

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ
по учебной дисциплине «Медико-биологические основы
коррекционной педагогики и психологии:
основы генетики человека»

ЧАСТЬ 3: ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

§3.2. Наследственные болезни

Наследственные болезни – это патологические состояния, в основе которых лежит изменение наследственного материала (мутация). В развитии таких заболеваний главную роль играют нарушения в структуре гена или хромосомы. К 1992 г. насчитывалось уже 5 710 типов наследственных заболеваний. Все наследственные болезни по характеру изменения наследственных структур принято разделять на три большие группы: *хромосомные, моногенные; полигенные* (болезни с наследственным предрасположением – мультифакториальные). Поскольку именно хромосомные и моногенные болезни обуславливают 80% умственной отсталости, 70% врожденной слепоты, до 50% врожденной глухоты у детей с особенностями психофизического развития, остановимся на характеристике этих групп заболеваний.

Хромосомные болезни

Хромосомные болезни – группа патологических состояний, обусловленных мутационными изменениями в хромосомном наборе (таблица 4).

Показано, что примерно у 40% спонтанных аборт и 6% всех мертворожденных имеются изменения на хромосомном уровне. В то же время, около 6 из 1000 новорожденных имеют хромосомные нарушения, а удельный вес хромосомных болезней в группе детей с врожденными аномалиями составляет около 50%. Клинически почти все хромосомные болезни проявляются нарушением интеллектуального развития; множественными врожденными пороками. Это может быть умственное и физическое недоразвитие, пороки развития скелета, деформация черепа, микроцефалия, эпикант и мн. др.

Механизм возникновения геномных мутаций связан с патологией нарушения нормального расхождения хромосом в мейозе (анафаза-I и

анафаза-II), в результате чего образуются аномальные гаметы (по количеству хромосом), после оплодотворения которых возникают гетероплоидные зиготы (рис. 17).

Таблица 4

Частота встречаемости заболеваний, вызванных различными типами анеуплоидии у человека

Тип мутации	Синдромы	Частота среди новорожденных
А у т о с о м ы		
Трисомия 21 47, XX(XY)+21	Дауна	1/700
Трисомия 13 47, XX(XY)+13	Патау	1/5 000
Трисомия 18 47, XX(XY)+18	Эдвардса	1/10 000
П о л о в ы е х р о м о с о м ы (ж е н с к и е)		
XO, Моносомия 45, XO	Шерешевского-Тернера	1/500
XXX, Трисомия 47, XXX	XXX-синдром	1/700
П о л о в ы е х р о м о с о м ы (м у ж с к и е)		
XXY 47, XXY	Клайнфельтера	1/500
XXYY 48, XXY	Клайнфельтера	1/500
XYY 47, XYY	Дубль Y	1/1 000

Хромосомные мутации (хромосомные перестройки, хромосомные aberrации) приводят к изменению числа, размеров и организации хромосом. В случае гетероплоидии особенно тяжелы моносомии. Моносомии по аутосомам заканчиваются летально еще в первые дни эмбрионального развития или приводят к гибели зародыша на более поздних стадиях (спонтанные аборт). Полные трисомии описаны у человека по большому количеству хромосом: 8, 9, 13, 14, 18, 21, X, Y. Наиболее изученными синдромами, в основе которых лежат нарушения в системе аутосом (геномные мутации, хромосомные мутации) являются трисомии 21, 13, 18,

транслокационная форма синдрома Дауна, синдром «кошачьего крика», в системе половых хромосом трисомии ХХУ, ХХХ, ХУУ и моносомия ХО.

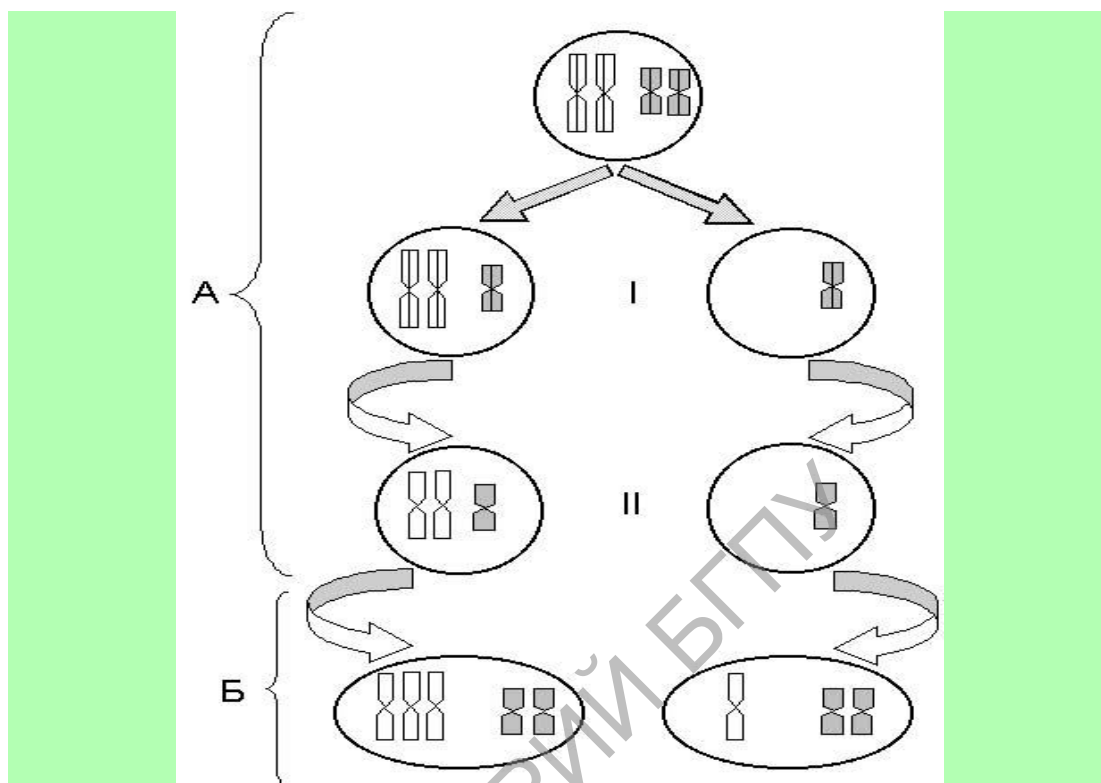


Рис. 17. Схематическое изображение нерасхождения одной пары хромосом в I мейотическом делении;
 А – мейотическое деление I и II;
 Б – зиготы: 1 – трисомия, 2 – моносомия

Вопросы для самоподготовки (16):

1. Нарисуйте схему классификации всех наследственных болезней по характеру изменения наследственных структур;
2. Дайте определение понятию «хромосомные болезни»;
3. Нарисуйте схему механизма возникновения геномных мутаций;
4. Нарисуйте схематическое изображение нерасхождения хромосом в мейозе;
5. Заполните таблицу наследственных заболеваний, вызванных различными типами анеуплоидии у человека

Тип анеуплоидии	Синдром	Формула болезни	Тип мутации	Частота встречаемости
<i>Аутосомная</i>	<i>Дауна</i>	<i>47,XX(XY)+ 21</i>	<i>Трисомия 21</i>	<i>1/700</i>

Болезнь Дауна (трисомия 21; 47,XX(XY)+21)

Диагностика болезни Дауна уже у новорожденного не вызывает затруднений. При болезни Дауна встречается от 9 до 29 соматических аномалий. Наиболее часто при этом синдроме встречаются: брахицефальный череп со сглаженным затылком и уплощенным лицом; эпикант (вертикальная складка кожи полулунной формы, прикрывающая внутренний угол глаза); пятна Брушфильда (светлые пятна на радужке). Характерны маленькие недоразвитые ушные раковины; увеличенный «складчатый» язык; широкие кисти с короткими пальцами и укороченными искривленными пятыми пальцами (клинодактилия); поперечная борозда на одной или обеих ладонях («обезьянья складка»); расширенные промежутки между 1 и 2-м пальцами стоп. Интеллектуальный дефект больных углубляется с возрастом. Известно, что примерно у 60% детей с болезнью Дауна имеются разные формы патологии глаз, а у 70% обнаруживают тугоухость.

Большое внимание в последние годы уделяется изучению патогенеза синдрома Дауна. В настоящее время предложена объединенная генетическая гипотеза синдрома Дауна и болезни Альцгеймера. В статусе таких больных выявляется преждевременное старение, преобладание дегенеративных сосудистых нарушений, сахарный диабет, катаракта. Характерным является избирательное накопление пигмента липофусцина (липофусциноз), избирательное повреждение холинергических нейронов в базальных ганглиях, склонность к злокачественным новообразованиям, специфические нарушения слуха и другие признаки, а главное – характерные нарушения интеллекта, напоминающие таковые при старческой болезни Альцгеймера. Следует отметить, что для всех прогерий (синдромов преждевременного старения) характерны нарушения ДНК-геликаз – ферментов, расплетающих нити ДНК при репликации, рекомбинации и репарации ДНК.

Использование цитогенетических методов исследования показало, что примерно 80% всех случаев простой трисомии 21 имеет материнское происхождение и около 20% – отцовское. При этом лишь 20% всех случаев «материнского» синдрома Дауна обусловлено нерасхождением хромосом 21-ой пары во втором делении мейоза, а остальные – ошибками первого деления мейоза.

Вопросы для самоподготовки (17):

1. Дайте краткую характеристику болезни Дауна по плану:
 - Классификация болезни;
 - Формула болезни;
 - Типичные диагностические признаки;
 - Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.

Болезнь Дауна транслокационной формы (46,XX(XY)t14(13,15,22)/21)

Транслокационные формы синдрома Дауна наблюдаются в 3–4% случаев. Число определяемых хромосом в данном варианте болезни нормальное – 46, так как дополнительная хромосома 21 перенесена на одну из аутосом (13, 14, 15 или 22) (рис.18).

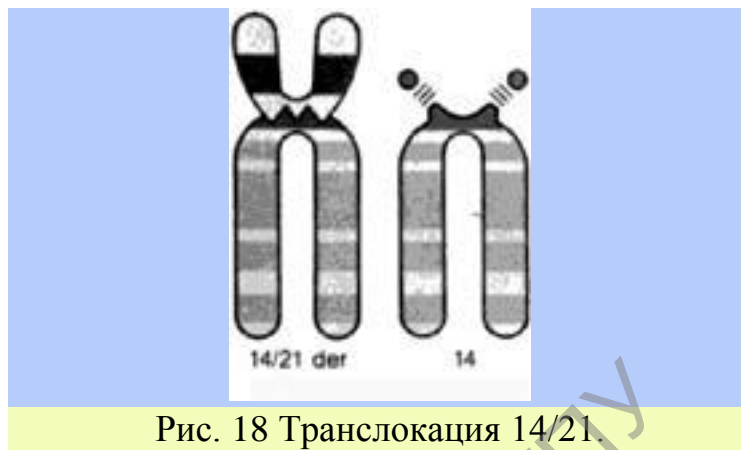


Рис. 18 Транслокация 14/21.

При этом один из фенотипически здоровых родителей является носителем сбалансированной транслокации. В кариотипе этих родителей насчитывается 45 хромосом, а одна из аутосом состоит как бы из двух частей и содержит генетический материал недостающей хромосомы, поэтому при общем числе хромосом, равном 45, нет утери генетического материала (рис. 19). Примерно в 1/3 всех случаев транслокационный вариант синдрома Дауна имеет наследственный характер. Выявление у кого-либо из родителей сбалансированной транслокации определяет необходимость пренатальной диагностики.

Вопросы для самоподготовки (18):

1. Дайте краткую характеристику болезни Дауна транслокационной формы по плану:
 - Классификация болезни;
 - Формула болезни;
 - Типичные диагностические признаки;
 - Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.

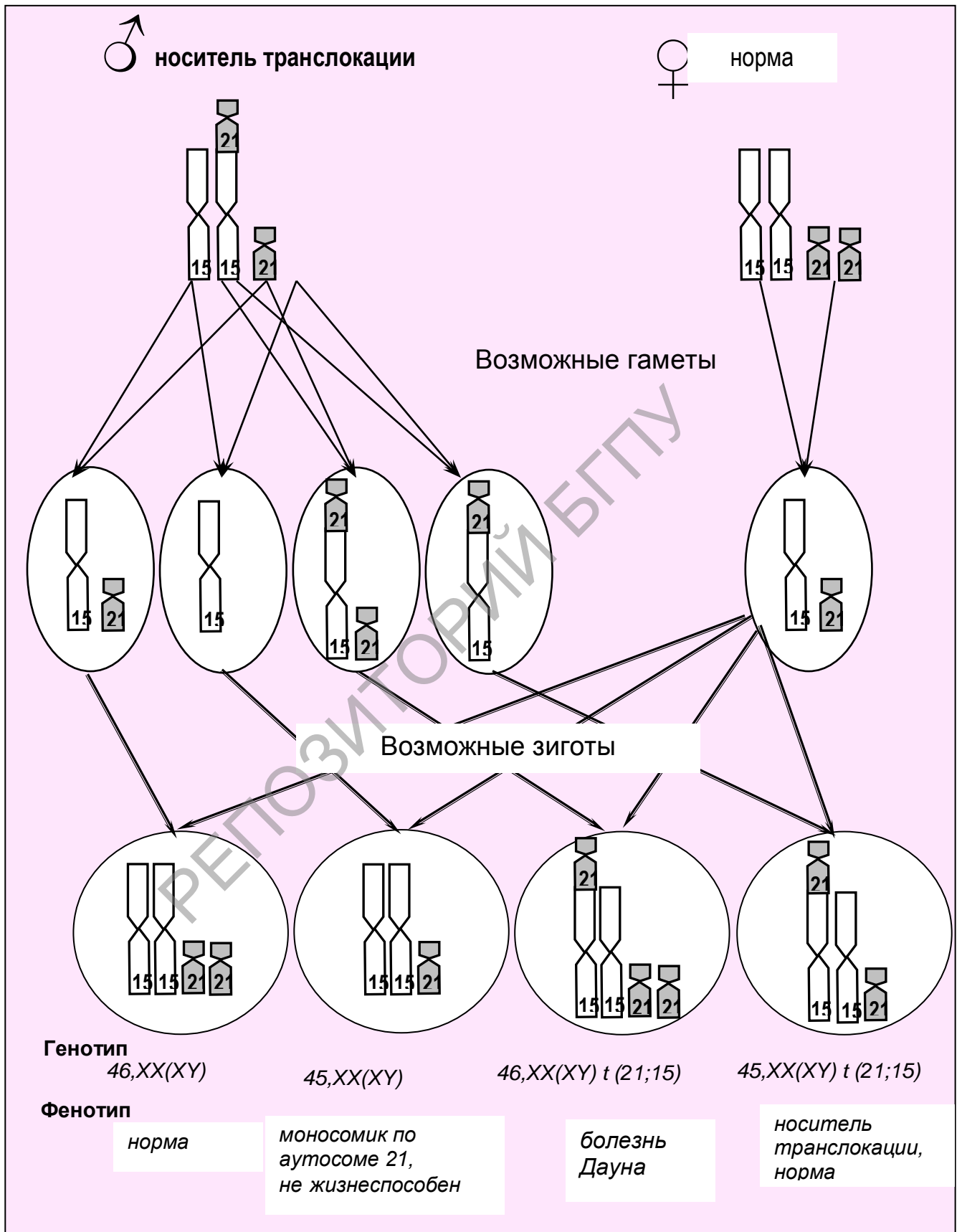


Рис.19 Схема образования транслокации, характерной для болезни Дауна

Синдром Эдвардса (трисомия 18; 47, XX(XY)+18)

При кариотипировании больных выявляется лишняя хромосома из группы E (хромосома 18). Фенотипические проявления синдрома Эдвардса довольно характерны. Это наличие долихоцефального черепа, сдавленного с боков, с низким лбом и широким выступающим затылком; глазные щели узкие; эпикант; нижняя челюсть маленькая, скошена назад (микроретрогнатия); рот маленький, треугольной формы с короткой верхней губой; шея короткая, с крыловидной складкой.

При данном синдроме типичны аномалии опорно-двигательного аппарата: кисти и пальцы рук короткие, пятые пальцы искривлены, пальцы сжаты в кулак, второй и пятый пальцы расположены сверху и прикрывают прижатые к ладони второй и четвертый пальцы; первый палец стопы короткий и широкий, синдактилия второго и третьего пальцев; форма стопы в виде «качалки».

Почти 95% больных имеют пороки сердца, крупных сосудов, мочеполовой системы, аномалии органов пищеварения. Прогноз для жизни неблагоприятный.

Вопросы для самоподготовки (19):

1. Дайте краткую характеристику синдрома Эдвардса по плану:
 - Классификация болезни;
 - Формула болезни;
 - Типичные диагностические признаки;
 - Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.

Синдром Патау (трисомия 13; 47, XX(XY)+13)

При кариологическом анализе соматических клеток больных выявляется лишняя хромосома из группы D (хромосома 13). Клиническая картина типична: микроцефальный череп с низким скошенным лбом и вдавленными височными областями, узкие глазные щели, расположенные горизонтально, расстояние между ними уменьшено (гипотелоризм), почти всегда встречается глазная патология. Ушные раковины расположены низко, маленькие мочки прижаты к голове, завитки неправильной формы; череп с углублениями в теменно-затылочной области, расстояние между теменными буграми увеличено.

Демонстративным признаком синдрома Патау являются «заячья губа» и «волчья пасть». Расщелины могут быть как двусторонними, так и односторонними. Почти всегда расщепление верхней губы сопровождается расщелиной неба.

Характерны также такие аномалии костно-мышечной системы, как полидактилия на верхних и нижних конечностях, второй и четвертый пальцы согнуты, приведены к ладони и перекрыты первым и пятым пальцами. Выявляются дефекты развития практически всех систем и органов. Мозг часто не разделен на полушария, наблюдается гипоплазия лобных долей, мозжечка.

У 50% больных выявляются пороки развития мочевыводящих путей: кистозная почка, гидронефроз, дисплазия почек, у 50% девочек находят удвоение влагалища и двурогую матку с гипоплазией яичников. Прогноз для жизни неблагоприятный.

Вопросы для самоподготовки (20):

1. Дайте краткую характеристику синдрома Патау по плану:
 - Классификация болезни;
 - Формула болезни;
 - Типичные диагностические признаки;
 - Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.

Синдром «кошачьего крика» (синдром 5p-, 46XX(XY)del(5p-))

Наиболее частый из всех синдромов делеции аутосом – синдром делеции короткого плеча хромосомы 5. У больных при кариологическом анализе обнаруживается укорочение короткого плеча одной из хромосом группы В.

Фенотипическими признаками синдрома являются: микроцефалия; круглое «лунообразное» лицо в первые годы жизни и узкое лицо в старшем возрасте; антимонголоидный разрез глаз, эпикант, косоглазие, катаракта, очаги пигментации сетчатки, атрофия зрительных нервов; плоская спинка носа, высокое небо. Ушные раковины деформированы; синдактилия пальцев ног, косолапость, мышечная гипотония. Своеобразный симптом – плач при рождении, напоминающий крик кошки. Он присутствует у детей первого года жизни и обусловлен нарушением деятельности центральной нервной системы и изменениями гортани (уменьшение надгортанника, сужение гортани, отечность слизистой оболочки).

Прогноз для жизни зависит от выраженности симптомов. Многие больные доживают до подросткового возраста. Умственная отсталость всегда глубокая. Окончательный диагноз устанавливается в результате исследования кариотипа.

Вопросы для самоподготовки (21):

1. Дайте краткую характеристику синдрома «кошачьего крика» по плану:
 - Классификация болезни;
 - Формула болезни;
 - Типичные диагностические признаки;
 - Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.

Синдром Шерешевского-Тернера (моносомия X; 45, XO)

Для синдрома характерно отсутствие в кариотипе половой X-хромосомы. Частота встречаемости 1:3000, среди девочек, страдающих олигофренией – 1:1500. Частота синдрома возрастает среди низкорослых женщин с недоразвитием вторичных половых признаков и аменореей.

Большинство больных с синдромом Шерешевского–Тернера имеют нормальный или близкий к норме интеллект, но умственная отсталость у них встречается чаще, чем в общей популяции. Интеллектуальные нарушения обычно сочетаются с недоразвитием эмоционально-волевой сферы: больные повышено внушаемы, несколько некритичны, упрямы, часто эйфоричны.

Диагностика синдрома возможна уже в период новорожденности, так у новорожденной отмечается отечность кистей и стоп, низкий рост волос на шее, шея короткая с крыловидными складками, идущими от сосцевидных отростков к плечам. Характерна чрезмерная подвижность кожи на шее. Отмечаются множественные аномалии развития: эпикант, антимонголоидный разрез глаз; низко расположенные ушные раковины; гипомимия («лицо сфинкса»); высокое небо, аномалии зубов.

Характерны разнообразные скелетные нарушения, например «щитообразная» широкая грудная клетка, гипоплазия или сращение I и II шейных позвонков, широкие кисти с короткими IV и V пальцами, деформация локтевых и коленных суставов, укороченные III и IV пальцы стоп, синдактилия.

Важными диагностическими признаками являются также врожденные пороки сердца, низкий рост (в 98% случаев), половой инфантилизм с первичной аменореей, часты гипоплазия или гипертрофия ногтевых пластинок, гиперпигментация кожи. Наблюдаются дефекты зрения (22%) и слуха (52%).

Офтальмологическое обследование выявляет бледность сосков зрительного нерва, микрофтальм, катаракту, сужение артерий глазного дна. Дерматоглифическое исследование выявляет изменение кожных узоров пальцев и ладоней.

Диагноз может быть установлен с помощью цитологического метода исследования полового хроматина и кариологического анализа.

Вопросы для самоподготовки (22):

1. Дайте краткую характеристику синдрома Шерешевского-Тернера по плану:
 - Классификация болезни;
 - Формула болезни;
 - Типичные диагностические признаки;
 - Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.

Синдром трисомии (47, XXX)

Для синдрома характерно наличие в кариотипе дополнительных X-хромосом. Частота трисомии X среди новорожденных девочек 1:800. Частота возрастает среди пациенток психиатрических больниц. В период новорожденности и детства редко можно выявить какие-либо фенотипические особенности, имеющие диагностическое значение. Основная психопатологическая особенность синдрома – проявление эмоциональной незрелости и эмоционально-поведенческие нарушения с невротическими и неврозоподобными расстройствами, иногда со склонностью к аутоагрессии. В раннем возрасте характерно выраженное отставание в развитии речи. У женщин с трисомией X часто наблюдается эндокринный дисбаланс, бесплодие, преждевременный климакс. Могут наблюдаться более сложные полисомии X: тетрасомия (XXXX) и пентасомия (XXXXX). Считается, что степень психического недоразвития коррелирует с числом дополнительных X-хромосом. У женщин с полисомией X увеличена частота психических заболеваний (шизофрении, эпилепсии, маниакально-депрессивного психоза). Окончательный диагноз устанавливается на основании цитологического обследования щечного эпителия в результате обнаружения глыбок полового хроматина в кариотипе.

Вопросы для самоподготовки (23):

1. Дайте краткую характеристику синдрома трисомии по плану:
 - Классификация болезни;
 - Формула болезни;
 - Типичные диагностические признаки;
 - Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.

Синдром Клайнфельтера (47, ХХУ)

Для синдрома характерно наличие в кариотипе мужчины дополнительной половой Х-хромосомы. Частота синдрома составляет в среднем 1 на 850 новорожденных мужского пола и 1–2.5% у больных олигофренией в степени дебильности. Клинические проявления достаточно вариабельны. Обязательными диагностическими критериями являются гипогенитализм и гипогонадизм. Характерными признаками также являются: высокий рост, высокое стояние таза, евнухоидные пропорции, астеническое телосложение, узкие плечи, удлинённые конечности.

Мышечная система развита слабо. Это особенно четко проявляется в препубертантном и пубертантном возрасте. У взрослых нередко встречаются склонность к ожирению по женскому типу, гинекомастия, слабое подмышечное оволосение, оволосение на лобке по женскому типу. Отмечают недоразвитие вторичных половых признаков с гипоплазией яичек и часто полового члена. Мужчины с синдромом Клайнфельтера бесплодны. Частыми являются различные диспластические признаки: брахицефалия; низкий рост волос на затылке, уплощенный затылок; гипертелоризм; эпикант; деформация ушных раковин; выступающие надбровные дуги; аномалии зубов; искривление и укорочение пальцев.

Болезнь часто сопровождается задержкой психического развития. Диагноз может быть установлен на основании кариологического анализа, обнаружения глыбок полового хроматина в щечном эпителии.

Вопросы для самоподготовки (24):

1. Дайте краткую характеристику синдрома Клайнфельтера по плану:
 - Классификация болезни;
 - Формула болезни;
 - Типичные диагностические признаки;
 - Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.

Синдром дубль Y (47, ХYY)

Синдром характеризуется наличием в кариотипе дополнительной Y-хромосомы. Наблюдается у мальчиков и мужчин высокого роста. Частота среди новорожденных мальчиков 1:840. Выраженных нарушений фенотипа может не наблюдаться. Примерно у 80% лиц с данным синдромом наблюдаются признаки психического недоразвития в сочетании с нарушениями эмоционально-волевой сферы и поведения. Больные

испытывают трудности в социальной адаптации. Для многих характерны замедленность и ригидность мышления, речи и моторики, часто снижена способность к самокритике. Наблюдается сочетание умственной отсталости с психопатоподобным поведением, агрессивностью, расторможенностью и извращением влечения. Отмечаются самоуверенность, импульсивность, гиперсексуальность. Окончательный диагноз устанавливается при цитологическом обследовании.

Высказывается предположение, что психопатоподобные формы поведения при наличии несбалансированного кариотипа по половым хромосомам связаны с вторичными изменениями в деятельности нервной системы как следствие нарушений гормональной сферы.

Вопросы для самоподготовки (25):

1. Дайте краткую характеристику синдрома дубль Y по плану:
 - Классификация болезни;
 - Формула болезни;
 - Типичные диагностические признаки;
 - Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.