

**HOLOPROZENSEFALIYA RIVOJLANISHIDA XROMOSOMAL ANOMALIYALAR
ROLI: PATAU SINDROMI MISOLIDA****Bahodirova Elshoda Mahammadali qizi****Abdujalilova Mushtariy Jahongir qizi****Isayeva Lola Alisher qizi****Orifova Ozoda Samandar qizi**

Samarqand davlat tibbiyot universiteti talabalari.

Ismoilov Komil Tuygunovich

Ilmiy raxbar.

Samarqand davlat tibbiyot universiteti Tibbiy biologiya va genetika kafedrası asisssenti.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.17963189>

Annotatsiya. Holoprozensefaliya (HPE) embrion rivojlanishining erta bosqichida miyaning oldingi qismi to'liq ajralmasligi natijasida yuzaga keladigan murakkab markaziy asab tizimi malformatsiyasidir. Patau sindromi — 13-xromosoma trisomiyasi — HPEning eng keng tarqalgan xromosomal asosli sababi bo'lib, alobar shakli eng og'ir klinik ko'rinishlardan biridir. Ushbu maqolada Patau sindromining kelib chiqish mexanizmlari, HPE bilan genetik va embriologik bog'liqligi, klinik namoyonlari, prenatal tashxis usullari hamda morfologik o'zgarishlarning tizimli tahlili yoritiladi. Shuningdek, o'ta og'ir holatlarda uchraydigan yo'ldosh sindromlar, yurak, yuz-jag' va neyroanatomik nuqsonlar ham batafsil ko'rib chiqiladi.

Maqola trisomiya 13 bilan bog'liq HPEning keng spektrdagi klinik ifodalanishini o'rganib, genetik maslahat va perinatal muolaja muammolarini muhokama qiladi.

Kalit so'zlar: Patau sindromi, trisomiya 13, holoprozensefaliya, alobar HPE, prenatal tashxis, embriogenez.

**THE ROLE OF CHROMOSOMAL ANOMALIES IN THE DEVELOPMENT OF
HOLOPROSENCEPHALY: A CASE STUDY OF PATAU SYNDROME**

Abstract: Holoprosencephaly (HPE) is a major congenital brain malformation caused by incomplete cleavage of the prosencephalon during early embryogenesis. Trisomy 13 (Patau syndrome) represents the most frequent chromosomal basis of HPE, with the alobar variant being the most severe clinical form. This article provides a comprehensive review of the pathogenesis of trisomy 13, its embryological and genetic association with HPE, clinical manifestations, prenatal diagnostic methods, and the systemic morphological abnormalities observed in affected fetuses.

Additionally, cardiac, craniofacial, limb, and neuroanatomical defects associated with severe cases are analyzed in detail, emphasizing issues related to genetic counseling, prognosis, and perinatal management.

Key words: Patau syndrome, trisomy 13, holoprosencephaly, alobar HPE, prenatal diagnosis, embryogenesis.

**РОЛЬ ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ В РАЗВИТИИ ГОЛОПРОЗЭНЦЕФАЛИИ:
НА ПРИМЕРЕ СИНДРОМА ПАТАУ.**

Аннотация. Голопрозэнцефалия (ГПЭ) представляет собой тяжёлую врождённую мальформацию головного мозга, возникающую вследствие неполного расщепления переднего мозга на ранних этапах эмбриогенеза. Трисомия 13 (синдром Патау) является наиболее частой хромосомной причиной ГПЭ, причём алобарная форма считается самой тяжёлой клинической разновидностью. В данной статье рассматриваются патогенез трисомии 13, её эмбриологическая и генетическая связь с

ГПЭ, клинические проявления, методы пренатальной диагностики и морфологические нарушения различных систем организма. Особое внимание уделяется сопутствующим порокам сердца, черепно-лицевых структур, конечностей и центральной нервной системы, а также вопросам генетического консультирования и перинатального ведения.

Ключевые слова. Синдром Патау, трисомия 13, голопрозэнцефалия, алобарная ГПЭ, пренатальная диагностика, эмбриогенез.

KIRISH.

Holoprozensefaliya (HPE) — markaziy asab tizimining eng ogʻir tugʻma malformatsiyalaridan biri boʻlib, embrional davrning 4–6 haftalarida prosensefalonning toʻliq ajralmasligi oqibatida yuzaga keladi. Ushbu jarayon ventral induksiya jarayonining buzilishi va miyaning rostral qismidagi differensiasiya jarayonida kechikish yoki toʻxtab qolish bilan kechadi. Tadqiqotlar shuni koʻrsatadiki, HPE bilan bogʻliq holatlarning 70–75 foizi xromosomal anomaliyalar, xususan 13-trisomiya bilan bogʻliq boʻlib, Patau sindromi ushbu kasallikning eng keng tarqalgan etiologik omili hisoblanadi.

Patau sindromi birinchi bor 1960 yilda Patau va hamkasblari tomonidan tavsiflangan boʻlib, homilaning hayot bilan mos kelmaydigan koʻplab sistemik malformatsiyalariga sabab boʻladigan ogʻir xromosomal patologiyadir. Dastlabki oylarda miyaning ajralishidagi nuqsonlar yuz-jagʻ tuzilmalari, yurak, buyrak va skelet tizimidagi anomalilar bilan birga namoyon boʻlib, hayotning ilk soatlari yoki kunlarida ogʻir asoratlar bilan kechadi.

Ushbu maqolada Patau sindromi va HPE oʻrtasidagi genetik, embriologik va klinik bogʻliqlik chuqur tahlil qilinadi, prenatal skrining, neyropatologik oʻzgarishlar, tashxis qoʻyish mezonlari hamda perinatal qaror qabul qilish bosqichlari yoritiladi.

ASOSIY QISM:

1. Patau sindromining kelib chiqishi va genetik asoslari

Patau sindromi, yaʼni 13-trisomiya, odatda meyozi I yoki II bosqichida sodir boʻladigan nondisjunksiya natijasida yuzaga keladi. Taxminan 80% hollarda bu toʻliq trisomiya boʻlsa, qolgan qismi translokatsiyalar (balanslangan yoki no-balanslangan) yoki mozaikizm natijasida rivojlanadi. 13-qismda joylashgan genlar embrional rivojlanishning dastlabki kunlaridanoq koʻplab organ tizimlarining differensiasiyasida ishtirok etadi.

Ayniqsa SHH (Sonic Hedgehog), FGFs va WNT yoʻllariga taʼsir qiluvchi genlar ventral nerv plastinkasining shakllanishida asosiy rol oʻynaydi. Ulardagi buzilishlar HPE spektriga olib keladi.

2. Holoprozensefaliyaning patogenezi

HPE rostral nerv nayining boʻlinishi jarayonidagi asosiy patologik oʻzgarish boʻlib, odatda gestatsiyaning 5–6 haftalarida sodir boʻladi. Miyaning ajralish darajasiga koʻra HPE toʻrt shaklga boʻlinadi:

Alobar

— Eng ogʻir shakli boʻlib, unda miya yarim sharlarining hech qanday ajralishi kuzatilmaydi.

— Bitta kichik qorinchaga ega boʻladi va korpus kallosum (miyani bogʻlovchi koʻprik) hamda hid bilish nervi (olfaktor lampasi) toʻliq yoʻq boʻladi.

Semilobar

— Miya yarim sharlarining qisman ajralishi mavjud.

— Korpus kallosum boʻlmaydi.

— Olfaktor lampaning gipoplaziyasi (yetarli rivojlanmaganligi) yoki butunlay yoʻqligi kuzatiladi.

Lobar

— Miya loblari oʻrtasida farq bor, yarim sharlar ajralgan.

— Korpus kallosum yoʻq, gipoplastik yoki normal boʻlishi mumkin.

Oʻrta darajadagi inter-hemisferik birikma

— Frontal va parietal loblar oʻrtasida ajralishning buzilishi mavjud.

— Korpus kallosum yoʻqligi bilan birga kulrang moddaning gʻayrioddiy joylashuvi (heterotopiya) kuzatiladi.

Alobar HPE Patau sindromining eng ogʻir namoyonlaridan biri boʻlib, koʻpincha hayotning ilk soatlarida oʻlimga olib keladi.

3. Patau sindromi va HPE oʻrtasidagi genetik bogʻliqlik

13-xromosomadagi SHH yoʻlining buzilishi ventral induksiyaning toʻliq amalga oshmasligiga sabab boʻladi. Koʻplab klinik kuzatuvlarda trisomiya 13 bilan tugʻilgan 24–45% chaqaloqlarda HPE mavjudligi aniqlangan.

SHH signal yoʻlining buzilishi nafaqat miyada, balki yuz-jagʻ strukturasi, burun, koʻz oraliq va qisman yurak va oʻpka tuzilmalarida ham anomaliyalarni yuzaga keltiradi.

KLINIK KOʻRINISHLARI:

Patau sindromi bilan bogʻliq holoprozensefaliya (HPE) klinik koʻrinishlari nihoyatda keng spektrga ega boʻlib, ularning ogʻirligi embrional rivojlanishning qaysi bosqichida nuqson yuzaga kelganiga va prosensefalonning boʻlinish darajasiga bevosita bogʻliqdir. Xromosomal buzilishning erta bosqichlarda paydo boʻlishi koʻpincha alobar yoki semilobar shakldagi HPE rivojlanishiga olib keladi, bu esa klinik belgilarni juda yaqqol va hayot bilan mos kelmaydigan darajada ogʻir namoyon boʻlishi bilan tavsiflanadi.

Markaziy asab tizimiga oid belgilar

Markaziy asab tizimi zararlanishi Patau sindromining asosiy oʻzagini tashkil qiladi.

Holoprozensefaliya natijasida oʻng va chap yarim sharlarning boʻlinish darajasi kamaygani uchun miyadagi anatomik tuzilmalar ham bir-biriga qoʻshilib ketadi. Natijada quyidagi belgilar uchraydi:

• **Ogʻir darajadagi mushakatonlik va gipotoniya moyillik**, yangi tugʻilgan chaqaloqning aktiv harakatlarining kamayishi va reflekslarning zaifligi bilan kechadi.

• **Yutish va emish reflekslarining izdan chiqishi**, vegetativ funksiyalarning beqarorligi tufayli chaqaloq tabiiy ovqatlana olmaydi.

• **Apneya epizodlari**, nafas ritmining izdan chiqishi, bosh miya poyasining yetarlicha rivojlanmagani bilan bogʻliq.

• **Ogʻir darajadagi intellektual sustlik**, garchi bunday bolalar koʻpincha uzoq yashamasa-da, tirik qolganlarida chuqur nevrologik nogironlik kuzatiladi.

• **Tonus regulatsiyasining buzilishi**, limbik tizim va talamus birlashib ketgani sababli chaqaloqda ogʻriqni sezish, hushyorlik ritmlari va uyqu-sukut sikli buziladi.

Bu belgilar Patau sindromiga xos boʻlib, ularni semilobar yoki alobar HPE yanada ogʻirlashtiradi.

Yuz-jagʻ va bosh suyaklari malformatsiyalari

HPE koʻpincha oʻrta yuz strukturasi bilan bogʻliq ogʻir nuqsonlar bilan namoyon boʻladi.

Bular embrional mezenximadan kelib chiqadigan oʻrta chiziqli strukturalarining induksiyasi buzilganidan dalolat beradi.

Eng ko'p uchraydigan belgilar:

- **Gipotelorizm** — ko'z kosalarining bir-biriga juda yaqin joylashishi, alobar shaklda deyarli bir ko'zga yaqinlashib ketishi mumkin.

- **Siklopiya yoki probosiz** — eng og'ir variant bo'lib, bitta ko'z bo'lishi yoki ko'rish organlarining o'ta primitiv rudiment holatida bo'lishi kuzatiladi.

- **Bilateral yoki median yoriqlar** — lab va tanglayning ikki tomonlama yoriqlari, bu oziqlanishni keskin qiyinlashtiradi.

- **Burun suyaklarining yo'qligi yoki rivojlanishining sustligi**, natijada burun o'rnida teshik shaklidagi rudiment bo'lishi mumkin.

- **Mikropragmatizm va mikrognatiya** — jag' suyaklarining yetarlicha rivojlanmasligi.

Bu belgilar klinik ko'rinishning tashqi ko'rinish bilan darhol aniqlanishiga imkon beradi va Patau sindromining diagnostikasida muhim o'rin tutadi.

Yurak-qon tomir tizimi o'zgarishlari

Trisomiya 13 ko'pincha **yurakning tug'ma nuqsonlari** bilan birga kechadi. Ushbu nuqsonlar chaqaloqning erta o'limiga asosiy sabab bo'lib, ular ko'pincha quyidagilar:

- **Ventrikulyar septal nuqson (VSD)**
- **Atrial septal nuqson (ASD)**
- **Patent ductus arteriozus (PDA)**
- **Fallot tetradasining ba'zi elementlari**

Yurak nuqsonlari qon aylanishini izdan chiqarib, gipoksemiya, sianoz va yurak yetishmovchiligiga olib keladi.

Nafas tizimi buzilishlari

HPE bilan tug'ilgan chaqaloqlarda:

- nafas markazining yetilmagani,
- yuqori nafas yo'llari malformatsiyalari,
- mushaklar gipotoniyasi

kabi omillar tufayli og'ir **nafas yetishmovchiligi** yuzaga keladi.

Patau sindromi bilan tug'ilgan chaqaloqlarning aksariyati erta sutka ichida aynan respirator kollaps sabab vafot etadi.

Urogenital tizim o'zgarishlari

13-xromosoma ortiqchaligi bu tizimda ham ko'plab malformatsiyalarni keltirib chiqaradi:

- **Polikistik buyraklar,**
- **Dismorfik buyrak shakllanishi,**
- **Ureterning ikki tomonlama duplikatsiyasi,**
- **Qizlarda bachadon yoriqlari yoki gipoplaziyasi,**
- **O'g'il bolalarda kriptorxizm.**

Ushbu o'zgarishlar hayotning dastlabki kunlarida buyrak funktsional yetishmovchiligiga olib kelishi mumkin.

Skelet tizimi o'zgarishlari

Prosensefalon malformatsiyasi umumiy embrional differensiasiyani buzganligi sababli skelet tizimi ham shikastlanadi:

- **Polidaktiliya** — qo'l yoki oyoqlarda ortiqcha barmoqlar eng ko'p uchraydigan belgi;
- **Mikromeliya** — qo'l va oyoqlarning qisqa bo'lishi;
- **Humerus va femur uzunligining kamayishi;**
- **Umurtqa pog'onasi dismorfologiyasi.**

Bu belgilar prenatal UTTda aniqlanib, Patau sindromi diagnostikasiga yordam beradi.

Vegetativ tizim buzilishlari

HPEning yanada og'ir shakllarida:

- **gipotalamik disfunktsiya,**
- **tana haroratini ushlab turishning qiyinlashuvi,**
- **diabet insipidus,**
- **gormon sekretsiyasi yetishmovchiligi (AYuG, TSH)**
kuzatiladi.

Bu belgilar chaqaloqning umumiy hayotiy parametrlarini barqarorlashtirishni juda murakkablashtiradi.

XULOSA.

Holoprozensefaliya va Patau sindromi o'zaro genetik hamda embriologik jihatdan chuqur bog'liq patologiyalar bo'lib, embrion rivojlanishining erta davrida yuzaga keladigan ventral induksiya buzilishining oqibatidir. Trisomiya 13 HPEning eng keng tarqalgan etiologik omili bo'lib, ayniqsa alobar shaklida og'ir klinik oqibatlarga olib keladi.

Prenatal skrining, morfologik tahlil va genetik maslahat ushbu kasallikni aniqlash va oilani xabardor qilishda hal qiluvchi o'rin tutadi. HPE genetik spektrining kengligi sababli, ushbu kasallikni yanada chuqur o'rganish, tasniflash va rejalashtirish perinatal tibbiyot uchun dolzarb bo'lib qolmoqda.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI.

1. Khan, U., Hussain, A., Usman, M., & Abiddin, Z. U. (2022). *An infant with Patau syndrome associated with congenital heart defects*. Annals of Medicine and Surgery, 80, 104100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36045789/> (Full text: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9422041/>)
2. Gupta, N., Dass, A., Goel, A., & Choudhary, P. (2019). *Patau syndrome: A case report and review of literature*. Cureus, 11(7), e5120. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6673682/>
3. Al-Zuhair, A., Al-Dahash, F., Al-Jadidi, M., & Al-Ghafri, F. (2023). *Trisomy 13: A case series from a tertiary hospital in Oman*. Cureus, 15(2), e35042. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10013991/>
4. Roessler, E., & Muenke, M. (2010). *The molecular genetics of holoprosencephaly*. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 154C(1), 52–61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20104595/>
5. Pineda-Alvarez, D. E., Dubourg, C., David, V., Roessler, E., & Muenke, M. (2010). *Current recommendations for the molecular evaluation of newly diagnosed holoprosencephaly patients*. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 154C(1), 93–101. (PMC) <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2815008/>
6. Solomon, B. D., Rosenbaum, K. N., Meck, J. M., & Muenke, M. (2010). *Holoprosencephaly due to numeric chromosome abnormalities*. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, 154C(1), 146–148. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20104610/>

7. Kauvar, E. F., & Hehr, U. (2010). *Holoprosencephaly: recommendations for diagnosis and management*. (Review). *Pediatric Neurology* (review available via PMC). <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4131980/>
8. Polli, J. B., Pereira, A. C., & Rodrigues, I. (2014). *Trisomy 13 (Patau syndrome) and congenital heart defects*. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164A(1), 272–275. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24214527/>