

Спадкові хвороби людини.

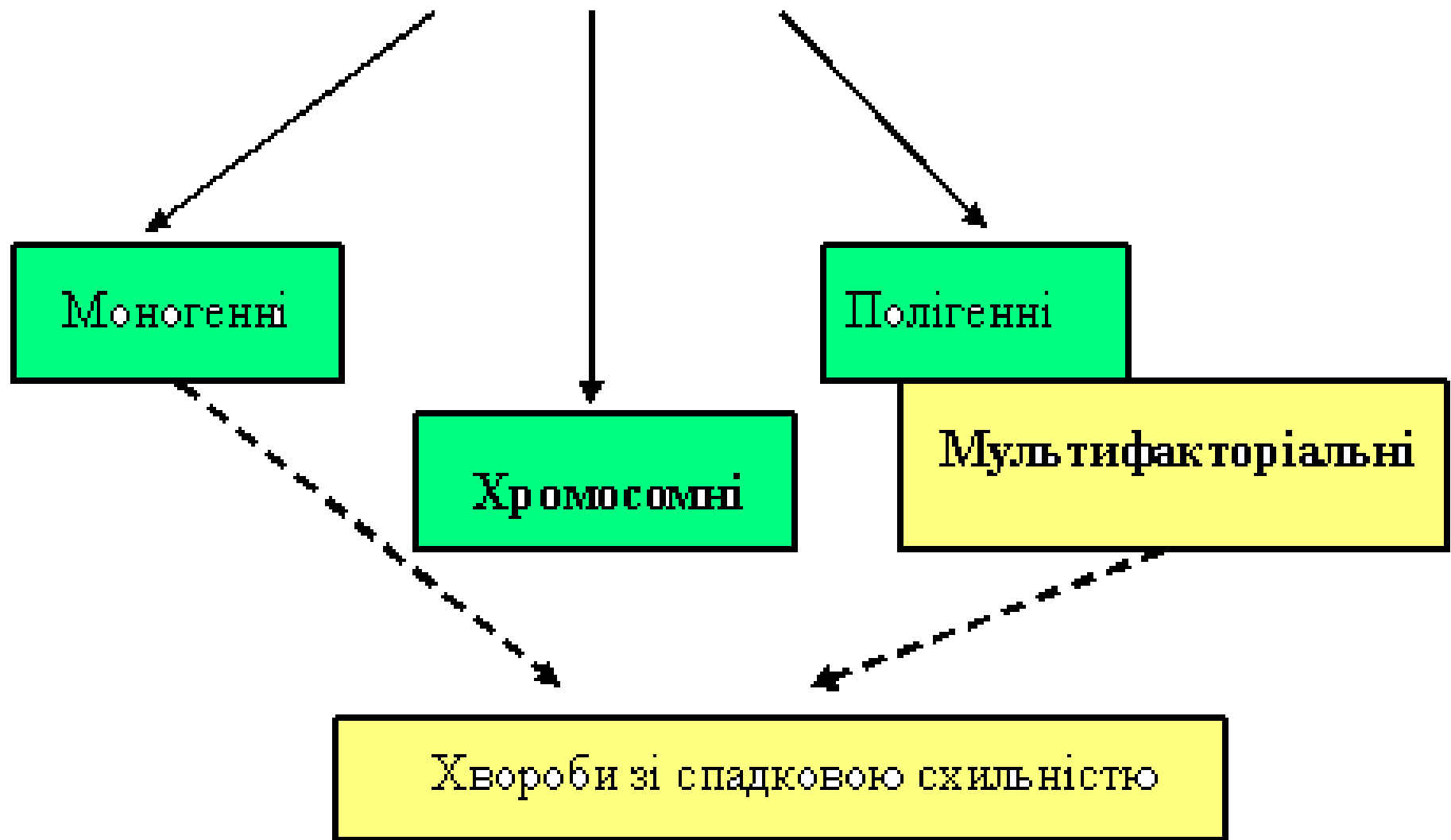
Спадкові хвороби людини, їх класифікація.

1. Молекулярні спадкові хвороби.
2. Хромосомні хвороби.
3. Мультифакторіальні хвороби. Хвороби зі спадковою схильністю.
4. Принципи діагностики спадкової патології.

Спадкові хвороби - захворювання,
обумовлені порушеннями в процесах
збереження, передачі та реалізації
генетичної інформації



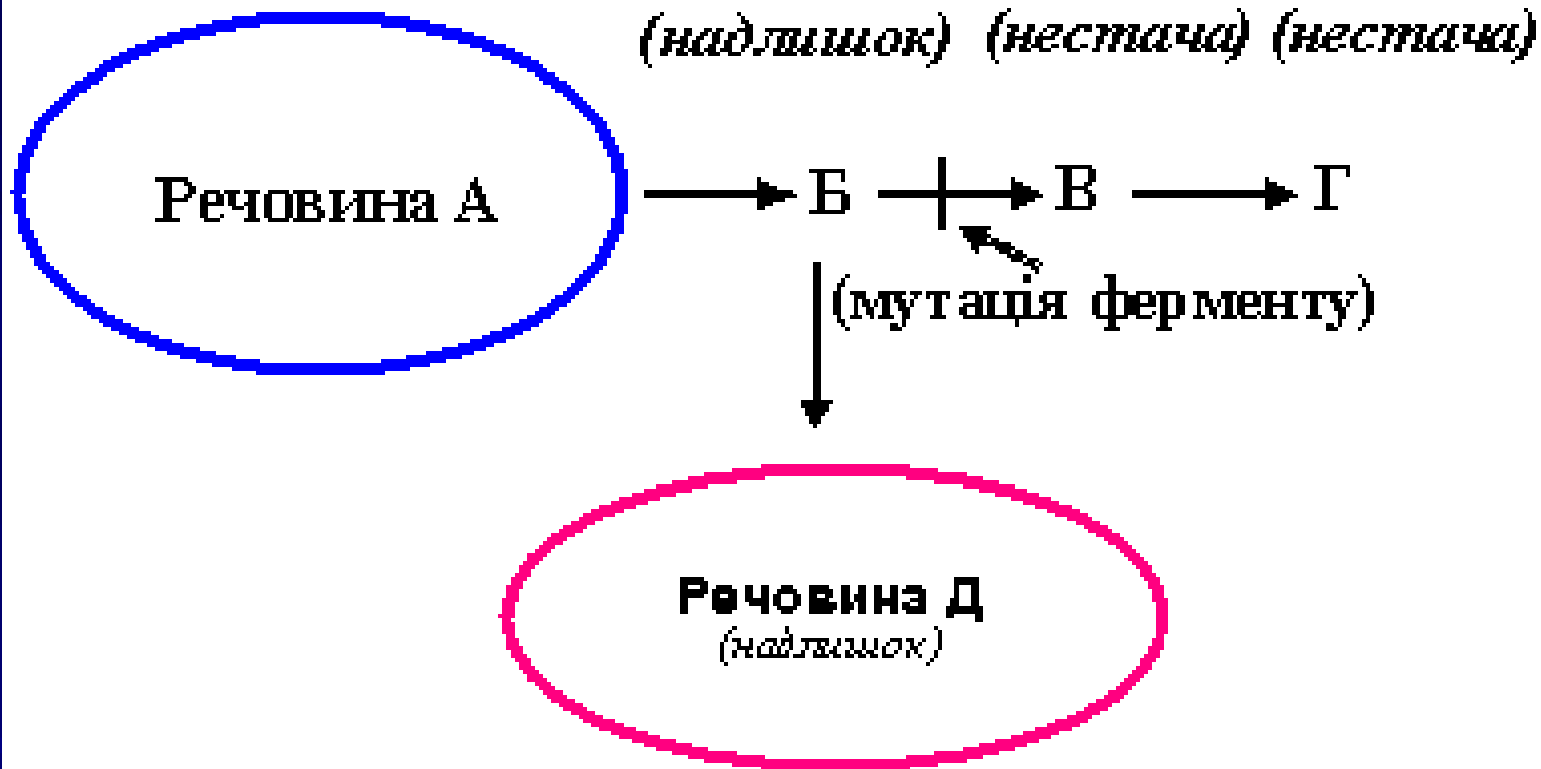
Класифікація спадкових хвороб



Класифікація спадкових хвороб

№ з/п	Тип хвороби	Приклади
1	Генні хвороби	Фенілкетонурія, альбінізм, дальтонізм, гемофілія, муковісцидоз, хвороба Тея-Сакса, серповидно-клітинна анемія, синдром Марфана, ахондроплазія, міопатії.
2	Хромосомні хвороби	Синдром Дауна, синдром Кляйнфельтера, синдром Шерешевського - Тернера, синдром Патау, синдром Едвардса, синдром Лежена, синдром суперчоловіка, синдром трипло-Х.
3	Мультифакторіальні хвороби	Псоріаз, цукровий діабет, шизофренія, артеріальна гіпертензія тощо.

Метаболічні зміни при моногенних хворобах



Класифікація генних хвороб ВООЗ

Порушення обміну амінокислот

Зміна ліпідного обміну

Хвороби пуринового і піримідинового ряду

Порушення гема і порфірину

Порушення обміну білірубіну

Синдроми порушення всмоктування
в травному тракті

Порушення вуглеводного обміну

Порушення обміну стероїдів

Хвороби сполучної тканини

Хвороби, пов'язані з порушенням обміну
в еритроцитах

Порушення обміну металів

Спадкові порушення обміну білірубіну

Моногенні хвороби поділяють на групи залежно від характеру порушень:

- **ензимопатії (ферментації);**
- **дефекти структурних і транспортних білків;**
- **порушення циркулюючих білків крові;**
- **генні хвороби з невідомим первинним біохімічним дефектом.**

Моногенні хвороби – порушення обміну амінокислот

- Фенілкетонурія
- Тирозиноз
- Альбінізм
- Алькаптонурія
- Лейцинози
- Гістидинемія
- Гомоцистинурія

Молекулярні хвороби пов'язані з порушення амінокислотного обміну

■ Фенілкетонурія

Вперше описана в 1934р., частота захворюваності (1:10000...40000).

- Гетерогенність
- Наявність дієторезистентних форм (генокопії)
- Варіабельна експресивність
- Первинний дефект – дефект ферменту фенілаланін-4-гідроксилази.

Генні спадкові хвороби

Фенілкетонурія

- пов'язана з порушенням обміну амінокислоти тирозину



- 1- Зумовлена дефектом гена [12 хромосоми](#).
- 2- Діти, народжені з фенілкетонурією, не мають через мутацію ферменту, який перетворює [фенілаланін](#) на тирозин, тому токсичний фенілаланін через це накопичується в крові.
- 3-Така ненормально висока кількість фенілаланіну перешкоджає нормальному розвитку мозку. За умови відсутності лікування, призводить до розумової відсталості. Спадкове захворювання, яке характеризується головним чином ураженням нервової системи.
- 4- зустрічається 1 : 10000, аутосомно- рецесивна ознака.

Дитина переводиться на спеціальну дієту з низьким вмістом фенілаланіну. Це означає повну неприйнятність коров'ячого молока, звичайних молочних сумішей або м'яса, бо ці продукти мають забагато фенілаланіну.

Клінічні прояви неврологічного характеру:

- **підвищена збудливість,**
- **гіперрефлексія та підвищений тонус м'язів, тремор,**
- **судомні епілептоїдні напади,**
- **пізніше розвивається мікроцефалія, розумова відсталість,**
- **зменшена пігментація шкірних покривів, волосся, райдужної оболонки очей.**

Тирозиноз (тирозинемія):

- Дефект тирозин–амінотрансферази або оксидази *p*–гідроксипіровиноградної кислоти.
- Накопичення в крові та виділення з сечею тирозина. Порушення гомеостазу. В гострій формі захворювання характеризується затримкою розвитку малюка, появою гепатоспленомегалії, геморагії, змінами в нирках. Без лікування діти гинуть в грудному віці від печінкової або дихальної недостатності.
- Для хронічного перебігу хвороби притаманні цироз печінки, рахітоподібні зміни кісток, ураження канальцевої системи нирок.

Альбінізм (А-Р)

- Частота в популяції від 1:5000 до 1:25 000
- Гетерогенність
- Первинний дефект – дефект ферменту тирозиназа, що каталізує синтез меланіну з тирозину через 3,4–дигідроксифенілаланін.
- Відсутність меланіну в клітинах шкіри, волосся та райдужної оболонки очей та підвищення чутливості до УФ – випромінення.

Генні спадкові хвороби



Альбінізм

характеризується відсутністю пігменту в шкірі та її придатках, у райдужній та пігментній оболонках очей.



- Мутація в гені, який кодує фермент, за участі якого амінокислота тирозин перетворюється на сполуку, яка необхідна для синтезу пігменту меланіну (шкіра, райдужка ока, волосся).
- Захворювання трапляється у всіх популяціях людей з частотою 1 : 28000 – 39000 .
- Успадкування: аутосомно - рецесивне

Лейциноз (генокопії)

- Мутації трьох різних ферментів (декарбоксилази, трансацилази, флавінового ферменту), порушується окислювальне декарбоксилювання 3-х кетокислот, в які перетворюється лейцин, ізолейцин і валін.
- Клінічно розрізняють декілька форм цієї хвороби – класичну, проміжну, м'яку, тіамінзалежну.
- Основні симптоми пов'язані з ураженням нервової системи: судоми, порушення дихання, в сечі надлишок кетокислот надає їй запаху кленового сиропу.

Алкаптонурія (А-Р)

- Дефект ферменту оксидази, яка каталізує перетворення гомогентезинової кислоти в малеїнацетооцтову.
- **Клінічні прояви:** найчастіше починаються після 40 років, патологія суглобів, кінцівок та хребта, інших збагачених сполучною тканиною частин тіла. Відкладання гомогентезинової кислоти в сполучній тканині (пігментація кольору охри). Велика кількість кислоти виводиться з сечею (потемніння на повітрі).
- Вперше описана А. Герродом в 1902р.



Моногенні хвороби – порушення обміну вуглеводів

- Галактоземія,
- Фруктоземія,
- Глікогенози,
- Мукополісахаридози.

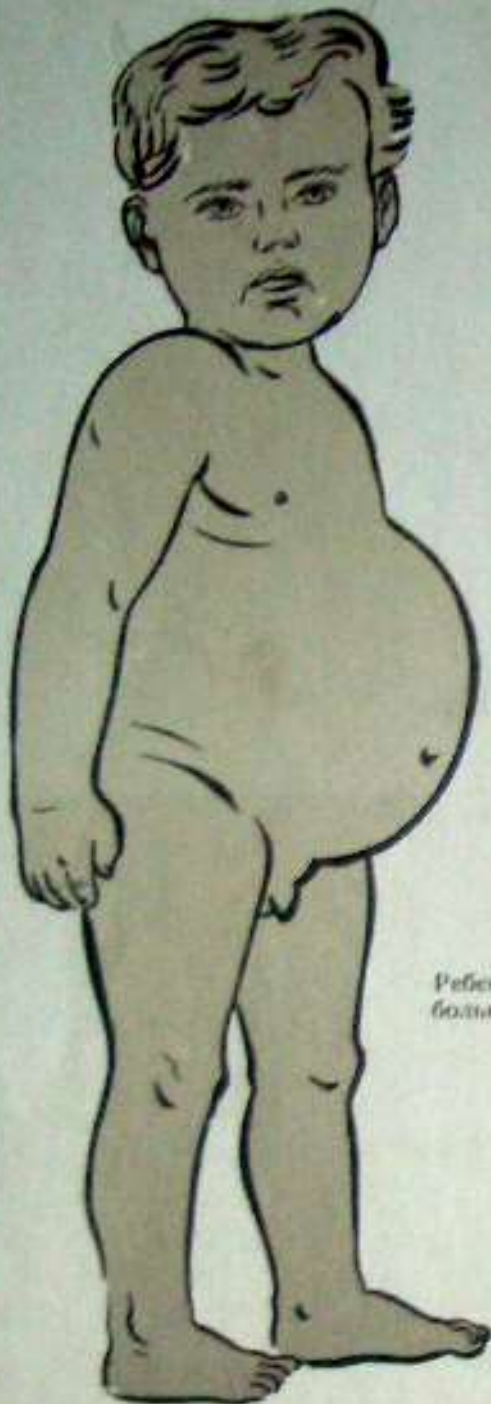
Галактоземія (А – Р)

- – порушення обміну галактози, яка надходить з їжею та утворюється при гідролізі лактози.
- у гомозигот активність ферменту 3–12 % від норми, у гетерозигот — 50 %. Частота 1:35...150 тис. народжень.
- характеризується гетерогенністю, з частотою 1:100...200 тис. зустрічається галактоземія з м'якою клінічною картиною.
- Фенотипово (клінічно) проявляється **ЖОВТЯНИЦЯ** новонароджених, блювання, пронос, розвиток розумової відсталості, враження печінки, дистрофія.
- При ранній діагностиці дитині призначають спеціальну дієту - виключення молока матері та інших продуктів, які містять лактозу або галактозу. Розвиток нормалізується.

ГАЛАКТОЗЕМІЯ



*Причина – накопичення галактози.
Симптоми захворювання проявляються в
новонароджених після прийому молока.
Характеризується збільшенням печінки,
жовтяницею, катарактою, зниженням
маси тіла, розумовою відсталістю.*



Глікогенози

A-P (1 : 40 000)

Форми:

1. Печінкова
2. М'язова
3. Генералізована

Мукополісахаридози - хвороби накопичення

- — спадкові хвороби – порушення метаболізму глікозамінгліканів (ГАГ), накопичення ГАГ внаслідок мутацій ферментів лізосом (гідролаз).
- Генетична гетерогенність визначається мутаціями різних генів, які кодують різні ферменти.
- Тип успадкування А – Р, Х – Р.
- Фенотипово (клінічно) проявляються в порушенні розвитку: карликовість, особливі риси обличчя, малорухомість суглобів, зменшення мозку.
- Рання смертність – 12–20 років.
- З сечею виділяється багато мукополісахаридів.
- Найчастіше зустрічаються синдром Гурлера (гарголізм), синдром Хантера (мукополісахаридоз, тип II).

Мукополісазаридози

Мукополісахаридози

представляються цілою групою спадкових захворювань сполучної тканини. Для них характерне **порушення в організмі метаболізму кислих глікозаміногліканів**, що пов'язано з **недостатністю лізосомальних ферментів**.

Розрізняють 8 основних різновидів мукополісахаридозів. Всі різновиди, за винятком синдрому Гунтера, успадковуються аутосомно-рецесивно; синдром Гунтера успадковується рецесивно, зчеплено з X-хромосомою.



Гарголізм

Добре вивченим є **гарголізм**, або хвороба **Пфаундлера-Хюрлера**. В наш час описано багато сотень випадків цього захворювання, хворобливі симптоми якого проявляються зазвичай на першому, рідше на другому році життя.

Характерними ознаками цього захворювання є карликовий зріст, непропорційність голови і тулуба, велика потворна голова й вкорочена шия та кінцівки, зниження інтелекту, помутніння рогівки, глухота.





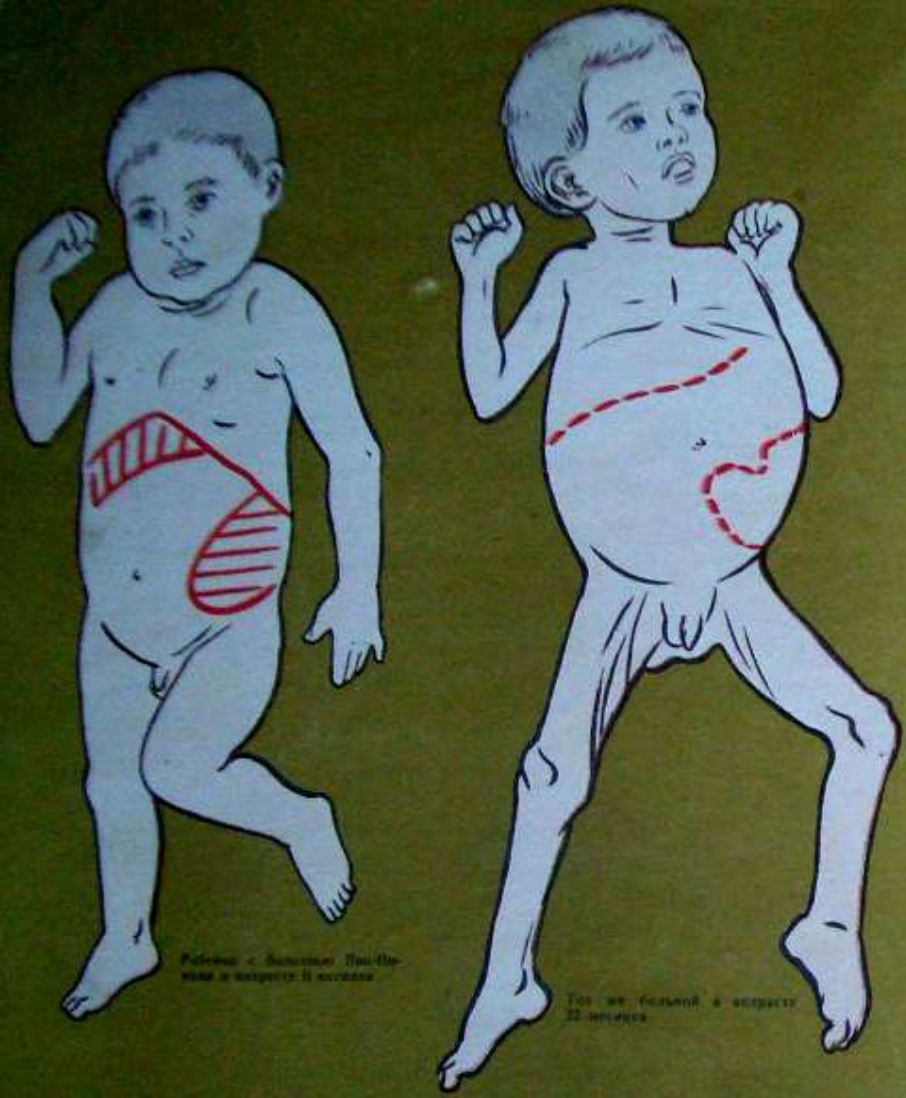
Гарголізм
хвороба Гурлера



Гарголізм хвороба Гурлера

Спадкові дефекти обміну ліпідів – – сфінголіпідози

- – порушення розщеплення ліпідів та обміну ліпідів плазми крові.
- Тип успадкування А – Р, Х – Р.
- Частота різних форм від $\approx 1:4000$ новонароджених до $1:300\,000$, частота в різних популяціях може значно відрізнятися.



Накопичення ліпідів у внутрішніх органах.

Початкові симптоми: відмова від їжі, блювання, в подальшому зниження ваги, гіпертрофія внутрішніх органів, затримка психічного розвитку.

Напівлетальна мутація (смерть до 5 років)

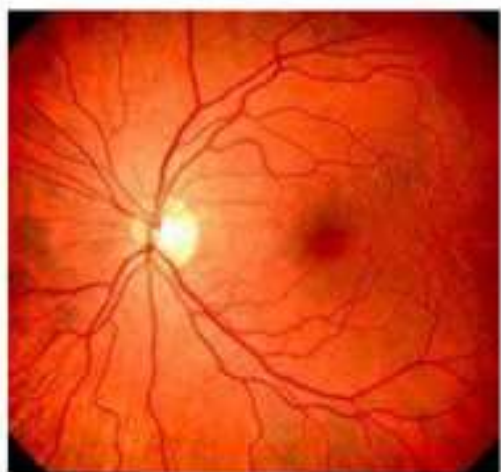
**Хвороба
Німанна-Піка**

**Ураження внутрішніх
органів при
генералізованій
формі хвороби**



Хвороба Тея- Сакса (А-Р)

- Починається в 4-6 місяців.
- Порушення зору: зниження зору, симптом “вишневої кісточки”, атрофія зорових нервів, сліпота.
- Зникають орієнтувальні та захисні реакції, підвищені реакції на звукові сигнали.
- Смертність через 1-2 роки після початку захворювання.



Хвороби

1

Генні спадкові
хвороби

- Найбільш поширена форма його спостерігається у немовлят.
- Уражені діти при народженні виглядають здоровими і, як здається, в перші кілька місяців життя розвиваються нормально.
- Далі розвиток уповільнюється і виникають симптоми.
- На жаль, ефективного лікування для цих дітей не існує. У них відсутній фермент (білок), який є необхідним для розщеплення певних жирових речовин у мозку та нервових клітинах.
- Ці речовини накопичуються в тканинах і поступово руйнують мозок та нервові клітини, доки вся ЦНС не припиняє свою роботу.
- Симптоми хвороби вперше з'являються у віці 4 - 6 місяців, коли зовнішньо здорова дитина раптово припиняє посміхатися, повзати або перевертатися, втрачає здатність брати речі та утримувати їх в руці і врешті-решт стає сліпою, паралізованою і не реагує на зовнішній світ.
- Смерть настає у віці до 5 років.

Амавротична ідіотія

Амавротична ідіотія (хвороба Тея-Сакса) – для неї характерно відкладання в клітинах мозку, печінки, селезінки та інших органах ліпиду гангліозиду.

Тип успадкування – аутосомно-рецесивний. Ген локалізований на довгому плечі 15 хромосоми.



Спадкові хвороби пуринів і пиримидинів.

- Приклад **синдром Леша – Найяна**. Частота 1 : 300000. Тип успадкування може бути X – P, A – P.
- Нестача ферменту, необхідного для синтезу ДНК (гіпоксантин-фосфорибозилтрансферази).
- В сечі хворих накопичується сечова кислота.

Фенотипові порушення:

- розумова відсталість, симпатичні паралічі, підвищена збудливість,
- порушення пуринового обміну,
- агресивна поведінка,
- нирковокам'яна хвороба (накопичення уратів).

Синдром Льюша-Ніхана

Хвороба проявляється розумовою відсталістю, нападами агресивної поведінки з самоушкодженням, підвищеним вмістом сечової кислоти в сечі.

Ген, кодуючий гіпоксантинфосфорибозилтрансферазу, розташований в X-хромосомі. Захворювання успадковується як моногенна рецесивна X-зчеплена ознака



Гемоглобінопатії

- Гемоглобінопатії – група спадкових хвороб, при яких порушуються білкові ланцюги гемоглобіну (Hb), що призводить до змін їх функцій і властивостей. До таких хвороб належать: метгемоглобінемія, еритроцитози, серпоподібноклітинна анемія, таласемія.

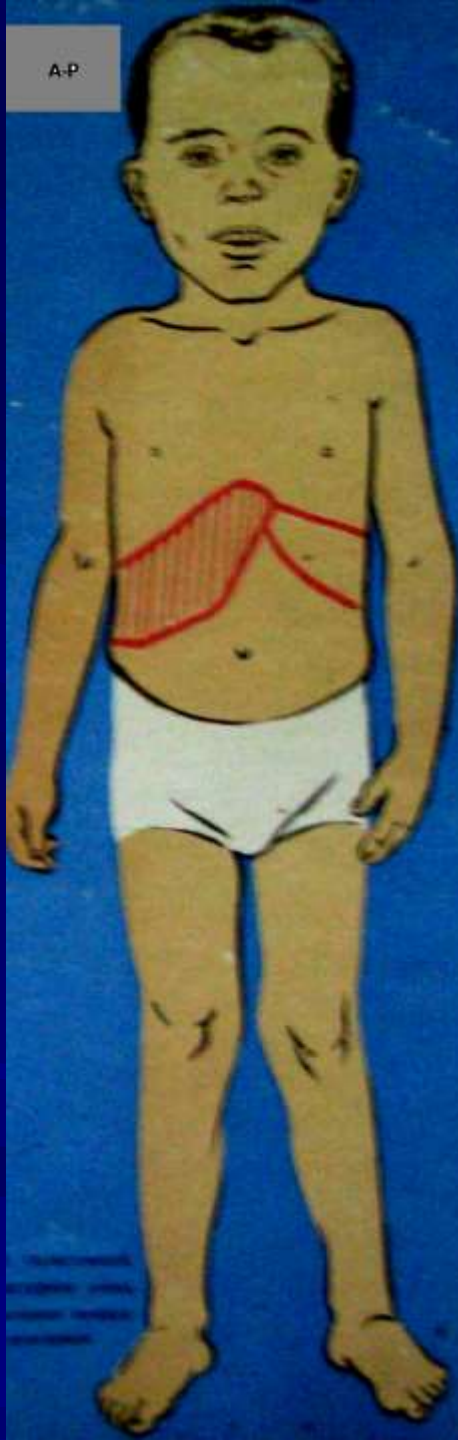
Серпоподібноклітинна анемія

- З високою частотою зустрічається в регіонах розповсюдження малярії.
- Тип успадкування - аутосомний, з неповним домінуванням.
- Мутантний ген (S) викликає синтез гемоглобіну S, який змінює форму еритроцитів та слабо приєднує кисень, в наслідок чого розвивається анемія та гіпоксія.
- У гетерозигот — одночасно є нормальний Hb та мутантний HbS, але вони не хворіють на малярію.

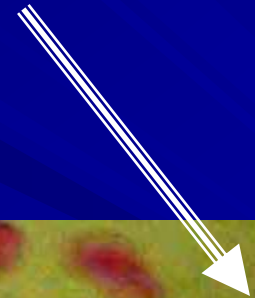
- **Таласемії** – хвороби, при яких зменшується вміст білку – глобіну в молекулі гемоглобіну (Hb).
- Тип успадкування А – Р, або внаслідок делецій.
- Для діагностики виду таласемій використовують молекулярно–генетичний метод, електрофорез.

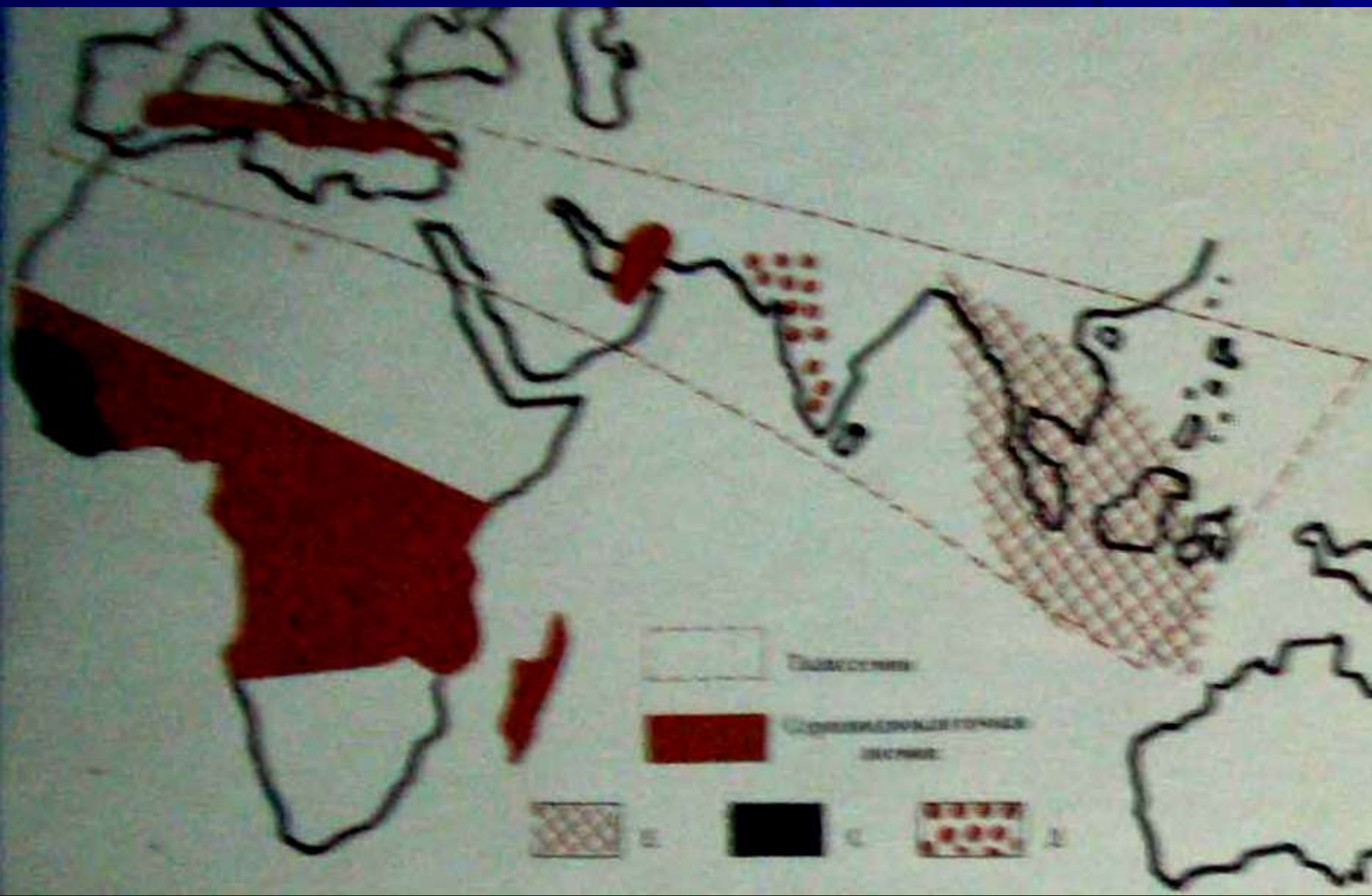
A-P

Серпоподібноклітинна анемія



Таласемія





Колагенові хвороби.

- В основі цих хвороб генетичні дефекти біосинтезу та розпаду колагену (структурний компонент сполучної тканини).
- До цієї групи належать: хвороба Елерса – Данлоса, для якої характерний генетичний поліморфізм, тип успадкування А – Д, А – Р; хвороба Марфана (А – Д тип успадкування).

Фенотипово плейотропна дія мутантних генів проявляється:

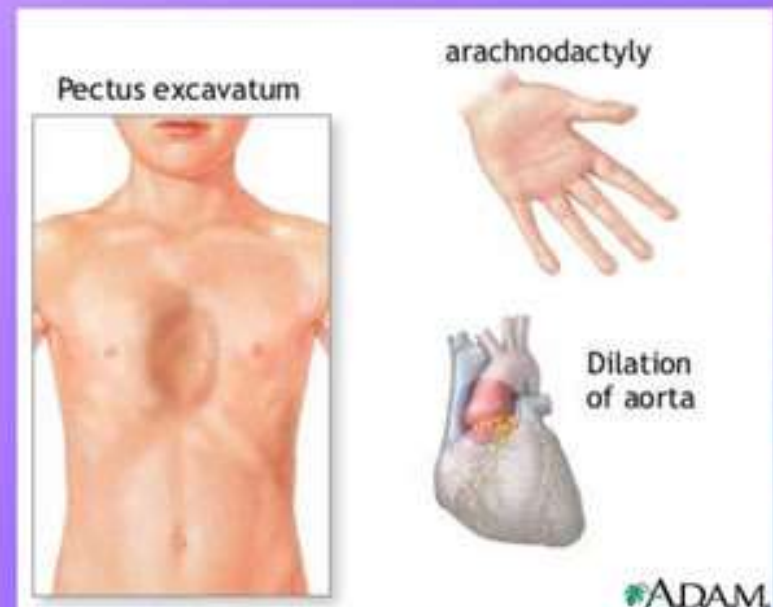
- гіпермобільним синдромом, збільшеною еластичністю шкіри,
- внутрішніми кровотечами, змінами в суглобах,
- блакитними склерами.
- Первинні дефекти — порушення біосинтезу колагену або процесингу фібрил і колагену.

Синдром Марфана – ахнодактилія



Симптоматика захворювання

1. Високий зріст, довгі павукоподібні пальці
2. Деформація грудної клітки
3. Плоскостопість
4. Пахові та стегнові грижі
5. Погіршення зору
6. Катаракта, косоокість
7. Вроджені пороки серця, розширення аорти з розвитком аневризми



Ахондроплазія



А–Д тип успадкування, частота
1:100 000;

виникає внаслідок мутації
(de novo).

Фенотипово проявляється
порушеннями скелету
(порушення утворення хрящової
тканини в епіфізах трубчастих
кісток, кісток черепа).

Муковісцидоз

- (А – Д або А – Р тип успадкування, частота 1:2500 новонароджених).
- В основі патогенезу усіх форм — ураження ендокринних залоз (секретуючих клітин бронхів, підшлункової залози, кишечника, потових залоз, печінки) відбувається виділення густого секрету, запальними та склеротичними змінам в органах.
- Основні форми - печінкова, легенева та кишкова. Діагностика - спеціальні комплексні тести - визначення вмісту Na^+ в секретах, визначення активності травних ферментів.

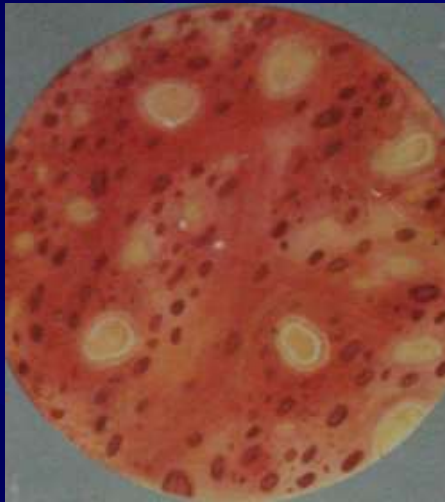


Рис. 1



Рис. 2

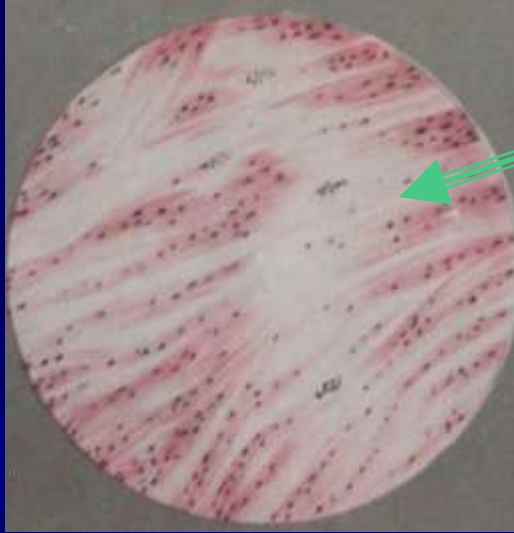
Зміни структури піджлункової залози (1) и печінки (2)



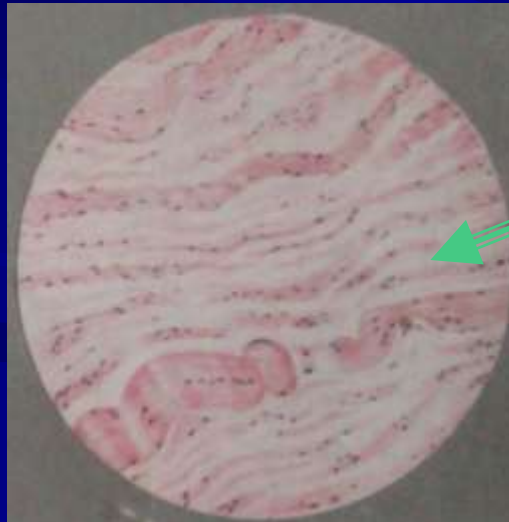
Міопатії (м'язові дистрофії)

- – група спадкових хвороб, при яких уражаються посмуговані та гладенькі м'язи.
- Тип успадкування може бути Х – Р, А – Д, А – Р.
- Для міопатій характерне ураження м'язів, яке з віком прогресує,
- клінічний поліморфізм.

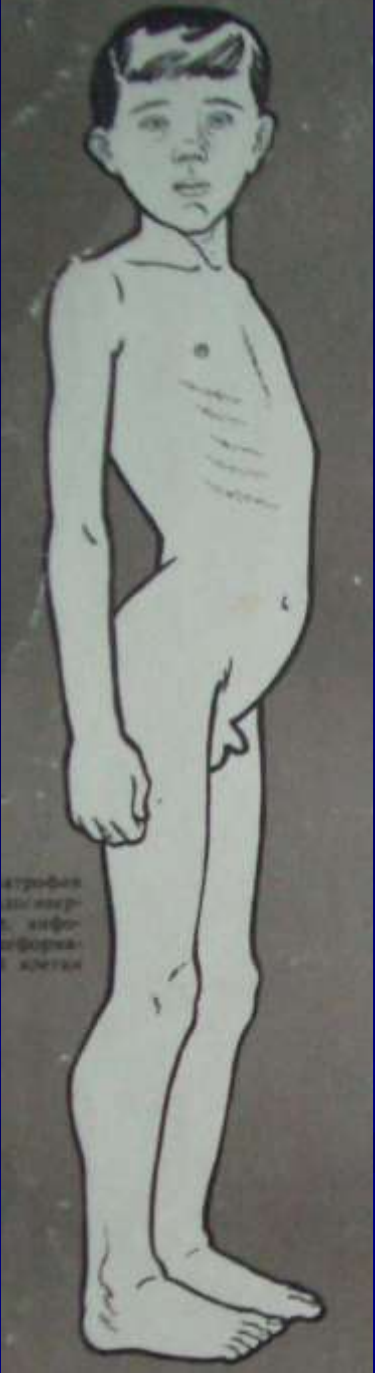
Ювінільна форма міопатії



■ Атрофія м'язових волокон та кардіосклероз



Межреберні м'язи – некроз і атрофія

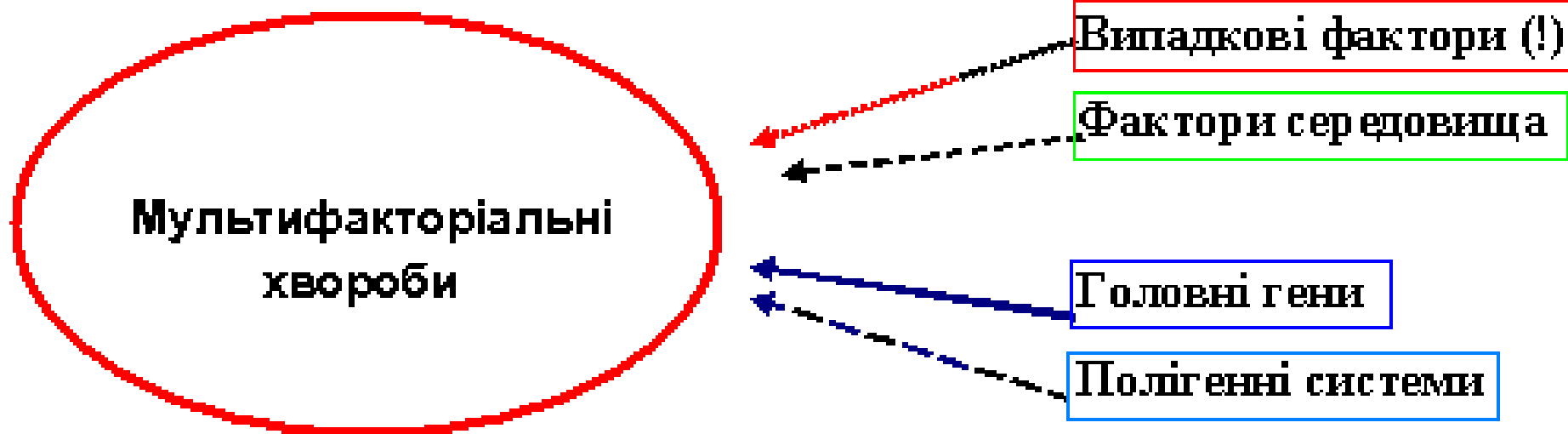


Порушення обміну металів. Хвороба Вільсона-Коновалова

Хвороба Вільсона — Коновалова або гепатоцеребральна дистрофія - вроджене порушення метаболізму міді, що приводить до важких спадкових хвороб центральної нервової системи і внутрішніх органів.

Захворювання передається за аутосомно-рецесивним типом, обумовлено низьким або аномальним синтезом церулоплазміну — білка, що транспортує мідь.

Мультифакторіальні хвороби (МХ)



- МХ характеризуються безперервним рядом фенотипових змін від субклінічних до чітко виражених клінічних симптомів.
- Велике значення в етіології, розвитку, прояву МХ має вплив факторів середовища.
- Особливе значення при цьому відіграють випадкові фактори, які значно стимулюють експресивність ознак при МХ та стимулюють ранню маніфестацію та швидкий прогрес патології.

При клініко–генеалогічному аналізі МХ враховують:

- частоту захворювання у родичів, сибсів, яка може бути значно більшою ніж загальнопопуляційна;
- залежність частоти захворювання від статі, а також від лінії, якою передається (частіше за материнською).

Хвороби із спадковою схильністю можуть бути моногенними.

- Наприклад, існує спадкова патологія – нездатність переносити лактозу. Дані гени широко розповсюджені серед населення Азії (95 – 100%) та в деяких інших популяціях;
- підвищена чутливість до сульфаніламідних препаратів, яка призводить до гемолізу еритроцитів, підвищення температури.

Мультифакторіальні захворювання

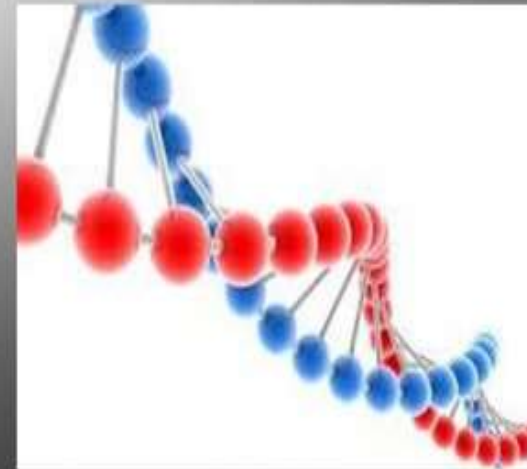
Цукровий діабет — група ендокринних захворювань, що розвиваються внаслідок абсолютної чи відносної недостатності гормону інсуліну, появи інсулінорезистентності, внаслідок чого виникає гіперглікемія — стійке підвищення рівня глюкози у крові.

Астма — розповсюджене хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, яке визначають за різноманітними поновлюваними симптомами, оборотною обструкцією дихальних шляхів та бронхоспазмом. Типові симптоми включають хрипи, кашель, стиснення у грудях та задишку.

Ревматизм – захворювання імунно-запального характеру, пов'язане із стрептококовою інфекцією.

Туберкульоз — поширене і у багатьох випадках летальне інфекційне захворювання з хронічним перебігом і частою багатосистемністю уражень.

Епілепсія — це захворювання мозку, яке характеризується нападами, чи приступами.



- До мультифакторіальних хвороб належать такі хвороби, як псоріаз, цукровий діабет, шизофренія, гіпертонічна хвороба.
- Часто схильність до ряду хвороб спостерігається у людей з певними генотипами за полігенними системами груп крові, HLA (хела) та іншими.

Хромосомні хвороби – це велика група спадкових хвороб, основою яких є хромосомні або геномні мутації.

Етіологічними чинниками хромосомної патології є всі види хромосомних мутацій і деякі геномні мутації. У людини виявлені тільки три типи геномних мутацій: тетраплоїдія, триплоїдія та анеуплоїдія.

Хромосомні хвороби поділяються залежно від типу мутацій, на синдроми, зумовлені числовими (поліплоїдії, анеуплоїдії) або структурними змінами (делеції, інверсії, транслокації, дуплікації) хромосом.

Хромосомні хвороби характеризуються множинними ураженнями без певної патогенетичної ланки.

Якщо мутація виникла в зародкових клітинах, тоді виділяють повну форму хвороби, якщо нерозходження хромосом або структурна аберація з'явилися на різних стадіях дроблення зиготи, – розвиваються мозаїчні форми.

ВИЗНАЧЕННЯ І ЧАСТОТА РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ХРОМОСОМНИХ ХВОРОБ

- Хромосомні хвороби – велика група природжених спадкових хвороб, які клінічно характеризуються множинними вадами розвитку, в основі яких лежать числові або структурні зміни хромосом.
- Найбільш повні дані про частоту і розповсюдження хромосомних хвороб можна отримати на основі цитогенетичних досліджень спонтанних абортів, мертвонароджених і новонароджених з природженими вадами розвитку.
- *Хромосомні аберації:*
 - Серед новонароджених зустрічаються приблизно в 1 % дітей
 - Серед дітей, які народилися із затримкою психомоторного розвитку і які мають вади розвитку – від 10 до 30 %.
 - Більш як 50 % спонтанних абортів в 1 триместрі вагітності пов'язані з хромосомними абераціями.
 - У хворих з порушенням статевої диференціації від 20 до 50 %.
 - У хворих з первинною і вторинною аменореєю від 10 до 50 %.
 - Структурні хромосомні перебудови у 5 % подружніх пар є причиною звичного не виношування вагітності.

Хромосомні хвороби

- Цікава статистика:
- 40 випадків самовільного переривання вагітності пов'язані з хромосомними аномаліями- аномаліями не сумісними з життям.
- Хромосомні захворювання спостерігаються у 1% новонароджених дітей. Вони є причиною 45-50% уроджених вад розвитку, 36% випадків розумової відсталості, 50% безпліддя у жінок, 10% безпліддя чоловіків.



Рис. 7.7. Характерні фенотипові риси хворих при трисоміях по хромосомам 21 (а), 18 (б) і 13 (в).

Хромосомні хвороби

- Хвороба Дауна (1866), синдром Клайнфельтера (1942), синдром Шерешевського – Тернера (1925, 1938).
- Встановлення зв'язку між хворобами і змінами кількості хромосом було доведено тільки у 1959 р.
- Існує близько 500 хромосомних хвороб – порушень кількості та структури хромосом.

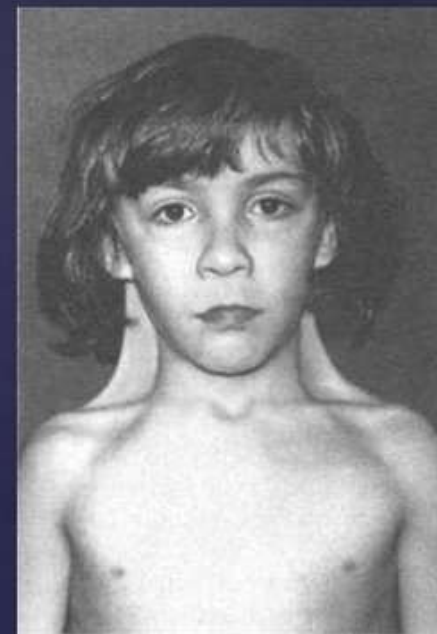
Три найбільш поширені хромосомні хвороби були описані у вигляді клінічних синдромів порушень розвитку ще задовго до встановлення їх зв'язку зі змінами хромосом. Це хвороба Дауна, відкрита в 1866 році, синдром Клайнфельтера, описаний в 1942 році, і синдром Шерешевського-Тернера



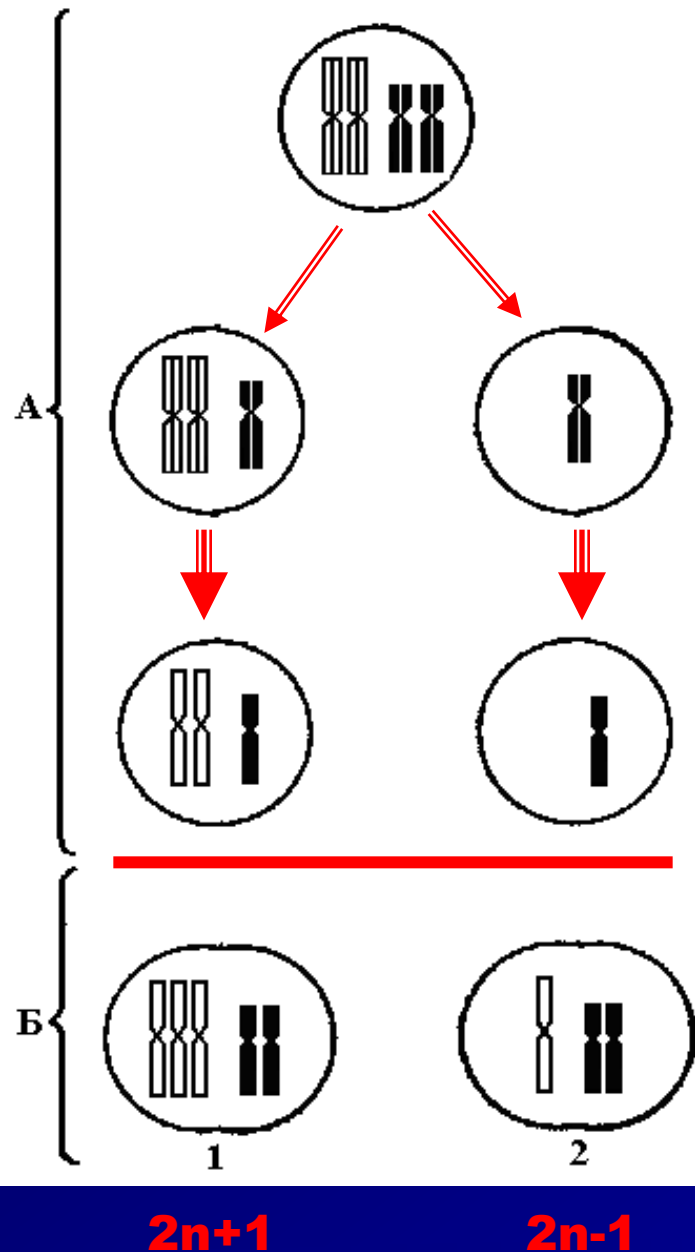
Синдром Клайнфельтера, 47 ХХУ. Олігофренія (IQ -60 од.). Високий ріст, гіпогонадізм, сколіоз.



Дитина з Синдром Дауна



Синдром Шерешевського-Тернера, 45ХО. Відстає в психофізичному розвитку, Дефіцит росту, гіпотріхоз, низький ріст волосся на шиї, шкірні невуси.



$2n+1$

$2n-1$

Схема нерозходження однієї пари хромосом у 1-му мейотичному поділі.

Внаслідок злиття аномальної гамети з нормальною гаметою утворюються зиготи з трисомією (1) або моносомією (2).

А – перший і другий мейотичний поділ;

Б - зиготи: 1 – з трисомією; 2 - з моносомією.

Синдром Патау

- **Синдром Патау** (трисомія-13). Частота 1:5000 — 1:7000 новонароджених.
- Клінічні діагностичні ознаки:
 - -щілини верхньої губи і піднебіння,
 - - зменшений об'єм черепа,
 - - перекошений, низький лоб,
 - - мікрофтальмія,
 - - анофтальмія (відсутність одного або обох очних яблук), - перенісся запале,
 - - деформовані вушні раковини, полідактилія;
 - - вроджені вади серця, інших внутрішніх органів.
- Більшість дітей вмирає в перші тижні або місяці. Вирішальним у діагностиці є цитогенетичне дослідження.

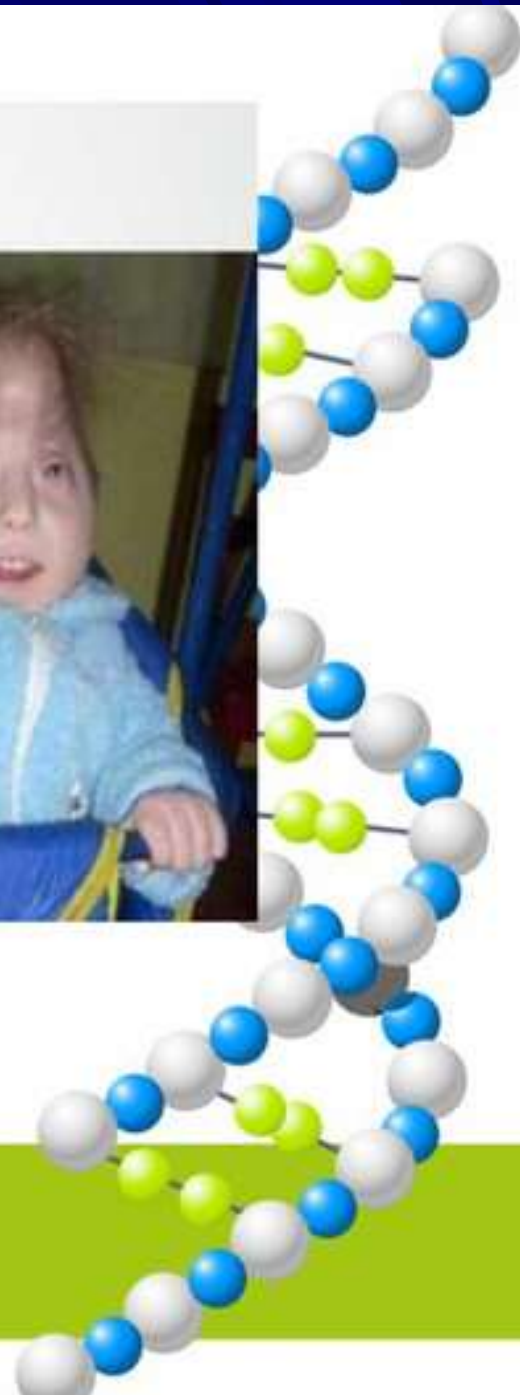


Синдром Патау

- Фенотипові (клінічні) прояви: мікрокранія, аномалії мозку, анофтальм, заяча губа, вовча паща, полідактилія, гемангіоми (аномалії внутрішніх органів) чисельні вроджені вади серця.
- Зміни дерматогліфіки (тупий кут atd), поперечна долонна складка. S-подібна фабулярна дуга в ділянці великого пальця стопи.
- Висока дитяча смертність (90% протягом року).

Синдром Едвардса

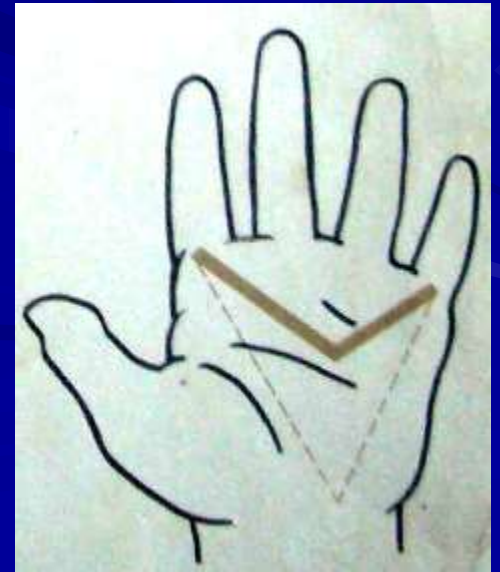
Синдром Едвардса – трисомія 18-ї пари хромосом. У хворих переважно ушкоджені життєво важливі органи: головний мозок, серце, легені, нирки, аномалії черепа і скелета, стопа має форму гойдалки, маленький таз, сколіоз, злиття хребців. Діти з даним синдромом часто помирають відразу після народження. До 1 місяця доживають 70% хворих; ще 7% доживають лише до року.



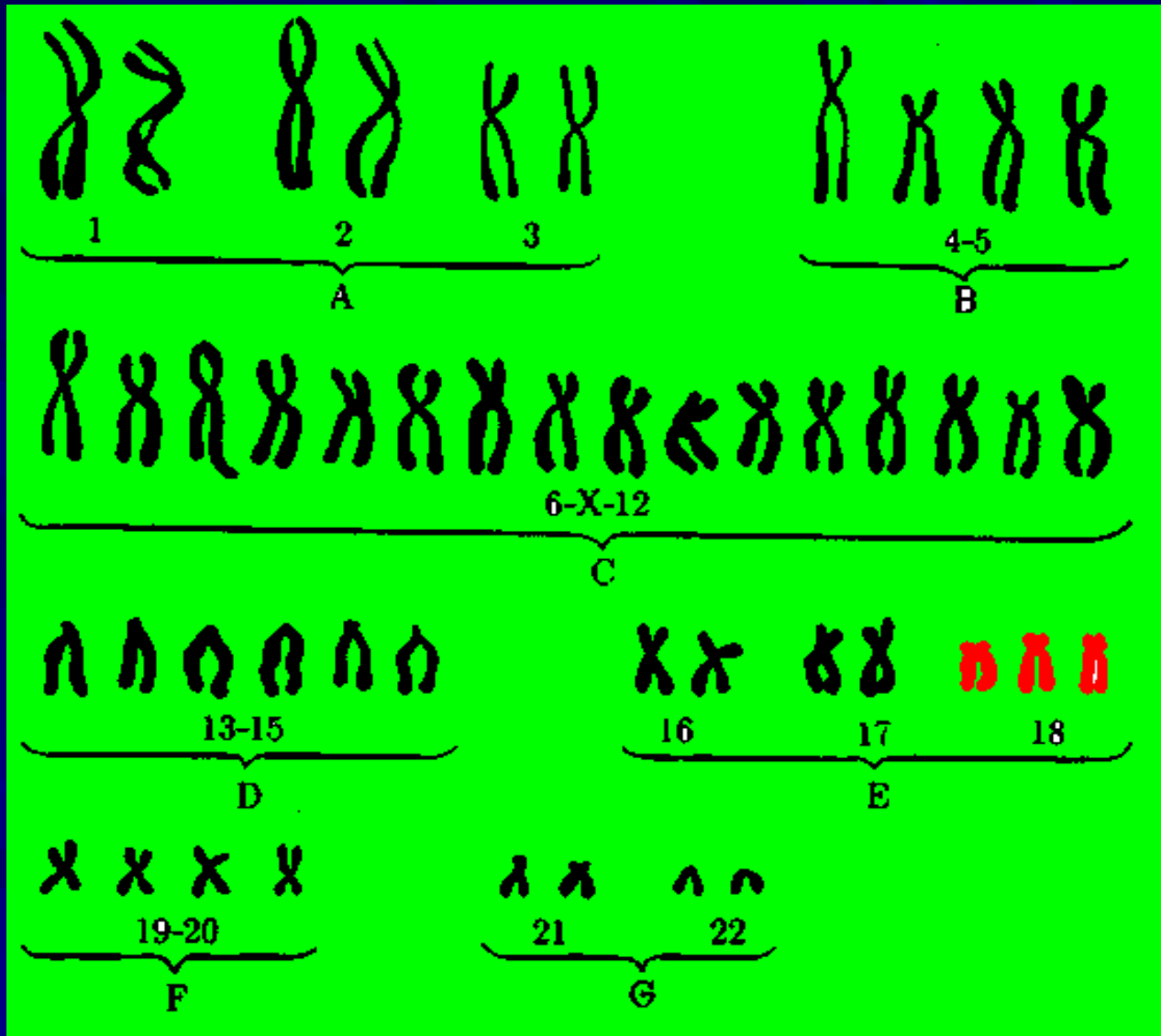
Синдром Едварса



Трисомія 18



Каріотип при синдромі Едвардса



Синдром Едвардса (Edwards, 1960)

- Трисомія 18, трисомія за хромосомами групи E. Частота $\approx 1: 7000$ народжень.
- Фенотипово проявляється комплексом варіабельних вад розвитку.
- Недостатній фізичний та психічний розвиток, м'язові атрофії, глибоке розташування та дисплазія вушних раковин.
- Порушення розвитку очей: мікрофтальм, аномалії райдужної оболонки, епікант.
- Аномалії скелету, крилоподібна шкіра шиї, щитоподібна форма грудної клітки, дисплазія грудини, таза, аномалії ребер, сколіоз, множинні вади розвитку внутрішніх органів (серця, легень, нирок), гіпоспадія.
- Діти гинуть протягом 1-го – 2-х років.

Синдром Едвардса

- Синдром Едвардса (трисомія-18). Частота 1:5000-1:7000. Співвідношення хлопчиків і дівчаток дорівнює 1:3. Причини переважання хворих дівчаток поки що невідомі.
- Клінічні діагностичні ознаки:
 - - доліхоцефалічний череп, малі рот і нижня щелепа,
 - - очні щілини вузькі,
 - - вушні раковини деформовані,
 - - аномальна стопа ("стопа-качалка"),
 - - вроджені вади серця, скелетної системи, нирок, статевих органів.
- Діти переважно вмирають до 2 місяців. Клінічний і навіть патологоанатомічний діагноз синдрому складні. Тому у всіх випадках показане цитогенетичне дослідження.

Синдром Едвардса, трисомія 18



Кисти в головному мозгу



MyShared
Стопа-качалка

Синдром Дауна (Down, 1866)

- Трисомія 21, каріотип 47 хромосом.
- Частота 1: 700...800 новонароджених, частота зростає з віком матері (після 36 – 40 років становить 1: 50).
- Результат трисомії за 21 хромосомою, транслокації або мозаїцизму.

Синдром Дауна (трисомія 21 хромосоми)

Це одна з найпоширеніших патологій людини. З частотою на світі дітей з цим недугом складає один на 800-900 новонароджених.

Синдром Дауна (трисомія по хромосомі 21) - одна з форм патології генома, при якій всього каріотип представлений 47 хромосомами замість нормальних 46, оскільки хромосоми 21-ої пари, замість нормальних двох, представлені трьома копіями. Існує ще дві форми даного синдрому: транслокація хромосоми 21 на інші хромосоми (частіше на 15, рідше на 14, ще рідше на 21, 22 і Y-хромосому) - 4 % випадків, і мозаїчний варіант синдрому - 5%.



Епідеміологія

Синдром Дауна не є рідкісною патологією - в середньому спостерігається один випадок на **700 пологів**; в даний момент, завдяки пренатальній діагностиці, частота народження дітей з синдромом Дауна зменшилася до **1 до 1100**.

У хлопчиків і у дівчаток аномалія зустрічається з однаковою частотою **1:1**.

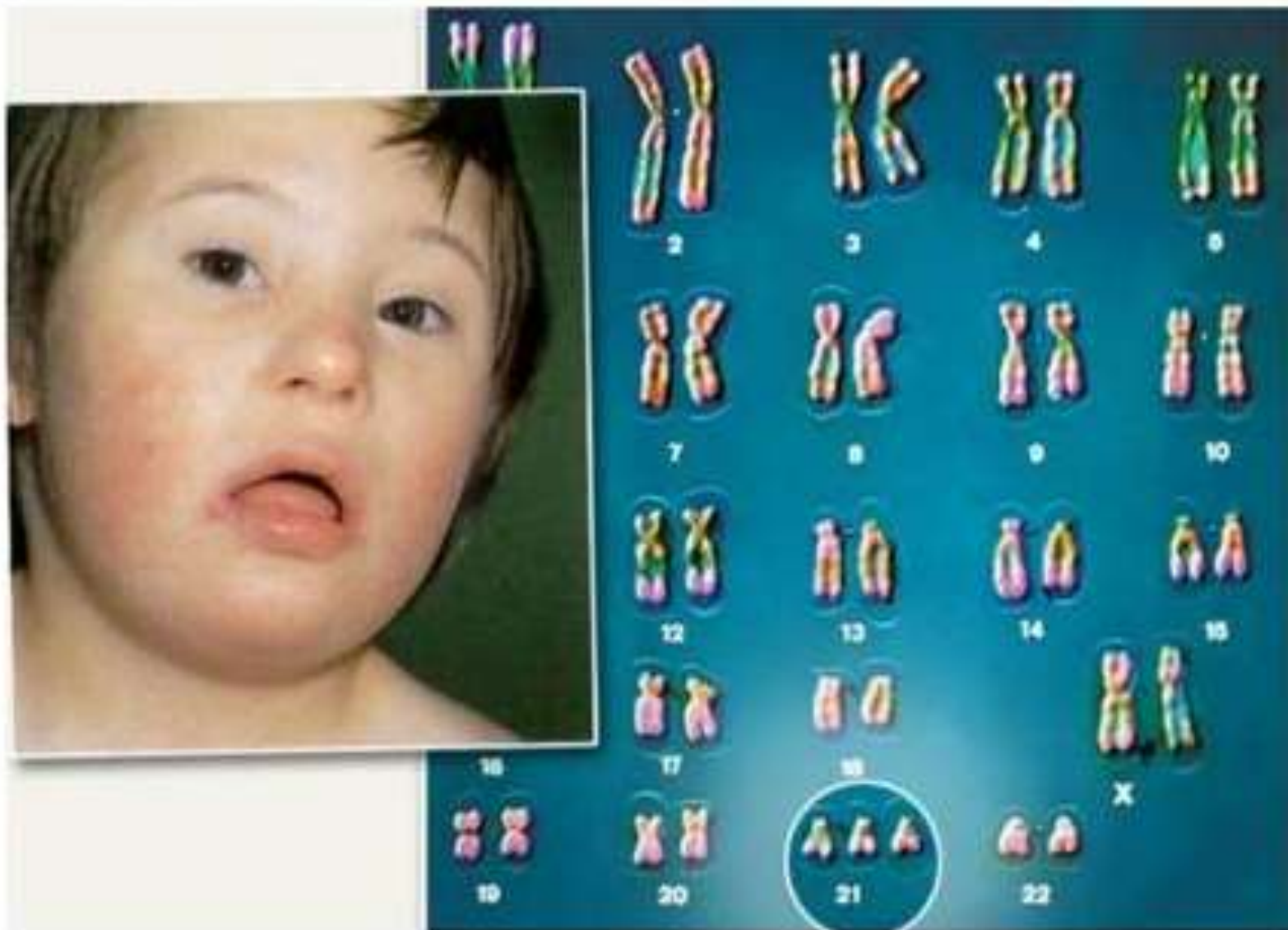
Частота народжень дітей з синдромом Дауна 1 на 800 або 1000. У 2006 році Центр з контролю і профілактики захворювань оцінив як один на **733 живонароджених** у США (5429 нових випадків на рік). Близько **95%** з них по трисомії 21-ї хромосоми. Синдром Дауна зустрічається в усіх етнічних групах і серед всіх економічних класів.



Синдром Дауна



Каріотип синдрому Дауна (47, 21+)



Синдром “котячого крику” (синдром „cri-du-chat”; 1963),

- делеція короткого плеча 5 хромосоми (5p–).
Частота серед новонароджених 1: 40000...50 000.
- Характеризується поліморфізмом в залежності від розміру делеції.
- Фенотипово спостерігається недостатній фізичний та розумовий розвиток, аномалії внутрішніх органів, мікроцефалія.
- Під час народження характерний котячий крик.

Найпоширеніші хромосомні хвороби



Синдром «котячого крику»

(відсутність частини 5-ї хромосоми)

Прояви:

- розумова відсталість;
- незначна тривалість життя (до 10 років);
- плач, що нагадує крик кішки;
- місяцеподібне обличчя, низько розташовані, деформовані вуха тощо.



- **Гоносомії** – хромосомні хвороби, пов'язані зі зміною числа статевих хромосом.
- При дозріванні статевих клітин іноді спостерігається порушення розходження статевих хромосом.
- Гоносомії у новонароджених зустрічаються досить часто. Крім аномалії Y0, інші комбінації статевих хромосом сумісні з ембріональним і постембріональним розвитком. Аномалії кількості статевих хромосом представлені моно- і полісоміями.

Хромосомні хвороби, обумовлені дисбалансом статевих хромосом



Дані синдроми частіше зустрічаються у чоловіків (1/400), ніж у жінок

Синдром Шерешевського-Тернера XO

- Описаний в 1925 році ендокринологом Н.А. Шерешевським, який вважав, що воно пов'язане з недорозвитком передньої частки гіпофіза і яєчників
- У 1938 році Henry Turner відкрив моносомію X
- 30-40% є мозаїками (XO/XX, XO/XXX).
- 80% успадковують нерозходження X-хромосом від батька.

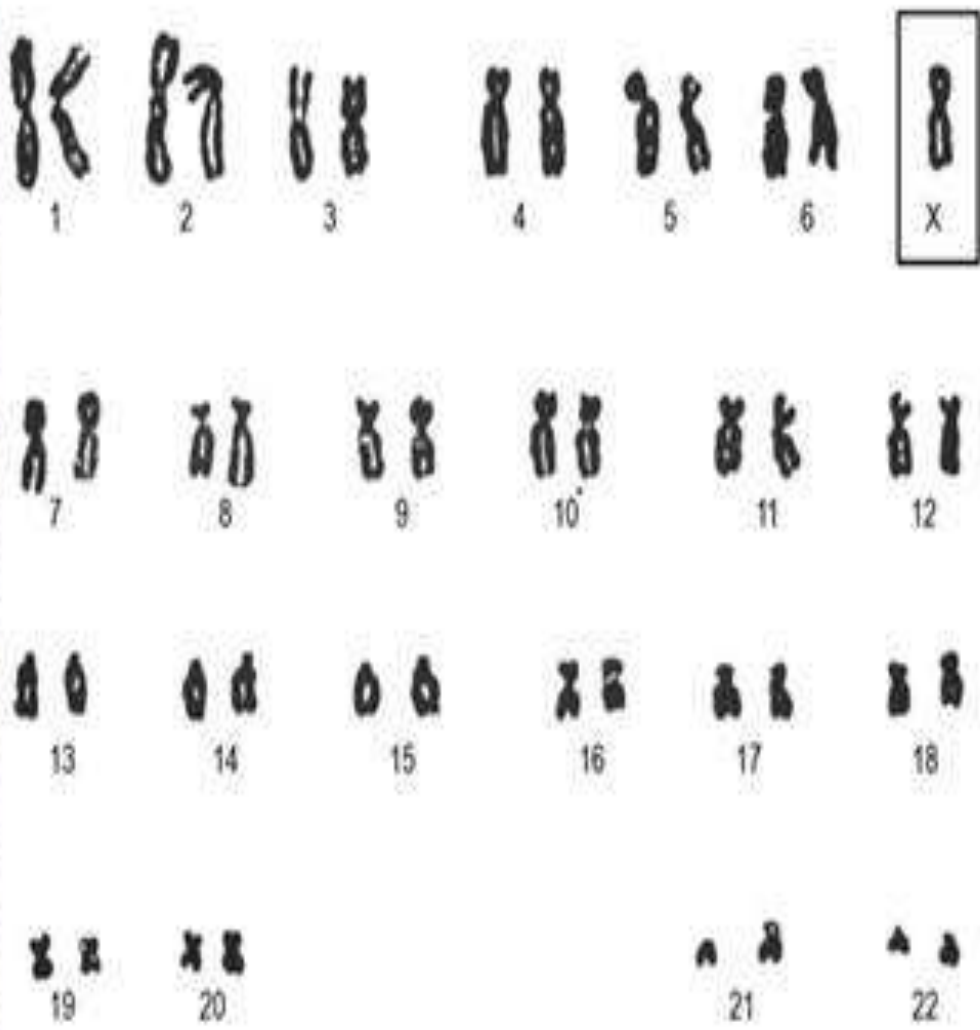
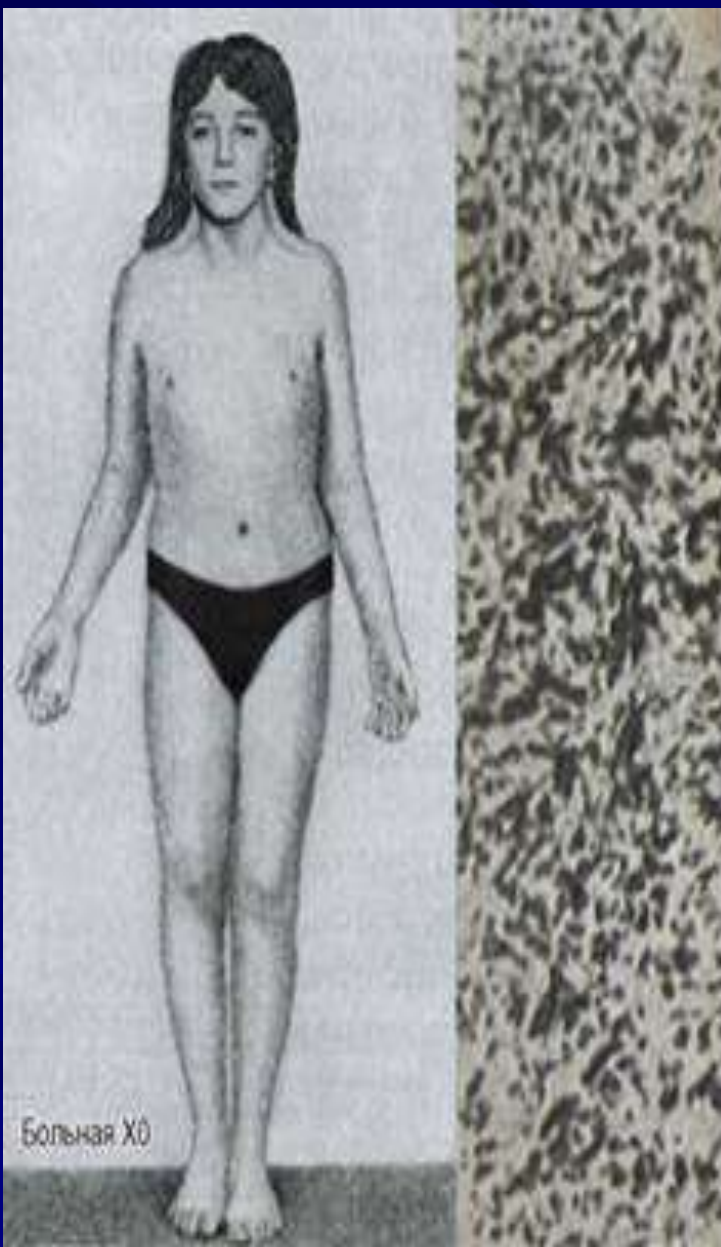
Синдром Клайнфельтера XXУ

Відкритий 1942 році Harry Kleinfelter і трапляється у 1/1000 життєздатних новонароджених

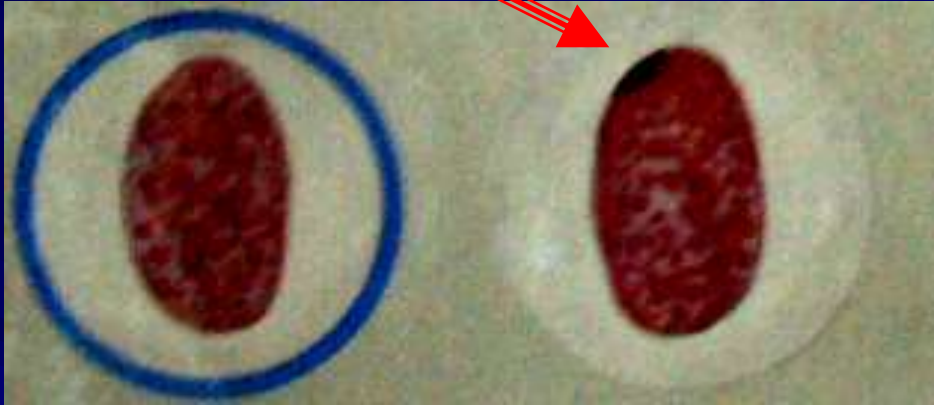
Синдром Шерешевського-Тернера (45, X0)

- Уперше описаний М. Шерешевським у 1925 р. і Тернером у 1938 р.
- Причина хвороби - порушення розходження статевих хромосом
- **Хворіють лише жінки**, у них відсутня одна X-хромосома **(45, X0)** - єдина форма моносомії у живонароджених
- Частота синдрому **1 : 3000** новонароджених дівчаток
- Лише у **20% жінок вагітність хворим плодом зберігається до кінця і народжується жива дитина**. В інших випадках відбувається спонтанний аборт або мертвонародження

Синдром Шерешевского-Тернера, 45 / X0

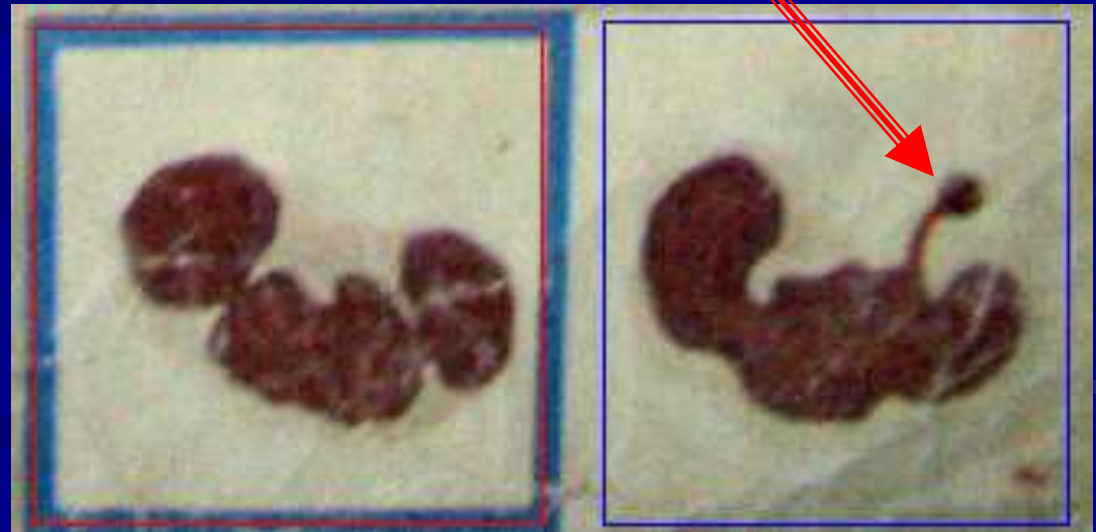


Діагностика



Тільця Барра

**Барабанні
палички**



Синдром полісомії за Х-хромосомою у жінок (синдром «суперсамки»)

Синдром включає

- трисомію (каріотип 47, XXX)
- тетрасомію (48, XXXX)
- пентасомію (49, XXXXX)

Найчастіше зустрічається трисомія — 1 на 1000 дівчаток, що народилися

Відзначається незначне зниження інтелекту, підвищена імовірність розвитку психозів і шизофренії із несприятливим перебігом.

Можлива девіантна статева поведінка

Здатність народжувати дітей у таких жінок страждає у меншій мірі .



**Синдром Клайнфельтера
(Altmann, 1895, каріотип 47, ХХУ; 48,
ХХХУ; 49, ХХХХУ. Klinefelter і
співавтори, 1942).**

**Частота 1,5 : 1000 народжених
хлопчиків, інші варіанти — рідко**

Каріотип 47,ХХУ



1



2



3



4



5



6



7



8



9



10



11



12



13



14



15



16



17



18



19



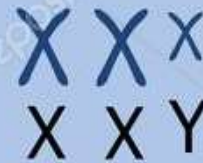
20



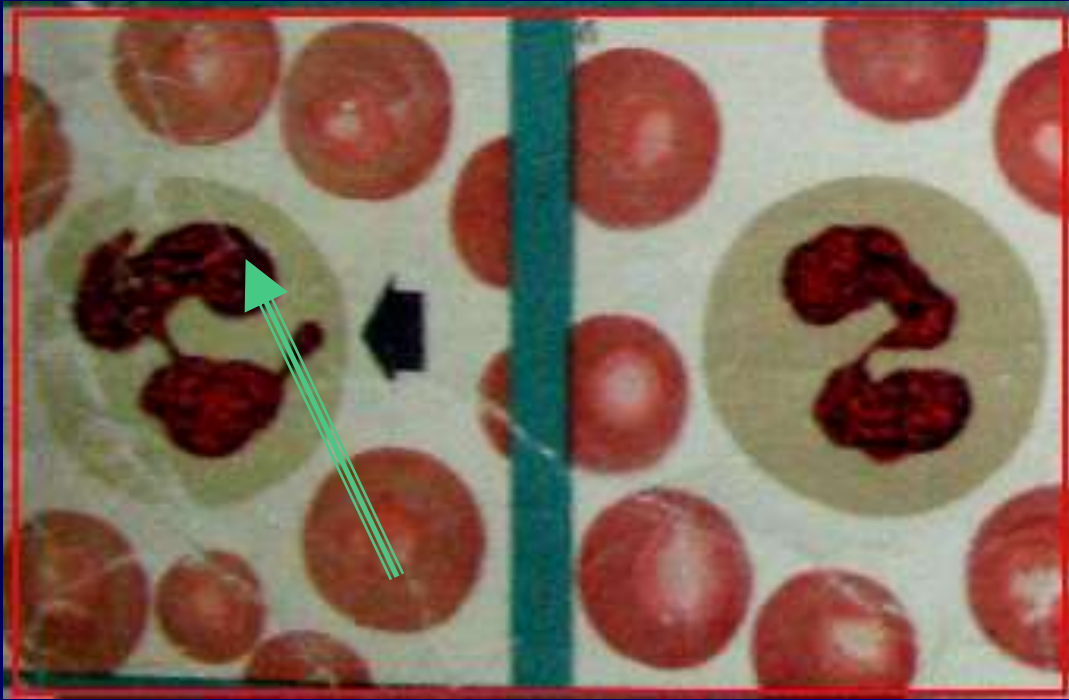
21



22



Діагностика



Барабанні палички



Тільця Барра – X-хроматин

Фенотиповий прояв.

- Юнаки високого росту, з непропорційно довгими кінцівками, генікомастією, із зниженням лібідо. Порушується статевий розвиток, гіпоплазія яєчок (гістологічно – звуження або повна облітерація сім'яних каналців). Безплідність.
- Психічні порушення, при збільшенні кількості X-хромосом — олігофренія різного ступеня.
- Зміни дерматогліфіки – дистальне зміщення аксіального трирадіуса і збільшення кута atd. На пальцях переважають дуги.

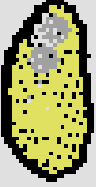
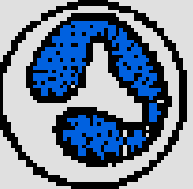
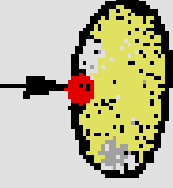
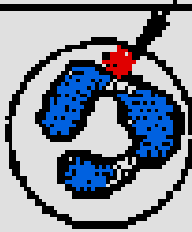

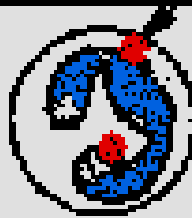
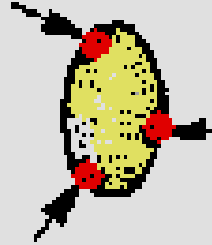
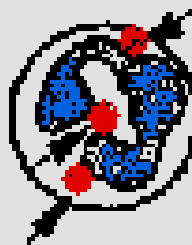
Синдром дисомії за Y-хромосомою (47, XYY)

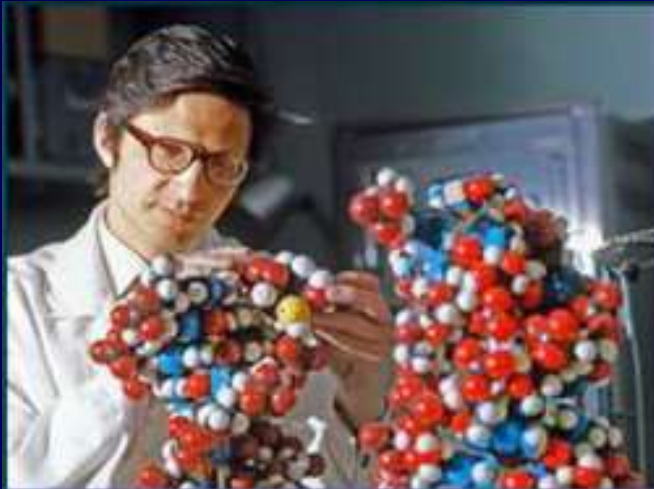
- Описаний у **1961** р.
- Зустрічається з частотою **1 на 1000 новонароджених хлопчиків**
- Чоловіки із набором хромосом **47, XYY** **не відрізняються** від норми за фізичним і розумовим розвитком
- Відзначається невелике збільшення зросту — біля 185 см
- Іноді спостерігається незначне зниження інтелекту, **схильність до агресивних і антисоціальних вчинків**. За деякими даними, у місцях позбавлення волі чоловіків із генотипом XYY у 10 разів більше, ніж чоловіків із нормальним генотипом

Правила запису каріотипів людини:

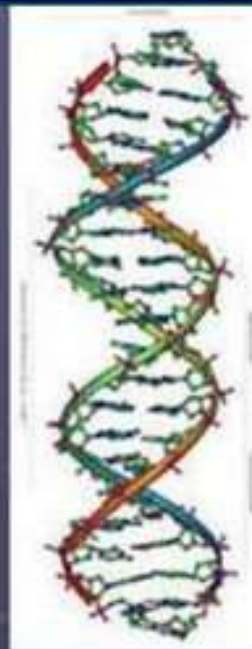
1. На початку генетичної формули вказують загальне число хромосом в каріотипі, потім статеві хромосоми. Наприклад, 46,XX – каріотип здорової жінки; 46,XY – каріотип здорового чоловіка; 47,XXY – каріотип чоловіка із синдромом Клайнфельтера.
2. Додаткова аутосома позначається знаком “+” та відповідним номером. Наприклад, 47,XY,21+ – чоловічий каріотип з додатковою 21 хромосомою (синдром Дауна).
3. Відсутність хромосоми позначається знаком “-” та відповідним номером. Наприклад, 45,XY,21- – чоловічий каріотип з моносомією 21.
4. Плечі хромосом позначають через “p” (коротке плече) та “q” (довге плече).
5. Транслокація позначається через “t” з розшифровкою в дужках. Наприклад, 45,XX,t(14+21) – жінка-носіє збалансованої транслокації 14/21.
6. Мозаїцизм позначається через дріб. Формула 45,XO/46,XX означає, що жінка-мозаїк за синдромом Шершевського-Тернера.

Діагностичне значення статевого хроматину

Кількість X хромосом	А	Б	Каріотип
Одна X - хромосома			Чоловік - 46, XY Жінка - 45, XO (синдром Тернера Шершевського)
Дві X - хромосоми			Жінка - 46, XX Чоловік - 47, XXY (синдром Клайнфельтера)
Три X - хромосоми			Жінка - 47, XXX (трисомія X) Чоловік - 48, XXXY (синдром Клайнфельтера)
Чотири X хромосоми			Жінка - 48, XXXX (полісомія X) Чоловік - 49, XXXXY (синдром Клайнфельтера)



Профілактика



- Найбільш поширеним і ефективним підходом до профілактики спадкових хвороб є медико-генетична консультація..

