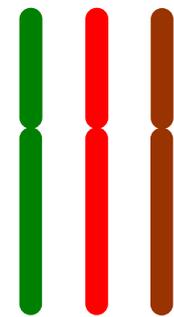


трисомия 21

Хромосома 21

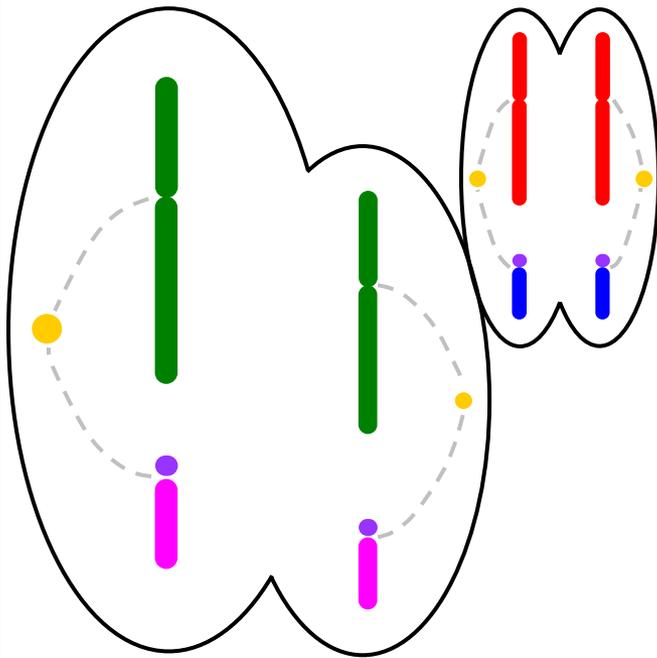


другие хромосомы

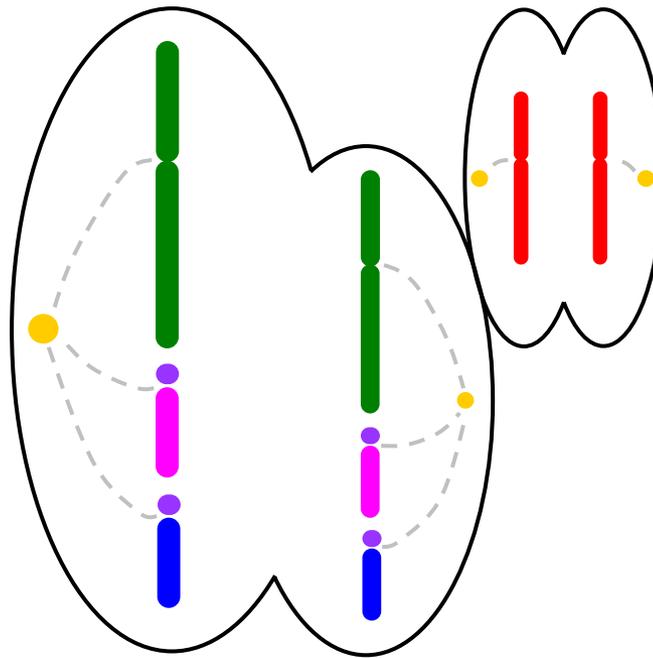


© 2003 H. NUMABE M.D.

## Второе мейотическое деление: телофаза II



**норма**



**трисомия 21**

Хромосома 21

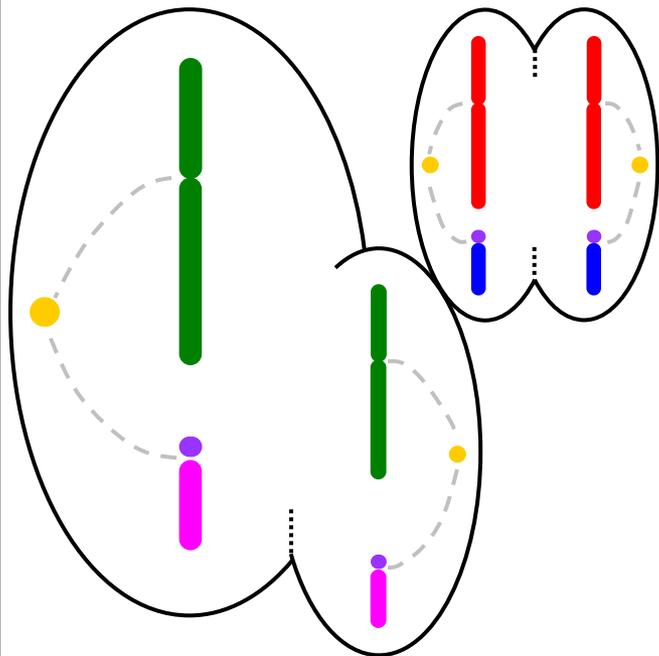
Three vertical bars representing chromosome 21: pink, blue, and light blue, each with a purple dot at the top.

другие хромосомы

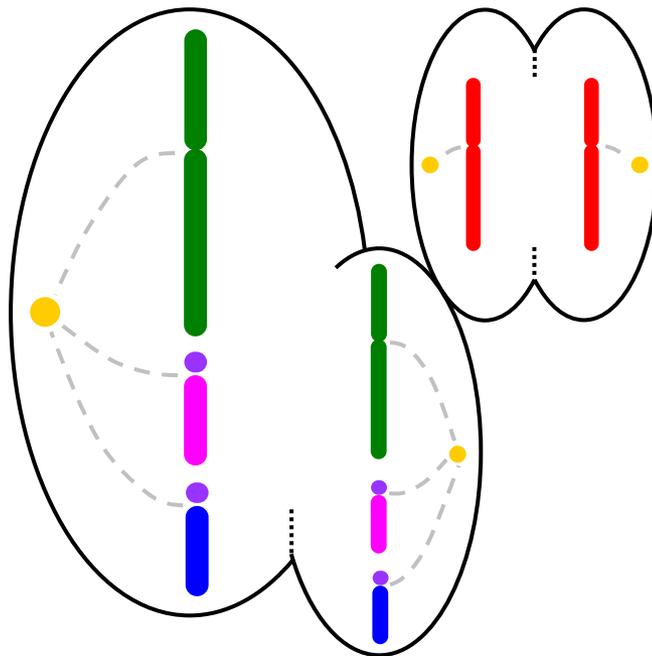
Three vertical bars representing other chromosomes: green, red, and brown, each with a purple dot at the top.

© 2003 H. NUMABE M.D.

## Второе мейотическое деление: телофаза II



норма



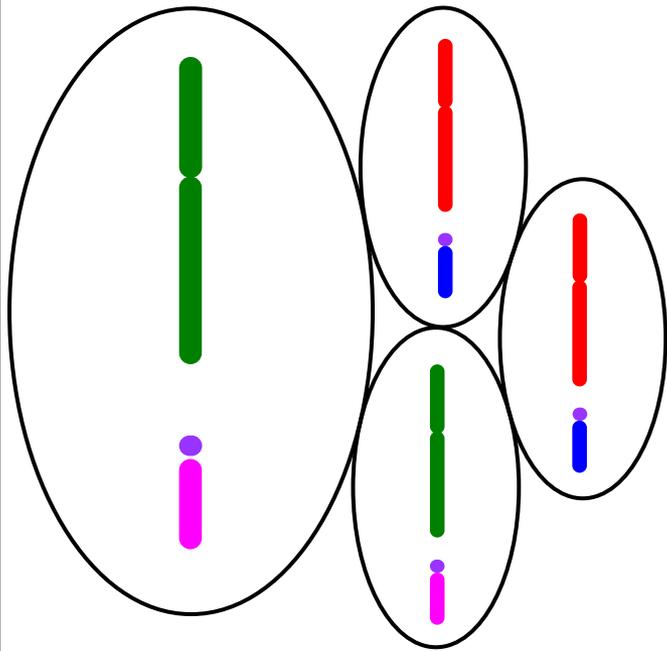
трисомия 21

Хромосома 21

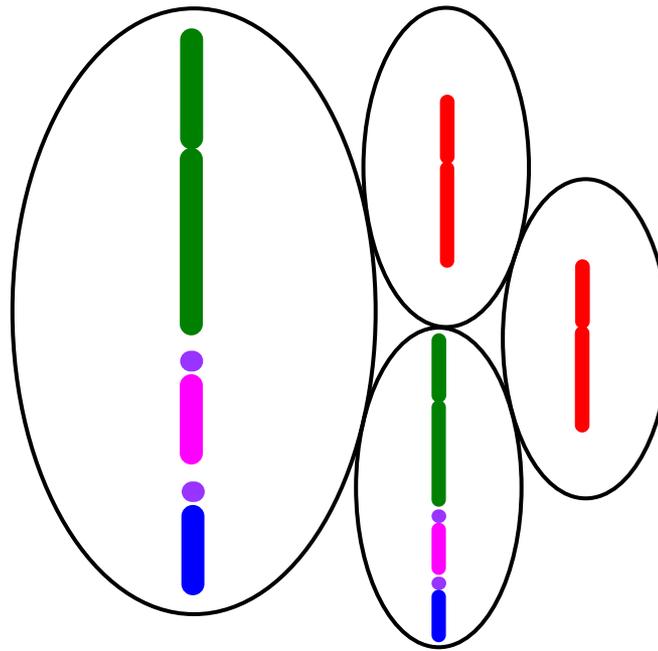
другие хромосомы

© 2003 H. NUMABE M.D.

## Второе мейотическое деление: 2 полярное тельце



норма



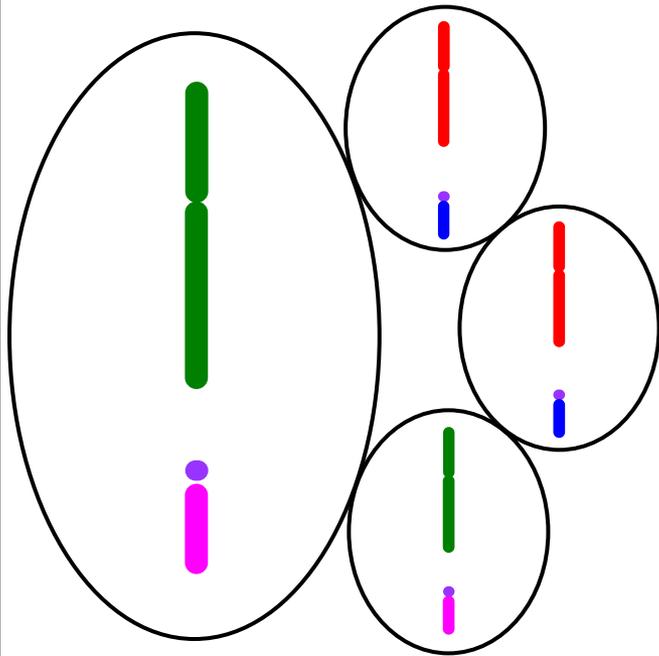
трисомия 21

Хромосома 21

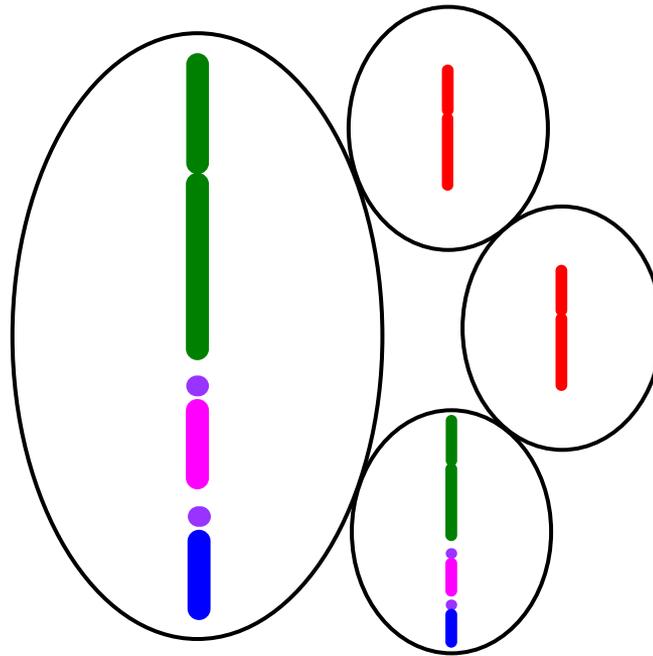
другие хромосомы

© 2003 H. NUMABE M.D.

# Второе мейотическое деление: 2 полярное тельце



норма

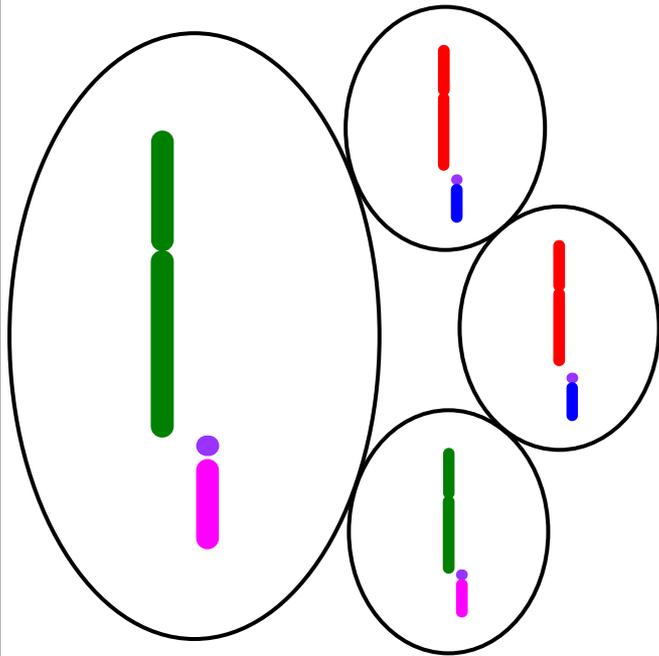


трисомия 21

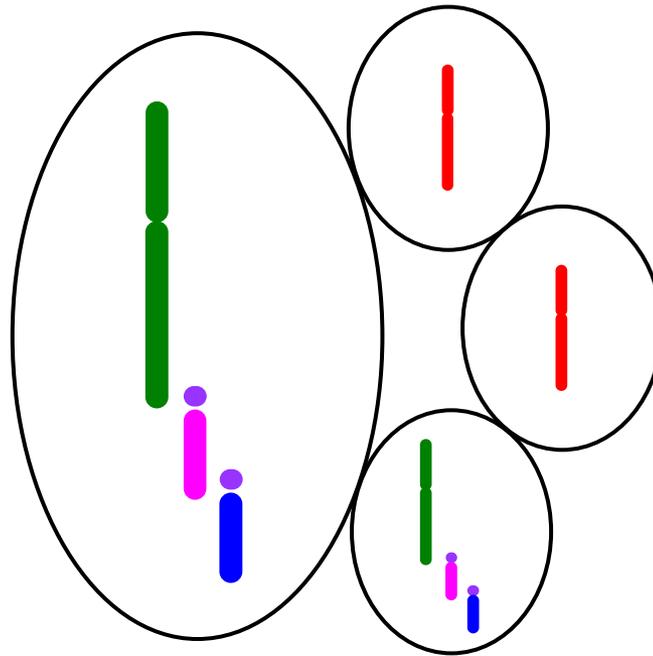
Хромосома 21

другие хромосомы

## Второе мейотическое деление: 2 полярное тельце



норма



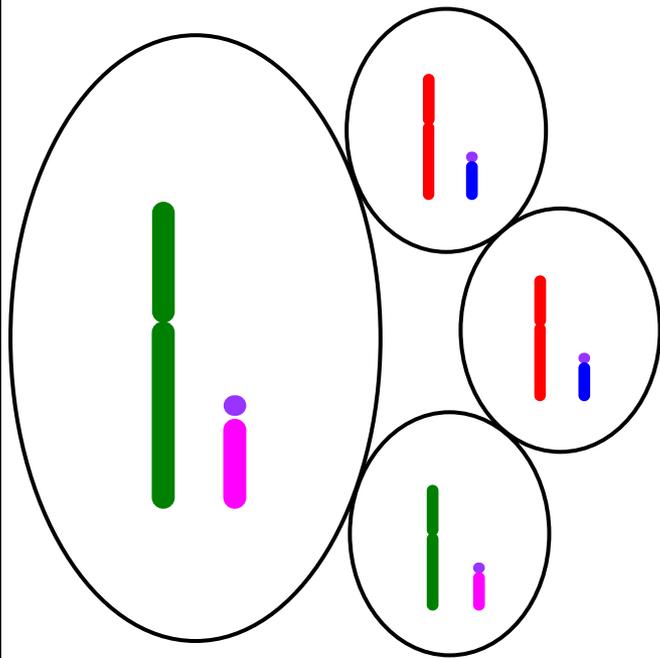
трисомия 21

Хромосома 21

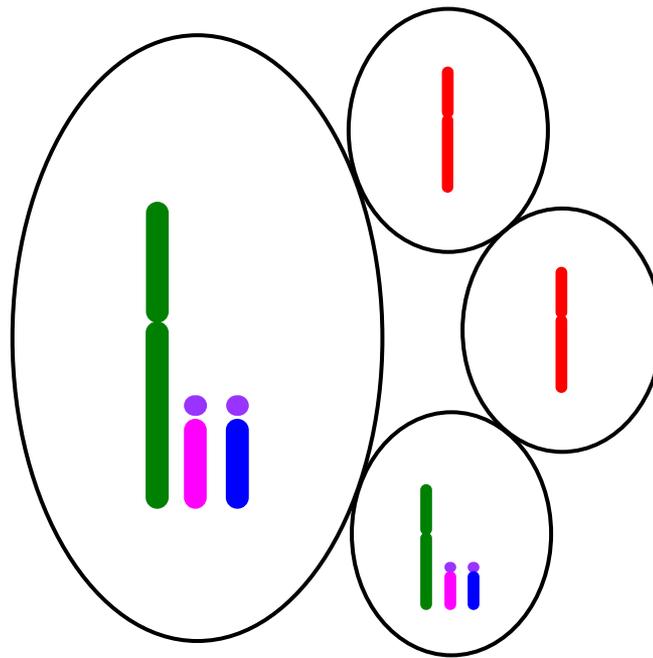
другие хромосомы

© 2003 H. NUMABE M.D.

## Второе мейотическое деление: 2 полярное тельце



норма



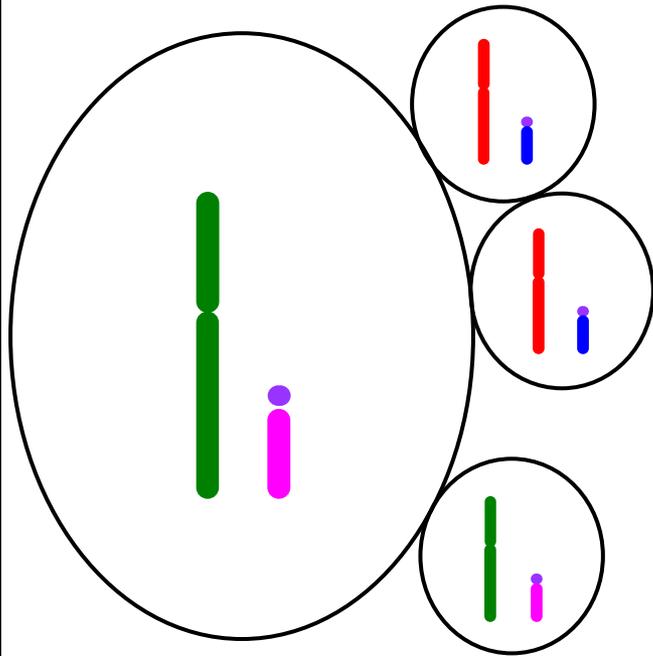
трисомия 21

Хромосома 21

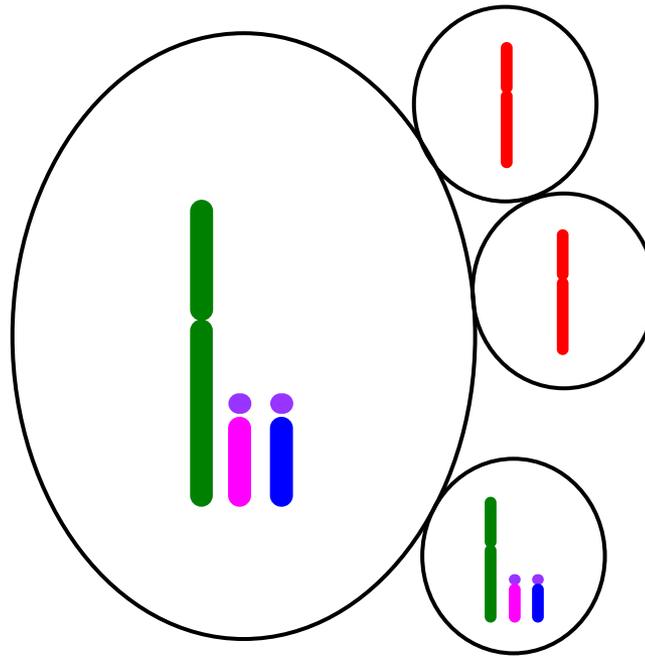
другие хромосомы

© 2003 H. NUMABE M.D.

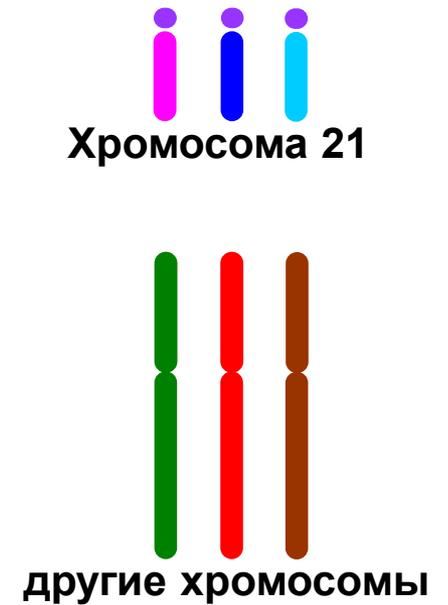
## Второе мейотическое деление: 2 полярное тельце



норма

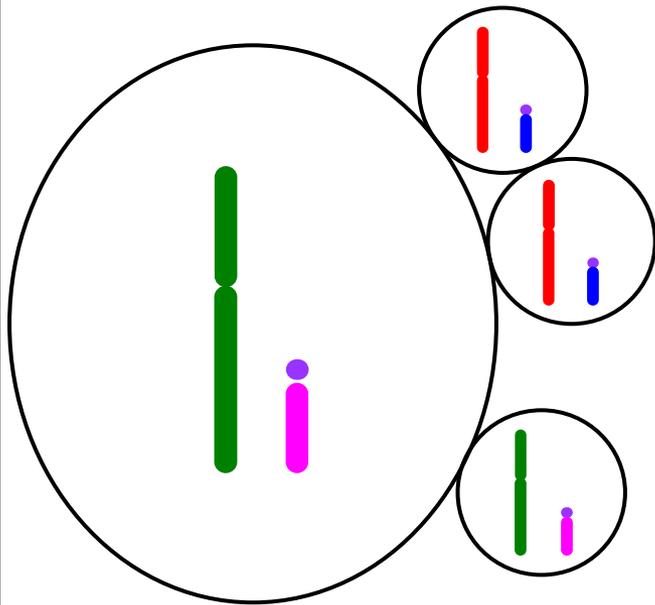


трисомия 21

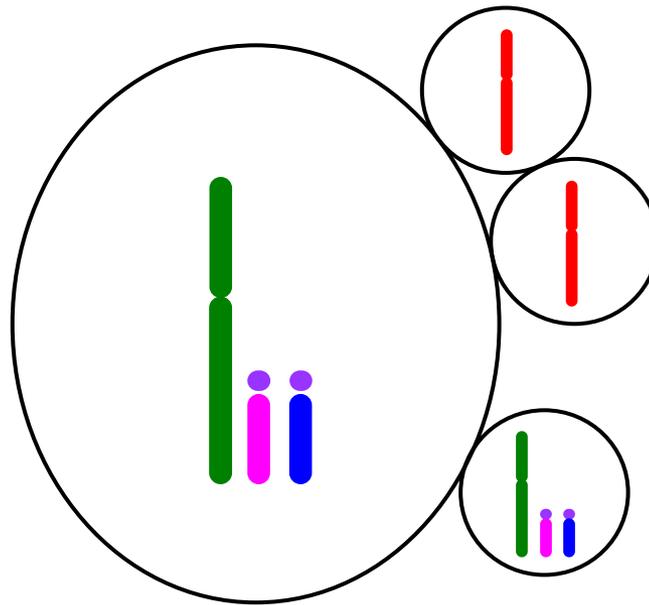


© 2003 H. NUMABE M.D.

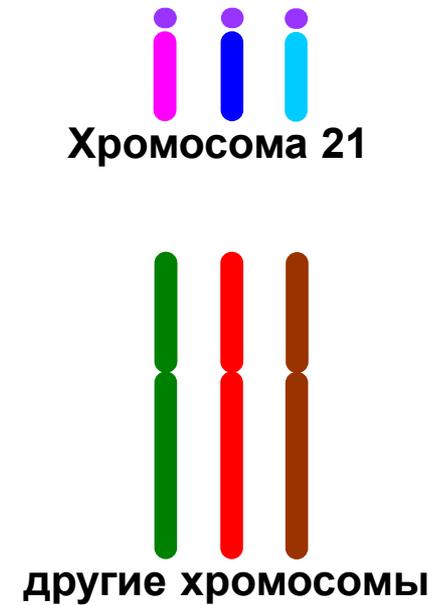
# Второе мейотическое деление: 2 полярное тельце



норма

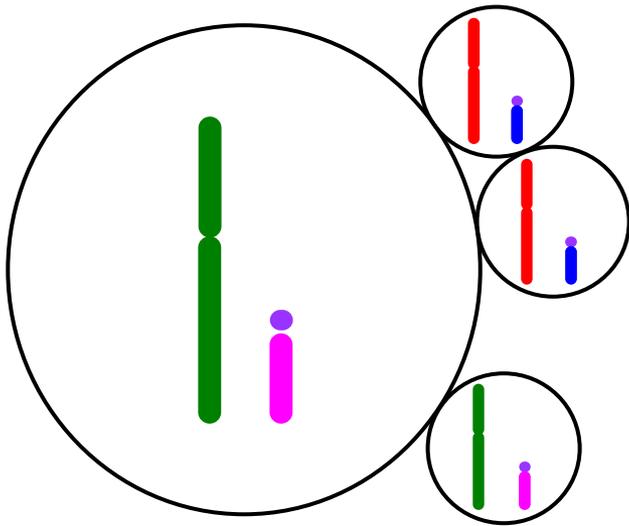


трисомия 21

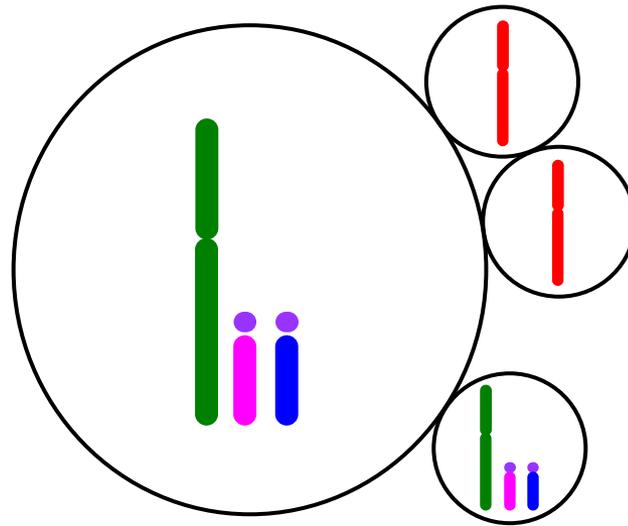


© 2003 H. NUMABE M.D.

## Второе мейотическое деление: 2 полярное тельце



норма



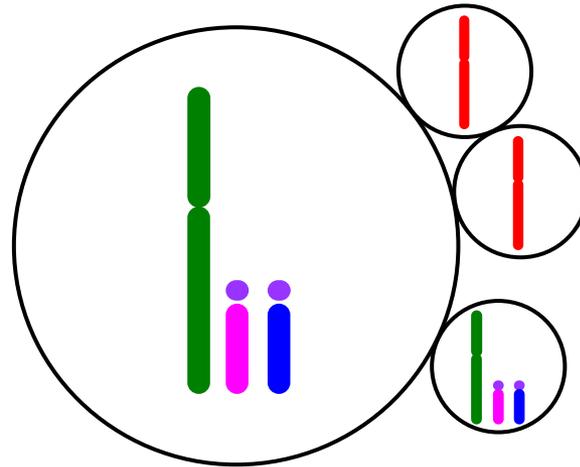
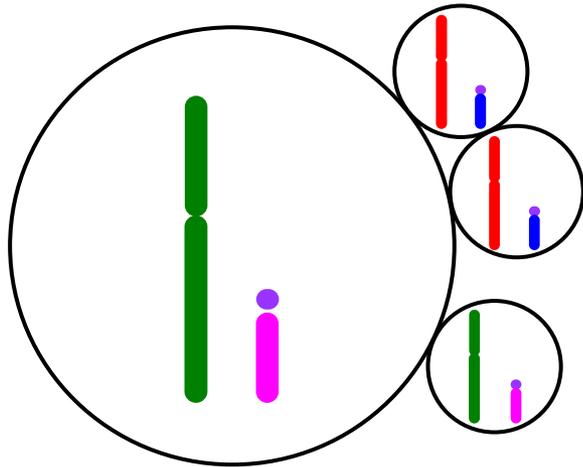
трисомия 21

Хромосома 21

другие хромосомы

© 2003 H. NUMABE M.D.

## Второе мейотическое деление: 2 полярное тельце



Хромосома 21

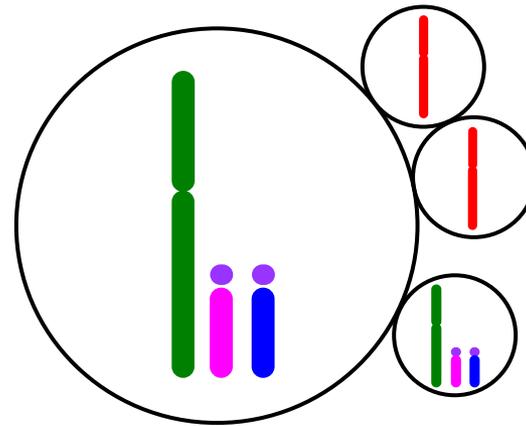
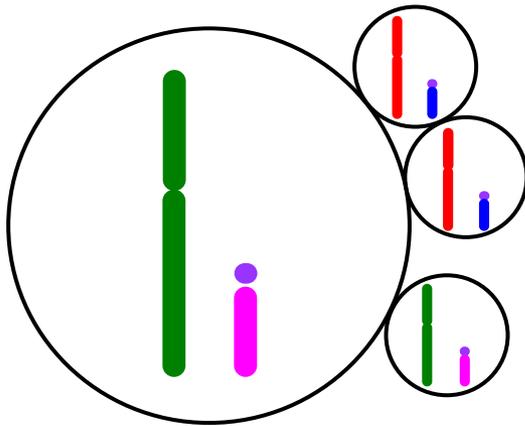
другие хромосомы

норма

трисомия 21

© 2003 H. NUMABE M.D.

## Второе мейотическое деление: 2 полярное тельце



Хромосома 21

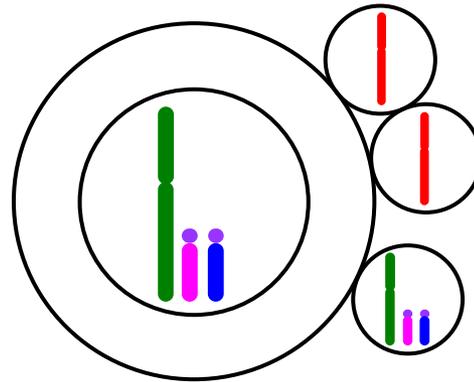
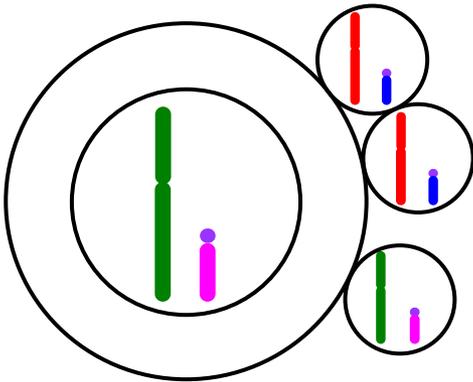
другие хромосомы

норма

трисомия 21

© 2003 H. NUMABE M.D.

## Второе мейотическое деление: 2 полярное тельце



Хромосома 21

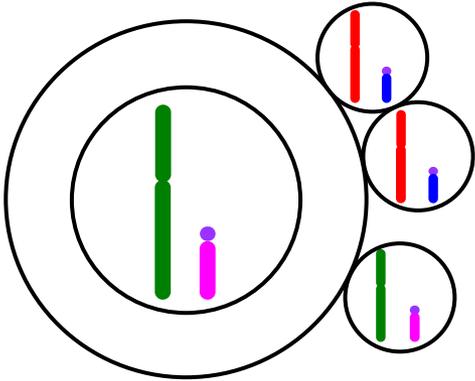
другие хромосомы

норма

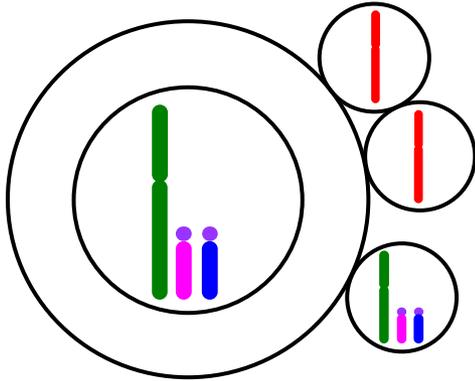
трисомия 21

© 2003 H. NUMABE M.D.

# оплодотворение



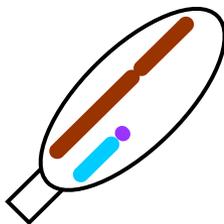
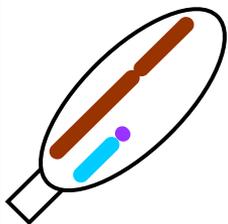
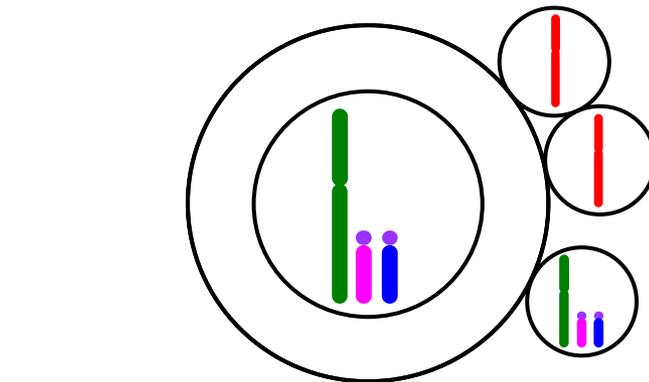
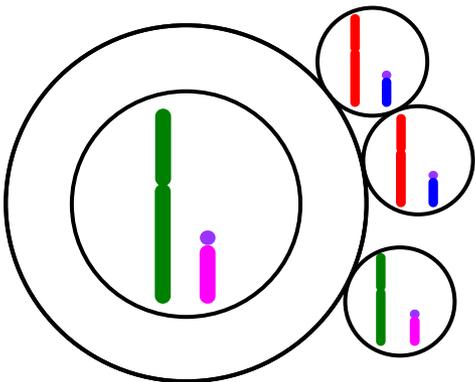
норма



трисомия 21



# оплодотворение



Хромосома 21

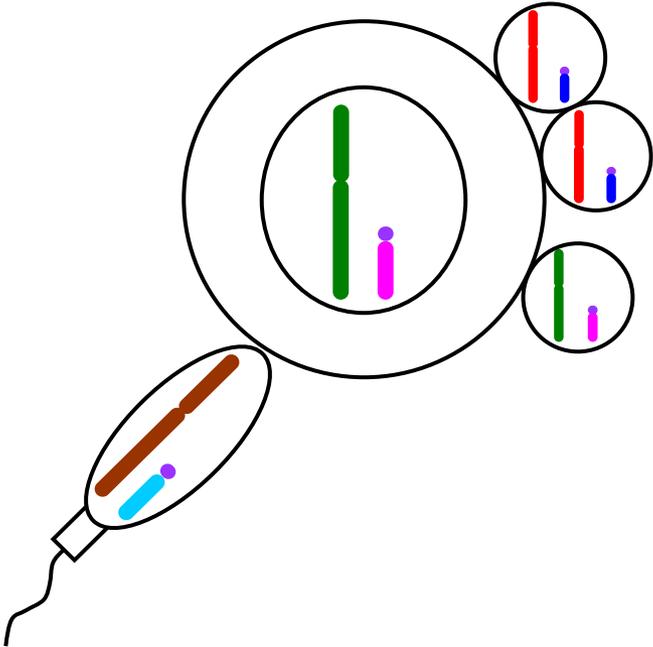
другие хромосомы

норма

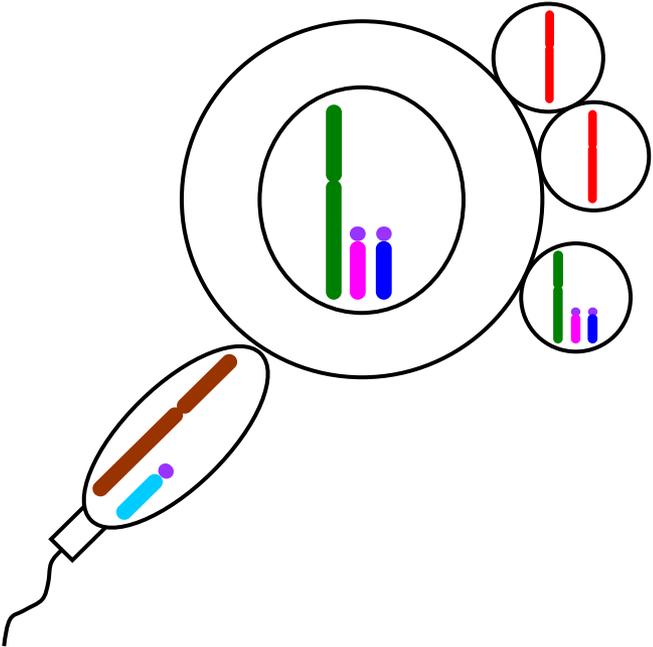
трисомия 21

© 2003 H. NUMABE M.D.

# оплодотворение



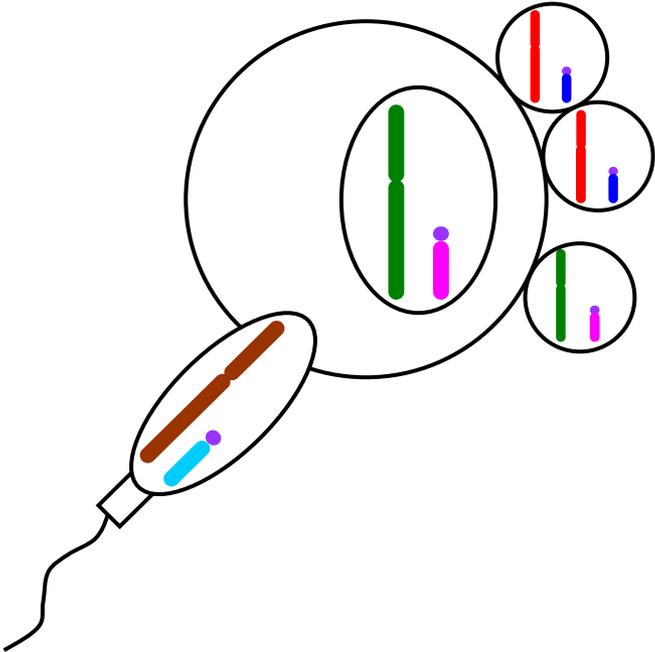
норма



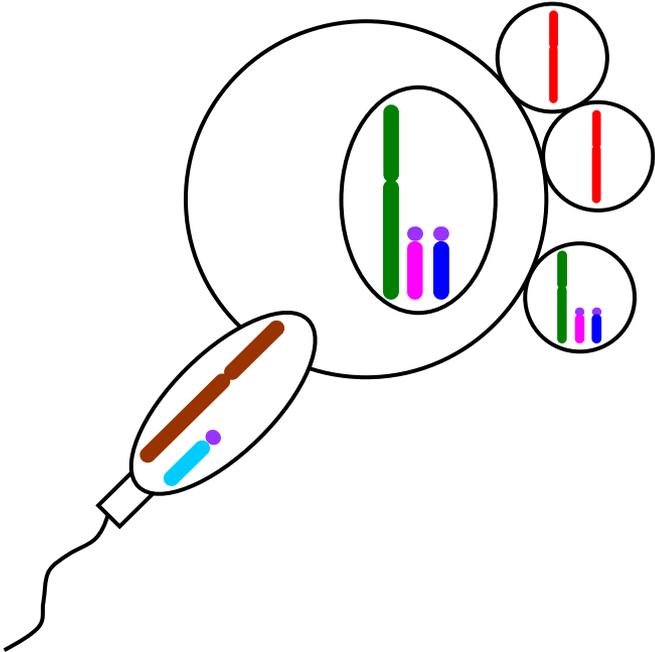
трисомия 21



# оплодотворение



норма

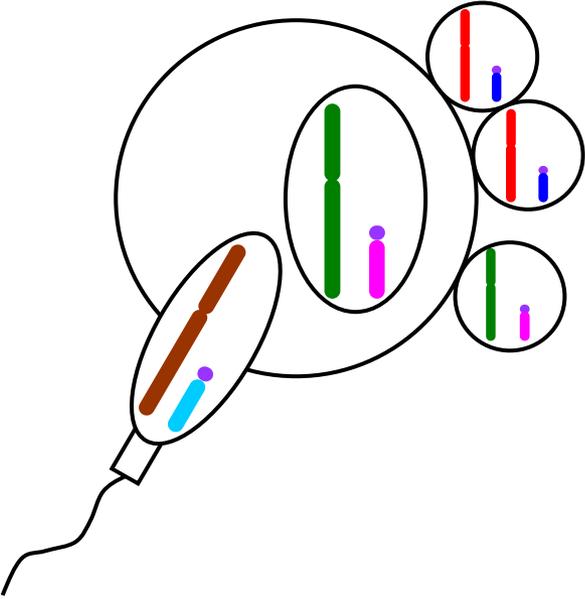


трисомия 21

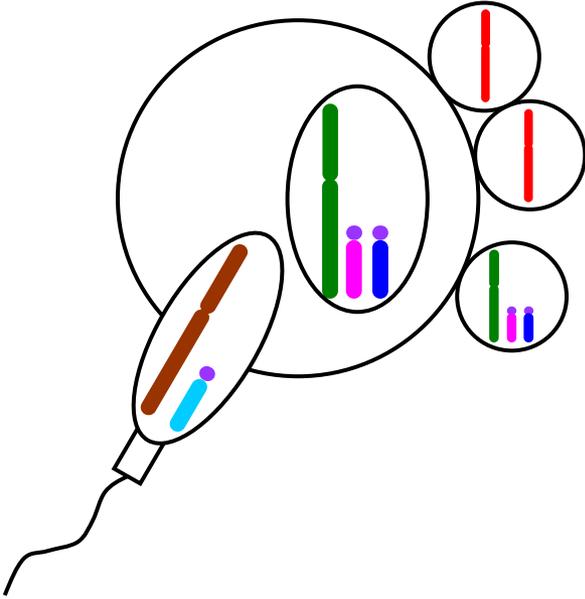
Хромосома 21

другие хромосомы

# оплодотворение



норма

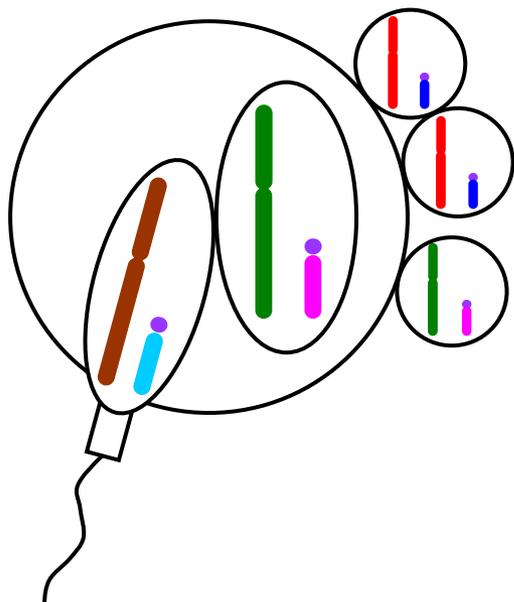


трисомия 21

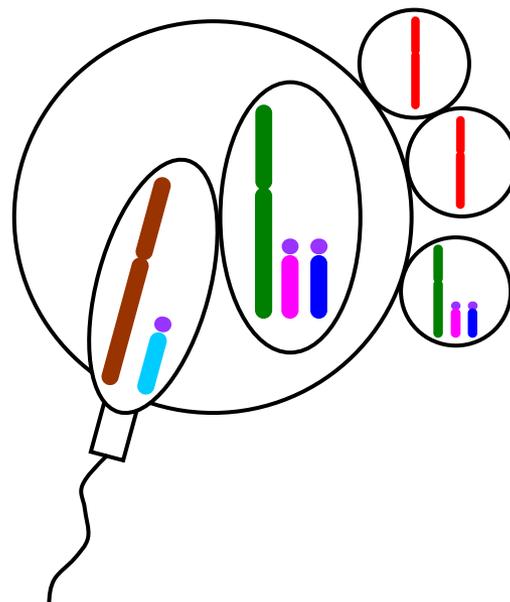
Хромосома 21

другие хромосомы

# оплодотворение



норма



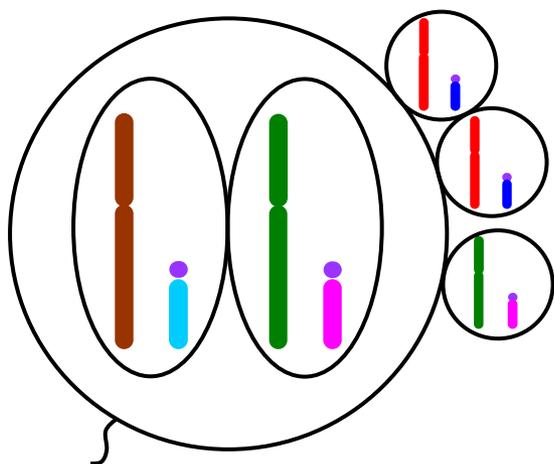
трисомия 21

Хромосома 21

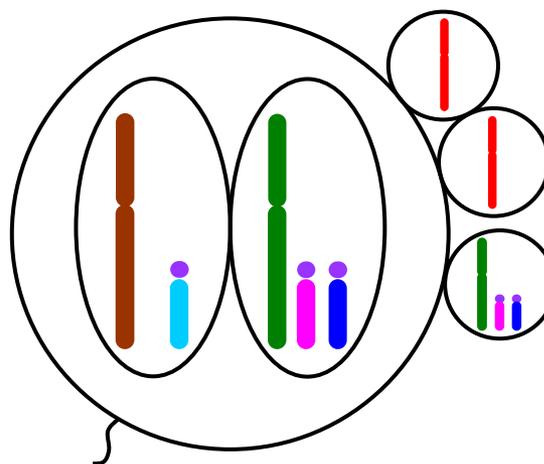
другие хромосомы

© 2003 H. NUMABE M.D.

# оплодотворение



норма



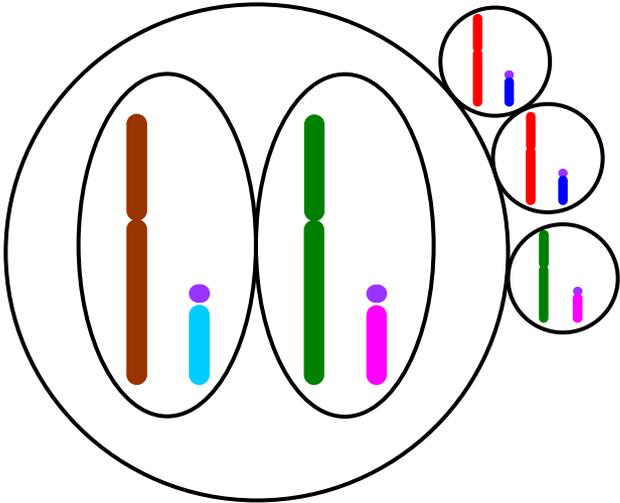
трисомия 21

Хромосома 21

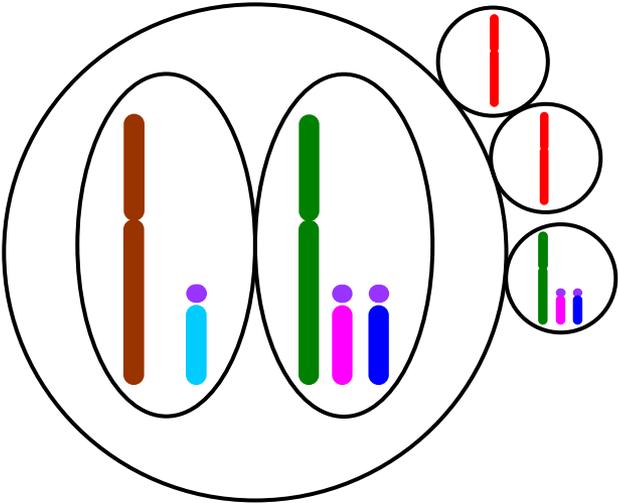
другие хромосомы

© 2003 H. NUMABE M.D.

# оплодотворение



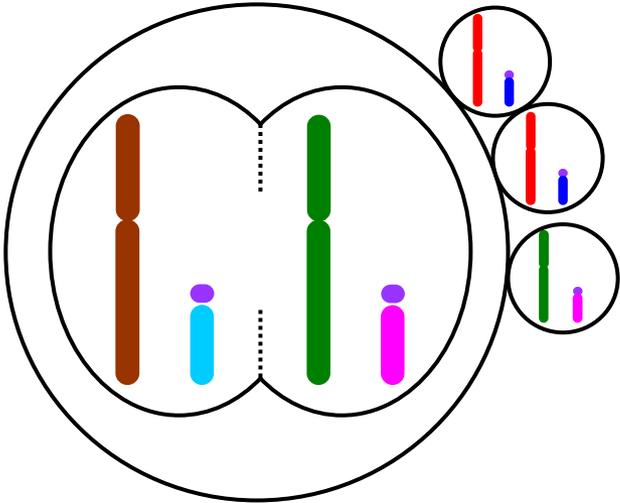
норма



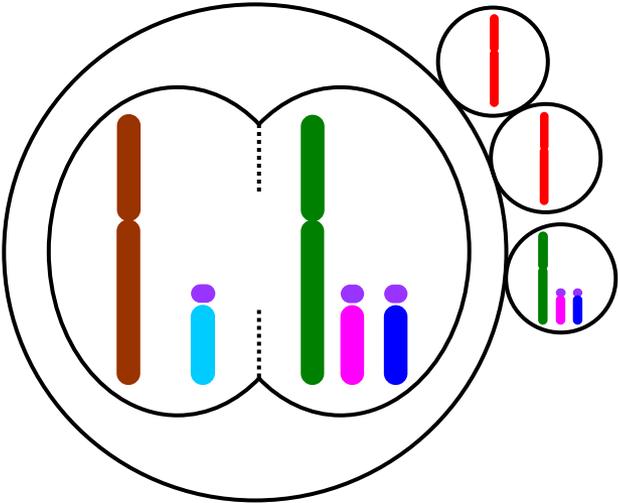
трисомия 21



# оплодотворение



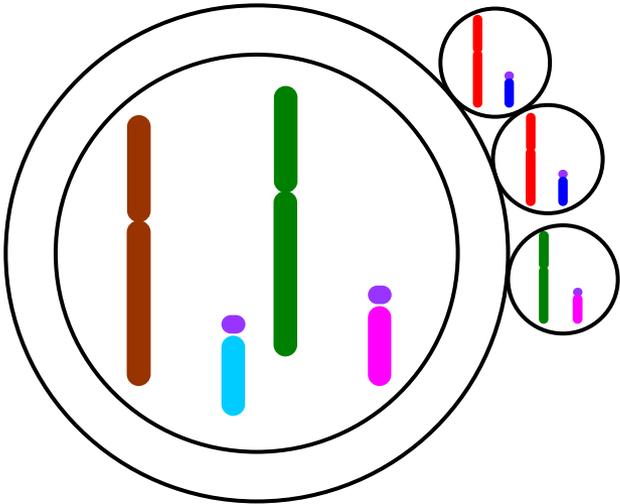
норма



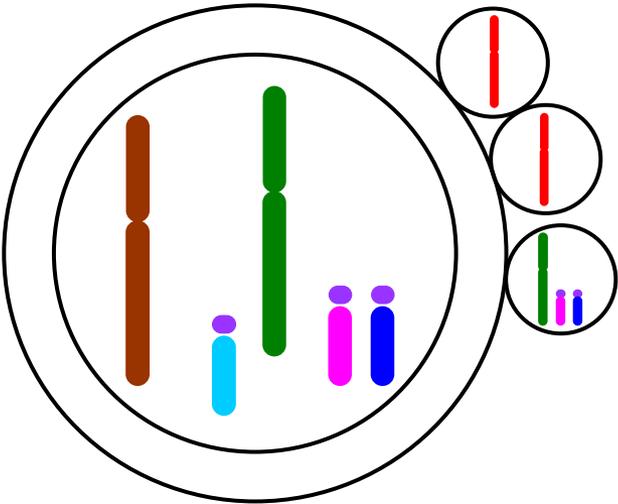
трисомия 21



# оплодотворение



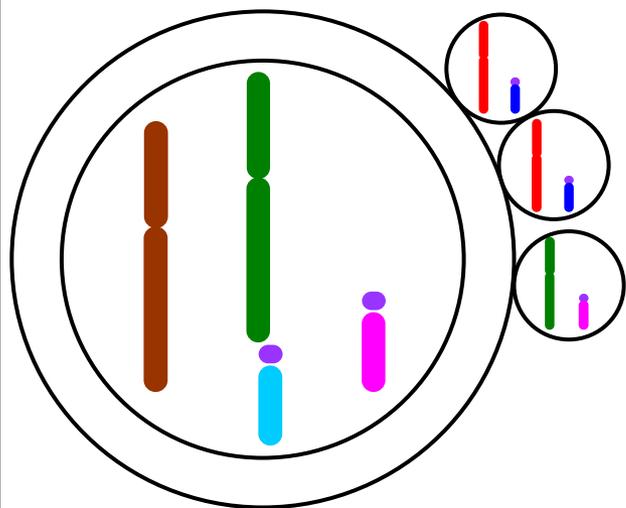
норма



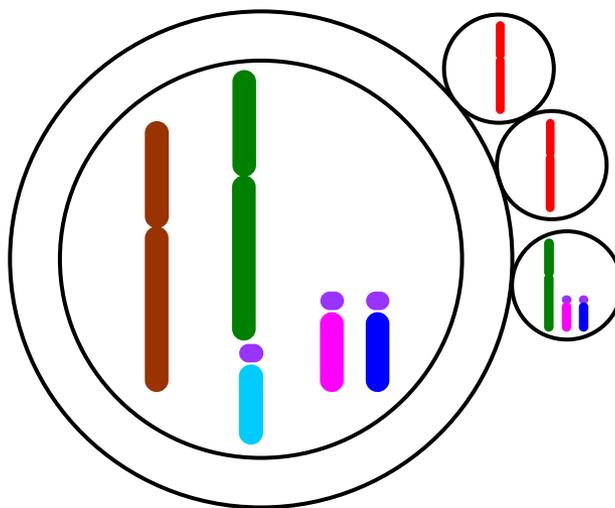
трисомия 21



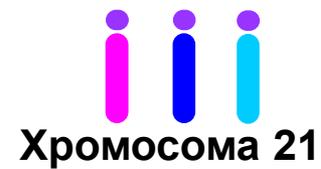
# оплодотворение



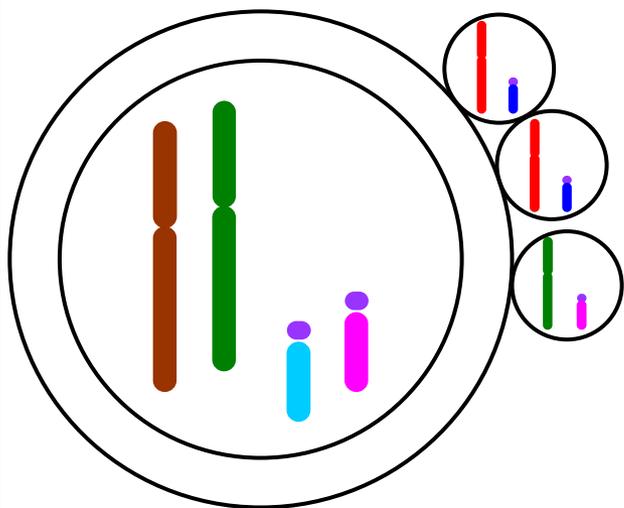
норма



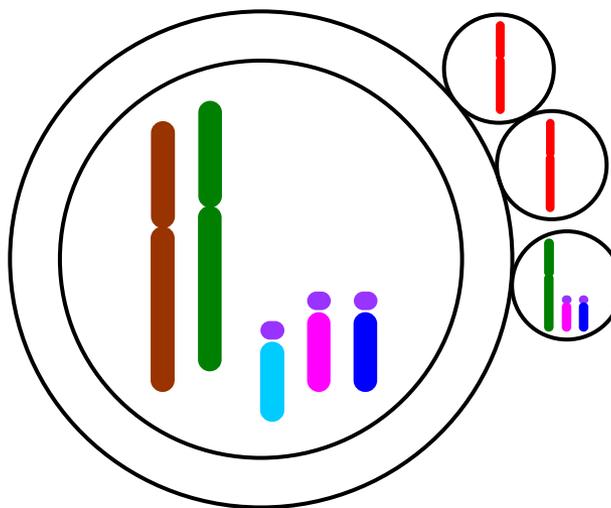
трисомия 21



# оплодотворение



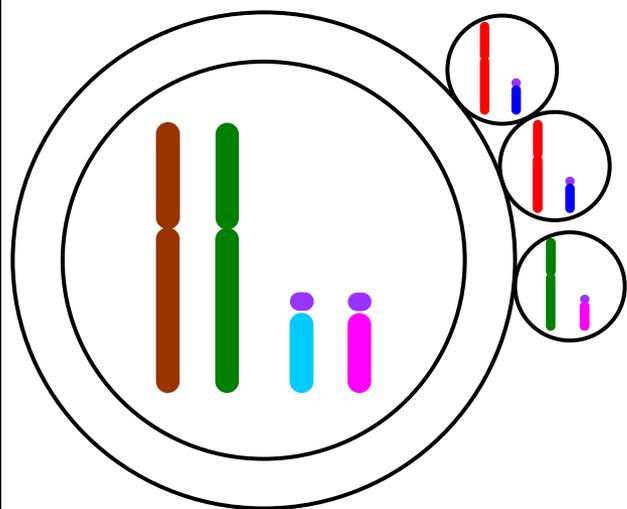
норма



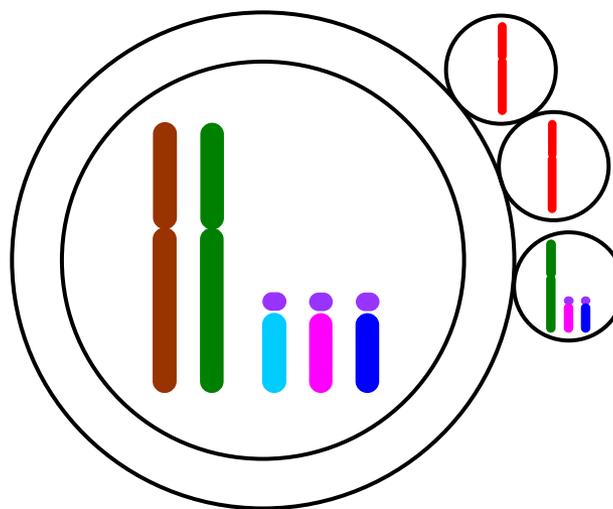
трисомия 21



# оплодотворение



норма



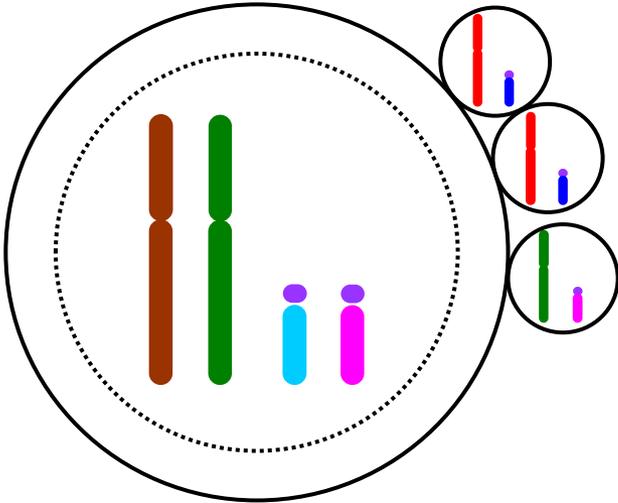
трисомия 21

Хромосома 21

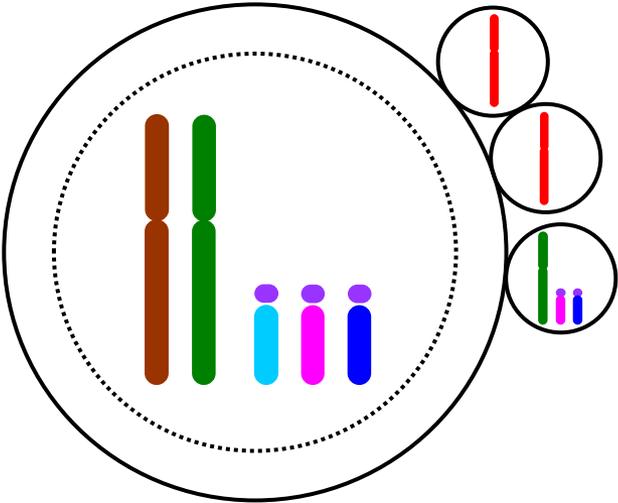
другие хромосомы

© 2003 H. NUMABE M.D.

# оплодотворение



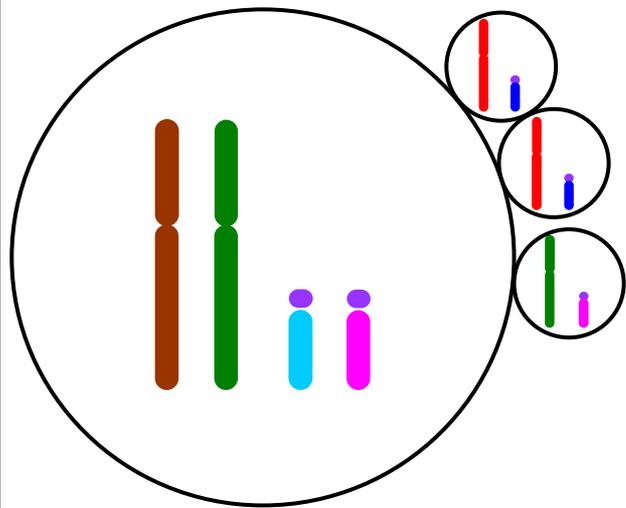
норма



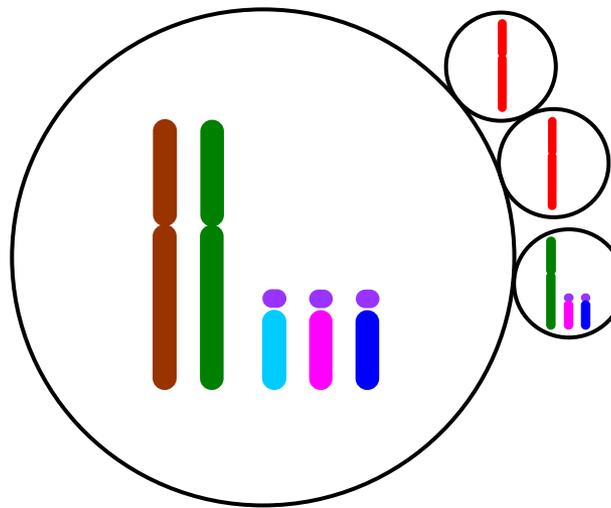
трисомия 21



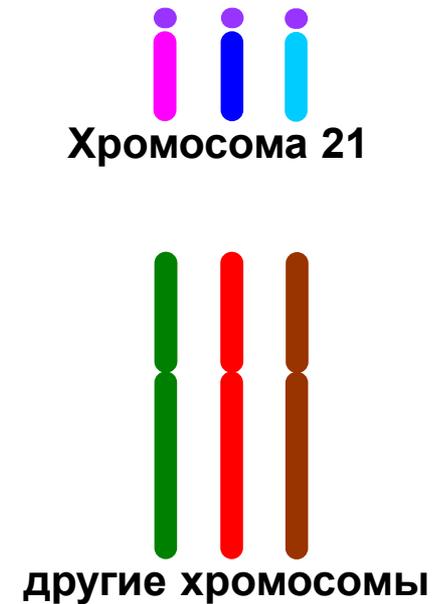
# дробление (митоз): профаза



норма



трисомия 21



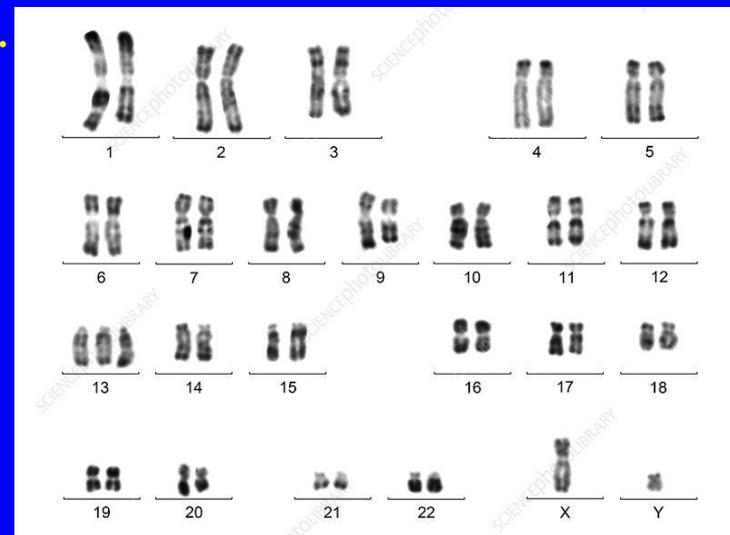
© 2003 H. NUMABE M.D.

# СИНДРОМ ПАТАУ (ТРИСОМИЯ 13; 47,XY или XX,+13)

Трисомия 13 (синдром Патау) - хромосомное состояние, связанное с тяжелой умственной отсталостью и физическими аномалиями во многих частях тела: пороки сердца, аномалии головного или спинного мозга, очень маленькие или плохо развитые глаза (микрофтальм), лишние пальцы рук или ног, отверстие в губе (заячья губа) с отверстием в верхней части рта или без него (волчья пасть) и слабый мышечный тонус (гипотония). Только 5-10% детей с этим заболеванием доживают до первого года жизни.

Трисомия 13 встречается примерно у 1 из 16 000 новорожденных. Существует корреляция с возрастом матери.

Большинство случаев трисомии 13 возникает в результате наличия трех копий хромосомы 13, также может происходить в результате транслокации и мозаицизма.



# СИНДРОМ ЭДВАРДСА (ТРИСОМИЯ 18; 47,XY или XX,+18)

Трисомия 18 (синдром Эдвардса) - это хромосомное заболевание, связанное с аномалиями во многих частях тела. У больных могут быть пороки сердца и аномалии других органов, которые развиваются до рождения.

Другие особенности трисомии 18: небольшая голова неправильной формы; небольшая челюсть и рот; сжатые кулаки с перекрытием пальцев.

5-10% детей с этим заболеванием доживают до первого года жизни, и эти дети часто имеют тяжелую умственную отсталость.

Трисомия 18 встречается примерно у 1 из 5000 живорожденных. Вероятность рождения ребенка с этим заболеванием увеличивается с возрастом женщины.

Большинство случаев трисомии 18 является результатом наличия трех копий хромосомы 18 в каждой клетке, и примерно у 5% людей с трисомией 18 наблюдается транслокация.



# ДРУГИИ ТРИСОМИИ

Трисомия 8 [47, XX или XY, + 8] встречается редко, частота неизвестна. В литературе описано более 100 случаев, большинство из них мозаичные [47, +8/46]. Соотношение мужчин и женщин составляет 2–3:1. Характерно наличие глубоких ладонных и подошвенных борозд. Часто встречаются аномалии почек и мочеточников, а также врожденные пороки сердца. Трисомия 8 часто приобретаемая цитогенетическая аномалия при миелоидных заболеваниях.

Трисомия 9 встречается в немозаичной [47, XX или XY, + 9] или мозаичной [47, + 9/46] форме. Соотношение мужчин и женщин близко к 1:1. Клинические признаки включают черепно-лицевые аномалии, пороки развития скелета (аномальное положение / функция различных суставов, дисплазия костей, узкая грудная клетка, 13 ребер), перекрытие пальцев, гипоплазия наружных гениталий и крипторхизм. Сердечные аномалии наблюдаются более чем в 60% случаев, пороки развития почек – у 40% пациентов. Большинство пациентов умирают в раннем послеродовом периоде. За редким исключением, все выжившие страдают тяжелой умственной отсталостью.

## ДРУГИЕ ТРИСОМИИ

Трисомия 16 [47, XX или XY, + 16] является наиболее часто наблюдаемой аутосомной анеуплоидией при спонтанных абортах. Полная трисомия 16 почти всегда приводит к летальному исходу на раннем этапе эмбрионального развития. Отмечен повышенный уровень хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) или  $\alpha$ -фетопротеина в сыворотке крови матери во время беременности более чем в 50% случаев. Врожденные пороки сердца присутствовали у 60% пациентов. Примерно 50% пациентов умерли в течение первого года жизни. На сегодняшний день наблюдается выживаемость с мозаичной формой более 5 лет.

Мозаичная трисомия 20 [47, XX или XY, + 20] является одной из наиболее частых аутосомных анеуплоидий, обнаруживаемых пренатально, ее встречаемость у живорожденных очень редка. Фенотипические аномалии у абортс с цитогенетически подтвержденной мозаичной трисомией 20 включают микроцефалию, лицевой дисморфизм, сердечные дефекты и аномалии мочевыводящих путей (мегапельвис, извилистые мочеточники, двойное слияние почки). Клетки трисомии 20 были обнаруживают в различных тканях плода, включая почки, легкие, пищевод, тонкую кишку, прямую кишку, ребра и кожу.

# ДРУГИЕ ТРИСОМИИ

Трисомия 22 [47, XX или XY, +20], наиболее стойкие фенотипические аномалии которой включают задержку внутриутробного развития, низко посаженные уши и гипоплазию средней зоны лица. Пороки сердца выявляются у 80% пациентов. Гипоплазия / дисплазия почек также распространены. Гипопигментация кожи (гипомеланоз Ито) обычно присутствует в мозаичных случаях. Большинство пациентов немозаичной формы умирают в первые месяцы жизни. Наибольшая выживаемость составляет 3 года. У пациентов с мозаичной формой наблюдается увеличение выживаемости до 20 лет.

Редкие аутосомные трисомии: мозаичные трисомии 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 14, 15, 17, 19.

# МОНОСОМИЯ АУТОСОМ

Моносомия аутосом крайне редки, что отражает серьезность генетического дисбаланса, возникающего в результате потери всей хромосомы.

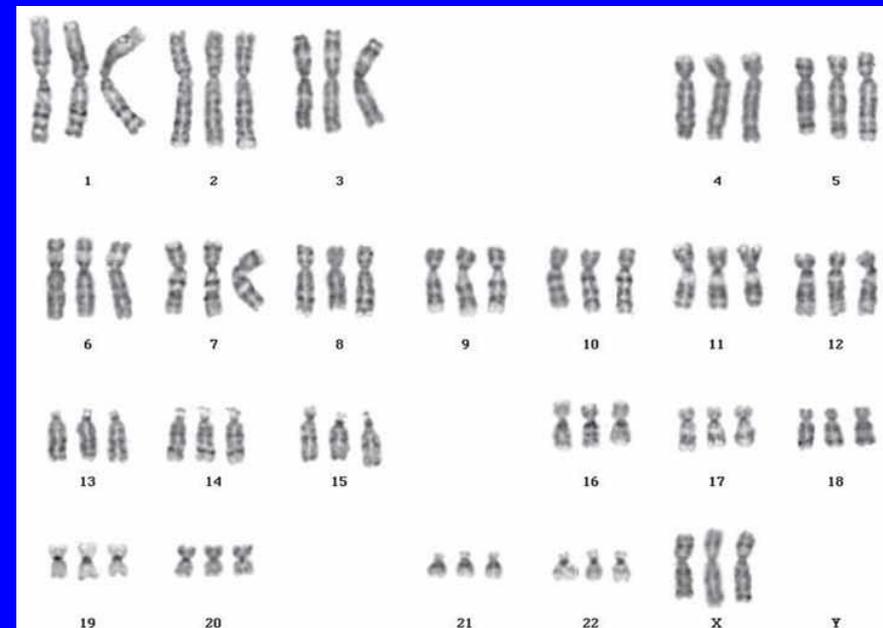
Наиболее характерными чертами мозаичной моносомии 21 были задержка внутриутробного развития, постнатальный рост и умственная отсталость, гипертонус, лицевой дисморфизм с наклонными вниз глазными щелями, большие низко посаженные уши и микрогнатия. Большинство пациентов умирают в возрасте до 2 лет.

Чертами мозаичной моносомии 22 являются недоношенность, нарушения роста и развития, микроцефалия и умеренный лицевой дисморфизм.

# ТРИПЛОИДИЯ

Триплоидия (69, XXX; 69, XXУ; 69, ХУУ) часто встречается при самопроизвольных выкидышах, но редко встречается у живорожденных. У такого ребенка практически всегда наблюдается сильная задержка внутриутробного развития с относительным сохранением роста головы за счет небольшого узкого туловища. Часто наблюдают синдактилию с вовлечением третьего и четвертого пальцев и / или второго и третьего пальцев ног.

Случаи триплоидии в результате двойного отцовского участия обычно приводят к выкидышу на ранних или средних сроках беременности. Случаи с двойным материнским вкладом выживают дольше, но редко дольше раннего неонатального периода.



# Числовые аномалии половых хромосом

Количественные аномалии половых хромосом - один из наиболее распространенных типов хромосомной анеуплоидии, с частотой 1 случай на 500 живорождений.

Аномалии половых хромосом имеют менее серьезные клинические аномалии и более совместимы с жизнью по сравнению с аутосомными расстройствами. При этом происходит инактивация всех дополнительных X-хромосом и небольшое количество генов на Y-хромосоме.

Аномалии половых хромосом чаще диагностируются пренатально, чем аутосомные анеуплоидии, и генетическое консультирование при этих состояниях часто бывает более сложным и трудным, чем при аутосомных аномалиях.

Средний процент прерываний беременности из-за анеуплоидий половых хромосом колеблется от 10% до 88% в зависимости от популяции, типа анеуплоидии, возраста матери, наличия аномалий плода на УЗИ и опыта медицинского работника, предоставляющего информацию.

# СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА (47,XXY)

Впервые клинически описано в 1942 году, однако в 1959 году было выявлена цитогенетическая причина - наличие дополнительной X-хромосомы.

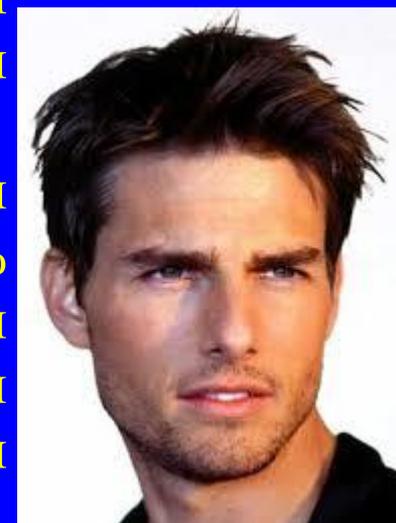
Относительно распространенное заболевание с частотой 1: 500-1000 живорождений мужского пола.

В детстве может сопровождаться неуклюжестью или небольшими трудностями в обучении, особенно в отношении вербальных навыков. Общий вербальный IQ на 10-20 пунктов ниже, чем у здоровых, и дети могут быть довольно самоуверенными в своем поведении.

Взрослые обычно немного выше среднего роста и имеют длинные нижние конечности. Примерно у 30% наблюдается гинекомастия средней степени тяжести (увеличение груди), и все они бесплодны (азооспермия). Во взрослой жизни повышается частота язв на ногах, остеопороза и рака груди.



Гарри Клайнфельтер  
(1912-1990)

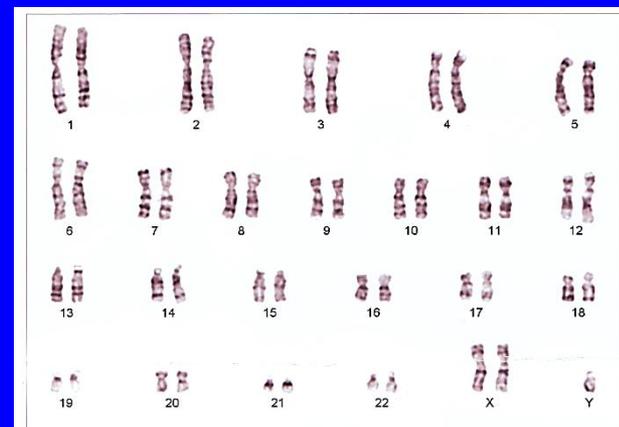


??

# СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА (47,XXY)

Обычно кариотип показывает дополнительную X-хромосому. Молекулярные исследования показали, что существует примерно равная вероятность того, что будет унаследовано от матери или от отца. Случаи материнского происхождения связаны с преклонным возрастом матери.

В небольшой части случаев наблюдается мозаицизм (например, 46, XY/47, XXY). Редко можно встретить мужчин с более чем двумя X-хромосомами, например 48, XXXY или 49, XXXXY. Эти люди обычно сильнее страдают умственной отсталостью, а также имеют общие физические характеристики с мужчинами Клайнфельтера, часто в более выраженной степени.



# СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА (45,X)

Впервые это заболевание как наследственное было описано в 1925 г. Н.А. Шерешевским. В 1938 году Г. Тернер выделил характерную триаду симптомов: половой инфантилизм, кожно-крылатые складки на боковых поверхностях шеи и деформацию локтевых суставов.

Этиология заболевания (моносомия по X-хромосоме) была открыта К. Фордом в 1959 г.

Хотя это обычное явление при зачатии и при самопроизвольных абортах, заболеваемость у живорожденных девочек невысока и колеблется от 1: 5000 до 1:10 000.



Шерешевский Н.А.  
(1885-1961)



Henry H. Turner  
(1892-1970)



# СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА (45,X)

Синдром Шерешевского-Тернера чаще выявляется во втором триместре в результате рутинного ультразвукового исследования, которое показывает генерализованный отек (водянка) или припухлость, локализованную на шее (затылочная киста или утолщение затылочной подушки). При рождении многие дети с данным синдромом Тернера выглядят совершенно нормально, встречаются остатки внутриутробного отека с опухшими конечностями и перепонками на шее. Также может быть низкая задняя линия роста волос, увеличенные углы наклона локтей, короткие четвертые пястные кости, коарктация аорты (15% случаев). Интеллект при синдроме Тернера находится в пределах нормы.

Основные медицинские проблемы: низкий рост (145 см) и недостаточность яичников, которая начинается во второй половине внутриутробной жизни и почти всегда приводит к первичной аменорее и бесплодию.

Моносомия X в 80% случаев возникает из-за потери половой хромосомы (X или Y) при отцовском мейозе. В значительной части случаев наблюдается мозаицизм хромосом, и люди с нормальной линией клеток (46, XX) имеют шанс быть фертильными.

## 47,XXX

Это наиболее часто встречающаяся аномалия половых хромосом при рождении у женщин, встречающаяся в соотношении 1:1000. Основная причина – нерасхождение хромосом при материнском мейозе I, и поэтому существует связь с увеличением возраста матери. У женщин с лишней X-хромосомой не существует распознаваемого синдрома. Большинство из них физически нормальны, хотя наблюдается небольшое увеличение частоты незначительных аномалий. Пубертатное развитие является нормальным, и у большинства из них нормальная фертильность, хотя у небольшого числа наблюдается дисфункция яичников. Существует небольшой, но несколько повышенный риск хромосомных аномалий у потомства 47 XXX женщин.

*Варианты добавочных X хромосом:*

**48, XXXX**: почти всегда наблюдается умственная отсталость от легкой до умеренной со средним IQ 60 (диапазон IQ : 30-75). Фертильность снижена.

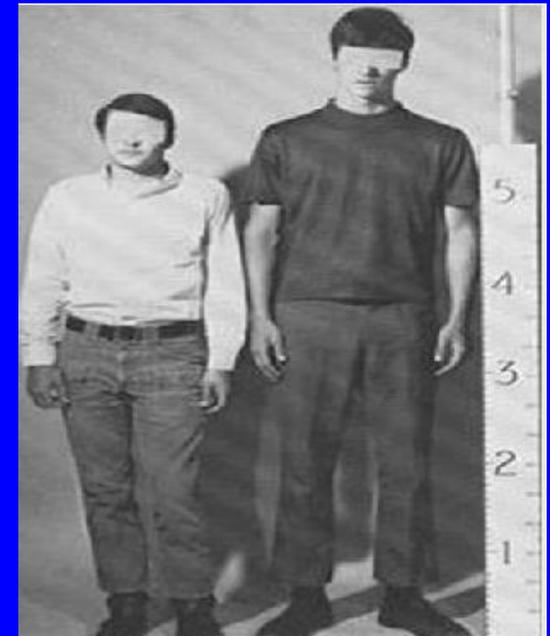
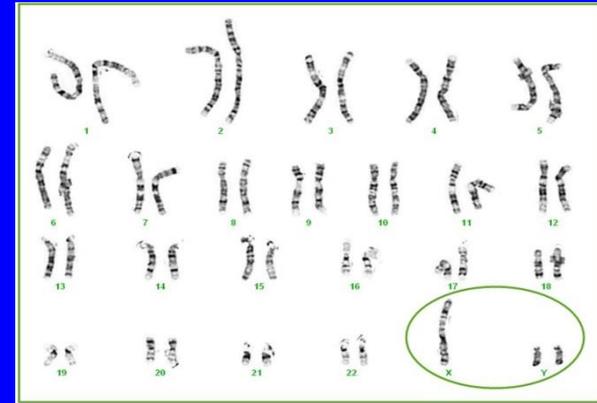
**49, XXXXX**: Наблюдаемые фенотипические особенности: низкий рост, микроцефалия, скошенные вверх глазные щели, низкая линия роста волос и грубые, похожие на синдром Дауна черты лица. Сообщалось о врожденных пороках сердца и почек. Большинство пациентов имеют умеренную умственную отсталость (диапазон IQ: 20–75; средний IQ: 50). Нет сообщений о беременности у женщин с этой хромосомной анеуплоидией.

# СИНДРОМ ДЖЕЙКОБА (47,XYU)

У каждого 800–1000 мужчин есть лишняя Y-хромосома. Это возникает из-за нерасхождения в отцовском мейозе II.

Незначительные аномалии обнаруживаются у 20% пациентов, но частота серьезных пороков развития не увеличивается. Большинство младенцев имеют нормальный внешний вид. У пациентов часто бывают сильные угри на лице. Люди описываются как несколько неуклюжие и имеют незначительные нейромоторные нарушения. Интеллект в норме, хотя наблюдается повышенная частота нарушений обучаемости. Большинство из них имеют нормальную фертильность и могут иметь детей. Было подсчитано, что только 12% мужчин с XYU когда-либо были диагностированы. Половина из идентифицированных были кариотипированы из-за задержки развития и / или проблем с поведением.

Варианты с добавочными Y хромосомами: 48,XXYY, 48,XYYY, 49,XYYYY.



# СИНДРОМЫ ДЕЛЕЦИЙ 4Р И 5Р

Микроскопически видимые делеции концевых частей хромосом 4 и 5 вызывают синдром Вольфа-Хиршхорна (4p-) и синдром кошачьего крика (5p-), соответственно. В обоих случаях обычно возникают серьезные трудности с обучением, часто с задержкой развития. Оба состояния встречаются редко, с оценкой заболеваемости примерно 1:50000 рождений.



Ребенок с синдромом Вольфа-Хиршхорна

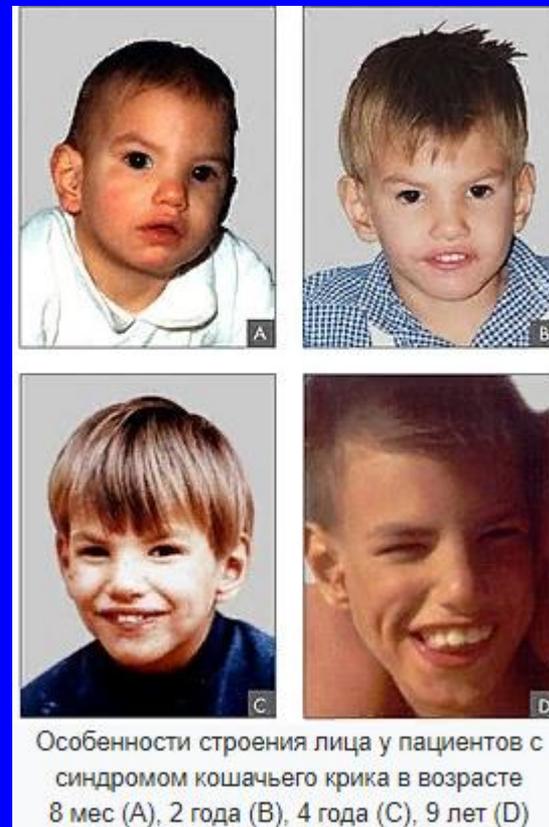
У 80 % страдающих новорождённых цитологическую основу синдрома Вольфа-Хиршхорна составляет делеция короткого плеча 4-й хромосомы. Размеры делеции колеблются от небольших терминальных до занимающих около половины дистальной части короткого плеча. Большинство делеций возникает «de novo» – 90 %, около 10 % происходит в результате транслокаций. Реже в геноме больных, помимо транслокации, имеются и кольцевые хромосомы. Наряду с делецией хромосом, патология у новорождённых может быть обусловлена инверсиями, дупликациями, изохромосомами. Средняя продолжительность жизни примерно до 30 лет

# СИНДРОМЫ ДЕЛЕЦИЙ 4Р И 5Р

Синдром кошачьего крика (Синдром Лежёна) объясняется частичной моносомией; он развивается при делеции (с утратой от трети до половины, реже полная утрата) короткого плеча пятой хромосомы. Для развития клинической картины синдрома имеет значение не величина утраченного участка, а утрата конкретного короткого фрагмента хромосомы. Изредка отмечается мозаицизм по делеции или образование кольцевой хромосомы-5.

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 или недоразвитие гортани. Признак исчезает к концу первого года жизни.



# СИНДРОМЫ АНГЕЛЬМАНА И ПРАДЕРА-ВИЛЛИ

Эти два состояния занимают особое место в медицинской генетике как парадигмы геномного импринтинга.

У детей с синдромом Ангельмана («синдром счастливой куклы») наблюдается неуместный смех, судороги, плохая координация (атаксия) и серьезные трудности в обучении.

Дети с синдромом Прадера-Вилли очень гипотоничны при плохом питании в младенчестве, а позже у них развиваются гиперфагия и ожирение, наблюдается умеренные трудности в обучении.

У значительной части детей с этими расстройствами имеется микроделеция с участием 15q11-13. При этом при делеции отцовской хромосомой 15 развивается синдром Прадера-Вилли, а при делеции материнской линии хромосомы 15 - синдром Ангельмана.



Синдром Ангельмана



Синдром Прадера-Вилли

# Синдром ДиДжорджа/ Седлаковой/ велокардиофациальный синдром

Синдром ДиДжорджи встречается  $\approx 1:4000$  рождений, обычно носит спорадический характер и характеризуется пороками развития сердца, гипоплазией тимуса и паращитовидных желез, волчьей пастью и типичными фациями. Молекулярный дефект представляет собой микроделецию размером 3 Мб на хромосоме 22 (22q11.2).

Около половины из них имеют низкий рост, а небольшая часть из них страдает частичным дефицитом гормона роста. Примерно у 25% наблюдаются эпизоды, подобные шизофрении, во взрослой жизни.



*Спасибо за внимание!*