

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

ЧАСТЬ 3: ОСНОВЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

§3.3. Моногенные болезни

Моногенные болезни возникают в результате поражения генетического материала (ДНК) на уровне одного гена. Нарушение синтеза белка при мутации соответствующего гена приводит к количественному или качественному изменению белка в организме. Генные мутации у человека являются причинами многих форм наследственной патологии. Если изменяется белок–фермент, выполняющий каталитическую функцию, то нарушается сложная цепь превращения вещества в организме: ген → фермент → биохимическая реакция → признак. В биологической литературе такого рода изменения принято называть биохимическими мутациями, в медицинской литературе их называют наследственными дефектами обмена веществ или наследственными энзимопатиями. Функциональная неполноценность ферментной системы ведет к резкому нарушению определенного биохимического процесса или биохимическому блоку. Метаболический блок можно определить по накоплению в организме вещества, которое образуется на стадии, предшествующей этому блоку (рис 20).

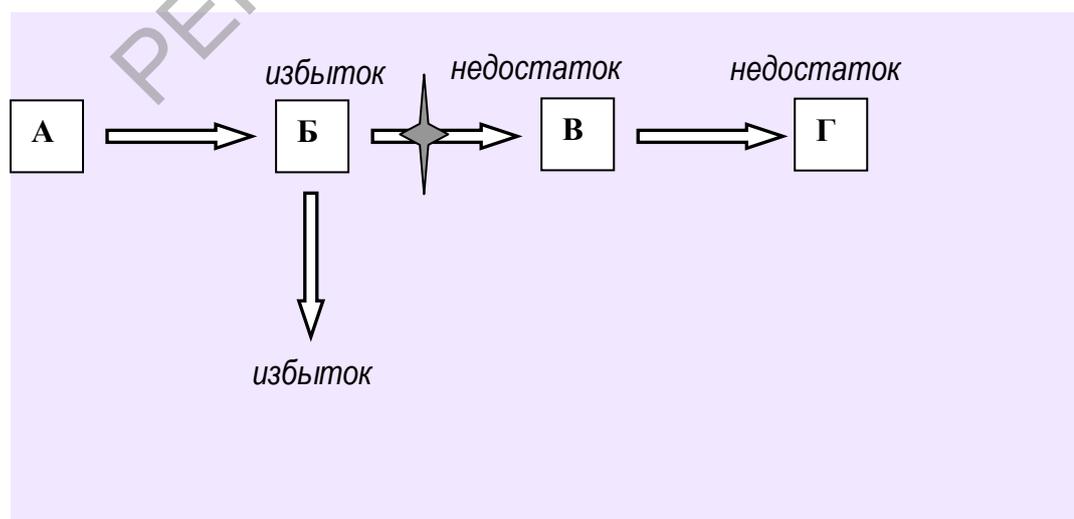


Рис. 20. Метаболические сдвиги при мутационной блокаде превращения одного вещества (Б) в другое (В)

Выпадение одного единственного метаболического звена приводит к серьезным вторичным расстройствам обмена веществ и к множественным патологическим изменениям в организме.

Степень снижения активности фермента может быть разной как при различных энзимопатиях, так и при данной энзимопатии. Снижение активности фермента или его отсутствие может быть обусловлено разными мутациями, происходящими в разных кодонах гена.

Кроме того, снижение активности фермента может быть связано с мутационным дефектом одного из компонентов ферментной системы. Следовательно, одни и те же биохимические изменения могут быть вызваны аллельными мутациями или мутациями в нескольких неаллельных генах. Таким образом, одна и та же энзимопатия может иметь несколько генетических форм. Это явление получило название генетической гетерогенности.

Широкая генетическая гетерогенность энзимопатии в значительной мере определяет изменчивость их клинических проявлений. Однако только особенностями мутантного гена нельзя объяснить неодинаковое проявление болезни у разных больных. В значительной степени ген проявляется во взаимосвязи с другими генами, которые могут усилить или затормозить проявление основного гена. Они могут изменить феномен наследственной болезни. Основной ген, в свою очередь, влияет на проявление других генов, благодаря чему у больного могут выявляться дополнительные, несвойственные основному заболеванию симптомы.

Таким образом, эффект мутантного гена можно рассматривать, как многоступенчатый процесс, первой ступенью которого является первичный биохимический дефект, второй – вовлечение в процесс других ферментных систем и развитие сложных метаболических расстройств, третий – формирование клинического феномена болезни.

К моногенным болезням относится большинство наследственных болезней обмена (фенилкетонурия, галактоземия, муковисцидоз, гликогенозы и др.). Моногенные болезни наследуются в соответствии с законами Менделя и различаются типом наследования (таблица 5).

Вопросы для самоподготовки (26):

1. Нарисуйте схему метаболического сдвига при мутационной блокаде;

2. Составьте и заполните таблицу классификации генных болезней по типу наследования:

Тип наследования	Название Заболевания	Критерии наследования
аутосомно–доминантный	Синдром Ваарденбурга	<ul style="list-style-type: none"> • Проявление признака у гетерозиготных носителей гена. • При анализе родословной признак выявляется в каждом поколении. • Пенетрантность патологических проявлений почти всегда ниже 100%. • Различная выраженность клинических проявлений не только между разными семьями, но и внутри каждой семьи. • Клинические признаки могут появиться не сразу после рождения, а спустя много лет. Здоровые члены семьи не могут иметь больных детей.

Таблица 5

Генные болезни, соответствующие определенным типам наследования

Тип наследования	Заболевание	Локализация мутантного гена	Критерии наследования
аутосомно-доминантный	Синдром Ваарденбурга	2q37 Атрофия кортиева органа, врожденная глухота.	<ul style="list-style-type: none"> • Проявление признака у гетерозиготных носителей гена. • При анализе родословной признак выявляется в каждом поколении. • Пенетрантность патологических проявлений почти всегда ниже 100%. • Различная выраженность клинических проявлений не только между разными семьями, но и внутри каждой семьи. • Клинические признаки могут появиться не сразу после рождения, а спустя много лет. • Здоровые члены семьи не могут иметь больных детей.
	Синдром Марфана	15q21 Порок развития соединительной ткани.	
	Синдром Реклингхаузена (нейрофиброматоз)	I типа–17q11.2 II типа–22q12.2 Отсутствие супрессора (I) и наличие ингибитора (II) опухолевого роста.	
аутосомно-рецессивный	Фенилкетонурия (ФКУ)	12q22 Нет синтеза фенилаланин-гидроксилазы.	<ul style="list-style-type: none"> • Мутантный ген проявляется только у гомозигот по рецессивному гену. • Если родители гетерозиготны, то вероятность рождения больного ребенка составляет 25%. • При анализе родословной мутантный ген проявляется не в каждом поколении. • Вероятность проявления мутантного гена возрастает в родственных браках. • Частота проявления мутантного гена у лиц женского и мужского пола одинакова.
	Гомоцистинурия	21q22 Нет синтеза цистатионин-синтазы.	
	Галактоземия	9p13 Нет синтеза галактозо-1-фосфатуридилтрансферазы	
	Синдром Ушера	14q	
сцепленный с полом (рецессивный, сцепленный с X-хромосомой)	Синдром Мартина – Белла (ломкой X-хромосомы)	Xq27.3 Нет синтеза белка FMR1.	<ul style="list-style-type: none"> • Мутантный ген (рецессивный) проявляется преимущественно у лиц мужского пола. • Если отец болен, мать здорова, то все дочери будут гетерозиготными носительницами. • Если отец здоров, мать фенотипически здорова (т.е. она носительница мутантного гена), то вероятность рождения больных сыновей составит 50%. • Если мутантный ген, локализованный в X-хромосоме, является доминантным, то он проявляется и у мужчин, и у женщин. Частота заболевания женщин в популяции в 2 раза больше.
	Синдром Дюшена (псевдогипертрофическая мышечная дистрофия)	Xp21.2 Мутация гена дистрофина, кодирующего структурный белок сарколеммы.	

Синдром Ваарденбурга

Синдром Ваарденбурга имеет следующие клинические признаки: телекант (латеральное смещение внутреннего угла глаза), гетерохромия радужки, седая прядь надо лбом и врожденная глухота. Телекант в сочетании с широкой и приподнятой спинкой носа и сросшимися бровями создает весьма своеобразный облик пораженных – «греческий профиль». Очень характерны сросшиеся брови. Радужки либо различно окрашены (один глаз голубой, другой – карий), либо имеется сектор иного цвета в одной из радужек.

У больных очень редко можно выявить весь набор типичных признаков: каждый симптом имеет свою степень экспрессивности. С наибольшим постоянством проявляется телекант – у 99% носителей гена, широкая спинка носа – у 75%, сросшиеся брови – у 45%, гетерохромия радужки – у 25%, седая прядь или ранняя седина – у 17% наблюдавшихся носителей гена.

Кроме указанных признаков, у больных иногда есть участки гипер- и депигментации на коже, пигментные изменения глазного дна. Седая прядь бывает уже у новорожденного, но затем эти депигментированные волоски могут исчезать. Нос часто имеет не только приподнятую спинку, но и гипоплазию крыльев.

Патология конечностей включает такие аномалии, как гипоплазия кистей и мышц, ограничение подвижности локтевых, лучезапястных и межфаланговых суставов, слияние отдельных костей запястья и плюсны.

Снижение слуха при этом заболевании врожденное, воспринимающего типа, связанное с атрофией преддверно–улиткового органа (кортиева орган). Глухота вызвана нарушениями спирального (кортиева) органа с атрофическими изменениями в спинальном узле и слуховом нерве.

Синдром Ваарденбурга встречается с частотой 1:4000, среди детей с врожденной глухотой составляет 3%. Синдром определяется аутосомно-доминантным геном с неполной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью. Ген локализован на хромосоме 2q37.

При лечении в некоторых случаях показана косметическая хирургия телеканта. Лечение глухоты неэффективно.

Вопросы для самоподготовки (27):

Дайте краткую характеристику Синдрома Ваарденбурга по плану:

- Классификация болезни;
- Критерии наследования;
- Типичные диагностические признаки;
- Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.

Синдром Марфана

Синдром Марфана обусловлен пороком развития соединительной ткани и характеризуется поражением, в первую очередь, опорно–двигательного аппарата. Больные, как правило, имеют высокий рост, характеризуются диспропорцией в росте туловища и конечностей, кисти и стопы у них длинные с тонкими «паукообразными пальцами», грудная клетка килевидной или воронкообразной формы. Для синдрома характерен кифоз, сколиоз, широкие межреберные промежутки, тонкие и длинные ребра, которые имеют отвесное направление; «птичье» выражение лица (узкий череп, подбородок срезан или выступает, близко посаженные глаза, ушные раковины тонкие и мало эластичные), перерастяженность сухожилий и суставов, слабость связок, мышечная гипотония, недоразвитие подкожной клетчатки.

Наблюдается патология глаз, а именно, миопия, голубые склеры, частичный или полный подвывих хрусталика, колобома радужной оболочки. Часты нарушения внутренних органов: сердечно–сосудистой системы (пороки сердца, крупных сосудов, расслаивающаяся аневризма аорты, аномалия расположения сосудов), уменьшение числа долей легких. Умственное развитие при этом заболевании обычно не страдает.

Синдром Марфана встречается в общей популяции с частотой 1: 10000. Синдром определяется доминантным геном с различной экспрессивностью. Ген локализован на хромосоме *15q21*. Нормальный рецессивный аллель этого гена кодирует белок фибриллин, участвующий в формировании волокон коллагена из проколлагена. Мутации гена приводят к недоразвитию (или к разрушению) значительной части волокон коллагена, являющегося важнейшим компонентом соединительной ткани.

Рентгенологически определяются остеопороз метафизарных отделов костной ткани, истончение кортикального слоя, шпорообразные пяточные кости. В сыворотке крови повышен уровень кислых мукополисахаридов, снижено содержание серумокоида. В моче повышено содержание мукополисахаридов (хондроитинсульфата, кератосульфата), гидроксипропилина.

Дифференциальный диагноз с синдромом Стиклера, гигантизмом, акромегалией. Лечение симптоматическое.

Вопросы для самоподготовки (28):

Дайте краткую характеристику Синдрома Марфана по плану:

- Классификация болезни;
- Критерии наследования;
- Типичные диагностические признаки;
- Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.

Синдром Реклингхаузена

Синдром Реклингхаузена (нейрофиброматоз Реклингхаузена) одно из самых частых моногенных наследственных заболеваний: его популяционная частота составляет 1:3000 новорожденных. В контингенте умственно отсталых детей нейрофиброматоз встречается на порядок чаще; среди учащихся вспомогательных школ–интернатов с частотой 1:260.

В зависимости от распространенности и локализации новообразований заболевание подразделяется на периферическую и центральную форму – соответственно, нейрофиброматоз-1 (NF1) нейрофиброматоз-2 (NF2).

Ген NF1 локализован на хромосоме 17q11.2 и состоит из 60 экзонов. Ген NF1 кодирует белок нейрофибрин, являющийся супрессором опухолевого роста. У больных нейрофиброматозом-1 в гене NF1 выявлено свыше 200 мутаций.

Основным клиническим признаком заболевания в детском возрасте являются множественные «кофейные» пятна на коже, иногда они имеются уже при рождении, но чаще появляются несколько позднее, как правило, в первом десятилетии жизни. Они постепенно увеличиваются в числе и размерах. Обычно их форма овальная, они расположены на различных частях тела, но чаще на груди, спине, животе. Размеры пятен различны – от точечных до нескольких сантиметров в диаметре. Патогномоничны (характерны) для заболевания высыпания мелких кофейных пятен, похожих на веснушки, в подмышечной ямке.

На коже можно отметить и другие изменения: сосудистые пятна, участки депигментации, гипертрихоз, очаговое поседение волос. С возрастом на коже у больных появляются весьма характерные мягкие на ощупь светлые опухоли, имеющие форму папиллом или более плоские. Эти высыпания при надавливании как бы проваливаются в кожу – симптом «кнопки звонка». Их число сильно варьирует – от единичных до нескольких сотен. Данный признак отмечается обычно только у подростков и взрослых, реже у детей старшего возраста, у маленьких детей – не обнаружен.

Помимо кожных высыпаний, встречаются подкожные опухоли, так называемые плексиформные невромы. Они обычно округлые («бусинки»), диаметром 1–2 см, редко крупнее, подвижные, не прикреплены к коже, лежат по ходу нервных стволов. Иногда подкожных опухолей много, в других случаях удастся обнаружить не более 1–2 узелков. Скорость роста опухолей различна. Обычно они не изменяются несколько лет, а потом начинают быстро расти. Как правило, опухоли не нарушают функции периферических нервов, но при сильном сдавлении нервного ствола могут вызвать боль, парезы и параличи.

Расположенные по ходу черепно-мозговых нервов невромы могут нарушать их функцию, что нередко сопровождается снижением слуха или зрения и другими симптомами, характерными для нейрофиброматоза-2 (NF2). Ген NF2 локализован на хромосоме 22q12.2. Продукт гена состоит из 587 аминокислот – белок мерлин, который является ингибитором опухолевого роста.

Можно отметить некоторое сходство облика детей, страдающих нейрофиброматозом: голова, как правило, крупная, черты лица грубоватые, несколько акромегалоидные, кисти рук и стопы большие, широкие, шея короткая. Очень часто грудная клетка деформирована – куриная грудь, вдавленная грудина. В более старшем возрасте у мальчиков отмечается некоторая евнухоидность: высокий таз, длинные ноги, задержка появления вторичных половых признаков. Нередко у детей имеются и врожденные пороки развития: вывих тазобедренного сустава, пороки сердца. При опухолях в полости черепа развивается самая различная симптоматика в зависимости от их локализации и темпов роста: деменция (приобретенное слабоумие), эпилепсия, афазия и т.п.

Специфического лечения нет. В ряде случаев опухоли удаляют хирургическим путем. Патогенез заболевания связан с опухолевыми разрастаниями, поэтому стимулирующие препараты детям назначать не рекомендуется. Проводится лечение гидроцефалии.

Вопросы для самоподготовки (29):

Дайте краткую характеристику Синдрома Реклингхаузена по плану:

- Классификация болезни;
- Критерии наследования;
- Типичные диагностические признаки;
- Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.

Фенилкетонурия (ФКУ)

Фенилкетонурия – наследственное заболевание обмена, характеризующееся поражением ЦНС и прогрессирующим, особенно в первые 2–3 года жизни, слабоумием. Фенотипически здоровые родители больного ребенка являются гетерозиготными носителями мутантного гена. Частота заболевания в Европе в среднем составляет 1:10 000 новорожденных, распространенность носителей гена в популяции 1:50. ФКУ наблюдается примерно у 1% умственно отсталых лиц.

Заболевание обусловлено мутацией гена, контролирующего синтез фермента фенилаланингидроксилазы, который обеспечивает превращение поступающего в организм с пищей фенилаланина в тирозин (рис. 21).

Нарушение этого метаболического пути приводит к резкому повышению содержания фенилаланина в сыворотке крови и спинномозговой жидкости, отмечается дефицит тирозина, что определяет недостаточный синтез катехоламинов, гормона щитовидной железы и меланина, при недостаточном количестве которого наблюдается слабая пигментация кожи и волос. При ФКУ нарушается также обмен триптофана и синтез серотонина, что губительно действует на нормальное функционирование нервной системы. Ген РАН локализован на хромосоме *12q22*.

Дети с ФКУ рождаются с полноценным головным мозгом, так как биохимические процессы плода осуществляются за счет соответствующих процессов в организме матери. Возникающие после рождения биохимические нарушения оказывают токсическое воздействие на нервную систему, в результате чего нарушается миелинизация, развитие и рост мозга.

Нарастание интеллектуального дефекта сочетается с отставанием в физическом развитии, часто с признаками умеренной микроцефалии. Характерен внешний вид больных (блондины со светлой кожей и голубыми глазами) и отдельные диспластические признаки (высокое небо, эпикант, деформация ушных раковин).

При этом отмечают следующие неврологические нарушения: мышечную гипертонию, повышение сухожильных рефлексов, гиперкинезы, тремор пальцев рук, атаксию (нарушение равновесия), нарушения черепно-мозговой иннервации. В более редких случаях имеет место мышечная гипотония; судорожный синдром наблюдается у 20–50% больных.

Уровень интеллектуального развития колеблется от нормы до глубокой идиотии. Прогрессиентность (развитие психической болезни с нарастанием позитивных и негативных симптомов) динамики слабоумия наиболее выражена в первые 2–3 года жизни. Больные отличаются инертностью, недостаточной целенаправленностью с характерными нарушениями внимания, памяти, недоразвитием гностических функций и пространственных представлений.

Отмечается также выраженное недоразвитие речи и нарушения звукопроизношения. Нарушения речи обычно сопоставимы с глубиной интеллектуального дефекта.

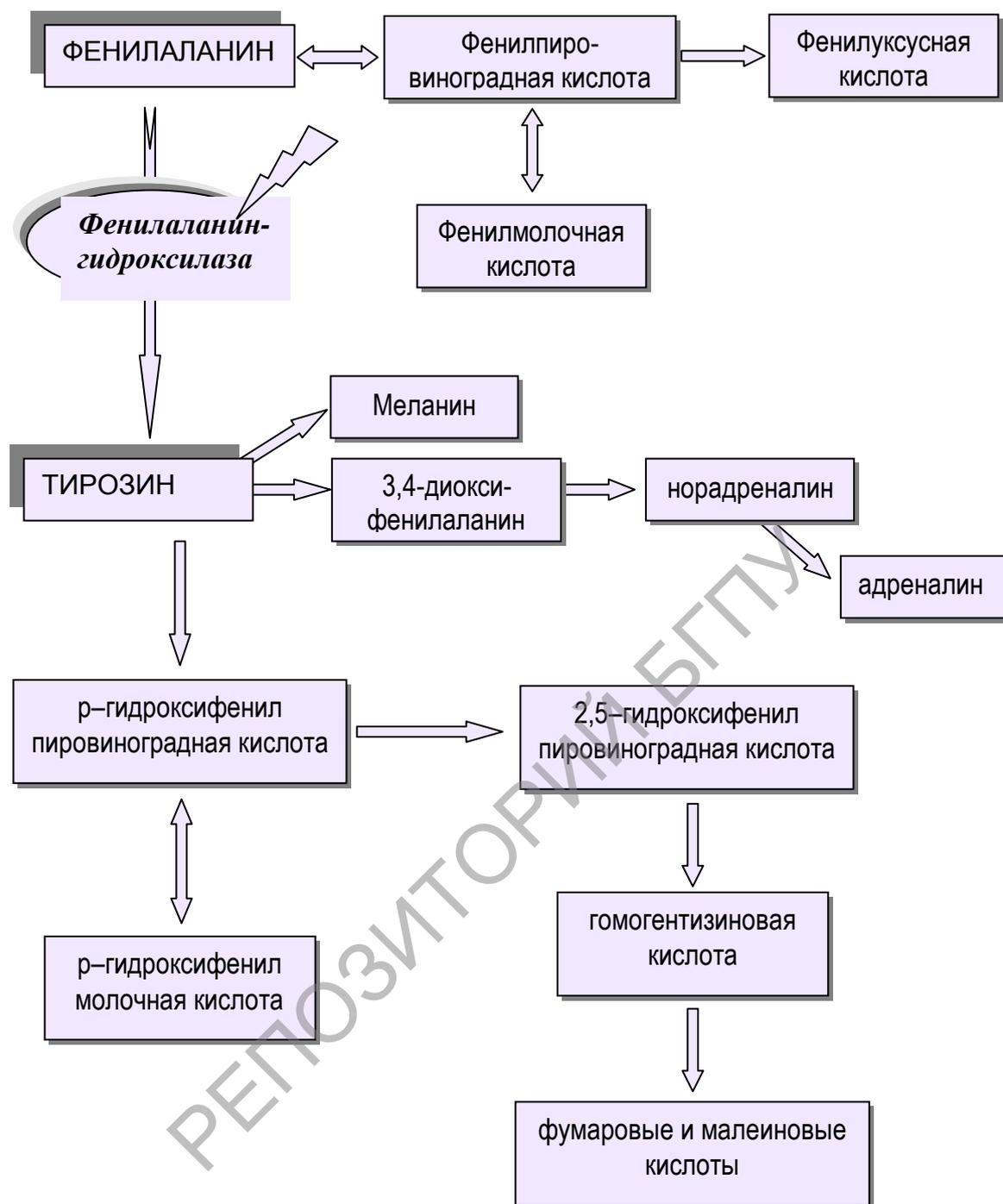


Рис.21. Схема обмена фенилаланина и тирозина при фенилкетонурии

Вопросы для самоподготовки (30):

Дайте краткую характеристику фенилкетонурии по плану:

- Классификация болезни;
- Критерии наследования;
- Типичные диагностические признаки;
- Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.

Гомоцистинурия

Гомоцистинурия обусловлена отсутствием или снижением активности фермента цистатионинсинтетазы, необходимого для синтеза цистатионина из гомоцистеина и серина (рис.22). Ген локализован на хромосоме 21q22.

Дефект генетически гетерогенен. Существуют две формы, различающиеся по отношению к витамину В₆: пиридоксинзависимая и пиридоксинрезистентная. Описаны случаи заболевания, вызванные дефицитом других ферментов. Частота заболевания среди новорожденных колеблется от 1:80 000 до 1:180 000. Среди умственно-отсталых частота гомоцистинурии достигает 0.3%, а в контингенте умственно отсталых с дефектами зрения – 2.6%.

Клиническая картина полиморфна, но вместе с тем наиболее типичным комплексом симптомов считается сочетание умственной отсталости с дефектами зрения (эктопия хрусталика, катаракта, миопия) и костной системы (удлинение трубчатых костей при укороченном туловище, деформация суставов, деформация стоп, крыловидные лопатки). Внешними, наиболее выраженными признаками являются мягкие светлые волосы, голубые радужки, диспропорциональность телосложения с укорочением туловища и удлинением конечностей в сочетании со многими стигмами (малыми аномалиями развития) дисэмбриогенеза (воронкообразная грудная клетка, остеопороз костей и др.). Поражение соединительной ткани, механизм которого еще не ясен, определяет сходство гомоцистинурии с болезнью Марфана. Существует предположение о патогенетической роли в патогенезе гомоцистинурии дефицита меди.

Нервно–психические нарушения при этом заболевании отмечаются в 75% случаев. Описаны легкие (пограничные) и глубокие формы умственной отсталости с инертностью нервных процессов, недостаточной критичностью, расстройством речи. В ряде случаев отмечены двигательные нарушения в виде параличей и парезов. Нарушения речи включают общее недоразвитие, косноязычие, дизартрию.

Биохимическая диагностика направлена на качественное определение цистина и гомоцистина в моче, а также количественное определение метионина и гомоцистина в плазме на аминокислотном анализаторе. С целью предварительного диагноза определяется активность цистатионинсинтетазы в культуре амниотических клеток. Лечение заключается в диете, бедной метионином. При пиридоксинзависимой форме заболевания эффективна терапия большими дозами витамина В₆.

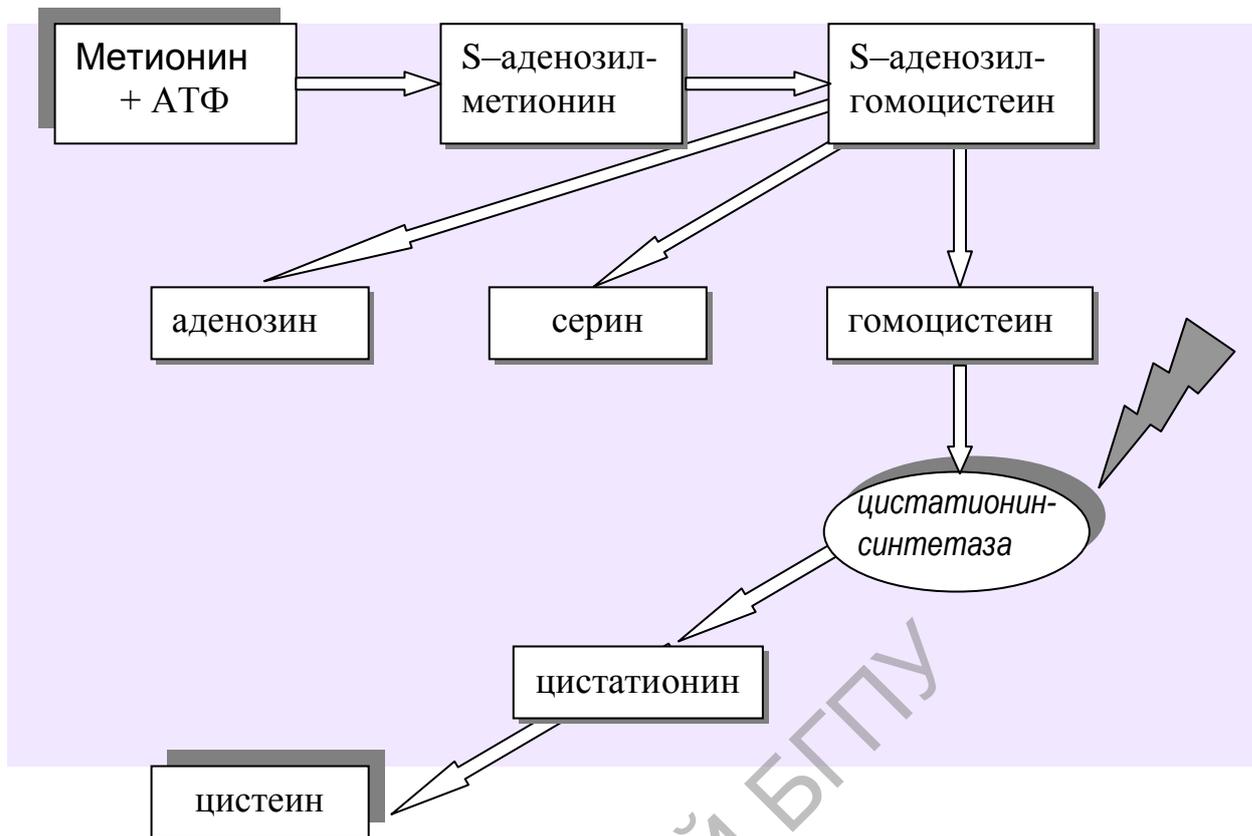


Рис.22. Обмен метионина при гомоцистинурии

Вопросы для самоподготовки (31):

Дайте краткую характеристику гомоцистинурии по плану:

- Классификация болезни;
- Критерии наследования;
- Типичные диагностические признаки;
- Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.

Галактоземия

Галактоземия обусловлена нарушением обмена галактозы. Ген, контролирующий синтез фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза локализован на хромосоме *9p13*. Генная мутация в гене приводит к дефициту фермента и к биохимическому блоку на этапе галактозо-1-фосфат. Биохимический катагенез болезни включает накопление галактозы и галактозо-1-фосфата в разных тканях и в крови. Вторичным эффектом является нарушение использования глюкозы в печени, почках и головном мозге (рис.23).

В выраженных случаях клинические проявления отмечаются уже с первых дней жизни ребенка в виде расстройств пищеварения и признаков

интоксикации (гипотрофия, рвота, понос, отказ от кормления), желтухи с увеличением размеров печени, двусторонней врожденной катаракты. Иногда катаракта возникает несколько позже – на 4–7-й неделе жизни.

При некоторых моносимптомных формах эти проявления выражены нерезко, отмечаются либо умственная отсталость, либо катаракта в сочетании с непереносимостью молока. В более тяжелых случаях наблюдается сложный дефект – сочетание умственной отсталости с нарушением зрения (слепота). При рано начатом лечении диетой дети могут развиваться нормально.

Диагностируют галактоземию с использованием комплекса диагностических средств (в настоящее время создана система ее раннего выявления). Для предупреждения тяжелых нервно–психических отклонений разработана безлактозная диета.

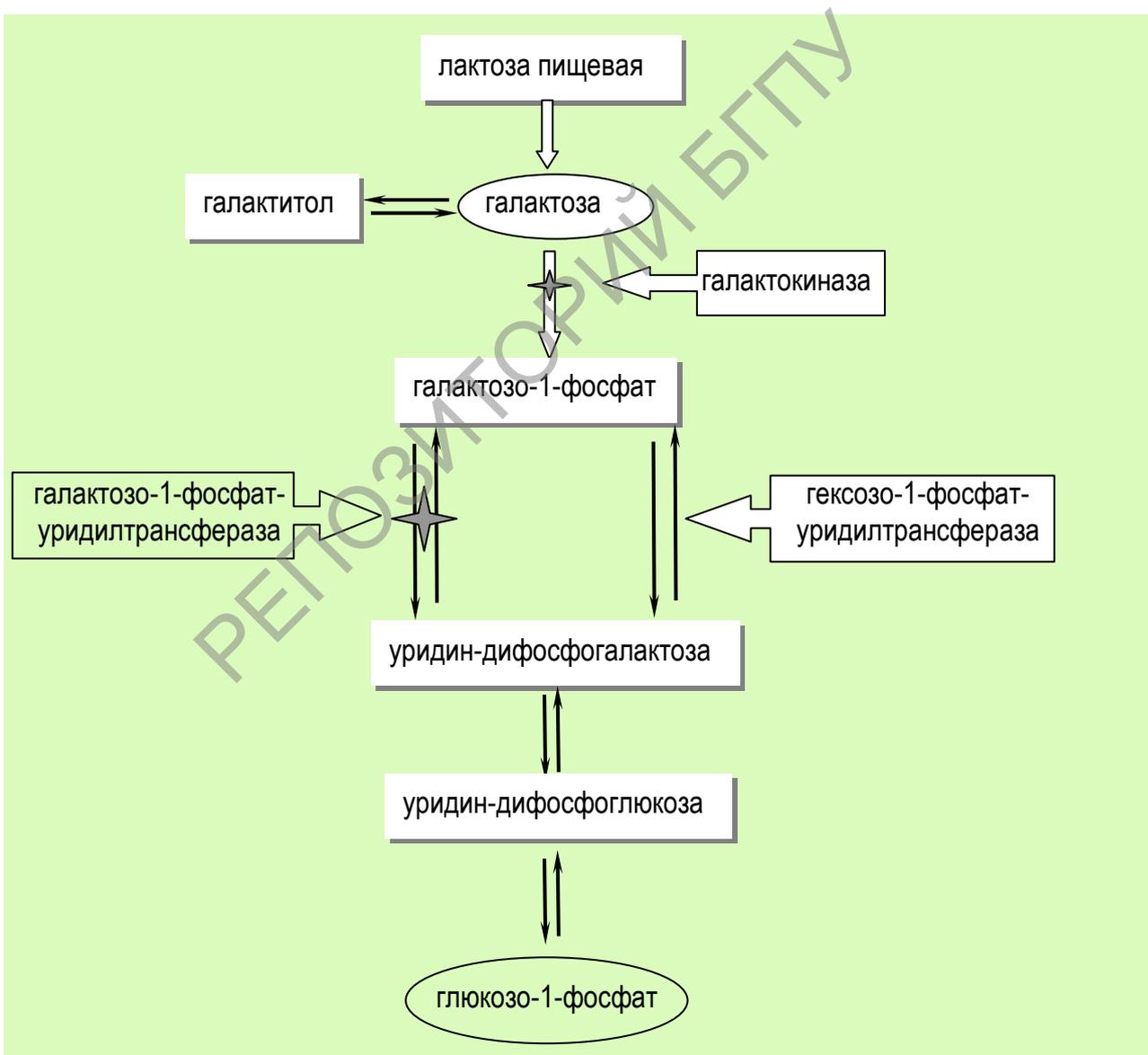


Рис.23. Генетические дефекты ферментов, катализирующих превращение галактозы в глюкозу

Вопросы для самоподготовки (32):

Дайте краткую характеристику галактоземии по плану:

- Классификация болезни;
- Критерии наследования;
- Типичные диагностические признаки;
- Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.

Синдром Ушера

Распространенность синдрома Ушера среди детей с глубокой глухотой составляет от 3 до 10%. По данным европейского семинара по синдрому Ушера (1997 г.) люди с этим заболеванием составляют до 6% всех глухих с рождения и до 50% всех слепоглухих взрослых.

Потеря зрения выявляется обычно в возрасте около 10 лет. Нарушение зрения медленно прогрессирует. Полная слепота может наступить в 50–60 лет. Офтальмологическое обследование обнаруживает типичный медленно прогрессирующий пигментный ретинит. Пигментный ретинит начинается скоплением гранул пигмента на глазном дне, распространяющихся по направлению к периферии. Поля зрения медленно сужаются, и параллельно снижается острота зрения. К другим проявлениям патологии глаз относятся катаракта, глаукома.

Выявляется врожденная нейросенсорная потеря слуха – от умеренной до резко выраженной. У больных отмечается атрофия кортиева органа и эпителия внутреннего и наружного желобка в нижней части базального завитка улитки, дегенеративные изменения в верхнем завитке. Имеется резкая атрофия спирального узла, его периферических и центральных волокон.

Обнаруживаются дефекты вестибулярной системы, которые выражаются в нарушении равновесия при ходьбе. Нарушение равновесия возможно обусловлено нарушениями лабиринта, а не мозжечковой патологией. У больных, кроме основных симптомов, выявляются также психозы, агрессивность, периодические депрессии, у 25% - умственная отсталость.

Синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Ген локализован на хромосоме 14q.

Сочетание глухоты с пигментным ретинитом впервые было описано А. Графе в 1858 г., а генетическую природу этого синдрома установил С. Ушер в 1914 г. Выявлено, что один из 100 человек является носителем гена синдрома Ушера. У гетерозигот может наблюдаться отсутствие реакции на вращение, повышение порога темновой адаптации или незначительное снижение зрения.

Своевременное выявление у больных пигментного ретинита и создание адекватных педагогических условий предотвращают стрессовые состояния, связанные у глухого человека с потерей зрения. Методы лечения отсутствуют.

Вопросы для самоподготовки (33):

Дайте краткую характеристику синдрома Ушера по плану:

- Классификация болезни;
- Критерии наследования;
- Типичные диагностические признаки;
- Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.

Синдром Мартина – Белла

Интенсивные исследования, предпринятые во многих странах, показали высокую частоту синдрома Мартина – Белла (синдрома ломкой X-хромосомы), который проявляется умственной отсталостью. По данным зарубежных авторов, его частота среди мальчиков с пониженным интеллектом составляет 1.9–5.9%. Среди мальчиков с выраженной умственной отсталостью этот показатель достигает 6–8%. По данным российских ученых, удельный вес этой формы олигофрении среди умственно отсталых мальчиков еще выше – 8–10%.

Интеллектуальный дефект выявляется не только у лиц мужского пола, но и у 1/3 гетерозиготных носительниц женщин. Гетерозиготность по ломкой X-хромосоме может являться причиной относительно легкого интеллектуального недоразвития у 7% умственно отсталых девочек. Ген локализован на хромосоме *Xq27.3*.

Масса и длина тела при рождении у пораженных мальчиков обычно нормальные или превышают норму, окружность головы несколько увеличена. Для внешнего вида мальчиков характерно удлиненное лицо, большие оттопыренные уши, высокий лоб, гипоплазия средней части лица и гиперплазия нижней челюсти. Отмечается повышенная частота подслизистых расщелин неба или язычка. Кисти несколько увеличены в размерах, повышены подвижность суставов и растяжимость кожи. Системные изменения, затрагивающие связочный аппарат, хрящ, кожу, костную систему, дают основание предполагать вовлечение в патологический процесс соединительной ткани.

К неврологической симптоматике относится слабо выраженная мышечная гипотония, легкое нарушение координации движений, равномерное оживление сухожильных рефлексов и экстрапирамидные паракинезы в виде стереотипных гримас, атетоидных движений, нахмуривания бровей,

зажмуривания глаз. Могут отмечаться эпилептические припадки, у всех больных наблюдается явная недостаточность тонкой моторики.

Среди нарушений поведения многие авторы отмечают синдром двигательной расторможенности, нерезко выраженную аффективную возбудимость, робость, характерные и для других групп умственно отсталых детей.

К наиболее специфичным симптомам при синдроме ломкой X-хромосомы относятся нарушения речи. Практически у всех больных отмечается несколько ускоренный темп речи, персеверации, характеризующиеся упорным повторением целых фраз или их обрывков, нарушения артикуляции в форме оппозиционных замен и пропусков звуков, запинки, заикание, повышение тембра голоса, подбор нужных слов. У мужчин с синдромом ломкой X-хромосомы во время разговора может проявляться нервная манерность в форме закатывания глаз, избегания глазного контакта, поворотов головы и шеи.

Вопросы для самоподготовки (34):

Дайте краткую характеристику синдрома Мартина-Белла по плану:

- Классификация болезни;
- Критерии наследования;
- Типичные диагностические признаки;
- Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.

Синдром Дюшенна

Синдром Дюшенна (псевдогипертрофическая мышечная дистрофия Дюшенна) – одна из самых частых и тяжелых форм наследственной патологии, относящейся к группе нервно-мышечных заболеваний. Болезнь обусловлена мутацией гена дистрофина, кодирующего структурный белок сарколеммы. Встречается с частотой 1:3500 новорожденных мальчиков. Тип наследования – X-сцепленный рецессивный. Ген миодистрофии Дюшенна картирован в области *Xp21.2* и детально изучен, что позволяет проводить молекулярно-генетическую диагностику.

Основная симптоматика заболевания – прогрессирующее нарастание дистрофических изменений мышц с постепенным обездвиживанием больного. У детей до трехлетнего возраста диагностировать заболевание достаточно сложно. Известно, что эти дети несколько отстают в моторном развитии на первом году жизни, позже, чем в норме, начинают сидеть и ходить. Классическая картина заболевания проявляется у детей 3–5 лет. Одним из первых признаков является нарастающая слабость в мышцах бедер

и таза с постепенным переходом процесса на икроножные мышцы, мышцы верхнего плечевого пояса, спины, живота и др. Наблюдается уплотнение икроножных мышц и постепенное увеличение их объема за счет замещения мышечной ткани соединительной и жировой (псевдогипертрофия). Уже в ранней стадии болезни у детей возникают затруднения при вставании с пола, с корточек. В конечной стадии слабость мышц может распространяться на мышцы лица, шеи, глотки.

В развитой стадии болезни имеются такие характерные симптомы, как «утиная» походка, во многих случаях развивается сгибательная мышечная контрактура бедренных и коленных суставов и суставов верхних конечностей вследствие атрофии мышц. Очень часто страдает сердечная мышца. Выявляются нарушения сердечного ритма, расширение границ сердца, изменения ЭКГ. Острая сердечная недостаточность – наиболее частая причина смерти. Примерно у 50 % детей отмечается снижение интеллекта – от пограничных состояний до выраженной дебильности. Продолжительность жизни больных – 20–35 лет, а к 14–15 годам они обычно обездвижены.

Вопросы для самоподготовки (35):

Дайте краткую характеристику синдрома Дюшена по плану:

- Классификация болезни;
- Критерии наследования;
- Типичные диагностические признаки;
- Состояние интеллектуальной сферы, прогноз для жизни.