

# МЕДИЦИНСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА ДЛЯ СТОМАТОЛОГОВ

Под редакцией  
проф. О.О. Янушевича

---

Учебное пособие



Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»



«Медицинская и клиническая генетика для стоматологов» — первое отечественное учебное пособие для студентов стоматологических факультетов медицинских вузов, состоит из двух частей — общей и специальной. В первой части освещены основы медицинской и клинической генетики, во второй — подробно изложены клинико-генетические сведения о наследственных и врожденных стоматологических заболеваниях, современных методах их диагностики, лечения и профилактики.

Учебное пособие предназначено как для студентов стоматологических факультетов, так и для практикующих врачей-стоматологов. Оно также может быть полезно врачам-генетикам, педиатрам, невропатологам, эндокринологам, неонатологам, дерматологам, окулистам и врачам других специальностей, сталкивающимся в своей практике с наследственными синдромами, одним из проявлений которых являются стоматологические заболевания.



# МЕДИЦИНСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА ДЛЯ СТОМАТОЛОГОВ

Под редакцией  
проф. О.О. Янушевича

---

**Учебное пособие**

Рекомендовано  
Учебно-методическим объединением  
по медицинскому и фармацевтическому  
образованию вузов России  
в качестве учебника  
для студентов медицинских вузов



Москва  
издательская группа  
«ГЭОТАР-Медиа»  
2015

УДК 575(075.8)  
ББК 28.04я73  
М42

*Авторы:*

Л.В. Акуленко, Е.А. Богомазов, О.М. Захарова, Л.Д. Ильяшенко,  
А.Н. Петрин, В.Г. Тактаров

**М42** **Медицинская и клиническая генетика для стоматологов** : учебное пособие / под ред. О. О. Янушевича. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 400 с. : ил.

ISBN 978-5-9704-3175-7

«Медицинская и клиническая генетика для стоматологов» — первое отечественное учебное пособие для студентов стоматологических факультетов медицинских вузов, состоит из двух частей — общей и специальной. В первой части освещены основы медицинской и клинической генетики, во второй — подробно изложены клинико-генетические сведения о наследственных и врожденных стоматологических заболеваниях, современных методах их диагностики, лечения и профилактики.

Учебное пособие предназначено как для студентов стоматологических факультетов, так и для практикующих врачей-стоматологов. Оно также может быть полезно врачам-генетикам, педиатрам, невропатологам, эндокринологам, неонатологам, дерматологам, окулистам и врачам других специальностей, сталкивающимся в своей практике с наследственными синдромами, одним из проявлений которых являются стоматологические заболевания.

УДК 575(075.8)  
ББК 28.04я73

*Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».*

© Коллектив авторов, 2007  
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2015  
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»,  
оформление, 2015

ISBN 978-5-9704-3175-7

## ОГЛАВЛЕНИЕ

|   |           |
|---|-----------|
| Предисловие .....   | 10        |
| <b>ЧАСТЬ I. Общие вопросы медицинской генетики .....</b>  | <b>13</b> |
| <b>Глава 1. Наследственность и патология .....</b>  | <b>13</b> |
| 1.1. Медицинская генетика в структуре медико-биологических наук о человеке .....                    | 13        |
| 1.2. Наследственность и здоровье .....  | 17        |
| 1.3. Мутации как этиологический фактор наследственных болезней .....                                | 20        |
| 1.4. Классификация наследственных болезней .....  | 21        |
| 1.5. Наследственность и патогенез .....   | 25        |
| 1.6. Наследственность и клиническая картина .....   | 27        |
| 1.7. Наследственность и исходы заболеваний .....  | 29        |
| <b>Глава 2. Семиотика наследственной патологии и принципы клинической диагностики .....</b>         | <b>32</b> |
| 2.1. Общая и частная семиотика наследственной патологии .....                                       | 32        |
| 2.2. Морфогенетические варианты развития и их значение в диагностике наследственной патологии ..... | 33        |
| 2.3. Антропометрия .....  | 33        |
| 2.4. Врожденные пороки развития .....   | 34        |
| 2.5. Семейный подход в диагностике наследственной патологии .....                                   | 45        |
| 2.6. Клинико-генеалогический метод диагностики наследственных болезней .....                        | 46        |
| 2.7. Клинические особенности проявления наследственных болезней .....                               | 60        |
| 2.8. Графическое изображение родословной .....  | 64        |
| 2.9. Анализ родословной .....   | 66        |
| 2.10. Генеалогический анализ при моногенных заболеваниях .....                                      | 67        |
| 2.10.1. Аутосомно-доминантный тип наследования .....  | 67        |
| 2.10.2. Аутосомно-рецессивный тип наследования .....  | 69        |
| 2.10.3. X-сцепленный тип наследования .....   | 70        |
| 2.10.4. Y-сцепленный тип наследования .....   | 72        |
| 2.11. Митохондриальная наследственность .....   | 72        |
| 2.12. Генеалогический анализ при мультифакториальных заболеваниях .....                             | 72        |

|  |            |
|--|------------|
| 2.13. Группы риска в зависимости от вида возможной наследственной патологии .....                  | 73         |
| 2.13.1. Группа риска при хромосомной патологии .....   | 73         |
| 2.13.2. Группа риска при моногенных болезнях .....   | 74         |
| 2.13.3. Группа риска при мультифакториальных болезнях .....  | 75         |
| <b>Глава 3. Хромосомные болезни .....</b>  | <b>76</b>  |
| 3.1. Общие вопросы .....   | 76         |
| 3.2. Этиология и классификация хромосомных болезней .....  | 83         |
| 3.3. Патогенез и клинические особенности хромосомных болезней .....                                | 88         |
| 3.4. Частота и распространенность хромосомных болезней .....                                       | 91         |
| 3.5. Лечение хромосомных болезней .....  | 97         |
| 3.6. Клиническая характеристика хромосомных болезней .....   | 98         |
| 3.6.1. Аутосомные синдромы .....   | 98         |
| 3.6.2. Синдромы частичных анеуплоидий .....  | 105        |
| 3.6.3. Синдром «кошачьего крика» .....   | 106        |
| 3.6.4. Аномалии половых хромосом .....   | 107        |
| 3.6.5. Микроцитогенетические синдромы .....  | 113        |
| <b>Глава 4. Моногенные болезни .....</b>   | <b>118</b> |
| 4.1. Клинические аспекты изучения генома человека .....  | 118        |
| 4.2. Генетический импринтинг .....   | 119        |
| 4.3. Классификация менделирующей патологии .....   | 121        |
| 4.4. Наследственные болезни обмена .....   | 122        |
| 4.5. Синдромы множественных врожденных пороков развития .....                                      | 123        |
| 4.6. Общая характеристика моногенной патологии .....   | 124        |
| 4.7. Клиническая характеристика часто встречающихся моногенных форм наследственной патологии ..... | 125        |
| 4.7.1. Фенилкетонурия .....  | 125        |
| 4.7.2. Врожденный гипотиреоз .....   | 128        |
| 4.7.3. Анреногенитальный синдром .....   | 130        |
| 4.7.4. Галактоземия .....  | 133        |
| 4.7.5. Муковисцидоз .....  | 135        |
| 4.7.6. Нейрофиброматоз .....   | 139        |
| 4.7.7. Миотоническая дистрофия .....   | 141        |
| 4.7.8. Прогрессирующая мышечная дистрофия .....  | 143        |

|  |            |
|--|------------|
| 4.7.9. Синдром ломкой (фрагильной) X-хромосомы (синдром умственной отсталости с ломкой X-хромосомой, синдром Мартина–Белл, синдром fra-X, FRAXA, FRAXE)..... | 145        |
| 4.8. Биохимические методы диагностики моногенной патологии.....  | 150        |
| 4.9. Молекулярно-генетические методы диагностики моногенной патологии.....   | 152        |
| <b>Глава 5. Мультифакториальные болезни.....</b>   | <b>156</b> |
| 5.1. Наиболее распространенные нозологические формы.....   | 156        |
| 5.2. Общие и частные механизмы реализации наследственной предрасположенности.....  | 157        |
| 5.3. Факторы и принципы выявления лиц с повышенным риском развития болезней с наследственным предрасположением.....  | 161        |
| 5.4. Экогенетические болезни.....  | 163        |
| <b>Глава 6. Профилактика наследственной патологии.....</b>   | <b>171</b> |
| 6.1. Медико-генетическое консультирование.....   | 171        |
| 6.1.1. Методы обследования пациента и его родственников.....   | 172        |
| 6.1.2. Получение оценок генетического риска.....   | 175        |
| 6.2. Методы пренатальной диагностики наследственных болезней.....  | 176        |
| 6.2.1. Неинвазивные методы пренатальной диагностики.....   | 177        |
| 6.2.2. Инвазивные методы пренатальной диагностики.....   | 181        |
| 6.3. Методы выявления хромосомных нарушений и моногенных заболеваний.....  | 189        |
| <b>ЧАСТЬ 2. Клиническая генетика стоматологических заболеваний.....</b>  | <b>197</b> |
| <b>Глава 1. Врожденные и наследственные заболевания зубов.....</b>   | <b>197</b> |
| <b>Раздел 1. Общая характеристика строения зубов.....</b>  | <b>197</b> |
| 1.1. Генетический контроль нормального развития и формирования тканей зубов.....   | 199        |

|   |            |
|---|------------|
| 1.2. Генетические факторы формирования аномалий зубов ...   | 206        |
| 1.3. Классификация аномалий развития зубов и зубочелюстной области .....  | 209        |
| 1.3.1. Международная классификация МКБ-10 .....   | 210        |
| 1.3.2. Классификация аномалий зубов и челюстей кафедры ортодонтии и детского протезирования МГМСУ (1990) .....  | 214        |
| 1.3.3. Аномальные признаки патологии полости рта, зубов, зубочелюстной системы, используемые для диагностики наследственных заболеваний и синдромов ..... | 216        |
| <b>Раздел 2. Аномалии размеров и формы зубов .....</b>  | <b>217</b> |
| 2.1. Макродентия .....  | 219        |
| 2.2. Микродентия .....  | 220        |
| 2.3. Зубы слившиеся .....   | 220        |
| 2.4. Удвоение .....   | 221        |
| 2.5. Инвагинация зубов («зуб в зубе») .....   | 221        |
| 2.6. Аномальные бугорки и эмалевые жемчужины (адамантома) .....   | 222        |
| 2.7. Тауродентизм (бычий зуб) .....   | 222        |
| 2.8. Другие аномалии размеров и формы зубов .....   | 223        |
| <b>Раздел 3. Наследственные заболевания и синдромы с аномалиями размеров и формы зубов .....</b>  | <b>225</b> |
| 3.1. Наследственные заболевания и синдромы с макродентией .....   | 225        |
| 3.2. Наследственные заболевания и синдромы с микродентией .....   | 231        |
| 3.2.1. Х-сцепленные наследственные синдромы с микродентией .....  | 231        |
| 3.2.2. Аутомно-доминантные заболевания и синдромы с микродентией .....  | 233        |
| 3.2.3. Аутомно-рецессивные заболевания и синдромы с микродентией .....  | 236        |
| 3.3. Наследственные заболевания и синдромы с тауродентией .....   | 239        |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Раздел 4. Аномалии количества зубов</b> .....   | 242 |
| 4.1. Агенезия зубов .....  | 242 |
| 4.1.1. Генетические факторы агенезии зубов .....   | 243 |
| 4.1.2. Наследственные болезни и синдромы с анодентией, олиго- и гиподентией .....                      | 243 |
| 4.1.3. Аутосомно-рецессивные болезни и синдромы с недостаточным количеством зубов .....                | 244 |
| 4.1.4. Аутосомно-доминантные болезни и синдромы с недостаточным количеством зубов .....                | 248 |
| 4.1.5. X-сцепленные болезни и синдромы с недостаточным количеством зубов .....                         | 251 |
| 4.2. Избыточное количество (гипердентия, сверхкомплектные зубы) .....                                  | 254 |
| 4.2.1. Наследственные заболевания и синдромы с избыточным количеством зубов .....                      | 255 |
| 4.2.2. Аутосомно-доминантные заболевания и синдромы с сверхкомплектными зубами .....                   | 255 |
| 4.2.3. Аутосомно-рецессивные заболевания и синдромы с сверхкомплектными зубами .....                   | 256 |
| 4.2.4. X-сцепленные заболевания и синдромы с сверхкомплектными зубами .....                            | 258 |
| <b>Раздел 5. Наследственные нарушения формирования структуры зубов</b> .....                           | 258 |
| 5.1. Наследственные болезни и синдромы, сопровождающиеся нарушением формирования дентина .....         | 259 |
| 5.2. Генетические факторы аномалий формирования эмали и классификация .....                            | 265 |
| 5.3. Аутосомно-доминантные заболевания и синдромы с нарушением формирования эмали .....                | 268 |
| 5.4. Аутосомно-рецессивные наследственные заболевания и синдромы с нарушением формирования эмали ..... | 275 |
| 5.5. Сцепленные с X-хромосомой заболевания и синдромы с нарушением формирования эмали .....            | 282 |
| 5.6. Наследственные заболевания и синдромы, сопровождающиеся аномалиями цвета зубов .....              | 286 |
| <b>Раздел 6. Аномалии прорезывания зубов</b> .....   | 289 |
| 6.1. Натальные, неонатальные зубы .....  | 293 |

|   |            |
|---|------------|
| 6.1.1. Наследственные заболевания и синдромы с натальными/неонатальными зубами. ....                      | 293        |
| <b>Раздел 7. Задержка прорезывания зубов.....</b>   | <b>296</b> |
| <b>Раздел 8. Наследственные аномалии нарушения прикуса.....</b>   | <b>307</b> |
| 8.1. Аутосомно-доминантные синдромы с нарушением прикуса.....   | 308        |
| 8.2. Аутосомно-рецессивные синдромы с нарушением прикуса.....   | 316        |
| 8.3. Наследственные синдромы с нарушением прикуса, Х-сцепленные.....                                      | 320        |
| 8.4. Проблемы медико-генетического консультирования и лечения наследственных болезней в стоматологии..... | 321        |
| <b>Глава 2. Врожденные пороки развития челюстно-лицевой области.....</b>                                  | <b>324</b> |
| 2.1. Расщелины губы и нёба (типичные расщелины лица).....   | 324        |
| 2.1.1. Распространенность, этиология и патогенез.....   | 324        |
| 2.1.2. Классификация и характеристика типичных расщелин лица.....   | 326        |
| 2.1.3. Наиболее распространенные моногенные синдромы с расщелиной губы и нёба.....                        | 330        |
| 2.2. Нетипичные расщелины черепно-лицевой области.....  | 331        |
| 2.2.1. Распространенность, этиология и патогенез.....   | 331        |
| 2.2.2. Клинико-анатомические характеристики нетипичных расщелин черепно-лицевой области.....              | 335        |
| 2.3. Принципы лечения и реабилитации больных с врожденными орофациальными расщелинами.....                | 344        |
| 2.4. Проблемы реабилитации больных с врожденными орофациальными расщелинами.....                          | 345        |
| 2.5. Принципы профилактики орофациальных расщелин.....  | 351        |
| 2.5.1. Принципы медико-генетического консультирования в отношении орофациальных расщелин.....             | 352        |
| 2.5.2. Пренатальная диагностика орофациальных расщелин.....   | 355        |

|   |     |
|---|-----|
| <b>Глава 3. Стоматологические заболевания мультифакториальной природы</b> ..... | 357 |
| 3.1. Генетические аспекты кариеса .....   | 357 |
| 3.2. Генетические аспекты болезней пародонта .....                              | 366 |
| 3.2.1. Воспалительные заболевания десен .....                                   | 366 |
| 3.2.2. Невоспалительные заболевания десен наследственного генеза .....          | 369 |
| 3.2.3. Остеопороз и заболевания пародонта .....                                 | 371 |
| <b>Список литературы</b> .....  | 381 |
| <b>Предметный указатель</b> .....   | 387 |

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Успехи, достигнутые в области молекулярной и клинической генетики в конце XX в., вывели медицину на принципиально новый качественный уровень в понимании этиологии, патогенеза, лечения и профилактики большинства заболеваний человека. В начале XXI в. была завершена международная программа «Геном человека», выполнение которой позволило полностью расшифровать первичную структуру ДНК, идентифицировать все гены человека и начать решение глобальных проблем человечества, связанных с охраной его генофонда.

Ни одна клиническая специальность сегодня уже немыслима без знаний и определенных навыков по клинической и молекулярной генетике. Однако следует признать, что знания у большинства врачей в этой области по-прежнему остаются весьма скромными. По-видимому, это обстоятельство связано с недостаточным освещением основ медицинской и клинической генетики при подготовке специалистов в медицинских вузах. Особенно это касается врачей-стоматологов. К сожалению, в нашей стране имеется крайне мало литературы, посвященной наследственным стоматологическим заболеваниям, а имеющиеся литературные источники адресованы главным образом к врачам-генетикам, а не врачам-стоматологам.

Именно это обстоятельство побудило авторов, преподающих почти 25 лет медицинскую генетику на стоматологическом факультете Московского государственного медико-стоматологического университета, написать специальный учебник для студентов-стоматологов. К тому же уникальный опыт преподавания клинической генетики для курсантов-стоматологов, проходящих курс повышения квалификации на факультете последипломного образования Московского государственного медико-стоматологического университета, позволил учесть интересы и требования практических врачей.

Учебник по своей структуре построен по принципу освещения сначала общих вопросов медицинской генетики, а затем — специальных вопросов клинической генетики стоматологических заболеваний, что делает его самодостаточным для полного освоения предмета.

Общая часть состоит из шести глав, посвященных описанию теоретических основ, принципов и методов медицинской генетики, классификации и семиотики наследственных болезней, характеристик хромосомных, моногенных и мультифакториальных заболева-

ции, а также современных методов их диагностики и профилактики. Углубление этих знаний позволяет перейти к пониманию более сложных аспектов клинической генетики.

Специальная часть учебника состоит из трех глав. В первой главе достаточно полно изложены современные представления о генетических механизмах формирования аномалий развития зубо-челюстной системы и фенотипические характеристики наследственных синдромов, ассоциированных с аномалиями развития зубов и другими формами стоматологической патологии. Вторая глава посвящена врожденным порокам развития черепно-лицевой области. В третьей главе представлены современные данные генетических исследований таких широко распространенных стоматологических заболеваний мультифакториальной природы, как кариес и пародонтит.

При составлении данного учебника нашей главной целью являлось расширение кругозора врачей-стоматологов как в общемедицинских вопросах, так и в вопросах их специальности, касающихся правильного установления клинического диагноза и выбора лечебно-реабилитационной тактики. Внимательный сбор семейного и личного анамнеза больного, правильная оценка таких визуальных признаков, как специфические черты лица, изменение строения черепа, кожи, волос, зубов, в значительной мере может способствовать установлению истинного диагноза наследственного синдрома с полисистемными поражениями. И первым на этом пути может оказаться врач-стоматолог.

Мы надеемся, что учебник «Медицинская и клиническая генетика для стоматологов» окажется полезным источником информации, способствующим формированию общего клинического мышления и высокой квалификации врача-стоматолога.

Несомненно, первый учебник «Медицинская и клиническая генетика для стоматологов» не может быть свободным от недостатков, поэтому, авторы с благодарностью примут все замечания и пожелания.

Авторский коллектив выражает глубокую благодарность кафедре детской хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета (зав. кафедрой д.м.н., профессор О.З. Топольницкий), любезно предоставившей для данного учебника иллюстрации редких орфанных расщелин из своего клинического архива.

Особая благодарность проректору по научной работе, заведующему кафедрой госпитальной ортопедической стоматологии МГМСУ, д.м.н., профессору Лебеденко И.Ю. и заведующему кафедрой ортодонтии и детского протезирования МГМСУ, члену-корреспонденту РАМН, профессору Персину Л.С. за советы, консультации и помощь в изучении специальной литературы.

Также выражаем глубокую благодарность сотрудникам Медико-генетического научного центра РАМН (директор академик РАМН, профессор Гинтер Е.К.): д.м.н. Зинченко Р.А., к.м.н. Галкиной В.А., к.б.н. Антоненко В.Г.; сотрудникам Московской городской медико-генетической консультации: к.м.н. Гузееву Г.Г. и к.м.н. Солонищенко В.Г.; зав. медико-генетическим отделением Московской детской психоневрологической больницы № 6, к.м.н. Денисенковой Е.В. за предоставленный иллюстративный материал; доценту кафедры медицинской генетики РМАПО (зав. кафедрой — д.м.н., профессор Козлова С.И.), к.м.н. Прыткову А.Н. за неоценимую помощь в работе над учебником.

# Часть 1

## ОБЩИЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

### Глава 1

#### Наследственность и патология

*Богомазов Евгений Александрович*

#### 1.1. МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА В СТРУКТУРЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК О ЧЕЛОВЕКЕ

Основу современной медицины составляют фундаментальные науки: анатомия, физиология, биохимия, биология, морфология, иммунология. Среди биологических дисциплин генетика занимает особое положение. Она изучает универсальные для всех живых существ законы наследственности и изменчивости, раскрывая сущность того, каким образом любая живая форма воспроизводит себя в следующих поколениях.

Термин «генетика» в 1906 г. предложил английский ученый У. Бэтсон.

Генетика не только изучает закономерности наследственности и изменчивости у человека на всех уровнях его организации и существования (молекулярном, клеточном, организменном, популяционном), но и стремится найти способы управления ими. Современная генетика, руководствуясь общими принципами организации всего живого, тесно взаимодействует с фундаментальными науками: физикой, химией, математикой, биологией, экологией и другими науками. Благодаря тесной связи современной генетики и фундаментальных наук в середине прошлого столетия появились самостоятельные специализированные разделы генетики: генетика человека, популяционная генетика, цитогенетика, иммуногене-

тика, онкогенетика, фармакогенетика. И относительно недавно в обиход нашей жизни стали входить такие понятия и термины, как геном, молекулярная цитогенетика, экологическая генетика, молекулярная медицина.

Благодаря последним достижениям в области молекулярной генетики современная генетика получила возможность работать с изолированными генами (удалось не только выделить ген, но и синтезировать его в чистом виде). были найдены доказательства включения в геном чужеродной информации и функционирование ее в клетках животных и человека. Несомненно, генетика человека, наряду с молекулярной генетикой и молекулярной медициной, относится к самым прогрессирующим разделам генетики в целом.

Днем рождения генетики как науки принято считать 1900 г., когда три ботаника — голландец Г. де Фриз, немец К. Корренс и австриец К. Чермак — независимо друг от друга переоткрыли важнейшие закономерности наследования признаков в потомстве, установленные за 35 лет до них чешским естествоиспытателем Г. Менделем.

Историю генетики, в том числе и медицинскую, условно можно поделить на три основных этапа:

- I-й этап — эпоха классической генетики (с 1900 по 1930 гг.): в этот период:
  - была создана теория гена и хромосомная теория наследственности;
  - разработано учение о взаимодействии генов, о фенотипе и генотипе.
- II-й этап — эпоха неоклассицизма в генетике (с 1930 по 1953 гг.): в этот период:
  - была открыта возможность искусственного получения изменений в генах и в хромосомах (экспериментальный мутагенез);
  - обнаружено, что ген — это сложная система, дробимая на части;
  - обоснованы принципы генетики популяций и эволюционной генетики;
  - создана биохимическая генетика и доказано, что молекулы ДНК являются основой для записи генетической информации.
- III-й этап — эпоха синтетической генетики (с 1953 г. по настоящее время); в этот период:

- раскрыта структура ДНК и показана ее генетическая значимость;
- установлено точное число хромосом у человека;
- возникла новая дисциплина — клиническая цитогенетика;
- получили дальнейшее развитие теории гена и теории мутаций;
- были получены новые данные в области биохимической и эволюционной генетики, иммуногенетики, онкогенетики, экологической генетики, генетики человека и других разделах общей и частной генетики;
- создана технология рекомбинантных ДНК (генная инженерия);
- вместе с геномом человека расшифрован (секвенирован) геном ряда бактерий, дрожжей, дрозофилы, нематоды, некоторых растений, мыши; возможно, скоро будет расшифрован и геном других организмов (крысы, кролика, свиньи, шимпанзе).

В этот период биологические свойства человека становятся центральным объектом генетических исследований. Их объединение с молекулярной генетикой и молекулярной медициной обеспечило синтетический подход к проблеме наследственности.

Медицинская генетика является составной частью генетики человека. Она изучает закономерности наследственности и изменчивости в развитии патологии человека, а именно: причины возникновения наследственных болезней, характер их наследования в семьях, геопространствие в популяциях, специфические процессы на клеточном и молекулярном уровнях. Особый раздел медицинской генетики составляет клиническая генетика, исследующая вопросы патогенеза, профилактики, диагностики, профилактики и лечения наследственных болезней.

Задачами медицинской генетики являются:

- изучение роли генетических и внешних факторов в развитии наследственной патологии, а также характера наследования и проявления патологических генов;
- разработка принципов классификации, диагностики и профилактики наследственных заболеваний;
- изучение характера наследственной патологии на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровне;

- выявление распространения наследственных болезней и врожденных пороков развития;
- совершенствование методов генной инженерии с целью генотерапии и получения новых лекарственных веществ;
- широкое и повсеместное внедрение медико-генетического консультирования;
- развитие методов пренатальной диагностики;
- выявление мутагенных факторов внешней среды и разработка методов их нейтрализации.

Человек как объект генетических исследований чрезвычайно сложен. Это связано в первую очередь с особенностями его генетической организации и довольно сложным характером экспрессии многих признаков (Щипков В.П., Кривошейна Г.Н., 2003). Кроме того, у человека по сравнению с другими представителями животного и растительного мира достаточно большой геном, который состоит из 25–35 тыс. генов, имеющих 3,3 млрд пар нуклеотидов (общая длина молекул ДНК в каждой клетке человека составляет около 2 м). По последним данным, из общего количества генов человека в настоящее время более 20 тыс идентифицировано и примерно половина из них картирована на индивидуальных хромосомах.

Трудности, которые возникают при изучении человека как генетического объекта, состоят в том, что:

- в его кариотипе довольно много хромосом и групп сцепления;
- он поздно созревает, имеет мало потомства и у него редко происходит смена поколений;
- над ним невозможно экспериментировать;
- для него и его семьи невозможно создать одинаковые условия жизни.

Значение генетики для медицины огромно. Благодаря внедрению в практическое здравоохранение новейших методов молекулярной генетики и молекулярной цитогенетики удается не только картировать гены человека, но и идентифицировать в них некоторые конкретные мутации, вызывающие развитие наследственных заболеваний.

Практическая медицина постоянно внедряет в свою ежедневную работу достижения общей генетики. Прикладным разделом медицинской генетики является клиническая генетика, которая с успехом осваивает методы медицинской генетики – клинико-генеалогический, близнецовый, биохимический, цитогенетический,

биохимический, молекулярно-цитогенетический, метод ДНК-диагностики занимает значительное место в медицинской генетике в настоящее время уделяется онтогенетическому методу, который позволяет рассмотреть развитие нормальных и патологических признаков в процессе индивидуального развития организма. С помощью только биохимического и цитогенетического методов, не говоря уже о других методах, в настоящее время удалось установить этиологию многих болезней обмена веществ и практически всю группу хромосомных заболеваний.

## 1.2. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ЗДОРОВЬЕ

Известно, что наследственные заболевания являются результатом тесного взаимодействия наследственных и средовых факторов. Если для одних наследственных болезней в развитии патологического процесса ведущая роль принадлежит генетическим факторам и/или только генетическим факторам (болезни обмена веществ, хромосомные болезни), то для развития других заболеваний необходимо тесное взаимодействие как генетических, так и внешнесредовых факторов (диабет, подагра, ишемическая болезнь сердца, хронический алкоголизм, бронхиальная астма, язвенная болезнь и др.).

В наследственной патологии человека относится обширный круг заболеваний различных нозологических классов: сердечно-сосудистые заболевания, болезни обмена веществ, эндокринной системы, мочеполовой системы, нервные и психические заболевания и т.д. Раньше врачи считали, что наследственные болезни встречаются редко. Действительно, различные ферментопатии, ихтиоз, катаракта и врожденная глаукома бывают только в отдельных семьях и составляют малую долю от общей заболеваемости населения. Однако существует ряд широко распространенных наследственных болезней и предрасположений. Частота, например, сахарного диабета и шизофрении в популяциях разных стран близка к 1%. По данным Международной федерации по диабету, в мире насчитывается десятки миллионов больных диабетом. К числу наследственных относятся также широко распространенные пороки зрения, как близорукость, дальнозоркость, цветовая слепота (она встречается у 6,7% женщин и 8% мужчин). К болезням с наследственным происхождением принадлежат атеросклероз, гипертоническая болезнь,

ишемическая болезнь сердца, шизофрения, хронический алкоголизм, а также многие врожденные пороки развития.

У человека, по данным OMIM (электронная версия каталога наследственных признаков человека В. Маккьюсика), в настоящее время описано более 13 тыс. наследственных признаков и примерно 50% из них составляют наследственные заболевания и врожденные пороки развития, из которых более 2 тыс. это тяжелые инвалидизирующие расстройства. Из этого огромного количества наследственных заболеваний сегодня около 1 тыс. уже могут быть выявлены еще до рождения ребенка. По обобщенной сводке ВОЗ, благодаря применению новых методов диагностики ежегодно регистрируется в среднем три новых наследственных заболевания, которые встречаются в практике врача любой специальности. В 70-х годах XX в. объем генетического груза (хромосомные, моногенные, мультифакториальные болезни) на весь период жизни человека составлял 10,5%. В 2000 г. этот груз увеличился до 75% (данные Научного Комитета по действию атомной радиации при ООН). Исходя из этого, можно предположить, что в начале XXI в. у каждого человека, доживающего в среднем до 70 лет, должен проявиться какой-нибудь наследственный дефект.

По данным медиков, в нашей стране только 10% здоровых людей. По сводным данным многих отечественных и зарубежных исследователей, в педиатрических клиниках около 50% больничных коек занято больными с наследственными заболеваниями или болезнями с наследственным предрасположением (Гинтер Е.К., 2003).

Обобщая данные научной литературы за 30 лет, к неутешительному заключению пришел Ю.П. Алтухов. По его заключению, около 50% первичного генофонда не воспроизводится в следующем поколении (спонтанные аборт — 15%; мертворожденные — 3%; неонатальная смертность — 2%; смертность до наступления репродуктивного периода — 3%; 20% лиц не вступают в брак; 10% браков бесплодны).

По заказу общественной организации March of Dimes, занимающейся помощью детям с врожденными недугами, в 193 странах мира было проведено исследование по распространенности врожденных пороков развития. Учитывались пороки наследственной или частично наследственной природы. В результате проведенной работы было сделано заключение, что в мире каждый 16-й новорожденный имеет серьезные генетические отклонения, которые возникают за счет плохой экологии, воздействия вредных химических веществ, некоторых

видов инфекций, попадающих в организм будущей матери, а также кровнородственных браков, а также поздних родов. Врожденные дефекты обычно проявляются до 20 лет у каждого 10-го молодого человека. Ежегодно во всем мире рождается около 8 млн детей с серьезными генетическими или врожденными пороками, большинство из которых появляются в странах со средними и низкими уровнями дохода. В развивающемся мире генетические и врожденные расстройства являются второй по значимости причиной смертности в младенческом и детском возрасте и составляют при рождении от 25 до 60 случаев на 1000 человек (доклад Секретариата ВОЗ, 2005 г.). Как правило, наследственная патология охватывает все жизненные этапы человека: от рождения до глубокой старости.

Основой эволюционного развития на Земле всех живых организмов является наследственность и изменчивость — два противоположных свойства, которые тесно связаны между собой.

Под наследственностью понимается способность живых организмов обеспечивать материальную и функциональную преемственность, а также определенную схему индивидуального развития (онтогенез) в специфических условиях среды.

Под изменчивостью понимается способность всех живых организмов приобретать в процессе индивидуального развития новые морфологические и функциональные признаки, отличающие их от своих родителей.

Процессы, которые определяют изменчивость, весьма неоднородны. Одни из них оказывают модифицирующее влияние и могут проявляться только в виде ненаследственных разнообразных признаков. Другие же могут приводить к серьезным изменениям генотипа и, следовательно, передаваться по наследству. Исходя из этого выделяют фенотипическую (ненаследственную) и генотипическую (наследственную) изменчивость.

В свою очередь, генотипическая изменчивость подразделяется на комбинативную (рекомбинационную) изменчивость и мутационную изменчивость. Комбинативная изменчивость возникает в результате трех механизмов:

- 1) перекомбинации родительских генов (механизм кроссинговера), при этом сами гены в результате такого перемешивания не изменяются, но возникают их новые сочетания, которые приводят к появлению новых организмов с другим генотипом и фенотипом;

- 2) случайных встреч гамет при оплодотворении;

3) независимого расхождения гомологичных хромосом; при нарушении такого расхождения в дочерние клетки в ходе митоза могут попасть одна, две и более материнских или отцовских хромосом, которые приведут к хромосомным нарушениям или явлению однородительской дисомии. Однородительская дисомия — явление, при котором одна пара хромосом представлена хромосомами от одного из родителей.

### **1.3. МУТАЦИИ КАК ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Другим видом генотипической изменчивости является мутационная изменчивость (мутации), которая является основным источником возникновения большинства наследственных болезней, генетических предрасположенностей и врожденных пороков развития у человека. Из всех установленных мутаций у человека 87% приходится на наследственные заболевания. Более 13% мутаций затрагивают морфологические, физиологические, биохимические, иммунологические признаки, из которых 21% нарушают развитие скелета, 19% имеют прямое отношение к аномалиям органов дыхания, пищеварительного тракта, желез внутренней секреции, 15% вызывают дефекты кожных покровов, 10% вызывают болезни нервной системы, органов зрения и слуха.

Мутации — количественные и качественные изменения в наследственных структурах (ДНК, ген, хромосома, геном), которые передаются из поколения в поколение. Термин «мутация» был предложен голландским ботаником Г. де Фризом в начале XX в. В общем виде согласно его положениям мутации возникают внезапно, наследуются, постоянны в своем проявлении, достаточно редки; могут быть вредными, полезными, нейтральными. Возникают мутации в результате действия биологических, химических и физических факторов. К биологическим факторам относятся вирусы и бактерии, мобильные генетические элементы, а также некоторые ферменты. К химическим факторам — чужеродные ДНК и РНК, аналоги азотистых оснований нуклеиновых кислот, многие алкилирующие соединения, пестициды, некоторые лекарственные препараты и биополимеры. К физическим факторам — ионизирующее излучение, радиоактивные элементы, ультрафиолетовое излучение, высокие и низкие температуры, высокочастотные токи.

## 1.4. КЛАССИФИКАЦИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Существует много различных классификаций мутаций. Различают мутации по генотипу, фенотипу, типам клеток, причинам возникновения, жизнеспособности. Скорее всего в этом случае говорят о рабочей характеристике конкретных мутаций. Если же рассматривать классификации по характеру изменений генома, то следует выделить следующие группы мутаций: генные, хромосомные (изменение структуры хромосом), геномные (изменение числа хромосом) и цитоплазматические (изменения неядерных генов). В каждом из этих разделов имеются свои разновидности и особенности. Более подробные сведения о мутациях и о мутагенезе в целом можно почерпнуть в авторитетных и основополагающих научных источниках, вышедших в свет в последние годы.

Среди них в первую очередь следует назвать монографии Ф. Фогеля и А. Мотульского (1989), В.Н. Горбуновой и В.С. Баранова (1997), В.П. Пузерева и В.А. Степанова (1997), А.Д. Дурнева и С.Б. Середина (1998), Е.К. Гинтера (2003), Н.П. Бочкова (2004), В.И. Иванова и Л.Л. Киселева (2005), В.И. Иванова (2006).

Основная часть мутаций, возникающих у человека, относится к генным мутациям, которые являются причиной большинства наследственных заболеваний и возникают на всех стадиях онтогенеза. Генные мутации в подавляющем большинстве затрагивают, как правило, один или несколько нуклеотидов (нуклеотид включает в себя азотистое основание, углевод пентозу и остаток фосфорной кислоты). На молекулярном уровне механизмы генных мутаций могут быть представлены в виде замен, вставок, выпадения и перемещения нуклеотидов в пределах отдельных генов, ведущих к качественному и количественному изменению соответствующих белковых продуктов. Если генные мутации затрагивают гены, кодирующие различные ферменты, то они чаще всего возникают в течение первого года жизни (Баранов В.С., 2005). Мутации же, возникающие в период эмбриогенеза, наиболее фатальны для будущего потомства. Главное, о чем следует знать: генные мутации приводят к изменению генотипа и фенотипа и могут передаваться из поколения в поколение. Некоторые же изменения нуклеотидной последовательности не всегда приводят к изменению структуры и функции соответствующего белка. Это так называемые молчащие, нейтральные мутации — варианты генетического полиморфизма, которые не затрагивают структуру самого гена

и не приводят к каким-либо изменениям фенотипа. В качестве примера можно привести ген, контролирующей группу крови системы АВО. Данная система имеет три аллеля: О, А и В, сочетания которых определяют 4 группы крови. Это классический пример нормальной изменчивости у человека. Генетические полиморфизмы у человека встречаются гораздо чаще, чем мутации. Частота мутаций даже наиболее распространенных заболеваний — муковисцидоза, фенилкетонурии, гемофилии, миопатии Дюшена, нейрофиброматоза — составляет не более 1%, в то время как генетические полиморфизмы, охватывающие значительную часть популяции, встречаются с частотой 1–2%. Отличие мутаций и генетических полиморфизмов носит скорее количественный, чем качественный характер. Генетические полиморфизмы, как правило, не ведут к нарушению генной активности, а мутации в большинстве своем являются источниками разнообразной наследственной патологии. В то же время не следует забывать, что генетические полиморфизмы не всегда нейтральны и безвредны. Они могут приводить к изменению генетического кода и тем самым вызывать замену одной аминокислоты на другую. А это, в свою очередь, приведет к неправильному и неполноценному функционированию ряда наследственных структур, вызывая тем самым определенную предрасположенность к различным мультифакторальным заболеваниям.

Другим классом наследственных заболеваний являются хромосомные болезни, которые вызываются геномными и хромосомными мутациями. Отличие первых от вторых состоит в том, что геномные мутации — это изменение числа отдельных хромосом (анеуплоидии) или целого хромосомного набора (полиплоидии), а хромосомные мутации — нарушение структуры самой хромосомы. Более подробная характеристика этой группы наследственных заболеваний будет приведена в главе 3, раздел «Хромосомные болезни».

Учитывая сложную природу наследственной патологии, до сих пор не удалось выработать единую унифицированную классификацию наследственных заболеваний и врожденных пороков развития, потому как многое зависит от того, что следует положить в основу классификации. Первые классификации наследственной патологии опирались в основном на клинические особенности наследственных болезней.

В основе клинической классификации болезней лежат органический и системный принципы. Выделяют болезни нервно-мышечные,

психические, опорно-двигательного аппарата, органов дыхательной системы, зубочелюстной системы, крови и т.д. Однако следует сказать об условности такого деления, поскольку при большинстве наследственных заболеваний имеется сочетание поражения нескольких органов и систем. Если же использовать общность патогенетических механизмов, то разные заболевания могут попасть в одну и ту же клиническую группу. К тому же необходимо четко различать понятия врожденной и наследственной патологии и так называемые семейные болезни. К врожденной патологии относятся не только наследственные болезни, но и любые болезни и аномалии, проявляющиеся при рождении. К врожденным аномалиям относятся, например, пороки лицевого черепа (расщелины губы и неба), скелета рук (полидактилия, синдактилия), некоторые пороки сердца и внутренних органов. Причиной этих аномалий могут быть патологические мутантные гены, и тогда их наследование прослеживается на родословных. Однако нередко сходные пороки вызывают вредные факторы, действующие на плод в критические периоды развития того или иного органа. К этим факторам относятся гипоксия плода, острые авитаминозы и вирусные заболевания (краснуха, корь, грипп) матери на ранних стадиях беременности. Такие копии наследственных пороков и болезней называются фенкопиями. Фенкопии не наследуются.

Семейные болезни могут быть наследственными и ненаследственными. Термин «семейная болезнь» может быть по праву отнесен к патологии, наблюдающейся у членов одной семьи, вызываемой неблагоприятными внешнесредовыми факторами (шум, вибрация, запыленность, недостаточное полноценное питание, условия проживания и т.д.). В этом случае скорее всего речь не идет о наследственной патологии. В то же время встречаются семьи, где наследственные предрасположенности чаще наблюдаются у нескольких членов одной и той же семьи и их близких и отдаленных родственников (сердечно-сосудистая патология, психические болезни, невынашивание беременности, аллергические и кожные заболевания, нервно-мышечная патология).

В настоящее время создать удовлетворяющую всех специалистов, медиков и генетиков, унифицированную классификацию наследственных заболеваний, о которой мечтал в свое время выдающийся отечественный генетик и невропатолог С.Н. Давиденков, по принципу «не система фенотипов, а система генов», не так легко. Для

того чтобы создать более или менее объективную классификацию наследственной патологии, следует учесть наиболее характерные особенности наследственных заболеваний. В первую очередь необходимо иметь в виду проблему генетической гетерогенности наследственных болезней, на которую впервые указал в 30-е годы прошлого столетия С.Н. Давиденков. Реальные результаты при исследовании генетической гетерогенности появились с введением в научную практику методов молекулярно-биологического и молекулярно-генетического анализа. Из генетики человека известно, что одно и то же заболевание может вызываться мутациями в разных генах (локусная гетерогенность); в то же время разные мутации в одном и том же гене иногда могут приводить к различным генетическим заболеваниям (аллельная гетерогенность). В качестве примера можно привести болезнь Кеннеди (нейродегенеративное заболевание) и синдром тестикулярной феминизации, вызываемых мутацией одного и того же гена, расположенного на X-хромосоме. Или другой пример, относящийся тоже к X-хромосоме. Самый большой ген у человека — дистрофин расположен на той же самой хромосоме, мутация которого приводит либо к злокачественной форме миопатии Дюшена, либо к доброкачественной форме Беккера.

Обобщая опыт предыдущих исследователей и суммируя многочисленные литературные данные по созданию классификации наследственных болезней в настоящее время, можно было бы использовать примерную рабочую классификацию наследственных заболеваний, предложенную В.И. Ивановым (Иванов В.И., 2006) с незначительными дополнениями, выделив в ней следующие группы:

1. Моногенные (менделирующие) болезни, вызываемые мутацией одного гена, доля которых от всех наследственных болезней составляет 2–4%.

2. Хромосомные болезни (синдромы), возникающие в результате нарушения числа или структуры хромосом, общий объем которых от всех наследственных болезней не превышает 1%.

3. Мультифакториальные (полигенные) болезни, которые возникают в результате взаимодействия системы полигенов и внешнесредовых факторов. По мнению В.И. Иванова (Иванов В.И., 2006), в эту же группу с полным основанием следует отнести болезни соматических клеток (опухоли) и заболевания, возникающие в связи с процессами старения организма. Общий вклад этой группы заболеваний в наследственную патологию самый большой и равняется 92–94%.

4. Болезни с нетрадиционным типом наследования (митохондриальные болезни, болезни импринтинга) возникают в результате мутации митохондриальной ДНК (мтДНК), наследуются по материнской линии. Болезни импринтинга — болезни, возникающие в результате наследования от обоих родителей идентичных генов, которые несут специфические особенности пола родителей. Общий объем этой группы от всех наследственных заболеваний не превышает 1%.

5. Болезни генетической несовместимости матери и плода возникают в результате иммунологической реакции организма матери на антиген плода. Объем от всех наследственных болезней также не превышает 1%.

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что большой вклад в разработку общих принципов классификации наследственных болезней человека внес Н.П. Бочков, используя в своих работах этиологический (генетический) и органо-системный принципы (Бочков Н.П., 1997; Бочков Н.П. и соавт., 2001; Бочков Н.П., 2004).

## 1.5. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ПАТОГЕНЕЗ

Генные, хромосомные и геномные мутации являются основным звеном патогенеза наследственной патологии. Патогенез наследственных заболеваний зависит в основном от трех факторов: генотипа организма, характера повреждения наследственных структур и влияния факторов внешней среды.

Болезни, в том числе и наследственные, представляют собой нарушение жизнедеятельности организма под влиянием в первую очередь чрезвычайных раздражителей внешней и внутренней среды. Условия среды, вызывающие заболевания, многообразны. К ним относятся недостаток необходимых пищевых веществ и болезнетворные микробы, психогенные и другие воздействия. Все эти условия становятся чрезвычайными и патогенными, если они нарушают гомеостаз.

Однако понятие приспособленности условно. Приспособленность организма человека к средовым воздействиям в популяциях колеблется в широких пределах. Еще Гиппократ отмечал, что у больных «тело отличается от тела, природа от природы, питание от питания». Лукреций констатировал: «То, что для одного человека пища, для другого яд». В современном понимании это один из важных вопросов патологии — проблема индивидуальности. И.В. Давыдовский (1949) отмечал: «Основное, подчас решающее, значение из внутренних при-

чин болезней имеют факторы наследственного предрасположения и индивидуальность».

В настоящее время больше всего изучен патогенетический механизм наследственных болезней обмена веществ, представленный в большинстве своем всевозможными ферментопатиями. Обычно наследственные болезни обмена веществ возникают в результате нарушения функции белков-ферментов (энзимов). Отсюда пошло их название наследственные энзимопатии. В результате мутаций нарушаются различные функции белковых продуктов. Основным звеном патогенеза моногенных болезней является мутантный ген, вызывающий изменение первичного белкового продукта, в результате чего возникают биохимические изменения в клетках, органе, организме, и, как следствие, все это приводит к появлению патологических признаков. Белковые продукты могут изменяться как качественно (аномальные гемоглобины), так и количественно (мутации функциональных генов — уменьшение или увеличение числа копий гена).

Специфика патологического проявления того или иного клинического признака тесно связана с состоянием эндокринной, иммунной и других систем организма, которые генетически детерминированы. Возникшая генная мутация обычно приводит либо к патологическому изменению белка, либо к полному его отсутствию. В результате этих изменений в организме могут накапливаться токсические продукты. При фенилкетонурии дефект фермента фенилаланин-гидроксилазы способствует избыточному накоплению в организме аминокислоты фенилаланина, приводящего к развитию умственной отсталости. При дефиците продуктов, которые образуются в результате нарушенной биохимической реакции, возникают гипотиреоз, аденогенитальный синдром. Мутации, возникающие в генах, могут нарушать транспортные функции белков. Классическим примером здесь служит муковисцидоз. При этой патологии изменение белка — трансмембранного регулятора проводимости нарушает транспорт натрия и хлора между клеткой и внеклеточным пространством, вызывая поражение кишечника и бронхов.

Патогенез хромосомных аномалий еще окончательно неясен, хотя клинические и цитогенетические особенности их достаточно изучены. Схема развития сложных патологических процессов, детерминируемых хромосомными абберациями, в полной мере не разработана. Основное патогенетическое звено ни при одной хромосомной болезни не выявлено. Как правило, при всех хромо-

сомных болезнях характерной особенностью патогенеза является раннее нарушение морфогенеза. При хромосомных аномалиях нарушается деление и созревание клеток, их миграция и дифференциация. При изучении корреляции фенотипа с кариотипом было сделано важное заключение о том, что чем больше хромосомного материала утрачено или приобретено, тем сильнее отклонения в развитии, тем раньше в онтогенезе они проявляются. Поэтому аномалии по крупным хромосомам встречаются очень редко. Кроме того, нехватка генетического материала сказывается на организме тяжелее, чем его избыток, поэтому полные моносомии (особенно у живорожденных детей) встречаются гораздо реже, чем полные трисомии. Тяжесть клинической картины зависит не только от размера хромосомы, вовлекаемый в патологический процесс, вида аномалий и конкретных хромосом, большое значение имеет и их качественный состав.

По мнению Е.К. Гинтера, сегодня мы «не знаем патогенеза ни одного, даже моногенного, наследственного заболевания, не говоря уже о хромосомных или мультифакториальных заболеваниях» (Гинтер Е. К., 2003). Нам, к сожалению, неизвестен механизм взаимодействия генов и их продуктов, неизвестны пути, идущие от первичных молекулярных изменений молекул белка или РНК к симптомам и клиническим синдромам, характерным для наследственных заболеваний.

## 1.6. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Несмотря на большое количество наследственных заболеваний и их различие в клинических проявлениях для всей наследственной патологии существуют общие черты. Это связано с тем, что в формировании основных клинических характеристик наследственных болезней принимают активное участие генетические факторы, контролирующие ключевые патогенетические механизмы.

Для большинства наследственной патологии непременным условием является первично возникшая мутация (генная или хромосомная), вызывающая соответствующие фенотипические проявления.

Многие наследственные заболевания проявляются в перинатальном и раннем детском возрасте. Примерно  $\frac{1}{4}$  всех генных болезней развивается внутриутробно, а к 3-м годам жизни человека может проявиться еще 50%; известна наследственная патология и с более

поздними сроками проявления, например болезнь Альцгеймера, хорея Гентингтона (Асанов А.Ю. и др., 2003).

Важным свойством наследственной патологии, в частности моногенных болезней, является их генетическая гетерогенность, о которой упоминалось выше, и клинический полиморфизм. Развитие сходного фенотипа (т.е. клинической картины) может быть обусловлено мутациями разных генов. Выяснение генетической гетерогенности при любой наследственной патологии проходит через последовательные этапы изучения болезни: от описания ее проявлений на клиническом уровне, изучения типа наследования до выяснения первичного биохимического дефекта и установления молекулярной основы мутаций на уровне ДНК. Самым простым методом, которым можно пользоваться для установления генетической гетерогенности для конкретного заболевания, является анализ родословных с целью установления типа наследования.

Характерным признаком многих моногенных болезней, в том числе наследственных болезней обмена веществ, является клинический полиморфизм. Под понятием «клинический полиморфизм» понимают различный возраст начала заболевания у разных лиц, темпы его течения, последовательность появления симптомов, спектр и степень их выраженности, исход лечения и др.

Причинами клинического полиморфизма является тесное взаимодействие генетических и средовых факторов. Среди генетических причин клинического полиморфизма не последнюю роль играет уникальность каждого индивида, его генотип. Нельзя сбрасывать со счетов и влияние генетических причин на проявление действия патологического гена других генов, в частности так называемых генов-модификаторов. Доказано, например, что синтез определенного белка регулируется не только геном, кодирующим его линейную структуру, но и другими генами, влияющими на все этапы его биосинтеза.

Другую группу причин клинического полиморфизма составляют факторы внешней среды: условия жизни, климат, питание, проводимая терапия и др., которые в тесном взаимодействии с генетическими факторами оказывают непосредственное влияние на развитие организма на любом этапе внутриутробной или постнатальной жизни. В большей степени клинический полиморфизм проявляется у больных с наследственным предрасположением. Некоторые из таких больных имеют стертые признаки заболевания, другие, наоборот, проявляют

ярко выраженные клинические симптомы. Примеров проявления клинического полиморфизма много: это и мукополисахаридозы, и нейрофиброматоз 1-го типа, и нервно-мышечные заболевания, и синдром Марфана и др.

Кроме наличия мутации и сроков манифестации для наследственных заболеваний характерна прогрессивность и хронический характер, вовлеченность в патологический процесс многих органов и систем, семейный характер, специфические симптомы, устойчивость к терапии.

## 1.7. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Генетический «груз», вызывающий наследственную патологию у человека, возникает в результате двух причин: накопления патологических генов, полученных от родителей, и вновь возникших мутаций. Эти два фактора являются виновниками повышенной смертности людей, уменьшения продолжительности их жизни, увеличения количества больных и инвалидов.

Свыше 90% наследственной патологии появляется в детском возрасте. Больные с такой патологией занимают около 50% коек в детских стационарах всех профилей.

Во всех развитых странах основными факторами детской смертности и ранней инвалидизации являются врожденные пороки развития и наследственные болезни. По данным ВОЗ, 5–6% детей страдают различными формами врожденных пороков развития и наследственных болезней, при этом в 65–70% случаев эти поражения имеют хроническое течение и требуют лечения, как правило, на протяжении всей жизни больного. По данным американского института стоматологии, 40% населения мира имеют врожденные аномалии развития черепно-лицевой области, из них 15% нуждаются в серьезном хирургическом лечении. Расщелины губы и/или нёба составляют 87% от всех врожденных пороков развития лица. По разным источникам, популяционная частота пороков челюстно-лицевой области встречается от 1:1000 до 1:460. В России количество больных с челюстно-лицевыми аномалиями около 35%. В настоящее время в нашей стране имеется устойчивая тенденция к росту частоты наследственной патологии. Это связано с рядом факторов: загрязнение окружающей среды, недостатками организации помощи женщинам в период бере-

менности, алкоголизацией населения (в потомстве женщин, страдающих хроническим алкоголизмом, наблюдается не менее 35% детей с врожденными аномалиями и 44% умственно отсталых).

Патологическое действие мутаций в наибольшем объеме проявляется в эмбриональном периоде. Около 60–70% оплодотворенных яйцеклеток не имплантируется, а если и имплантируется, то более 15% эмбрионов и плодов погибает во время беременности.

Приблизительно 50% всех спонтанных абортс возникает за счет генетических факторов и примерно столько же зачатий не реализуется в беременность. Имеются сведения, что более трех десятков лекарственных препаратов могут расцениваться как мутагены, бесконтрольный прием которых может приводить к преждевременной гибели зародышей. Известно, что ежегодно в Российской Федерации на 1,2–1,3 млн родов появляется около 60 тыс. детей с врожденными пороками развития и наследственными заболеваниями. Доля тяжелых форм составляет около 2%. У 75% детей социальная адаптация резко снижена, они практически неспособны к обучению в школе или к работе (Новиков П.В., 2002).

Существует огромное число экзогенных и эндогенных факторов, нарушающих нормальное течение беременности и вызывающих внутриутробную гибель плода. По обобщенным данным, более 50% спонтанно abortируемых плодов детерминированы генными (известно свыше 150 таких нозологических форм), хромосомными и геномными мутациями. Еще около 25% — результат иммунологической несовместимости, остальное приходится на воздействие внешнесредовых факторов. Внутриутробная гибель генетически неполноценных особей — своеобразный механизм естественного отбора, выработанный в процессе эволюции, при этом «отсеиваются», как правило, наиболее вредные мутационные изменения. Летальный эффект мутации, проявляющийся после имплантации яйцеклетки, приводит к прекращению развития эмбриона или плода, результатом чего является спонтанный аборт.

Наиболее изученной причиной генеза привычного невынашивания у человека являются хромосомные и геномные мутации. Хромосомные аномалии начинают оказывать свой эффект уже в зиготе, являясь мощным фактором внутриутробной гибели развивающегося организма. Известно, что 95% мутаций элиминируется внутриутробно и лишь небольшая часть эмбрионов и плодов с хромосомными aberrациями доживают до перинатального периода. Среди

спонтанных абортс и поздних выкидышей почти все случаи хромосомных аномалий являются первично возникшими. Аномалии, унаследованные из предыдущих поколений, составляют всего лишь 1,3% среди спонтанных абортс и 5,9% среди мертворожденных.

Из хромосомных аномалий в спонтанных абортс в I триместре наиболее часто встречаются аутомсомные трисомии. Среди отдельных хромосом чаще всего в трисомию вовлекается хромосома 16 (32%). Хромосомы 21 и 22 встречаются примерно в 10% случаев каждая, а 2 и 18 хромосомы — в 5% случаев каждая. Среди почти 20% моносомий, встречающихся у абортс, подавляющая часть — около 19% — составляет моносомия по хромосоме X; полиплоидия встречается с частотой 18–22%.

Причинами детской смертности, кроме хромосомных аномалий, могут быть и моногенные заболевания: гипотиреоз, муковисцидоз, фенилкетонурия и др.

Нельзя не учитывать и влияние на показатели детской смертности внешних факторов. К ним можно отнести родовую травму, интоксикацию, инфекции, гипоксию. Необходимо помнить о возникновении патологических реакций у людей с наследственными заболеваниями при приеме некоторых лекарств. У больных с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы может возникнуть гемолитический криз после приема некоторых сульфамидных препаратов и примахина.

У лиц с наследственной патологией процесс выздоровления идет гораздо медленнее, лечение проходит менее эффективно. Это связано, несомненно, с наличием мутаций, которые снижают защитные механизмы организма. Такие люди больше подвержены влиянию негативных факторов внешней среды. Выздоровление у них идет не так успешно, болезнь прогрессирует и переходит в хроническую стадию.

## Глава 2

# Семиотика наследственной патологии и принципы клинической диагностики

*Захарова Ольга Михайловна*

### 2.1. ОБЩАЯ И ЧАСТНАЯ СЕМИОТИКА НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

В энциклопедическом словаре медицинских терминов семиотика определяется как учение о признаках (симптомах) болезней и патологических состояниях. Под общей семиотикой наследственных болезней мы подразумеваем общие признаки, характерные для всех болезней, объединенных в группу наследственных. И несмотря на то что наследственных болезней к настоящему времени описано более 7 тыс. (хромосомные, моногенные, митохондриальные, соматических клеток и т.д.) и проявления их крайне разнообразны, все же необходимо знать общехарактерные черты анамнеза, клиники, течения, исходов, позволяющие отличать наследственные и ненаследственные формы патологии. В клинической практике врачу-генетику нередко приходится сталкиваться с врожденными патологическими состояниями, которые по фенотипическим проявлениям сходны с наследственными формами, но могут быть обусловлены воздействием внешнесредовых факторов. Дифференциальная диагностика в данном случае и правильное установление этиологии — залог патогенетически обоснованного лечения, адекватных мер реабилитации и семейной профилактики.

Для наследственных болезней общими признаками являются: «необычность» клинических проявлений, хронический рецидивирующий прогрессивный характер течения, устойчивость к обычным терапевтическим мероприятиям, поражение нескольких органов и систем (системный характер поражения), повышенная частота семейных случаев.

## 2.2. МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ РАЗВИТИЯ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Диагностика наследственных заболеваний представляет большие трудности, в том числе из-за низкой частоты встречаемости в популяции. Нередко наследственная патология проявляется своеобразным внешним видом пациентов. В связи с этим важно учитывать особенности фенотипа, так называемые микропризнаки, которые реально не влияют на продолжительность жизни, функциональное состояние или иммунный статус пациента, но являются диагностически значимыми. Разрез глаз, расстояние между зрачками, гипертрихоз, длинные пальцы, особенности кожного рисунка ладоней, широкое расстояние между сосками, наличие «кофейных» пятен на коже, низкопосаженные ушные раковины, «насечки» на мочках уха, низкий рост волос на затылке, диастема, высокое нёбо — вот далеко не полный перечень внешних признаков, без тщательного анализа и учета которых невозможно установление правильного диагноза.

Так, патогномичными признаками для синдрома Рубинштейна–Тейби являются широкие дистальные фаланги I пальцев кистей и стоп, для синдрома Корнелии де Ланге — сросшиеся брови, для синдрома Варденбурга — депигментированная («седая») прядь волос у лба.

## 2.3. АНТРОПОМЕТРИЯ

Антропометрия как совокупность методов и приемов измерения человеческого тела имеет важное значение в клиническом обследовании пациентов с подозрением на наследственную патологию. В клинике внутренних болезней под антропометрией понимают цифровую оценку трех внешних морфологических признаков: роста, массы тела и окружности груди.

В практике медико-генетического консультирования при необходимости добавляют измерение окружности головы, окружности живота, длины конечностей и их отдельных частей, расстояния между зрачками (или внутренними краями орбит), размера глазной щели, площади кожных пятен, длины носа, объема яичек, длины полового члена, толщины кожной складки, ширины таза и т.д. Границы антро-

пометрического метода могут быть достаточно широкими и включать любые количественные исследования, проводимые в клинике.

Так, например, оценить расстояние между внутренними краями глазниц (увеличенное — гипертелоризм, уменьшенное — гипотелоризм) можно по индексу межорбитальной окружности (ИМО), который высчитывается по формуле:

$$\text{ИМО} = \frac{\text{расстояние между орбитами на уровне внутреннего угла глазной щели (в см)}}{\text{окружность головы (в см)}} \times 100\%$$

Если ИМО >6,8, то у пациента гипертелоризм, если ИМО <3,8, — наблюдается гипотелоризм, хотя в практике медико-генетического консультирования эти признаки нередко оцениваются без столь долгих вычислений, визуально.

## 2.4. ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

Тератология (от греч. *teras, teratos* — урод, чудовище) — дословно наука об уродствах, а фактически об этиологии, патогенезе и клинике врожденных пороков развития. К **врожденным порокам развития** (ВПР) относят(ся) стойкие морфологические изменения, повлекшие за собой грубые нарушения функции органа, ткани или всего организма. В качестве синонимов используются термины «пороки развития» и «врожденные пороки».

Г.И. Лазюк (1983) считает необходимым выделять следующие, сходные с ВПР, понятия.

**Врожденные аномалии** — пороки развития, не сопровождающиеся нарушением функции органа, например деформации ушных раковин, не обезображивающие лицо и не влияющие на слух.

**Ассоциации** — устойчивые сочетания врожденных пороков, если есть основания предполагать несколько механизмов возникновения такого комплекса. Например, VATER-ассоциация (V — *vertebral*, дефекты позвоночника; A — *anal atresia*, атрезия ануса; TE — *tracheo-oesophageal*, трахео-пищеводная фистула; R — *radial and renal*, дисплазия луча и почек), этиология и патогенез которой неясны, а вклад генетических факторов представляется сомнительным.

**Деформация** – изменение структуры первоначально правильно сформированного органа. Например, культя конечности после ампутации амниогенными перетяжками.

**Аномалад** – комплекс нарушений, возникающих в результате одной ошибки морфогенеза, т.е. один первичный порок и цепь его последствий. Например, аномалад Поттер – агенезия почек, маловодие, характерные изменения лица, врожденная косолапость и гипоплазия легких.

**Дисплазия** – порок развития определенного органа или ткани (лица, соединительной ткани).

Формирование вышеуказанных нарушений происходит во внутриутробном периоде, они становятся очевидными при рождении или проведении пренатальной диагностики.

Формирование морфологических структур эмбриона – так называемый эмбриональный морфогенез – осуществляется при тесном взаимодействии генома зародыша и организма матери, особенно ее гормональной и иммунной систем, и связан с процессами размножения, роста, миграции, дифференциации и отмирания клеток. В основе этих процессов лежит последовательное декодирование морфогенетической информации зародыша, обеспечивающее дифференциальную активность генов. Нарушение любого звена морфогенеза под воздействием генетических или средовых факторов может реализоваться во врожденный порок. Специализацию клеток определяет в основном дифференциальная активность генов, а также состояние клеток-мишеней. Нарушения развития в связи с этим возможны при отсутствии или недостаточном функционировании генов.

Врожденные пороки развития многообразны, количество их велико, они отличаются по этиологии, времени возникновения, клинической картине.

ВПР могут возникать в результате возникновения нарушений на разных этапах развития организма. По времени возникновения все ВПР делятся на: **гаметопатии, бластопатии, эмбриопатии, фетопатии.**

Под **гаметопатиями** понимают повреждение половых клеток, чаще всего в результате мутаций, приводящее к наследственным ВПР.

**Бластопатии** (бластозы) – нарушения в бластоцисте, т.е. в зародыше в первые 15 дней после оплодотворения (до окончания процесса дробления). Следствием бластопатий, возможно, являются нераз-

деленные двойни («сиамские близнецы»), циклопия, сиреномелия, а также мозаичные формы хромосомных нарушений. Выраженные тератогенные воздействия в этот период развития чаще всего приводят к гибели зародыша до установления факта беременности. Если же зародыш выживает, то органоспецифические аномалии не развиваются, так как замещение поврежденных клеток обеспечивает дальнейшее нормальное развитие. Действует принцип «все или ничего». Поэтому пока женщина не знает о своей беременности, природа как бы прощает ей прием лекарств, алкоголя, рентгеновское обследование и т.п. Но как только очередной «критический» день не наступил, с нее будет строго взыскано за каждую сигарету, таблетку, порцию алкоголя, контакт с ионизирующим излучением, полями СВЧ и т.д.

**Эмбриопатии** — пороки, возникшие в результате повреждения эмбриона, т.е. от 16-го дня после оплодотворения до конца 10 нед беременности. Это период органогенеза и максимальной чувствительности к тератогенам. Большинство ВПР формируются именно в этот период, так как происходит основная закладка всех органов и тканей (диабетическая, талидомидная эмбриопатия, эмбриопатия вследствие поражения вирусом краснухи). Именно в этот период беременной женщине надо быть особенно осторожной при контакте с любыми факторами — возможными или установленными тератогенами.

**Фетопатии** — повреждения плода, возникают от 11 нед беременности до родов. Этот период характеризуется в основном ростом и увеличением размеров органов, кроме головного мозга, и половых желез. Тератогены в этот период, как правило, не приводят к выраженным порокам развития. Примером может служить диабетическая фетопатия.

По этиологии все ВПР можно отнести к одной из трех групп: 1) наследственные; 2) экзогенно обусловленные; 3) мультифакториальные.

**Наследственные ВПР** возникают в результате мутаций (генных, хромосомных, геномных), чаще всего на уровне гамет, реже в зиготе.

**Экзогенно обусловленные ВПР** возникают в результате воздействия тератогенных факторов во время беременности на эмбрион, плод.

**Мультифакториальные ВПР** являются результатом совместного действия наследственных и экзогенных факторов, причем в равной степени.

Из общего числа ВПР наследственные занимают примерно 20–30%, экзогенные — 2–5%, мультифакториальные — 30–40%, в остальных 25–50% причина не установлена.

Тератогенные факторы по аналогии с мутагенными (в зависимости от источника воздействия) подразделяют на 1) физические, 2) химические и 3) биологические. Они не вызывают стойких изменений генетического аппарата.

Периоды, когда плод наиболее подвержен повреждающему действию тератогенных факторов, называют **критическими**. Они совпадают с периодами плацентации и имплантации. Первый критический период у человека приходится на конец 1-й–начало 2-й недели беременности. Исходом повреждающего воздействия в этот период чаще всего является гибель зародыша. Ко второму периоду относятся 3–6 нед беременности. В этот период такие же факторы чаще обуславливают врожденные пороки. Критические периоды связаны с наиболее интенсивным формированием органов в это время.

Широко используется понятие о **тератогенном терминационном периоде** (ТТП), т.е. предельном сроке, в течение которого тератогенный фактор может вызвать пороки развития. Если повреждающий фактор действует после окончания формирования органа, он не может быть причиной этого порока. Каждый орган имеет свой ТТП. Так, например, ТТП расщелин губы — до конца 7-й недели, нёба — до 8-й недели, срединной расщелины нижней губы и нижней челюсти — до 5-й недели, срединной расщелины лица — до начала 6-й недели беременности.

К физическим факторам тератогенеза можно отнести ионизирующую радиацию, воздействие электромагнитных полей, полей СВЧ, повышенную температуру беременной, механические факторы (например, сдавление). Некоторые из перечисленных факторов имеют слабый тератогенный эффект (эффект, полученный в эксперименте на животных, и не описанный у человека), однако осторожность при контакте с этими факторами во время беременности считается оправданной.

К химическим факторам тератогенеза относят лекарственные препараты, средства бытовой и промышленной химии, гипоксию, неполноценное или несбалансированное питание.

Большая Российская Энциклопедия (БРЭ) лекарственных средств все лекарственные препараты по степени риска развития эмбриотоксического и тератогенного эффекта подразделяет на три группы: 1) высокая; 2) значительная; 3) умеренная степень риска.

К препаратам 1-й группы относятся:

- цитостатические средства (метотрексат, циклофосфамид, винкристин, фторурацил); нарушая обмен фолиевой кислоты, они оказывают эмбриотоксическое или тератогенное действие универсального характера (деформация лицевой части черепа, нарушение его окостенения и т.д.), обладают эмбриолетальным и фетотоксическим действием;
- противогрибковые и противоопухолевые антибиотики (даунорубицин);
- иммунодепрессанты (азатиоприн), которые влияют также и на половые клетки (т.е. действуют и до зачатия).

Действие указанных препаратов сохраняется до 3 мес у мужчин и до 6–12 мес у женщин.

При невозможности отказа от приема препаратов первой группы показано прерывание беременности.

К препаратам 2-й группы относятся:

- антибиотики (аминогликозиды, тетрациклины, рифампицин);
- противопротозойные средства — производные аминохинолина (гидроксихлорохин), препараты хинина;
- противосудорожные средства (фенитоин-гидантоин, депакин, триметин);
- противопаркинсонические средства;
- соли лития;
- глюкокортикостероиды;
- нестероидные противовоспалительные препараты;
- пероральные гипогликемические средства;
- нейролептические средства;
- этиловый спирт;
- антикоагулянты непрямого действия (варфарин);
- антитиреоидные средства (тиамазол; йодиды).

Применение препаратов второй группы в первые 3–10 нед беременности может стать причиной гибели эмбриона и/или самопроизвольного выкидыша.

К препаратам 3-й группы относятся:

- противомикробные сульфаниламидные препараты;
- метронидазол;
- транквилизаторы;
- половые гормоны (эстрогены).

Из противомикробных препаратов с осторожностью следует относиться к применению во время беременности тетрациклинов — из-за риска острой желтой дистрофии печени, а также окрашивания в желтый цвет эмали зубов, их гипоплазии и даже замедления развития костной системы у ребенка. Стрептомицин может оказывать ототоксическое действие, а также вызывать нарушения в строении скелета. Применение во время беременности антибиотиков канамицина и гентамицина чревато ототоксическим эффектом. В последнем триместре беременности противопоказано применение левомицетина из-за опасности развития серого синдрома у новорожденного (вследствие незрелости печени), а также нарушений в системе гемопоза.

Несмотря на отсутствие указаний о тератогенности, в ранние сроки беременности необходимо воздерживаться от назначения фузидина из-за его высокой эмбриолетальности. В последнем триместре беременности следует избегать применения сульфаниламидных препаратов из-за возможного риска развития желтухи новорожденных и гемолитической анемии у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Тератогенный эффект хлорида, связанный с влиянием на обмен фолиевой кислоты, проявляется в множественных нарушениях (мозга, глаз, скелета и т.д.) и позволяет считать применение этого препарата в I триместре беременности противопоказанным.

Тератогенное действие хинина связано с повреждением ЦНС и является противопоказанием для применения в период эмбриогенеза. Определенный риск развития тератогенного и эмбриолетального эффекта существует при применении наркотических анальгетиков. Экспериментально установлено эмбриолетальное, тератогенное и фетотоксическое действие барбитуратов, а у новорожденных наблюдается синдром отмены при приеме высоких доз препаратов этой группы в III триместре беременности. С другой стороны, использование фенобарбитала показано в качестве профилактики гипербилирубинемии при резус-конфликте, а также как противогипоксического средства.

Из группы транквилизаторов выраженным тератогенным эффектом обладает препарат талидомид, который в нашей стране никогда не применялся. В спектре пороков талидомидной эмбриопатии отмечаются недоразвитие конечностей, пороки развития глаз, органа слуха, внутренних органов. Высокая токсичность и возможные

тератогенные эффекты исключают применение психостимуляторов (амфетамин) у беременных.

Высокий потенциальный риск тератогенного эффекта антидепрессантов не позволяет применять их во время беременности (амитриптилин может вызвать пороки мышечной системы, препараты солей лития — врожденные пороки сердца).

Установленная тератогенная активность некоторых противосудорожных препаратов (гидантоина, депакина, триметина) является противопоказанием для применения их во время беременности. «Гидантоиновый» синдром включает пренатальную гипоплазию, умственную отсталость, лицевые дизморфии с расщелиной губы и нёба, врожденные пороки сердца, гипоплазию пальцев и ногтей. «Триметиновый» синдром характеризуется черепно-лицевыми дизморфиями, пороками сердца, задержкой психического и физического развития, изменениями скелета. В состав фетального синдрома, связанного с приемом депакина, могут входить черепно-лицевые дизморфии, задержка психического и физического развития, *spina bifida* и менингоцеле.

Наркотические анальгетики (героин, метадон) относятся к «поведенческим» тератогенам, так как вызывают у новорожденных абстинентный синдром, отсутствие сосательного рефлекса, нарушения сна, гипервозбудимость, а в дальнейшем — трудности обучения, нарушения памяти, внимания. Можно считать доказанным тератогенный эффект средств, используемых для ингаляционного наркоза. У женщин-хирургов, анестезиологов, операционных сестер в 2–4 раза повышен риск спонтанных абортс и часто встречающихся пороков.

Противопоказано использование в акушерской практике таких антиаритмических средств, как хинидина сульфат (возможны тромбоцитопения, неврит зрительного нерва, миастения у новорожденных), дизопирамид (стимулирующее влияние на сократительную функцию матки), также требует осторожности совместное применение пропранолола и верапамила (нарушение сердечной деятельности у новорожденного). Из обширной группы гипотензивных средств противопоказаны или должны применяться с осторожностью у беременных  $\beta$ -адреноблокаторы, октадин, нитропруссид натрия, гипернат, каптоприл, папаверина гидрохлорид.

Синтетические антикоагулянты (варфарин) обладают тератогенным (точечная хондродисплазия, седловидный нос, широкие и

короткие пальцы, а также пороки глаз) и фетотоксическим действием (геморрагический синдром).

Противопоказано назначение во время беременности ртутных диуретиков, а также этакриновой кислоты (нарушение слуха у новорожденных) и тиазидов (развитие у новорожденных гипонатриемии, желтухи и тромбоцитопении); нежелательно применение хлорида аммония, верошпирона и диакарба (некомпенсированные изменения КЩС новорожденного).

Использование синтетических прогестинов (оксипрогестерона капронат, этистерон и др.) во время беременности противопоказано из-за указаний на формирование псевдогермафродитизма у девочек, преждевременного полового созревания у мальчиков. Диэтилстильбэстрол также обладает тератогенным действием, вызывая новообразования во влагалище и матке у девочек, патологию яичек у мальчиков.

Гипотетический риск от приема гормональных контрацептивов крайне мал, хотя описаны некоторые тератогенные эффекты. С осторожностью следует принимать андрогенные препараты из-за риска псевдогермафродитизма у девочек, а также антиандрогенные препараты из-за возможной феминизации у мальчиков. Применение пероральных противодиабетических средств (бигуаниды, карбутамид) противопоказано во время беременности из-за тератогенного эффекта. Несколько увеличивает риск патологии у плода передозировка витаминов А, Д, В<sub>2</sub>, С. Неблагоприятно воздействует дефицит витаминов Е, Д, а также фолиевой кислоты.

Пенициллины и цефалоспорины, проходя плацентарный барьер и достигая в тканях плода терапевтической концентрации, как правило, тератогенным и токсическим действием не обладают. При высокой токсичности хлорамфеникола его эмбриотоксическое действие не доказано. Отсутствуют экспериментальные сведения об эмбриотоксическом и тератогенном действии метронидазола, но предпочтительно не применять его в I триместре беременности. Не обнаружено тератогенное действие эритромицина, цефалоспоринов, нитрофуранов, этамбутола, изониазида, ПАСК, нистатина, клотримазола. При аутоиммунных заболеваниях у беременных возможно применение таких иммунодепрессантов, как плаквенил и хингамин. Левамизол как иммуностимулирующий препарат используют во время родов при тяжелых гнойно-септических осложнениях. Из седативных средств у беременных возможно осторожное применение

ние магнeзии, брома и валерианы как препаратов без тератогенного эффекта.

Большинство клинических наблюдений свидетельствуют об отсутствии нарушений морфогенеза при приеме беременными транквилизаторов — производных бензодиазеина (диазепама, хлордиазепоксида и др.) и мепробамата. Клинические наблюдения показали отсутствие тератогенного эффекта при приеме беременными нейролептиков — производных фенотиазина (аминазин), производных бутирофенона (галоперидол), производных индола (резерпин), что не исключает возможность фетотоксического эффекта (развитие респираторного дистресс-синдрома и нарушение терморегуляции). Из группы противосудорожных препаратов наиболее предпочтительными для использования во время беременности являются карбамазепин, этосуксепид, бензонал в связи с отсутствием данных о потенциальной тератогенной опасности. Отсутствуют убедительные данные о тератогенном эффекте нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности салицилатов. Однако не рекомендуется использование этих препаратов перед родами из-за возможного развития геморрагического синдрома у новорожденного.

В качестве противорвотного средства у беременных возможно применение церукала. Препаратами без тератогенного эффекта считаются холинэргические препараты, широко используемые в акушерской практике (холиномиметики — прозерин, холинолитики — атропин, ганглиоблокаторы — пентамин, курареподобные препараты — дитилин). Из адренергических средств в акушерской практике используют  $\beta$ -адреноблокаторы, симпатолитик октадин. Клинические данные о других препаратах данной группы отсутствуют.

Тератогенные свойства антигистаминных препаратов не выявлены, однако применение у беременных циметидина противопоказано вследствие возможного развития гинекомастии у новорожденных. Местноанестезирующие средства (новокаин, лидокаин и др.) не обладают тератогенным эффектом, но их нельзя считать абсолютно безопасными для плода из-за указаний на токсическое действие при кислотических сдвигах (гипоксии).

Широко используемые в акушерской практике средства, влияющие на сократительную активность матки (простагландины, окситоцин, эргометрин и др., а также партусистен, коринфар, изоптин и др.) не обладают тератогенными свойствами. Применение сердеч-

ных гликозидов (дигоксин, изоланид, коргликон и пр.) и новокаинамида как антиаритмического средства у беременных также безопасно для будущего потомства.

Нижеперечисленные гипотензивные и сосудорасширяющие средства не вызывают побочных эффектов:  $\alpha$ -метилдопа, лабеталол, клофелин, апрессин, но-шпа, эуфиллин, курантил, интенкордин, компламин. Не обладает тератогенным действием антикоагулянт гепарин. Мочегонные препараты дихлотиазид и фуросемид не обладают тератогенным действием. При наличии показаний беременным можно подобрать нетератогенные слабительные (фенолфталеин, бисакодил, листья сенны) и антацидные средства. Гормональные препараты передней (АКТГ, СТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ) и задней долей (окситоцин, вазопрессин) гипофиза не проникают через плацентарный барьер и не оказывают тератогенного действия. При лечении гипотиреоза показано назначение тиреоидных гормонов (тироксин) еще до зачатия и на протяжении всей беременности.

Антигипотиреоидные препараты (мерказолил) должны применяться осторожно. Широко используются в акушерской практике безопасные для плода глюкокортикоиды (преднизолон) и минералокортикоиды (дезоксикортикостерон), а также небольшие дозы эстрогенов (сигетин), прогестерон. Лечение сахарного диабета во время беременности проводится с помощью препаратов инсулина, которые не обладают тератогенным действием.

К факторам химического тератогенеза относится также воздействие этилового спирта на плод, что может приводить к развитию фетального алкогольного синдрома. Потомство у женщин, на протяжении всей беременности употребляющих крепкие спиртные напитки, часто имеет пренатальную гипоплазию, лицевые дизморфии, недоразвитие мозга и, как следствие, умственную отсталость и различные нарушения со стороны ЦНС, пороки сердца и других внутренних органов. У новорожденных нередко приходится купировать абстинентный синдром.

Такая все более распространяющаяся в настоящее время вредная привычка, как табакокурение, безусловно, вызывает множество проблем со здоровьем матери и ее ребенка. Курение, в том числе пассивное, во время беременности вызывает пренатальную гипоплазию, гипоксию плода. Есть сообщения о повышенной частоте расщелин губы/неба у детей курящих женщин. Установлен цитотоксический эффект никотина на развивающиеся половые клетки женщин.

Отмечен повышенный риск бесплодия, спонтанных аборт, мертворождений и преждевременных родов у курящих женщин. Дети курящих матерей часто подвержены «синдрому внезапной смерти», чаще болеют, имеют расстройства со стороны нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем в перинатальном периоде.

Широко применяемые в промышленности, сельском хозяйстве и быту бензин, бензол, фенолы, формальдегид, ядохимикаты, свинец, пары ртути, различные краски обладают эмбриотоксическими свойствами. Их воздействие может вызвать самопроизвольный выкидыш, внутриутробную гибель плода.

Гипоксия как фактор развития пороков у новорожденных возникает из-за табакокурения, сердечно-сосудистых заболеваний (пороки сердца, анемии) беременных и может вызывать нарушение плацентации, недоразвитие плода, его гибель.

Неполноценное питание во время беременности как причина дефицита микроэлементов цинка, марганца, магния может привести к развитию пороков ЦНС.

К биологическим факторам тератогенеза следует отнести некоторые перенесенные во время беременности инфекции. Первое место по значимости среди них занимает краснуха. Перенесенная в I триместре беременности краснуха может привести к формированию фетального краснушного синдрома (синдром Грега), в состав которого входят пороки сердца, ЦНС, скелета, глаз (чаще в виде катаракты), глухота. Тяжесть поражения диктует необходимость прерывания беременности, если заражение произошло в самые ранние сроки беременности (в первые 4 нед). Характерными признаками перенесенной внутриутробно цитомегаловирусной инфекции являются микроцефалия, хориоретинит, глухота, гепатоспленомегалия, тромбоцитопеническая пурпура. Из других вирусных инфекций определенную роль в развитии некоторых пороков у новорожденных играют грипп, герпес, гепатит, хотя имеется гораздо меньше доказательств их тератогенности.

Нежелательно применение живых вирусных вакцин во время беременности, хотя сведения о развившихся в результате этого пороках немногочисленны. Токсоплазмоз — одна из наиболее распространенных латентных инфекций у человека, вызываемая простейшими. Первичное внутриутробное заражение может привести к поражению ЦНС с внутримозговыми петрификатами, хориоретиниту, гепатоспленомегалии, тромбоцитопенической пурпуре. Бледная спирохета,

вызывающая сифилис, при внутриутробном поражении провоцирует развитие аномалий лицевого черепа и других костей, а также кератита, поражения печени, кожи и слизистых. Поражение может иметь характер латентной инфекции с поздним проявлением (после двух лет).

При оценке тератогенных возможностей различных повреждающих факторов необходимо учитывать дозу (например, радиации, химического вещества, инфекционного агента), интенсивность, продолжительность и время воздействия, а также индивидуальную чувствительность, обусловленную генетическими факторами.

## **2.5. СЕМЕЙНЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ**

Нередко в практике медико-генетического консультирования врач имеет дело с наследственным заболеванием, которое является следствием новой хромосомной, геномной или генной мутации (доминантной в аутосоме или X-хромосоме, или рецессивной в X-хромосоме), а также следствием «огомозигочивания» дефектных рецессивных генов. В таком случае другие родственники здоровы. Но для того чтобы убедиться в этом, необходимо тщательное обследование семьи, особенно близких родственников. Если же в родословной большое количество пораженных родственников, это так называемые семейные случаи. Надо помнить, что патология у родственников не обязательно связана с наследственностью. Так, возможны семейные случаи профессиональных заболеваний, воздействие экзогенных эндемических факторов или инфекционного агента.

Классический вариант наследственных болезней предполагает все же наличие семейных форм. Показательная родословная при моногенном заболевании позволяет определить тип наследования и, таким образом, сузить «диагностический поиск». В случае мультифакториальной патологии оценка семейной ситуации помогает правильно рассчитать генетический риск, наметить пути профилактики. При наличии в родословной кровнородственных браков необходимо начинать «тестирование» с аутосомно-рецессивного типа наследования.

Так, при онкологических заболеваниях около 18% здоровых лиц имеют 2 и более родственников, пораженных раком. Однако не во всех таких семьях опухоли наследственные. В некоторых семьях рак может «скапливаться» и случайно. Наследственные формы рака, рас-

пространенные в популяции значительно реже, составляют 5–10% от всех случаев рака конкретных локализаций. Большое количество онкологических больных в семьях определяется рабочим термином «раковые семьи», хотя возможны большие вариации в проявлении опухолевого фенотипа даже среди членов одной семьи.

Идеально, если большинство родственников в сложных случаях диагностики обследуются лично врачом-генетиком или, по его направлению, врачами других специальностей. Если обследование родственников невозможно, необходимо запросить в лечебных учреждениях диагнозы, выписки из историй их болезней, амбулаторных карт, протоколы патанатомического вскрытия или другие важные для диагностики медицинские документы. Иногда большую помощь могут оказать семейные фотоальбомы.

При расчете риска при расщелине губы/нёба важно знать не только, сколько родственников имели этот порок, но и тяжесть поражения, и степень родства с консультируемым; также важны указания на наличие у здоровых родственников гнусавого голоса или фенотипически разнообразных микропризнаков расщелин.

Диагностика наследственных заболеваний, лечение и действенные меры профилактики часто невозможны без понимания семейной ситуации.

## **2.6. КЛИНИКО-ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Клинико-генеалогический метод является важнейшим и наиболее разработанным методом диагностики наследственных болезней, основанным на анализе характера передачи различных признаков и заболеваний в отдельной семье с указанием родственных связей между членами родословной. Из названия метода понятно, что его составляющими частями являются две большие компоненты: клиническая и генеалогическая. В узком смысле слова **генеалогия** (греч. *genealogia*; от *genea* — рождение, происхождение, поколение + *logos* — слово, изложение, наука) — наука о родословных, а в широком смысле — установление родственных связей между индивидуумами в пределах одного поколения или в ряду поколений. Суть генеалогического метода — составление генеалогического древа и проведение генеалогического анализа, т.е. составление родословной и ее анализ.

При медико-генетическом консультировании человек, от которого начинается составление родословной, называется **пробандом**. На родословной он обозначается стрелочкой. Пробандом может быть больной человек, обратившийся по поводу своего заболевания, или по поводу его заболевания (если речь идет об умершем) обратились ближайшие родственники. Пробандом может быть здоровый человек, обратившийся по поводу «возрастного» или кровнородственного брака, заболеваний в семье, воздействия повреждающих факторов во время беременности или при ее планировании. В подавляющем большинстве случаев медико-генетического консультирования пробандом является больной (или умерший) ребенок. Основное отличие деятельности врача-генетика от врачей-клиницистов других специальностей состоит в том, что генетик имеет дело с семьей, а не только с пациентом (педиатры, правда, тоже общаются с кем-то из взрослых родственников ребенка, но не обследуют его). В медицинской генетике объектом исследования является «ядерная семья», в которую чаще всего входят больной ребенок-пробанд, его родители и сибсы (т.е. братья и сестры или дети одной супружеской пары). Полусибсы имеют только одного общего родителя; сводные сибсы не являются биологическими родственниками, хотя могут проживать вместе и иметь одну фамилию. Медико-генетическая консультация это, по сути, амбулаторный прием. Медицинским документом по аналогии с амбулаторной картой является генетическая карта. Специализированных отделений для детей с наследственной патологией в педиатрических стационарах не так много, и в этих отделениях оформляется история болезни. Эти главные медицинские документы построены по единому принципу, равно как и клинический метод является универсальным для врача любой специальности и состоит из определенных последовательных этапов. Следует остановиться на особенностях применения клинического метода в практике медико-генетического консультирования.

Поскольку обследованию подвергается семья, то оформляется одна генетическая карта, в которой присутствуют необходимые сведения о всех родственниках. Наиболее подробная информация содержится о пробанде.

### **Справочная часть, или, в узком смысле, паспортные данные**

1. Несмотря на то что пробандом может быть маленький ребенок, его фамилия, имя, отчество записываются полностью. В паспортных

данных женщины отмечают ее девичью фамилию, так как возможные совпадения с фамилией супруга могут свидетельствовать об отдаленном родстве. Иногда фамилия ядерной семьи отношения к «родовым» фамилиям мужа и жены не имеет (смена неблагозвучной фамилии).

2. Пол. Особенно важно указать для тех родственников, по фамилии, имени и отчеству которых невозможно установить половую принадлежность. У лиц с нарушением психосексуальной ориентации записывается паспортный пол.

3. Как правило, в генетической карте отмечают не возраст, а дату рождения, что является более точным показателем.

4. Если пробанд — ребенок, то в карте фиксируют не только место настоящего (если было, то предыдущего) жительства, но и место рождения. Наряду с датой рождения это позволяет оценить воздействие каких-либо неблагоприятных эндемических, экологических и т.п. факторов.

Место жительства предков важно знать для выявления «эффекта родоначальника», особенно при редких рецессивных заболеваниях. В настоящее время этот эффект может наблюдаться чаще в относительно изолятах сельской местности.

В генетической карте записывается почтовый адрес семьи, телефоны (домашний, рабочий, мобильный), так как бывает необходимость в пересылке по почте заключений, результатов анализов, дополнительных запросов в различные лечебные учреждения на других родственников и т.д. Телефон — для удобства оперативной связи с семьей.

5. Сведения о национальности должны быть достаточно подробными. Не секрет, что иногда у всех ближайших родственников в официальных документах значатся разные национальности. Если у родителей пробанда разные национальности, необходимо записать национальность обоих родителей. Эта информация помогает при оценке фенотипических проявлений (пигментация, гипертрихоз, синофриз и т.п.), при оценке вероятности патологии, преимущественно поражающей лиц определенной национальности или этнической группы. К примеру, болезни Тея–Сакса, Нимана–Пика, Гоше чаще встречаются у евреев. Причем популяционная частота для болезни Тея–Сакса у евреев-ашкенази составляет 1:3000, а для других национальностей — от 1:300 000 до 1:3 000 000. Непереносимость конских бобов — фавизм, встречается в основном у азербайджанцев,

что связано с дефектом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Негры — гетерозиготы по гену серповидно-клеточной анемии не поражаются малярийным плазмодиумом. В каталоге наследственных болезней встречаются нозологические формы, в названии которых отражается национальная принадлежность. Например, семейная еврейская дизавтономия, периодическая болезнь армян.

6. Важно учитывать характер профессиональной деятельности, наличие производственных вредностей, время и интенсивность их воздействия, полученную дозу. Иногда контакт с особыми повреждающими факторами происходит во время службы в армии. Подробности должны быть зафиксированы в генетической карте.

7. Образование, специальность, квалификация, должность. Иногда по этому показателю косвенно можно судить об интеллектуальном развитии обратившихся и их психологических характеристиках. Эти знания помогают в общении с пациентами, семьей, в выборе адекватной формы изложения генетической информации, которая нередко бывает трудна для понимания людьми с низким образовательным уровнем.

8. Предварительный диагноз или повод для обращения.

9. Цель консультации. Чаще всего это уточнение диагноза, прогноз здоровья будущего потомства, расчет генетического риска для здоровых родственников и проведение среди них профилактических мероприятий, а в последнее время и назначение патогенетического лечения.

10. Дата консультации.

11. Фамилия врача-консультанта.

12. Серия, номер дата выдачи полиса обязательного медицинского страхования, название страховой компании.

13. Если есть, номер и дата выдачи инвалидного удостоверения.

## **Жалобы**

Этот раздел относится к сфере субъективности, ощущений. Жалобы бывают очень разнообразными, порой к изучаемой патологии никакого отношения они не имеют. В то же время иногда пациенты (или родители ребенка) обращают внимание врача на узкий круг жалоб, упуская из виду диагностически значимые, поэтому задачей врача является получение максимальной информации обо всех обращающихся на себя особенностях, выходящих за рамки нормы. В отдельных семьях явно патологические признаки рассматриваются как

нормальные, потому что они имеются у многих членов родословной. В данной ситуации необходимо активное выяснение подробностей симптоматики. В некоторых случаях вместо жалоб пациенты предъявляют готовые диагнозы и заключения других врачей-специалистов или результаты параклинических обследований.

### Анамнез

Как и в клинической практике, анамнез складывается из двух компонентов: из анамнеза настоящего заболевания (*anamnesis morbi*) и анамнеза жизни (*anamnesis vitae*). В анамнез болезни включают все сведения о ее начале, предшествовавшем фоне, развитии клинической симптоматики, эффективности различных видов лечения, ремиссиях-обострениях, провоцирующих факторах, длительности течения.

Анамнез жизни начинают с раннего развития, семейных, бытовых, жилищных, гигиенических, социальных, материальных условий, характере питания. Включают сведения о перенесенных заболеваниях, вредных привычках, половой жизни, а у женщин — акушерско-гинекологический анамнез, методы контрацепции. Далее следует семейный анамнез.

Если пробанд — маленький ребенок, то удобно анамнез записывать единым текстом. Трудно рассматривать анамнез жизни в отрыве от анамнеза болезни, если она проявляется с первых дней (недель, месяцев, лет) жизни. Расспрос начинается с момента **зачатия** (на каком фоне оно произошло, планированная беременность или «случайная», желанная, нежеланная; проходил ли в это время кто-либо из супругов (или оба супруга) лечение по поводу бесплодия, и, если проходили, то какое; является ли зачатие следствием обращения к новым репродуктивным технологиям — искусственной инсеминации, ЭКО, ИКСИ и т.д.). Беременность описывается так же подробно, как у акушеров-гинекологов, так как первые признаки грядущего неблагоприятия могут появляться до рождения ребенка.

Обращаем внимание на **токсикозы** (гестозы) беременных. Они могут быть тяжелыми, легкими или вообще отсутствовать. Ранние токсикозы (слюнотечение, тошнота, рвота и т.д.), даже субъективно тяжело переживаемые женщинами, реально вряд ли могут повредить развитию ребенка и обычно прекращаются к 12 нед беременности. Поздние токсикозы отмечаются в последнем триместре беременности. Природа и проявления их совсем другие (отеки, повышенное

артериальное давление, белок в моче и т.д.), нередко токсикозам предшествуют хронические заболевания. Даже объективно тяжелые поздние токсикозы могут субъективно переноситься женщинами хорошо. Они не обращаются за помощью, отказываются от госпитализации. Исходом могут быть преэклампсия, эклампсия, преждевременные роды, смерть в родах женщины, гипотрофия и функциональная незрелость плода, высокая перинатальная заболеваемость и летальность.

**Угроза выкидыша** — в каком сроке беременности отмечалась и в чем выражалась (боли внизу живота, тянущие боли в пояснице, «мажущие» выделения из половых органов или кровотечение). Чем в более ранние сроки и более тяжелой форме проявляется угроза выкидыша, тем выше вероятность каких-либо повреждений плода. Такая беременность может привести к рождению больного ребенка. С другой стороны, угроза выкидыша может быть следствием эндокринных, иммунологических, анатомических, внешнеповреждающих и других причин. В этом случае устранение этиологического фактора или адекватная коррекция позволят произвести на свет полноценное потомство.

Время ощущения первого **шевеления** и его характер. В норме при первой беременности шевеление ощущается на 20-й неделе, при последующих — несколько раньше — на 18-й, 16-й и даже 14-й неделе. Уже при первой беременности можно оценить характер шевелений. Слабое шевеление с трудом фиксируется женщиной в течение дня. При сильном — живот «ходит ходуном». Гиперактивное шевеление свидетельствует не о хорошем физическом, функциональном и т.д. развитии плода, но о его гипоксии. Слабое шевеление может быть первым признаком какой-либо наследственной патологии. Так могут проявляться амиотрофия Верднига–Гоффмана, синдромы Прадера–Вилли, Дауна (с выраженной мышечной гипотонией).

**Перенесенные заболевания.** Указывается, какое острое заболевание перенесла женщина, с какими клиническими проявлениями, в каком сроке беременности, количество и дозы лекарственных препаратов или других медикаментозных средств. Обязательно отмечает наличие хронических заболеваний и их терапия.

**Прибавка в весе.** Нормальной считается прибавка 8–10 кг за весь период беременности. Иногда женщина прибавляет в весе гораздо меньше, но рождает нормального по физическому развитию ребенка. В этом случае, возможно, она теряет в весе, имея его излишки до

беременности. Прибавка более 10 кг бывает тоже нормальной при изначальном дефиците массы или активной потере веса при ранних токсикозах. Избыточное нарастание веса беременной может свидетельствовать о скрытых отеках, что требует незамедлительной коррекции. Прибавка более 15 кг нередко сопровождается многоплодную беременность или указывает на многоводие. Многоплодная беременность считается патологией из-за частых осложнений беременности и родов; по сравнению с одноплодной беременностью при ней увеличена частота перинатальной заболеваемости и смертности близнецов.

**Количество околоплодных вод.** Многоводие, как и маловодие, часто сочетается с пороками развития плода или даже провоцирует их развитие. По другой теории, пороки развития плода ведут к аномальному образованию околоплодных вод.

**Пренатальная диагностика.** В каком сроке беременности, какие виды пренатальной диагностики назначались и проводились и каковы их результаты.

**Вредные факторы и дополнительные сведения.** Необходимо выяснить о злоупотреблении алкоголем, курении, использовании психоактивных препаратов, воздействии внешнеповреждающих факторов, стрессах, особенностях питания, труда и быта.

**Роды. Нормальная продолжительность беременности** — 40 нед, или 10 лунных месяцев, или 280 дней. Нормой считается диапазон в пределах 38–42 нед. Рожденный до 38 нед ребенок считается недоношенным, после 42 нед — переношенным. По сравнению с детьми, рожденными в срок, у этого контингента высок процент случаев врожденной и наследственной патологии, перинатальной смертности, причем чем больше отклонение от нормальной продолжительности беременности, тем выше вероятность патологии. Необходимо помнить, что продолжительность беременности бывает обусловлена генетическими особенностями. В семьях по женской линии может наблюдаться тенденция к невынашиванию или перенашиванию. В этих случаях дети появляются на свет без признаков патологии. Причинами недонашивания также могут быть факторы, связанные с плацентой (низкое прикрепление, отслойка и т.д.), инфекционные и неинфекционные заболевания матери, иммунологическая несовместимость мать–плод, травмы (падение, поднятие тяжестей и т.д.), анатомические особенности/пороки развития матки, поздние токсикозы беременных, многоводие и т.д. Недонашивание чревато незре-

лостью плода, «неготовностью» его к внеутробному существованию, физическим недоразвитием. Большие нагрузки начинают испытывать нервная, эндокринная, пищеварительная, сердечно-сосудистая и другие системы ребенка. Адаптационные возможности недоношенных детей индивидуальны и зависят в том числе и от наследственных факторов. Известны случаи выживания детей, появившихся на свет в 25 нед беременности с массой 500 г.

При перенашивании увеличивается риск травматизации в родах матери и ребенка, так как чаще всего ребенок очень крупный, кости его черепа более плотные, окружность головы больше, чем у рожденного в 40–42 нед ребенка. Одним из диагностических критериев перенашивания является наличие мекониальных околоплодных вод, что может свидетельствовать об асфиксии плода.

В настоящее время роды рассматривают как процесс, активными участниками которого являются и мать, и ребенок. Ребенка не только рожают, но он сам рождается. При слабости родовой деятельности, перенашивании и т.д. можно думать и о внутриутробной патологии плода, которая не позволяет ребенку вовремя и без травм появиться на свет.

**Продолжительность родов.** Еще недавно считалось, что «солнце над головой роженицы не должно взойти дважды», т.е. продолжительность родов не должна превышать 2 сут. В настоящее время, используя весь арсенал медикаментозных средств, женщины нам часто помогают родить быстрее. Однако родить быстро — не значит хорошо. Прохождение плода по родовым путям иногда сравнивают с открыванием головы восьми дверей. Состояние головного мозга родившегося ребенка зависит от того, «открывались ли эти двери» медленно, с постепенным увеличением давления или «вышибались», нанося иногда непоправимую черепно-мозговую травму. Роды длительностью 2 ч считаются стремительными. Они неизбежно ведут к кровоизлияниям в мозг, что требует серьезного и длительного неврологического лечения и реабилитации с непредсказуемыми последствиями. Роды за 5–6 ч считаются быстрыми. Травма головного мозга менее выражена, но диспансерное наблюдение и лечение у невропатолога все равно требуются; прогноз более благоприятный. Обычно продолжительность вторых и последующих родов короче, чем первых. Продолжительность 10–12 ч для первых родов, видимо, маловата, хотя это зависит от разных факторов (срок беременности, наследственность, размеры плода, медикаментозное участие). При

сборе анамнеза необходимо обращать внимание женщины на то, что продолжительность родов считается не от момента поступления в роддом, а с первых признаков родовой деятельности (частое мочеиспускание — подтекание околоплодных вод, периодические болевые ощущения внизу живота — схватки).

**Оперативное родоразрешение.** Операция кесарева сечения, как и другие операции, проводится строго по показаниям. Плановое кесарево сечение назначается женщинам с психосоматической патологией, анатомическими особенностями или пороками развития половых органов, препятствующими самостоятельному родоразрешению, а также при первых родах у немолодой женщины и т.д. Экстренное кесарево сечение выполняется при клинически узком тазе (невозможности прохождения по родовым путям крупного плода), нарастающей гипоксии плода, эмболии околоплодными водами, слабости родовой деятельности, поперечном положении плода, отслойке плаценты и т.д. Проведение операции по желанию женщины нецелесообразно, даже если она очень боится боли в родах, имеет низкий порог болевой чувствительности. Для ребенка более физиологично появиться на свет в самопроизвольных родах. Любое грамотно проведенное кесарево сечение чревато осложнениями от наркоза, баротравмы (для мозга), травматизации шейного отдела позвоночника и т.д.

**Дополнительные сведения.** В каком предлежании и виде проходили роды, были ли разрывы внутренние и наружные, проводили ли разрез промежности для облегчения родов, ручное обследование матки и т.д.

**После рождения** ребенка анамнез собирается так же подробно, как у педиатров.

**Закричал** ли ребенок сразу после рождения (а также характер крика — громкий, слабый, «кошачий» и т.д.) или после похлопываний, отсасывание слизи из верхних дыхательных путей или проведение реанимационных мероприятий.

**Антропометрические данные.** Нормальной массой тела родившего ребенка считается 3000 г, рост — 50 см, окружность головы для мальчиков — 36 см, для девочек — 35 см.

Следует подробно описать жизнь ребенка на первом году жизни.

**Физическое развитие.** На каком вскармливании ребенок и как он прибавлял в весе, росте, как увеличивалась окружность головы. Когда и какой вводили докорм, прикорм. Реакции на пищу (аллергия,

непереносимость и т.д.). Когда появились первые зубы и какое количество их прорезалось к первому году, двум годам; когда молочные зубы начали заменяться на коренные.

**Моторное развитие.** Когда ребенок стал держать голову, переворачиваться, садиться, сидеть, вставать, ползать, ходить, бегать, прыгать.

**Психоречевое развитие.** Когда ребенок стал фиксировать взгляд, улыбаться, смеяться, гулить, произносить первые односложные слова, появились первичная и развернутая фразовая речь, когда ребенок стал опрятным (проситься на горшок).

Речевое развитие часто обусловлено генетическими факторами, описаны семейные случаи позднего речевого развития. Нередко ребенку-левше труднее заговорить наравне с сверстниками, так как развитие речи тесно коррелирует с развитием руки, а центр речи находится в левом полушарии головного мозга.

**Поведение ребенка** дома, вне дома, с родителями и другими родственниками, сверстниками, чужими людьми, в детском дошкольном учреждении, с домашними животными. Обращается внимание на элементы агрессии (в том числе аутоагрессии), аутизма, гиперактивности, расторможенности, а также на чрезмерную общительность и т.д.

**Болезни.** Какие болезни перенес ребенок, в каком возрасте, клиническая симптоматика, как они повлияли на физическое, психомоторное, речевое развитие, поведение; эффективность лечения, ремиссии, рецидивы.

**Прививки.** В каком возрасте и какие прививки делали ребенку, реакции на них. Если был отвод от прививок, то от врача какой специальности и с каким диагнозом.

**Школа.** Успеваемость, поведение. Не всегда школьная неуспеваемость синоним умственной отсталости. Гиперактивный ребенок чаще других подвергается школьным наказаниям, редко любим учителями. Плохие отметки отражают незаинтересованность ребенка в достижении лучших результатов, потере мотивации к учебе. С другой стороны, не секрет, что массовую школу могут окончить люди с легкой степенью умственной отсталости за счет своей усидчивости, неконфликтности, помощи родителей, «хорошего» поведения.

**Половое развитие.** Половое созревание — период, в течение которого появляются вторичные половые признаки. Преждевременным половое созревание считается при появлении его первых признаков у девочек до 8 лет, у мальчиков — до 10 лет. Отсутствие признаков

полового созревания в возрасте 13–14 лет считается его задержкой. Если к 18 годам признаки полового созревания не появились, то вряд ли они вообще появятся. Задержка полового созревания, равно как и преждевременное его развитие, могут быть обусловлены генетическими факторами (при аденогенитальном синдроме — ускоренное половое развитие у мальчиков; при синдроме Шерешевского–Тернера — отставание или отсутствие полового созревания).

Если пробандом является взрослый человек, не стоит начинать сбор анамнеза с момента зачатия. Пробанд этого не знает, да и вряд ли эта информация необходима врачу-генетику. Анамнез болезни и жизни заполняется так же, как в клинике внутренних болезней. Заинтересовать должны события жизни, состояние здоровья, предшествовавшие визиту в медико-генетическую консультацию.

После сбора анамнеза приступаем к осмотру, т.е. к объективному исследованию пробанда и его родственников. Детальный осмотр происходит с описанием фенотипических проявлений заболевания. Клинический осмотр больных с наследственной патологией имеет большую разрешающую способность. Он приобретает особое значение, поскольку правильный диагноз часто может быть установлен лишь при учете всех особенностей внешнего вида.

Часть наследственных заболеваний диагностируется исключительно на основании осмотра, по сочетанию всех видимых пороков и особенностей строения. Необходим учет всех дисплазий и пороков развития, так как высокая степень генетической предрасположенности проявляется в виде микроаномалий развития, поэтому очень важно выявить эти признаки у фенотипически здоровых родственников. В генетической практике осмотр пробанда и его родственников это фактически фенотипический анализ. Таким образом, диагностика наследственных заболеваний основывается на данных детального обследования больного и его родственников, максимально полном раскрытии фенотипических изменений.

Для того чтобы описание фенотипа пробанда дало по возможности исчерпывающие данные, необходимо применять этот метод по определенной схеме. Наружный осмотр может быть разделен на общий, который касается больного в целом и производится в самом начале, и на осмотр специальный или детальный, относящийся к отдельным частям тела, органам или системам.

Общий осмотр больного нередко дает врачу много ценных для диагноза признаков. Следует оценить внешний вид больного, поло-

жение тела, которое может быть естественным, свободным или вынужденным, конституционные особенности, общее состояние пробанда. Нередко при наследственных и врожденных болезнях общий осмотр пробанда позволяет уверенно поставить диагноз по внешнему виду (что не исключает подтверждающей лабораторной диагностики). Это справедливо при многих хромосомных синдромах (в частности, при синдроме Дауна), моногенных болезнях (ахондроплазия, акроцефалополисиндактилия, мукополисахаридозы), экзогенных поражениях плода (фетальный алкогольный синдром).

Если позволяет температура воздуха в кабинете, ребенка необходимо раздеть догола и описывать фенотип с «макушки до пят». Предварительно измеряется рост, вес, окружность головы (если необходимо, и груди, живота). В медико-генетических консультациях практикуется фотографирование детей в полный рост на фоне ростомера. Взрослые пробанды и родители больных детей осматриваются с постепенным обнажением различных участков тела (с учетом принципов врачебной этики и деонтологии).

В отличие от клиники внутренних болезней, когда объективное исследование проводится по органам и системам, для диагностики многих наследственных и врожденных болезней удобнее описывать внешние признаки по определенному плану, которые фиксируются в карте фенотипа.

### Соответствие внешнего вида паспортному возрасту

**Уровень** психомоторного, физического, речевого развития детей и интеллектуального развития взрослых, состояние сознания.

**Телосложение:** правильное, пропорциональное, степень упитанности, отложения жира.

**Кожа:** цвет, гипертрихоз, истончение, гиперкератоз, ангиомы, аденомы сальных желез, «бабочка» на коже лица, гипер- и гипопигментация, фибромы, липомы, тургор, влажность, потовые железы, стрии, эластичность, участки «лимонной корки», послеоперационные и другие рубцы, «избыточная кожа», веснушки, невусы, папилломы, птеригиумы подколенные, межпальцевые, множественные атрофии, ихтиоз, кисты и пр.

**Волосы:** алопеция; низкий рост волос на лбу, шее; «мыс вдовы»; волосы редкие, ломкие, пушковые, жесткие; две макушки; неправильный рост; участки депигментации — «седая прядь», раннее поседение, раннее мужское облысение и др.

**Мышечная ткань:** гипо- и гипертрофии, атрофии, спастические состояния, парезы и параличи, уплотнения, припухлости, болезненность и др.

**Череп:** макро- и микроцефалия, гидроцефалия, оксифефалия, брахицефалия, акроцефалия, скафоцефалия, тригоноцефалия, выступающий скошенный лоб, деформации, асимметрия, состояние швов, родничков, скошенный затылок и др.

**Ушные раковины:** состояние слухового анализатора; анотия; макротия; микротия; асимметричные, деформированные, оттопыренные, низкопосаженные; предушные папилломы и фистулы; атрезия наружного слухового прохода; гипертрихоз наружного слухового прохода; бороздки — «насечки» на мочке; «уши Сатира»; дарвиновский узелок и др.

**Лицо:** грубые черты, «кукольное», «птичье», отечное лицо, «лицо плода», асимметричное, с пухлыми щеками, плоское, круглое, треугольное и др.

**Нос:** anosmia, короткий, длинный, клювовидный, грушевидный нос; нос со вздернутым кончиком; переносица седловидная, широкая, плоская, высокая, выступающая; гипоплазия; асимметрия; колобома крыльев носа; атрезия хоан; искривление носовой перегородки, раздвоенный кончик и др.

#### **Область глаз:**

- цвет, гетерохромия радужек, пятна Брушфильда, кольцо Кайзера–Флейшера, косоглазие, нистагм, микрофтальм, анофтальм, буфтальм, криптофтальм, птоз, асимметрия, эпibuльбарный дермоид, слезные железы, дистопия «слезной точки», блефарофимоз и др.;
- брови: сросшиеся, редкие, густые, выступающие надбровные дуги;
- ресницы: двойной, тройной ряд ресниц, густые, длинные загнутые, их отсутствие;
- монголоидный и антимонголоидный разрез глаз, эпикант, телекант, гипо- и гипертелоризм, иридодонез;
- острота зрения, цветовое, сумеречное зрение, поле зрения, амблиопия, нарушения рефракции, «голубые» склеры, телеангиэктазии на склерах, помутнение и аномалии размеров роговицы и хрусталика, аниридия, колобомы века, радужки, сетчатки, глаукома, дистрофии сетчатки, стекловидного тела, атрофия зрительного нерва, симптом «вишневой косточки» и др.

**Челюсти:** прогения, макро- и микрогения, микро- и макрогнатия, нарушения прикуса, расщелины прямые и косые, асимметрия, аномалия Робена и др.

**Область рта:** губы тонкие, толстые; расщелина губы; плоское, высокое, готическое нёбо, расщелины нёба; фильтр длинный, короткий, широкий; «карпий рот»; опущенные углы рта; оттопыренная нижняя губа; «лицо свистящего человека»; невозможность открыть широко рот; выемка красной каймы губ; пигментные пятна типа веснушек на губах и около рта; микростомия; макростомия; фиброматоз десен; макроглоссия; географический язык; лобуляция языка; дополнительные уздечки верхней губы, языка; расщепление язычка; ямки или фистулы на нижней губе; аномалии слюнных желез; афония; дисфагия; расстройства вкуса и др.

**Зубы:** неправильная форма, расположение, олигодентия, сверхкомплектные зубы, двойной ряд зубов; дефекты эмали, дентина; диастемы; тремы; парадонтит; кариес; флуороз; врожденные, молочные зубы; нарушение прорезывания и др.

**Шея:** короткая, длинная, кривая; крыловидные складки.

**Грудная клетка, позвоночник, передняя брюшная стенка:** лордоз; кифоз; сколиоз; платиспондилы; пилонидальные ямки; *spina bifida*; гипертелоризм сосков, дополнительные соски; полимастия; гипоплазия; аплазия большой грудной мышцы с отсутствием соска; грудная клетка бочкообразная, широкая, воронкообразная, килевидная; долихостеномелия; отсутствие ключиц; грыжи; «лягушачий» живот, шидутый и др.

**Конечности:** асимметрия, изменение длины; деформация костей, суставов; вывихи, подвывихи; дисплазии суставов; синостозы; экзостозы; гипермобильность суставов и ограничение их подвижности; лимфатический отек кистей и стоп; акромикрия кистей и стоп; большой размер кистей и стоп; пре- и постаксиальная полидактилия, олигодактилия, брахидактилия, арахнодактилия, эктродактилия, синдактилия (полная/частичная, кожная/костная), клинодактилия, элиптодактилия; недоразвитие и изменение количества и формы фаланг; изменение характера складок ладоней и стоп; косолапость, плоскостопие; сандалевидная щель; врожденные ампутации и некоторые другие редукционные дефекты; артрогрипоз и др.

**Политы:** анонихия, изменение формы и структуры.

**Мочеполовая система:** гипоспадия, крипторхизм, изменения структуры мошонки и клитора, гипоплазия яичек и полового члена,

макроорхидизм, нарушение сроков полового созревания, гипоплазия больших половых губ, сросшиеся большие половые губы, двойственное строение наружных гениталий и др.

Кроме оценки внешних признаков, необходимо получить данные обследования внутренних органов пациентов. Для этого проводят консультации врачей смежных специальностей, дополнительные параклинические методы исследования.

Для уточнения состояния внутренних органов используются рентгенорадиографические (рентгенография, рентгенконтрастные исследования, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография), электрофизиологические (ЭКГ, ЭЭГ), ультразвуковые, гематологические, эндокринологические, иммунологические, эндоскопические, гистологические, биохимические и др. методы исследования.

Если предполагается диагноз конкретного наследственного заболевания, то его уточнение проводится с помощью специализированных лабораторно-генетических методов: цитогенетического, биохимического, молекулярно-генетического.

В типичных случаях часто встречающихся наследственных болезней фенотипический анализ и дополнительные клинические методы (иногда и без них) позволяют поставить клинический диагноз. Однако если существует возможность подтверждения его специализированными генетическими обследованиями, не стоит пренебрегать такой возможностью хотя бы из-за существования гено- и фенокopies.

Если пробандом является умерший ребенок или мертворожденный, то фенотипический анализ проводится при патологоанатомическом вскрытии. В этом случае необходимо запросить протокол вскрытия.

## **2.7. КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Почти при любых генетических нарушениях можно выделить общие клинические признаки, к которым относятся.

- *Отягощенный семейный анамнез.* Несколько случаев одной и той же наследственной патологии в семье. Нередко поводом для обращения к врачу-генетику является первый и единственный случай в родословной, что не исключает наследственного

- характера заболевания. Не все семейные заболевания относятся к наследственным; такие факторы окружающей среды, как инфекции и тератогены, могут симулировать наследственные заболевания; иногда могут быть поражены два ребенка и более.
- *Специфические симптомы.* К ним относятся редко встречающиеся в популяции признаки: «седая» прядь волос, грубые черты лица у ребенка, непропорциональное телосложение, необычный запах, своеобразное поведение, непереносимость отдельных пищевых продуктов, полное отсутствие зубов и т.д. Иногда достаточно одного специфического симптома для установления (предположения) диагноза определенного наследственного синдрома. Гемангиома, занимающая половину лица, — синдром Штурге–Вебера; стереотипные характерные движения рук, напоминающие выжимание, хлопки, мытье и т.д. у ребенка, с грубой задержкой психомоторного развития — синдром Ретта и т.д.
  - *Генетическая гетерогенность* — заключается в том, что развитие сходной клинической картины может быть обусловлено мутацией разных генов, т.е. при клинически одном и том же заболевании могут быть разные типы наследования. Например, мукополисахаридозы, одним из клинических проявлений является гаргоилизм — грубые, гротескные черты лица, а типы наследования разные (аутосомно-рецессивный при типе I, X-сцепленный рецессивный при типе II). В Лондонской базе данных врожденных и наследственных заболеваний и признаков расщелина губы/нёба отмечена при 847 наследственных синдромах с различными типами наследования.
  - *Клинический полиморфизм* — заключается в различиях клинической картины при одном и том же заболевании: время манифестации, набор, степень выраженности клинических признаков и т.д. На клинический полиморфизм влияют как генетические, так и средовые факторы. Генетические причины связаны с влиянием на проявление патологического гена других генов (супрессоров, модификаторов и т.д.). К средовым причинам относятся условия и образ жизни, климат, проводимое лечение и т.д. Примером может служить аутосомно-доминантный синдром Ван дер Вуд. У одного из родителей ребенка с расщелиной нёба при тщательном осмотре выявлены только «ямки» на нижней губе.

- *Хронический, рецидивирующий, прогрессивный характер течения* — постоянное прогрессирование патологического процесса, которое развивается в результате постоянного действия мутантного гена. На рецидивы влияют как генетические, так и средовые факторы (погрешности в диете, присоединившиеся инфекции, травмы, стрессы). Необходимо помнить, что существуют наследственные нарушения, не сопровождающиеся прогрессированием клинической симптоматики (односторонняя расщелина губы).
- *Плейотропное действие гена* — выражается в множественном поражении органов и систем, которое определяется единичной мутацией. Так, при ангидротической эктодермальной дисплазии аноденция, гипоплазия или аплазия потовых, слезных, слюнных желез, гипотрихоз, дефекты ногтей обусловлены действием одного мутантного гена (рецессивного, локализованного в X-хромосоме). Иногда выделяют первичную плейотропию и вторичную. Для приведенного выше примера эффектами вторичной плейотропии будут нарушения терморегуляции, пищеварения, склонность к конъюнктивитам.
- *Взаимодействие аллельных генов* — рецессивные гены не проявляются в присутствии доминантных, а только в гомозиготном состоянии. Если патология определяется рецессивными генами, то можно говорить об ее отсутствии у гомозигот по доминантному гену и гетерозигот. В настоящее время тщательное обследование выявляет фенотипические отличия в сходных, на первый взгляд, контингентах. Лабораторные тесты позволяют диагностировать гетерозиготное носительство при фенилкетонурии, муковисцидозе, синдроме Тея–Сакса и др.
- *Взаимодействие неаллельных генов (полимерия)* — заключается в однонаправленном действии нескольких неаллельных генов — полигенов, от суммарного действия которых зависит количественный результирующий признак: рост, масса тела и т.д. или при мультифакториальных болезнях — выраженность патологических проявлений (простая односторонняя расщелина губы — двусторонняя расщелина губы с затрагиванием альвеолярного отростка верхней челюсти, крыльев носа; готическое небо — расщелина мягкого нёба, расщелина твердого нёба).

*Эпистаз* — подавление действие одного гена другим, неаллельным.

*Комплементарность* — появление нового признака при наличии двух доминантных неаллельных генов (нормальный слух у детей глухих родителей — рецессивных гомозигот по неаллельным генам).

- *Устойчивость к стандартным методам терапии.* Толерантность к терапевтическим дозам антибиотиков при бронхопневмониях у больных муковисцидозом (эффект наступает при субтоксических дозах), использование сверхбольших доз витамина D при витамин-D-резистентном рахите. Установление патогенетических механизмов наследственных болезней помогает в адекватном и эффективном лечении пациентов (диетотерапия при фенилкетонурии, галактоземии, целиакии; гормонотерапия при аденогенитальном синдроме и т.д.).
- *Врожденный характер заболевания* — не абсолютный признак наследственной патологии. Комплекс патологических признаков, присутствующий у ребенка при рождении, свидетельствует лишь о том, что дефекты формировались внутриутробно. Большинство хромосомных синдромов носят врожденный характер. Многие моногенные синдромы и мультифакториальные пороки развития — тоже врожденные. Если причиной формирования аномалий были внешние факторы, то диагностируются врожденные краснушный, алкогольный, талидомидный, варфариновый, никотиновый и т.п. синдромы, не являющиеся по сути наследственными. Если при имеющейся патологии диагноз устанавливается при рождении, говорят о *сигнальном фенотипе*. К сигнальным фенотипам относятся синдромы Дауна, Патау, ахондроплазия и др. Известно большое количество наследственных болезней, при которых патологическое действие мутантного гена начинает реализовываться с возрастом (хорея Гентингтона, поликистоз почек взрослого типа, отосклероз, некоторые виды дегенерации сетчатки и т.д.).

После фенотипического анализа можно приступить к составлению и анализу родословной.

Сбор генеалогической информации о наличии среди родственников больного тех или иных заболеваний может проводиться разными методами: путем опроса на основе личного обследования членов семьи и анкетирования — очного и заочного.

Составление родословной затруднено при следующих обстоятельствах.

1. Недостаточный объем полученной информации. Многие не знают состояния здоровья и причин смерти даже у ближайших родственников, тем более родственников по линии мужа или жены.

2. Пробанд — сирота.

3. Заведомо ложные сведения о состоянии здоровья родственников (психические, венерические и др. заболевания).

4. Неправильно поставленные диагнозы заболевания у больных родственников.

5. Малочисленность семей (пробанд, его мать, отец — единственные дети у своих родителей).

## 2.8. ГРАФИЧЕСКОЕ ИЗОБРАЖЕНИЕ РОДОСЛОВНОЙ

В родословную заносятся краткие сведения о родственниках в определенном порядке.

1. Данные о пробанде, его возрасте, заболеваниях.

2. Данные о родителях, их возрасте, состоянии здоровья.

3. Данные о сибсах пробанда с указанием порядкового номера рождения, возраста, состояния здоровья.

4. Ближайшие родственники. Сначала следует изобразить родственников по женской линии (дяди, тети, двоюродные сибсы, бабушка, дедушка, их братья и сестры с детьми и внуками, прабабушки и прадедушки), потом то же самое по мужской линии с указанием порядкового номера, возраста, состояния здоровья. Если кого-то из родственников уже нет в живых, то нужно отметить возраст на момент смерти и причину смерти. Как правило, для генеалогического анализа достаточно составления родословной до 4-го колена, т.е. до прабабушек и прадедушек, к тому же очень часто пациенты и сами не знают более далеких предков.

При составлении родословной используются общепринятые условные обозначения (рис. 2.1).

Заболевания в родословной обозначаются произвольно, чаще всего соответствующий символ полностью затушевывается; разные заболевания обозначаются по-разному. В некоторых случаях в одном символе можно отметить несколько заболеваний. Поколения в родословной нумеруются римскими цифрами, члены одного поколения — арабскими.



При сборе генеалогической информации желательно стремиться к наиболее полному составлению родословных по восходящему, нисходящему и боковым направлениям и получить сведения о максимальном количестве родственников 3–4-го поколений. Необходимо собрать сведения, касающиеся не только конкретного заболевания в семье, но и информацию обо всех болезнях, встречающихся среди членов семьи. Грубой ошибкой является искусственное укорочение звеньев родословной в связи с трудностями обследования родственников II и III степеней родства.

## 2.9. АНАЛИЗ РОДОСЛОВНОЙ

Тщательно собрав данные о родословной, уточнив необходимые сведения о больных и обследовав нужных членов семьи, можно приступить к ее генетическому анализу. Генеалогический анализ дает возможность при подробном изучении семейной схемы выяснить, к какому из известных типов наследования она относится, и установить ход наследственной передачи.

При этом необходимо:

1. Установить, является ли данный признак или заболевание единственным в семье или имеется несколько случаев данной патологии (семейный характер).
2. Выделить лиц, подозрительных в отношении данного заболевания, и составить план их обследования и уточнения их диагноза.
3. Определить тип наследования и выяснить, по какой линии — материнской или отцовской — идет передача заболевания.
4. Выявить лиц, нуждающихся в медико-генетическом консультировании, определить клинический прогноз для пробанда и его больных родственников с учетом особенностей заболевания и его генетической характеристики.
5. Разобрать план лечения и профилактики, принимая во внимание индивидуальные и семейные особенности заболевания.

При анализе родословной врач может встретиться с генными и хромосомными заболеваниями, с болезнями, в развитии которых принимают участие как генетические, так и средовые факторы, с «неизвестными» заболеваниями.

## 2.10. ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИ МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В настоящее время в большинстве случаев врачу приходится сталкиваться с уже известными моногенными заболеваниями, клинические особенности и тип наследования которых указаны во многих медицинских справочниках. Хотя на практике врачу гораздо чаще приходится иметь дело с малыми семьями, он должен уметь ориентировочно определять тип наследования генных заболеваний, так как в ряде случаев от этого зависит, правильно ли будет поставлен диагноз. Например, гемоцистинурия и синдром Марфана (подробнее о нем будет сказано ниже) имеют много общих клинических проявлений, а наследуются по-разному. Синдром Марфана — аутосомно-доминантно, а гемоцистинурия — аутосомно-рецессивно.

Рассмотрим основные типы передачи моногенных заболеваний: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и сцепленный с X-хромосомой.

### 2.10.1. Аутосомно-доминантный тип наследования

В связи с тем, что доминантные гены, детерминирующие развитие заболевания, в гомозиготном состоянии являются, как правило, летальными, все браки между больными и здоровыми членами семьи относятся в типу  $Aa$  и  $aa$ , где  $A$  — доминантный ген, определяющий развитие наследственного заболевания, а — рецессивный ген.

Родословная имеет следующие характерные признаки.

1. Каждый больной член семьи обычно имеет больного родителя.
2. Заболевание передается из поколения в поколение. Больные встречаются в каждом поколении.
3. У здоровых родителей дети будут здоровы.
4. Заболеть могут и мужчины, и женщины в равной степени, поскольку ген локализуется в аутосоме.
5. Вероятность рождения больного ребенка, если болен один из родителей, равна 50%.
6. От двух больных родителей могут родиться гомозиготы с более тяжелой формой заболевания, чем у гетерозигот.
7. Число спорадических случаев, вызванных новыми мутациями, зависит от тяжести поражения органов репродукции.

При некоторых аутосомно-доминантных заболеваниях наблюдается неполная пенетрантность гена.

Пенетрантность — вероятность проявления гена, выражается в процентах заболевших от числа носителей. Так, если доминантный ген проявляется в фенотипе всех его носителей, его пенетрантность равна 100%. Если среди носителей патологического доминантного гена болеет только половина, пенетрантность равна 50%, если четверть — 25%.

Носительство доминантного гена без фенотипического проявления можно заподозрить у одного из родителей, если среди его потомков появились больные соответствующей доминантной болезнью. Когда у здоровых родителей появился больной ребенок и в родословной есть еще другие случаи этой болезни, можно предполагать, что у одного из родителей больного был патологический ген, который не пенетрировал, но был передан потомку.

Доминантные гены обладают и различной экспрессивностью. Понятие «экспрессивности» аналогично понятию «тяжести заболевания». При очень низкой экспрессивности гена создается впечатление, что человек здоров, при высокой — развивается тяжелая форма заболевания. Иногда при тщательном исследовании всеми доступными клиническими и параклиническими методами удается поставить диагноз стертой формы доминантного заболевания, и он правомочен только тогда, когда в данной семье встречаются выраженные клинические формы этого заболевания. Крайне вариабельной экспрессивностью обладает аутосомно-доминантный синдром Марфана. Можно встретить очень тяжелые формы заболевания с типичной для синдрома триадой симптомов:

а) поражение костной системы: сколиоз, кифосколиоз, деформация грудины, арахнодактилия, астеническое телосложение, высокий рост;

б) нарушение зрения: двусторонний вывих хрусталика;

в) патология со стороны сердечно-сосудистой системы: аневризма аорты.

Существуют и стертые клинические формы заболевания, которые не диагностируются (астеническое телосложение, сколиоз I степени, арахнодактилия, небольшая миопия, расширение аорты).

### 2.10.2. Аутосомно-рецессивный тип наследования

Основной особенностью рецессивного гена является то, что он проявляет свое действие только в гомозиготном состоянии, поэтому в гетерозиготном состоянии он может существовать во многих поколениях, никак не проявляясь фенотипически. В результате первый больной рецессивной болезнью появляется через многие поколения после возникновения мутации.

Аутосомно-рецессивное наследование имеет следующие отличительные черты.

1. У здоровых родителей рождаются больные дети. Наиболее частый тип браков — это брак между гетерозиготными носителями ( $Aa \times Aa$ ), когда оба родителя здоровы, но у них могут рождаться дети с гомозиготным генотипом.

2. У больного родителя рождаются здоровые дети. При вступлении в брак больного рецессивной болезнью со здоровым (тип брака, обычно —  $AA \times aa$ ) все дети будут здоровы.

3. Болеют в основном сибсы (братья, сестры), а не родители — дети, как при доминантном типе наследования.

4. Отмечается более высокий процент кровнородственных браков.

5. Все дети больных родителей являются гетерозиготными носителями патологического гена.

6. Одинаково часто болеют мужчины и женщины.

7. У гетерозиготных носителей соотношение больных и здоровых детей 1:3. Вероятность рождения больного ребенка равна 25% для каждого последующего ребенка.

Как и при доминантном типе наследования, это соотношение применимо к семьям с большим количеством детей или к сумме детей из многих семей с одной и той же рецессивной болезнью. Частота возникновения аутосомно-рецессивного заболевания находится в прямой зависимости от степени распространения мутантного гена. Обычно повышается частота рецессивных наследственных заболеваний в изолятах и популяциях, где существует высокий процент кровнородственных браков.

Исходя из того, что общность генов у родителей и детей, братьев и сестер (кроме монозиготных близнецов), т.е. у родственников I степени родства, равна 50% ( $1/2$ ), можно составить схему общности генов у родственников разных степеней.

Таблица 2.1.

| Степень родства  | Показатель общности генов |
|--|---------------------------|
| Монозиготные близнецы  | 100%                      |
| I степень родства (родители–дети, сибсы)                           | 50% (1/2)                 |
| II степень родства (дядя, тетя–племянники, дедушка, бабушка–внуки) | 25% (1/4)                 |
| III степень родства (двоюродные сибсы)                             | 12,5% (1/8)               |
| IV степень родства (троюродные сибсы)                              | 3,125% (1/32)             |

Таким образом, вероятность рождения больного ребенка в семьях с кровнородственным браком,отягощенных рецессивным геном, значительно выше, чем в неродственных браках, так как концентрация гетерозиготного носительства в них выше, чем в общей популяции. Чем реже распространен рецессивный ген, тем чаще соответствующая рецессивная болезнь встречается среди детей из кровнородственных браков. Об отрицательном влиянии родственных браков свидетельствует и тот факт, что умственная отсталость среди детей в них в 4 раза выше, чем в семьях неродственных браков, и составляет 16%.

Наиболее часто рецессивные болезни встречаются в семьях спорадически. В такой ситуации появление больного ребенка может быть или результатом первого в семье брака между гетерозиготными родителями, или произойти в браке гетерозиготного носителя со здоровым, в половой клетке которого произошла первичная мутация. Чтобы правильно оценить спорадический случай рецессивной болезни для определения риска рождения других больных детей, необходимо определить гетерозиготное носительство. В настоящее время для многих рецессивных заболеваний разработаны тесты, которые позволяют выявить тонкие фенотипические различия гетерозиготных носителей и здоровых лиц.

### 2.10.3. X-сцепленный тип наследования

Гены, локализованные в X-хромосоме, так же как и при аутомсомном наследовании, могут быть доминантными и рецессивными. Главной особенностью X-сцепленного наследования является отсутствие

передачи соответствующего гена отца сыну, так как мужчины, будучи гемизиготными (имеют только одну X-хромосому), передают свою X-хромосому только дочерям.

Если в X-хромосоме локализуется доминантный ген, такой тип наследования называется X-сцепленным доминантным. Для него характерны следующие признаки.

1. Если болен отец, то все дочери будут больны, а все сыновья здоровы.

2. Больные дети появляются только в том случае, если болен один из родителей.

3. У здоровых родителей все дети будут здоровы.

4. Заболевание прослеживается в каждом поколении.

5. Если мать больна, то вероятность рождения больного ребенка равна 50%, независимо от пола.

6. Болеют как мужчины, так и женщины, но в целом больных женщин в семье в 2 раза больше, чем больных мужчин.

При локализации в X-хромосоме рецессивного гена тип наследования называется X-сцепленным рецессивным. Женщины почти всегда фенотипически здоровы (носители), т.е. гетерозиготы. Тяжесть болезни зависит от степени поражения репродуктивной системы. Для этого типа наследования характерно следующее:

1. Заболеванием поражаются преимущественно лица мужского пола.

2. Заболевание наблюдается у мужских родственников пробанда по материнской линии.

3. Сын никогда не наследует заболевание отца.

4. Если пробанд — больная женщина, ее отец обязательно болен, а также поражены все ее сыновья.

5. В браке между больными мужчинами и здоровыми гомозиготными женщинами все дети будут здоровы, но у дочерей могут быть больные сыновья.

6. В браке больного мужчины и женщины-носительницы дочери: 50% — больные, 50% — носительницы; сыновья: 50% — больные, 50% — здоровые.

7. В браке между здоровым мужчиной и гетерозиготной женщиной вероятность рождения больного ребенка составит: 50% — для мальчиков и 0% — для девочек.

8. Сестры-носительницы имеют 50% больных сыновей и 50% дочерей-носительниц.

#### 2.10.4. Y-сцепленный тип наследования

Признак передается по мужской линии. Доказано, что в Y-хромосоме имеются гены, отвечающие за оволосение ушной раковины, сперматогенез (азооспермия), интенсивность роста тела, конечностей, зубов.

### 2.11. МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ

1. Передается только по материнской линии.
  2. Больные отцы не передают болезнь своим детям.
  3. Болеют мальчики и девочки.
- Передаются митохондрии только с цитоплазмой яйцеклеток.

### 2.12. ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИ МУЛЬТИФАКТОРИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Анализ родословных при мультифакториальных заболеваниях основан не на законах Менделя, как при моногенных признаках, а на эмпирически полученных данных. В результате многолетних наблюдений были выявлены следующие особенности, характерные для этой формы патологии.

1. Вероятность появления заболевания зависит от степени родства с пораженным членом семьи, так как это определяет количество общих генов (см. табл. 2.1).

2. Количество больных родственников определяет прогноз для пробанда. Например, при сахарном диабете риск для sibсов пробанда в зависимости от числа больных родственников будет следующим:

- а) если родители здоровы, риск равен 5–10%;
- б) если болен один из родителей, риск равен 10–20%;
- в) если больны оба родителя, риск возрастет до 40%.

3. Генетически прогноз зависит от степени тяжести заболевания пораженного родственника, так как степень тяжести при мультифакториальных заболеваниях определяется суммарным действием нескольких генов. Так, человек, получивший 4 гена, от которых зависит артериальная гипертензия, будет иметь более тяжелую форму заболевания и, конечно, большую вероятность передачи патологических генов потомству.

4. Степень наследственной отягощенности для пробанда увеличивается, если его больной родитель относится к редко поражаемому полу. Так, в случае язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в каждой семье, отягощенной этим заболеванием, вероятность передачи генов потомству одинакова. Однако вероятность заболевания всегда больше для лиц мужского пола и в том случае, если поражены женские родственники пробанда.

## **2.13. ГРУППЫ РИСКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ВОЗМОЖНОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ**

В настоящее время, используя клинико-генеалогический метод, можно выделить родственников пробанда, нуждающихся в лечебно-профилактических мероприятиях. Особое внимание следует обратить на профилактику, которая должна проводиться у лиц, еще не имеющих клинических проявлений болезни, но «угрожаемых» по данному заболеванию, например при обнаружении основных «факторов риска» ишемической болезни сердца у родственников I–II степени родства пробанда с данной патологией; у лиц с высоким уровнем мочевой кислоты в семьях, где есть больной подагрой, и т.д. Выявление «угрожаемых» по различным наследственным болезням лиц проводится при профилактических осмотрах населения. Популяционных исследованиях в результате тотального и селективного скрининга. Однако использование клинико-генеалогического метода позволит решить эту задачу более эффективно, при этом целесообразно в зависимости от вида наследственной патологии относить людей к определенным группам риска (по моногенным и хромосомным болезням, заболеваниям с наследственной предрасположенностью).

### **2.13.1. Группа риска при хромосомной патологии**

В группу риска по хромосомным болезням ребенок попадает в тех случаях, когда:

- 1) возраст матери больше 35 лет; у нее риск рождения ребенка с синдромом Дауна возрастает почти в 40 раз по сравнению с 20-летней женщиной;
- 2) в семье имеются дети с хромосомными болезнями;

3) у матери отмечается отягощенный акушерский и семейный анамнез (выкидыши, мертворождения, дети с множественными пороками развития, неустановленным диагнозом, особенно если у матери есть микроаномалии или врожденные пороки развития, которые могут быть признаком мозаицизма или хромосомной аберрации);

4) при наличии у матери (отца) хромосомного мозаицизма или хромосомной аберрации, установленной ранее;

5) если родители контактировали с мутагенными факторами.

### 2.13.2. Группа риска при моногенных болезнях

Ребенок относится к группе риска по генной патологии, если у родителей, сибсов или других родственников диагностировано наследственное заболевание.

В группу риска входят лица, которые в связи с близким родством с пробандом имеют повышенный риск гетерозиготного носительства мутантного гена. Так, гетерозиготными будут родители и дети гомозигот по рецессивному гену. Например, при фенилкетонурии родители больного и его будущие дети являются гетерозиготными носителями данного рецессивного гена. При доминантных заболеваниях с неполной пенетрантностью носителями патологического гена являются все лица, имеющие больных детей и больных родителей одновременно. При сцепленных с X-хромосомой заболеваниях гетерозиготными (кондукторами) становятся все дочери больного, например гемофилией, и все матери больных гемофилией. В случае определения гетерозиготности клинико-генеалогическим методом другие методы не используются, а носители патологического гена должны быть поставлены на учет.

Если гетерозиготные носители вступают в брак, то следует определить вероятность гетерозиготности будущего супруга и информировать семью о результатах расчета генетического риска. Также рекомендуется возможным гетерозиготным носителям избегать родственных браков, так как в этом случае увеличивается риск рождения больного ребенка.

### 2.13.3. Группа риска при мультифакториальных заболеваниях

При мультифакториальных заболеваниях к группе повышенного риска должны быть отнесены лица с учетом величины наследственной отягощенности, которая зависит от тяжести заболевания, степени родства с больными и количества больных в семье.

Выявление группы риска с помощью генеалогического метода позволяет эффективно осуществлять ранние лечебно-профилактические мероприятия для лиц, генетически предрасположенных к различным заболеваниям. Так, при наличии гипертонической болезни у одного из родителей необходимо контролировать уровень артериального давления у ребенка, рекомендовать щадящий режим. В этих семьях необходимо пропагандировать ранние и постоянные занятия спортом, дисциплину труда и отдыха, ограниченное потребление соли. Если такие привычки развиваются с детства, они могут оказать профилактический эффект.

Особое внимание должно уделяться семьям, предрасположенным к таким наследственным заболеваниям, как сахарный диабет, эпилепсия, шизофрения, язвенная болезнь, гипертоническая болезнь и др. Так, в случае если один из родителей болен, риск рождения ребенка с сахарным диабетом равен 10%. Следовательно, существует реальная опасность развития данного заболевания. Такие семьи необходимо поставить на учет, периодически проводить профилактические осмотры с применением дополнительных методов исследования.

Лечебно-профилактические мероприятия могут быть разделены на две группы.

1. Профилактика лиц без клинических проявлений болезни, но с генетическими факторами риска, направленная на предупреждение развития патологии (группы риска на основании семейного фона).

2. Генетическая профилактика — предупреждение повторных заболеваний в семьях.

Генетическая профилактика осуществляется врачами медико-генетической консультации и направлена на предупреждение рождения больного ребенка. Наиболее эффективным методом генетической профилактики является пренатальная диагностика наследственных болезней.

# Глава 3

## Хромосомные болезни

*Богомазов Евгений Александрович*

### 3.1. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Одной из основных фундаментальных задач современной медицинской генетики является изучение закономерностей строения и функционирования хромосом человека в норме и патологии. Материальными носителями наследственной информации являются хромосомы. Наука, занимающаяся изучением функционирования хромосом на всех уровнях их организации (микроскопическом, субмикроскопическом, молекулярном) называется цитогенетикой.

Впервые о хромосомах заговорили в 1880 г., когда В. Флеминг, изучая клетки роговицы глаза человека, обнаружил от 22 до 28 хроматиновых тел. Термин «хромосома» впервые был введен В. Вальдейером в 1888 г. для обозначения окрашенных нитевидных структур, видимых в микроскоп.

Изучение строения и функционирования хромосом человека имеет большое теоретическое и практическое значение для медицинской генетики. Знание того, что представляет собой каждая хромосома человека в химическом, цитологическом, молекулярном и генетическом отношении, важно для правильного понимания происхождения хромосомных нарушений и обусловленных ими аномалий развития, а следовательно, и поиска путей исправления этих отклонений.

Для каждого биологического вида характерно постоянное число хромосом. У большинства высших организмов каждая клетка содержит диплоидный хромосомный набор. Хромосомы отличаются друг от друга определенной формой и своими размерами.

Совокупность количественных и качественных признаков хромосом, определяемая при микроскопировании в единичной клетке, называется кариотипом.

Длительное время (с 1912 по 1956 гг.) из-за несовершенства цитологической техники общее число хромосом человека считалось равным 48. В 1956 г. шведские цитологи Дж. Тио и А. Леван, применив усовершенствованную цитологическую технику, на материале

культуры фибробластов легочной ткани 4 человеческих эмбрионов показали, что модальное число хромосом у человека равно 46. Эти данные были подтверждены в том же году работой английских цитологов — С. Фордом и Дж. Хамертоном. Оба события стали началом бурного развития цитогенетики человека.

Начиная с начала 60-х годов прошлого века благодаря интенсивному развитию цитогенетики встал вопрос об идентификации и систематизации хромосом человека. В США (Денвер) в 1960 г. была проведена первая Международная научная конференция цитогенетиков, которая выработала принципы классификации хромосом человека. В зависимости от морфологической характеристики, учитывающей размеры, форму и положение центromеры, все хромосомы были поделены на 7 групп: А, В, С, D, E, F, G и половые хромосомы X и Y. При световой микроскопии в стадии метафазы и прометафазы хромосомы хорошо различимы. Размеры их колеблются от 1,5 до 2,0 мкм (хромосомы 21, 22 и Y) и от 11 до 12 мкм (хромосома 1). Структурно каждая хромосома имеет центromеру (первичная перетяжка), короткое (p) и длинное (q) плечо. Концевые участки каждого плеча хромосомы называются теломерами, которые играют решающую роль в сохранении стабильности хромосом. В настоящее время показано, что в теломере находятся повторяющиеся последовательности ДНК — теломерная ДНК, препятствующие укорочению хромосомы при ее репликации. В зависимости от положения центromеры в хромосоме различают метацентрические, субметацентрические и акроцентрические хромосомы. В некоторых хромосомах присутствуют вторичные перетяжки, отделяющие от плеча хромосомы участок, называемый спутником. Гаплоидный набор человека состоит из 22 хромосом и одной половой хромосомы (X или Y), диплоидный набор представлен 46 хромосомами. Наиболее удобной фазой исследования хромосом является метафаза митоза. При традиционном (рутинном) методе окраски (краситель Романовского–Гимзе) хромосомы окрашиваются равномерно по всей своей длине, поэтому детализация их строения, а тем более индивидуализация каждой хромосомы была затруднена.

С введением в цитогенетическую практику новых методов обработки хромосом и окрашивания удалось обнаружить высокую специфичность метафазных хромосом. Это связано с тем, что в хромосоме наблюдается чередование эухроматиновых и гетерохроматиновых районов, уникальных для каждого конкретного человека. Такая

уникальность обеспечивает широкий хромосомный полиморфизм у человека, для которого характерны наличие определенного варианта строения хромосомы во всех клетках, передачи его от родителей к детям как простого моногенного признака при отсутствии заметного фенотипического эффекта.

Большой вклад в разработку дифференциального способа окраски хромосом наряду с Т. Касперсоном внесли отечественные исследователи А.Ф. Захаров, Н.А. Еголина, Ю.В. Селезнев.

В начале 70-х годов прошлого века Касперсону с сотрудниками удалось идентифицировать Y-хромосому в интерфазных ядрах амниотической жидкости, что позволило определять пол плода внутриутробно. Дистальный участок длинного плеча Y-хромосомы интенсивно светился при обработке флюоресцентными красителями. Это было большим достижением для цитогенетики и, в частности, для клинической цитогенетики, появилась возможность кардинальным способом избавиться от тяжелых заболеваний, наследуемых по X-сцепленному рецессивному типу. Классическим примером здесь может служить миопатия Дюшена, приводящая к тяжелой инвалидности и ранней смертности у лиц мужского пола.

Вскоре в диагностических целях для упрощения работы с хромосомами в цитогенетическую практику (без применения флюоресцентных красителей) были внедрены три типа дифференциального окрашивания хромосом по длине: G-, C-, Q-методы. Эти методы было проще использовать, применяя краситель Романовского–Гимзе. С помощью этих методов удается получить рисунок строго специфических полос для каждой индивидуальной хромосомы. Число полос на хромосомах зависит от типа окрашивания и специфической стадии разделения клетки, поэтому в настоящее время их широко используют в практической цитогенетике. Самым распространенным методом дифференциального окрашивания в клинической цитогенетике является G-метод (по Гимзе). Число чередующихся темных и светлых полос на кариотип при G-окрашивании варьирует от 350–450 (метафаза) до 800–2500 (прометафаза) на гаплоидный набор. Рисунок и протяженность светлых и темных полос (эу- и гетерохроматических) строго специфичны для каждой пары хромосом. При C-методе выявляются только центромерные и околоцентромерные районы хромосом, в которых содержится структурный гетерохроматин (1, 9, 16 и Y-хромосома). Q-метод (окраска флюорохромами) позволяет выявлять ярко светящиеся районы 3, 4, 13–15, 21, 22 и

У-хромосом. Самым информативным при этом методе окрашивания является ярко светящийся сегмент У-хромосомы. Он хорошо различим в интерфазных клетках разных тканей и может служить цитологическим показателем половой принадлежности.

Последние успехи молекулярной цитогенетики человека позволили разработать новые высокоинформативные методы изучения хромосом. Среди них в первую очередь следует назвать метод флю-

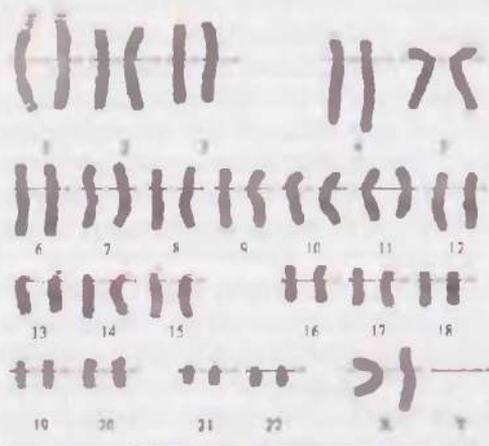


Рис. 3.1. Хромосомы, окрашенные по G методу

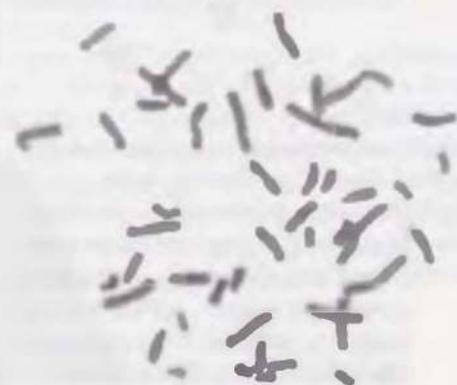


Рис. 3.2. Хромосомы, окрашенные по C-методу

оресцентной гибридизации *in situ*, или так называемый FISH-метод (от англ. *fluorescent in situ hybridization*), с помощью которого можно выявлять специфические последовательности нуклеиновых кислот на метафазных хромосомах, интерфазных ядрах и в других тканях. С помощью этого метода идентифицируются не только индивидуальные хромосомы или отдельные гены, но и расшифровываются сложные межхромосомные перестройки. Этот метод нашел широкое применение в картировании генома, хромосомной локализации генов и последовательностей ДНК и РНК, анализе идентификации хромосомных аномалий, включая микроделеции и микродупликации. Благодаря своей уникальности и специфичности метод гибридизации в последнее время широко применяется при проведении преимплантационной, пренатальной или постнатальной диагностики. Его используют в клинической цитогенетике, онкогенетике, гематологии, при оценке мутагенных воздействий (физических, химических, биологических), диагностике врожденных пороков развития и умственной отсталости.

По мере внедрения в цитогенетику новых методов исследования хромосом человека приходилось регулярно уточнять классификацию хромосом в норме и при хромосомных аномалиях (1963 — Лондон, 1966 — Чикаго, 1971 — Париж); в 1978 г. был разработан важный документ, который получил название «Международная система номенклатуры хромосом человека». В последующие годы (1981, 1985, 1991, 1995, 2004) классификация хромосом человека дорабатывалась и уточнялась и в 2005 г. вышла в новой редакции под названием «Международная система для цитогенетической номенклатуры человека».

### Цитогенетический метод

Среди многих методов изучения наследственной патологии человека цитогенетический метод занимает одно из главных. С помощью цитогенетического исследования в генетике человека можно решать такие сложные вопросы, как анализы материальных основ наследственности и кариотипа в норме и патологии, изучать некоторые закономерности мутационного и эволюционного процессов. Все хромосомные болезни у человека были открыты с помощью цитогенетического метода. Для его проведения используют культуру лимфоцитов периферической крови, кожные фибробласты, костный мозг. Классификация хромосом человека. методы индивидуализации

хромосом с помощью различных типов окрашивания, молекулярная организация хромосом, хромосомный пол человека — все эти темы будут освещены в практикуме по медицинской генетике, который выйдет в свет вскоре после настоящей монографии.

Цитогенетика человека занимает особое место в медицинской генетике. Это обусловлено тем, что большая часть множественных пороков и нарушений половой дифференцировки у человека связана с различными структурными и числовыми нарушениями в системе аутосом и гоносом. До недавнего времени с помощью цитогенетического метода можно было судить только о кариотипе — точном числе и структуре хромосом. С введением в практику здравоохранения высокоразрешающих методов молекулярной цитогенетики удалось «подобрать ключи» к патологии, которую не удавалось диагностировать с помощью рутинных методов цитогенетики. Были разработаны и внедрены в клиническую цитогенетику ДНК-диагностика, гибридизация нуклеиновых кислот *in situ*, которые помогли выявить природу большого количества микроделеционных синдромов (Ворсанова С.Г. и соавт., 1998, 1999, 2006); появились компьютерные системы для анализа хромосом, которые позволяют проводить автоматический анализ хромосом и внедрять очень эффективную многоцветную детекцию ДНК-зондов. Весьма успешную работу в этом направлении осуществляют лаборатории Научного Центра психического здоровья (руководитель Юров Ю.Б.) и Московского НИИ педиатрии и детской хирургии (руководитель Ворсанова С.Г.), которые создали оригинальную хромосомоспецифическую коллекцию ДНК-зондов на все хромосомы человека и их отдельные участки.

Необходимость цитогенетического исследования диктуется наличием огромного количества хромосомных болезней. Описано уже около 1000 типов хромосомных нарушений, для более 100 из них четко определена клиническая картина. Частота хромосомных аномалий среди новорожденных составляет примерно 1%, среди мертворожденных этот показатель равен 6–7%. У детей, родившихся с задержкой психомоторного развития и имеющих пороки развития внутренних органов, хромосомные болезни встречаются от 1 до 30%. Кроме того, хорошо известно, что по крайней мере около 60% спонтанных аборт в I триместре беременности (в первые дни беременности эти цифры еще выше) связаны с хромосомными аберрациями.

Хромосомные нарушения резко нарушают эмбриогенез. В этот период, период морфогенеза в процессах развития будущего потомства принимают участие до 1000 генов, локализованных во всех хромосомах, поэтому хромосомная или геномная мутация может привести к спонтанному аборту (Бочков Н.П., 2004). Примерно  $1/3$  оплодотворенных яйцеклеток погибает в 1-ю неделю беременности. Во II триместре хромосомные нарушения являются причиной спонтанных абортов в 25–30% случаев. После 20 нед беременности хромосомные аномалии встречаются только в 10% случаев. Приотягощенном акушерском анамнезе у супружеских пар с повторными спонтанными абортами, мертворождениями или рождением детей с пороками развития хромосомные аномалии обнаруживаются в 5%.

Среди других контингентов хромосомные аномалии обнаруживаются у детей с олигофренией — в среднем в 15% (в основном из-за структурных перестроек). У больных с нарушением половой дифференцировки частота хромосомных нарушений колеблется от 20 до 50% (в 50% случаев обнаруживается мозаицизм). У больных с первичной и вторичной аменореей частота хромосомных аномалий колеблется от 10 до 50% (более 90% — численные нарушения и мозаицизм). При мужском бесплодии частота аномальных хромосом достигает 10–15% (до 70% — численные нарушения и мозаицизм).

Знания по медицинской генетике, в том числе и по цитогенетике, необходимы акушерам-гинекологам, педиатрам, эндокринологам, психоневрологам, патологоанатомам, а также другим специалистам. Имеется достаточное количество не только детей, но и взрослых больных, у которых психоневрологические нарушения, нарушения половой сферы или репродуктивной функции связаны с нарушением хромосомного аппарата.

Исторически хромосомные болезни клиницисты начали еще изучать до установления точного числа хромосом человека. Синдромы Дауна, Клайнфельтера и Шерешевского–Тернера клинически были описаны задолго до открытия хромосомной этиологии этих заболеваний.

Соткрытием «лишней» хромосомы при синдроме Дауна (Лежен Ж. и соавт., 1959) в медицину вошло новое понятие — «хромосомопатии», или «хромосомные болезни».

В настоящее время к хромосомным болезням относят такие формы патологии, при которых наблюдаются, как правило, нарушение психики и множественные врожденные пороки различных

систем организма человека. Генетической основой таких состояний являются численные или структурные изменения хромосом, наблюдаемые в соматических или половых клетках.

Термин «болезнь» по отношению к хромосомным аномалиям употребляется не всегда справедливо. Болезнь — это процессуальность, т.е. закономерная смена симптомов и синдромов во времени. Болезнь имеет продрому, начало, стадию полного развития и исходное состояние. Совокупность же специфических признаков, характеризующих любую хромосомную аномалию, является конституциональной, врожденной, и признаки эти непрогредиентны. Другими словами, врожденные аномалии развития, в основе которых лежат нарушения кариотипа, отличаются от болезней в обычном понимании резким сдвигом процессуальной фазы во времени. Процессуальная фаза в данном случае проходит во время эмбрионального развития. В силу этих соображений употребление термина «хромосомные болезни» необходимо применять при полном осознании его своеобразия.

Одной из важнейших задач медицинской генетики, и в первую очередь клинической цитогенетики человека, является выяснение связи хромосомных аномалий с пороками развития. Положительное решение этой проблемы позволило бы, в свою очередь, установить роль каждой отдельной хромосомы в эмбриональном развитии человека; это, конечно, помогло бы цитогенетикам составить цитологические карты каждого отдельного локуса хромосомы и таким образом определить значение его для развития и жизнедеятельности организма в целом.

### **3.2. ЭТИОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Среди хромосомных нарушений принято выделять геномные и хромосомные нарушения. У человека найдены все формы хромосомных и геномных мутаций. К геномным мутациям относятся аномалии, характеризующиеся увеличением полного набора хромосом (полиплоидии) или изменением количества хромосом по одной из пар (анеуплоидии). К структурным хромосомным мутациям относятся все типы перестроек, которые обнаружены у человека, — делеция (нехватка), дупликация (удвоение), инверсия (перевертывание), инверсия (вставка), транслокация (перемещение).

Можно выделить два основных типа перестроек: внутриврохромосомные и межхромосомные. В свою очередь, перестройки могут быть сбалансированными (т.е. в геноме присутствуют все локусы, однако их расположение в хромосомах отличается от исходного — нормального) и несбалансированными. Несбалансированные перестройки характеризуются утратой или удвоением участков хромосомы. Внутриврохромосомные перестройки, связанные с перестройками внутри одного плеча хромосомы, называются парацентрическими. Крайние участки без центромеры называются фрагментами, и они обычно утрачиваются в ходе митоза.

Делеция — утрата части хромосомы, происходящая в результате двух разрывов и одного воссоединения, с утратой сегмента, лежащего между разрывами. У человека известна потеря  $1/3$  короткого плеча хромосомы 5, именуемая как синдром «кошачьего крика» и описанная впервые Дж. Леженом в 1963 г.

Дупликация — удвоение сегмента хромосомы, в результате чего клетка организма становится полиплоидной по данному сегменту. Если дупликация находится непосредственно за исходным участком хромосомы, это называется тандем-дупликацией. Кроме того, дупликации могут быть локализованы в других участках хромосомы. Большинство таких перестроек летальны, а те люди, которые с ними выжили, как правило, не способны воспроизвести потомство.

В случае инверсии участок хромосомы разворачивается на  $180^\circ$ , и разорванные концы соединяются в новом порядке. Если в инвертированный участок попадает центромера, такую инверсию называют перичентрической. Если инверсия затрагивает только одно плечо хромосомы, она называется парацентрической. Гены в инвертированном участке хромосомы располагаются в обратном порядке по отношению к исходному в хромосоме.

К межхромосомным перестройкам относят транслокации — обмен сегментами между хромосомами. Различают следующие типы транслокаций:

- реципрокная транслокация, когда две хромосомы взаимно обмениваются сегментами (сбалансированная транслокация); как и инверсия, она не вызывает аномальных эффектов у носителя;
- нереципрокная транслокация — когда сегмент одной хромосомы переносится в другую;

- транслокация типа центрического соединения — когда после разрывов в околоцентромерном районе соединяются два фрагмента с центромерами таким образом, что их центромеры соединяется, образуя одну. Взаимное объединение двух акроцентрических хромосом из групп D и G приводит к образованию одной мета- или субметацентрической хромосомы. Такую транслокацию называют робертсоновской.



Рис. 3.3. Транслокация  $t(5;14)$

Транслокационный синдром Дауна возникает именно таким образом, при этом больные имеют выраженную симптоматику болезни Дауна, но в их кариотипе всего 46 хромосом, причем хромосом 21 — две, третья транслоцирована обычно на одну из хромосом группы D или G. Исследование кариотипов родителей таких детей показало, что чаще всего фенотипически нормальные родители (как правило, матери) имеют 45 хромосом и точно такую же транслокацию хромосомы 21, как и ребенок.

В основу классификации хромосомных болезней положены тип хромосомной аномалии и характер дисбаланса хромосомного материала соответствующего кариотипа. Исходя из этих принципов хромосомные аномалии делятся на три группы:

- численные нарушения по отдельным хромосомам;
- нарушение кратности полного гаплоидного набора хромосом;
- структурные перестройки хромосом.

Первые две группы относятся к геномным мутациям, а третья группа – к хромосомным мутациям. Кроме этого, необходимо учитывать тип клеток, в которых произошла мутация (в гаметах или зиготе), а также иметь в виду, была ли мутация унаследована или она возникла заново. Таким образом, при постановке диагноза хромосомной болезни необходимо учитывать:

- тип мутации;
- конкретную хромосому;
- форму (полная или мозаичная);
- наследуемый или ненаследуемый случай.

Большая часть хромосомных аномалий, возникающих в хромосомных наборах человека, связана с нарушением числа хромосом. Полиплоидия возникает в результате нарушения нормального митотического цикла: удвоение хромосом не сопровождается делением ядра и клетки. Примерами полиплоидии, которые описаны у человека, являются триплоидии (69,XXX; 69,XXY) и тетраплоидии (92,XXXX; 92,XXXY). Эти нарушения несовместимы с жизнью и встречаются в материале спонтанных абортусов или плода и у мертворожденных, а иногда и у новорожденных, продолжительность жизни которых с такими аномалиями составляет, как правило, всего несколько дней.

Анеуплоидия возникает в результате нерасхождения хромосом в мейотических делениях или в митозе. Термин «нерасхождение» означает отсутствие разъединения хромосом (в мейозе) либо хроматид (в митозе) в анафазе. В результате нерасхождения возникают гаметы с аномальным набором хромосом.

Структурные изменения хромосом у человека встречаются намного реже, чем численные aberrации. Структурные перестройки могут быть хромосомными и хроматидными, сопровождаться изменением количества генетического материала (делеции и дупликации) или только сводиться к перемещению его (инверсии, инсерции, транслокации). В перестройку может вовлекаться одна или больше хромосом с несколькими разрывами и соединениями. Иногда в организме могут встречаться клетки с различными кариотипами. Такое сочетание кариотипа обычно обозначают термином «мозаицизм».

Большинство хромосомных болезней возникает спорадически в результате геномной и хромосомной мутации в гаметах здоровых родителей или на первых делениях зиготы. Хромосомные изменения в гаметах приводят к развитию так называемых полных, или регулярных, форм нарушения кариотипа, а соответствующие изменения хромосом на ранних стадиях развития эмбриона являются причиной возникновения соматического мозаицизма или мозаичных организмов (наличие в организме двух или более клеточных линий с разным числом хромосом). Мозаицизм может касаться как половых хромосом, так и аутосом. У человека чаще всего мозаичные формы обнаруживаются в системе половых хромосом. Мозаики, как правило, имеют более «стертые» формы заболевания, чем люди с измененным числом хромосом в каждой клетке. Так, ребенок с мозаичным вариантом болезни Дауна может иметь фактически нормальный интеллект, но физические признаки этого заболевания все равно остаются.

Число аномальных клеток может быть различным: чем их больше, тем более ярко выражен симптомокомплекс той или иной хромосомной болезни. В некоторых случаях удельный вес аномальных клеток так невелик, что человек кажется фенотипически здоровым.

Установить мозаицизм оказывается не так просто, поскольку клон аномальных клеток имеет в онтогенезе тенденцию к элиминации. Иначе говоря, число таких клеток может быть у взрослого человека относительно мало, в то время как в эмбриональный и ранний постнатальный периоды их удельный вес был достаточно велик, что привело к развитию выраженных клинических симптомов болезни. Однако, несмотря на известные трудности изучения мозаицизма, его открытие и исследование вносят ясность в проблему стертых и рудиментарных форм хромосомных болезней.

Любая из хромосом кариотипа человека может вовлекаться в численные или структурные изменения. Исходя из этого можно наблюдать очень большое разнообразие описанных хромосомных форм. Практическая цитогенетика постоянно сталкивается с обнаружением хромосомных аномалий при исследовании различных клеток и тканей в разные периоды развития человека. Классификация индивидуальных хромосом, которые могут вовлекаться в хромосомные аномалии, а следовательно, и выделение хромосомных синдромов в настоящее время — легко разрешимая проблема в связи с введением в хромосомный анализ методов индивидуализации хромосом: различных типов окрашивания по длине; гибридизации нуклеино-

вых кислот *in situ*, метода сравнительной геномной гибридизации, спектроскопического метода анализа хромосом. В последнее время при FISH-анализе иногда используют разноцветные ДНК-зонды, позволяющие быстро выявить качественные и количественные перестройки хромосом.

### 3.3. ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Хромосомные аномалии возникают в результате того, что изменения количества или качества генетической информации в сторону ее избытка или недостатка нарушает функционирование нормальной генетической программы онтогенеза (индивидуального развития организма). Характер и тяжесть проявления хромосомных болезней зависит от вида аномалий и вовлеченных хромосом. Хромосомные синдромы обычно характеризуются множественными пороками развития независимо от типа хромосомной аберрации. Многочисленные исследования разнообразных типов повреждения хромосом и вызываемые ими отклонения развития позволяют сделать вывод о том, что в патогенезе хромосомных болезней основное место занимает нарушение физического (соматического) и психического развития.

Общим для всех форм хромосомных аномалий является множественность поражения различных систем и органов. Нарушения развития могут наблюдаться в широких диапазонах — от гибели и элиминации зигот на первых стадиях дробления до нарушений, совместимых с постнатальным существованием. Тщательное клинико-цитогенетическое изучение хромосомных аномалий позволяет выделить ряд признаков, которые в различных сочетаниях и с разной степенью выраженности встречаются у всех пораженных индивидуумов. К таким признакам относят умственную отсталость, пре- и постнатальную задержку развития, аномалии многих органых систем, особенно челюстно-лицевой области, скелета, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем. В частности, отмечаются краниофациальная дисплазия, ненормальные форма и расположение ушных раковин, гипертелоризм, эпикант, готическое небо, аномалии строения глазных щелей и яблок, специфическое изменение кожного рисунка на ладонях и подошвах, аномалия строения и расположения пальцев нижних и верхних конечностей и др.

Все диагностические признаки, встречающиеся при хромосомных болезнях, можно условно разделить на три группы.

К первой группе можно отнести комплекс признаков, позволяющих лишь заподозрить хромосомную аномалию. Это общие признаки (некоторые из них перечислены выше): физическое недоразвитие, ряд дизморфий мозгового и лицевого черепа, косолапость, клинодактилия мизинцев, некоторые пороки развития внутренних органов (сердца, почек, легких).

Ко второй группе относят признаки, встречающиеся в основном при определенных хромосомных болезнях. Их сочетание позволяет в большинстве случаев диагностировать хромосомную аномалию. Среди характерных, наиболее часто встречающихся признаков при трисомии хромосомы 13 следует назвать глубокую задержку умственного и физического развития (100%), гипертелоризм (90%), низко расположенные уродливые уши (90%). При трисомии хромосомы 18 следует отметить долихоцефалию (90%), тяжелую задержку психомоторного и физического развития (100%), затруднения при глотании, проблемы с кормлением (100%), микрогнатию и короткую грудную (90%).

К третьей группе относят признаки, характерные только для одной хромосомной аномалии, например «кошачий крик» при синдроме 5p-, алоpecia при синдроме 18p.

При изучении корреляции фенотипа с кариотипом было сделано важное заключение о том, что чем больше хромосомного материала утрачено или приобретено, тем сильнее отклонения в развитии, тем раньше в онтогенезе они проявляются. Поэтому аномалии по крупным хромосомам встречаются очень редко. Кроме того, нехватка генетического материала сказывается на организме тяжелее, чем его избыток, и поэтому полные моносомии (особенно у живорожденных детей) встречаются гораздо реже, чем полные трисомии. Тяжесть клинической картины зависит не только от размера хромосомы, но и от ее роли в патологический процесс, большое значение имеет и ее естественный состав. Например, полные трисомии у живорожденных чаще всего обнаруживаются по аутосомам 13, 18, 21. Это связано с тем, что данные хромосомы содержат больше гетерохроматина, чем аутохроматина. Основу последнего составляют активные районы, содержащие гены, которые контролируют развитие признаков организма. Естественно, скорее погибнет та клетка, в которой имеется нехватка генов, определяющих продукцию таких белков, которые

участвуют в ключевых биохимических реакциях, обеспечивающих жизнеспособность клетки.

Для хромосомных нарушений характерны увеличение частоты гибели плодов и снижение жизнеспособности живорожденных. Однако при некоторых хромосомных аномалиях возможно выживание до взрослого состояния. В первую очередь это относится к группе синдромов, связанных с патологией в системе половых хромосом. Общее нарушение генного баланса, вызванное аномалиями в системе половых хромосом, гораздо менее фатально для развития организма, чем это имеет место при аутосомных абберациях, поэтому наличие гоносомных нарушений в кариотипе человека совместимо не только с рождением, но и с нормальной жизнеспособностью и даже иногда с нормальным фенотипом.

Многочисленные исследования, проведенные в больших популяциях новорожденных и здоровых взрослых, а также в различных контингентах умственно отсталых лиц, позволили установить, что аномалии по половым хромосомам среди умственно отсталых людей встречаются в 4–5 раз чаще, чем у новорожденных.

Установлено, что 17–25% мужчин с синдромом Клайнфельтера имеют сниженный интеллект. Лишняя хромосома X у женщин, вероятно, проявляется в еще большем снижении интеллекта, чем у мужчин.

Отмечена прямая корреляция между числом лишних X хромосом и степенью умственной отсталости. Если наличие одной лишней хромосомы X не всегда сопровождается олигофренией (синдромы XXУ, XXX), то наличие лишних двух X хромосом уже всегда дает картину умственной отсталости (средние значения IQ у больных с кариотипом 48, XXXУ 52,5, а с кариотипом 49, XXXXУ – 35,2). Синдром Шерешевского–Тернера более редок среди умственно отсталых женщин.

Причины умственной отсталости при ауто- и гоносомных абберациях, очевидно, заключаются в грубых нарушениях генного баланса и вытекающих отсюда нарушениях множества ферментных функций.

Как уже указывалось выше, клинические проявления одних и тех же форм хромосомных болезней сильно варьируют: от летального эффекта до незначительных отклонений. Почему это происходит, остается неясным: ведущую роль играют то ли генотипические факторы, то ли факторы внешней среды. Например, нет ответа на вопрос,

почему только  $\frac{2}{3}$  случаев трисомии по хромосоме 21 элиминируется во внутриутробном периоде (примерно такая же картина наблюдается при моносомии ХО).

В формировании клинических (фенотипических) проявлений хромосомных аномалий участвуют многие факторы. Среди них в первую очередь следует отметить:

- генотип организма;
- генный состав индивидуальной хромосомы, вовлекаемой в хромосомную aberrацию;
- тип aberrации и размер недостающего или избыточного хромосомного материала;
- степень мозаичности организма по aberrантным клеткам.
- тяжесть клинических проявлений зависит от соотношения нормальных и аномальных клеточных клонов;
- факторы внешней среды;
- онтогенетическую стадию развития организма.

Исходя из приведенных данных следует сделать вывод о том, что в патогенезе хромосомных аномалий еще много неясного, поскольку пока нет общей четкой схемы развития сложных патологических процессов, каковыми являются хромосомные болезни.

### **3.4. ЧАСТОТА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Наиболее полные сведения о частоте и распространенности хромосомных болезней можно получить на основании цитогенетических исследований спонтанных аборт, мертворожденных и новорожденных. Методы учета хромосомных аномалий должны быть строго унифицированы. Цитогенетическое обследование необходимо проводить новорожденным с врожденными пороками развития, недоношенным; больным с олигофренией, нарушением половой дифференцировки, с первичной и вторичной аменореей, спонтанными абортами, лицам с мужским бесплодием. Цитогенетический метод может применяться во многих областях практической и теоретической медицины (акушерство и гинекология, педиатрия, психиатрия, эндокринологи, патологическая анатомия и др.) — вот почему знания хромосомной патологии, ее клинических особенностей, методов диагностики и профилактики играют важную роль в подготовке будущего врача.

Как указывалось ранее, хромосомные аномалии чаще всего наблюдаются при спонтанных абортах — до 60%, у мертворожденных — до 70% и у живорожденных — около 1%.

Клинические и цитогенетические исследования, проводимые у новорожденных с хромосомной патологией, показывают, что жизнеспособность зависит от типа хромосомного нарушения. Большинство новорожденных с аутосомными трисомиями погибают в первые дни жизни. В свою очередь, у больных с аномалиями половых хромосом жизнеспособность снижена незначительно. Это зависит от того, что полная клиническая картина у данного контингента проявляется лишь в период полового созревания, когда начинают функционировать гены, определяющие половое развитие организма и формирование вторичных половых признаков.

Среди эффектов хромосомных аномалий в онтогенезе, кроме спонтанных абортов и врожденных пороков развития, у человека наблюдается явление однородительских дисомий. Однородительская дисомия возникает тогда, когда будущий потомок получает от одного из родителей обе хромосомы одной из пар (кариотип представлен 46 хромосомами). В результате может происходить гомозиготизация по патологическим рецессивным генам, которые могут быть причиной данного заболевания. Примерами однородительской дисомии являются синдромы Прадера–Вилли, Ангельмана, Беквита–Видемана и др.

Хромосомные аномалии возникают не только в ранние периоды онтогенеза. Спонтанный уровень хромосомных перестроек наблюдается у человека на протяжении всей жизни (около 2%). Чаще всего эти перестройки обычно элиминируются, но в какой-то момент могут стать источником злокачественного роста. Известно, что некоторые числовые и структурные хромосомные аномалии либо вызывают злокачественную трансформацию клеток, либо обуславливают предрасположенность к развитию онкологических заболеваний. Опухолевая прогрессия часто возникает в результате появления новых клеточных клонов, несущих различные виды хромосомных перестроек, которые кардинально отличаются от исходного клеточного штамма. В результате анализа огромного количества опухолей (свыше 25 тыс.), который был суммирован и опубликован в пятом издании «Каталога хромосомных aberrаций при онкологических заболеваниях», удалось выявить новые гены, изменение которых в некоторых случаях могло привести к злокачественному перерожде-

нию нормальных клеток. По данным ВОЗ, рак это общее обозначение более чем 100 болезней, которые могут поражать любую часть организма, и его считают болезнью генома. Ретинобластома явилась первой опухолью, для которой была выявлена специфическая связь с презиготной хромосомной мутацией в длинном плече хромосомы 13. Классическим примером хромосомной мутации, детерминирующей возникновение хронического миелоидного лейкоза, является так называемая филадельфийская хромосома. Транслокация участков длинных плеч хромосом 9 и 22 приводит к образованию аномальной хромосомы, вызывающей злокачественные изменения белой крови. Известны и другие транслокации хромосом (8;21), (8;14), которые приводят к возникновению соответственно острого миелоидного лейкоза и лимфомы Беркитта.

В середине 60-х годов прошлого века многочисленными исследованиями было доказано, что у больных с врожденными хромосомными аномалиями рак возникает во много раз чаще, чем в популяции, и предрасположенность к новообразованиям при некоторых наследственных синдромах сопровождается (или обусловлена) повышенной частотой спонтанных или индуцированных хромосомных повреждений.

Необходимо помнить, что при старении организма спонтанный уровень хромосомных нарушений увеличивается.

Патологические синдромы, объединяемые термином «хромосомные болезни», являются неоднородными. Описано большое количество многообразных форм хромосомных аномалий у человека. Однако не все из них могут претендовать на «самостоятельность» в виде четко очерченного синдрома или болезни. Это связано с тем, что при некоторых хромосомных нарушениях патологическое состояние не обусловлено непосредственно конкретной хромосомной перестройкой.

Общая частота морфологических пороков развития у детей в возрасте до 1 года составляет примерно 27,2 на 1000 населения. Около 60% из них выявляются в первые 7 дней жизни уже в родовспомогательных учреждениях. Одна из частных причин пороков развития — орофасциальные расщелины, которые входят в «большую пятерку» уродств, занимая по частоте второе место.

По сведениям национального института стоматологии США, 40% населения мира имеют врожденные и наследственные аномалии развития черепно-лицевой области, из которых 15% нуждаются в серьез-

ном хирургическом лечении. По данным ВОЗ, общая встречаемость врожденной расщелины верхней губы и нёба в мире колеблется от 0,8 до 2 случаев на 1000 рождений. Распространение по континентам следующее: в Азии — 1 случай на 500 новорожденных; в Европе — 1 на 700; в Африке — 1 на 1000; в России — 1 на 800. По разным источникам, доля больных с врожденными и наследственными аномалиями черепно-лицевой области в России составляет около 35%, причем ежегодно рождается свыше 50 тыс. детей, которые требуют пристального внимания стоматологической службы.

Одним из самых частых врожденных пороков развития среди всех аномалий челюстно-лицевой области является расщелина губы и нёба, популяционная частота которой по разным источникам колеблется от 1:1000 до 1:460 (ежегодно в Москве этот показатель примерно 1:700). Расщелины губы и/или нёба составляют около 87% от всех врожденных пороков развития лица. Почти каждая пятая типичная расщелина является компонентом тяжелого синдрома.

Из 3 трисомий (синдром Дауна, синдром Патау и синдром Эдвардса), которые встречаются у человека, расщелины губы и/или нёба чаще всего возникают при синдроме Патау (около 70%) и считаются наиболее типичным признаком данного синдрома.

Анализ обращаемости в медико-генетические консультации показывает, что чаще всего к этому специализированному виду медицинской помощи обращаются семьи с хромосомными болезнями, врожденными пороками развития и нервно-психическими заболеваниями. Цитогенетический метод и молекулярно-цитогенетические методы позволяют непосредственно выявить все нарушения кариотипа. Они применяются в тех случаях, когда хромосомная аномалия предполагается как наиболее вероятный этиологический фактор патологии в семье.

Для заболеваний, обусловленных числовыми aberrациями хромосом, вероятность повторного случая в семье крайне мала (не превышает 1%), если известно, что ни у одного из родителей нет хромосомной аномалии, а также отсутствуют другие факторы риска (например, средний возраст матери). Исключение составляют транслокации.

Для семей, в которых уже имеется ребенок с трисомной формой синдрома Дауна, риск рождения еще одного больного ребенка повышен (1 на 50–200 новорожденных в отношении синдрома Дауна и 1 на 100 новорожденных в отношении всех хромосомных аномалий).

При аномалиях половых хромосом повторные случаи любой из них в семье исключительно редки. При синдромах XXУ и ХХХ обнаружена связь с возрастом матери. В этих случаях риск для sibсов оценивается эмпирически (для каждого типа аномалии) с учетом возраста матери. Наиболее неблагоприятным будет прогноз при транслокациях в том случае, если в гаметах одного из родителей имеется сбалансированная хромосомная мутация.

**Показания для проведения цитогенетического обследования:**

- возраст женщины более 35 лет;
- наличие у предыдущего ребенка хромосомных аномалий;
- врожденные пороки двух и более систем;
- врожденные пороки в сочетании с олигофренией;
- олигофрения неясной этиологии;
- носительство семейной хромосомной перестройки;
- спонтанные аборт и привычное невынашивание беременности;
- патология плода, выявленная при УЗИ.

**Правила записи аномальных кариотипов по аутосомам:**

Любому врачу, сталкивающемуся в своей практической деятельности с хромосомными аномалиями, необходимо знать правила записи нормальных и абберантных кариотипов. При этом необходимо помнить следующее.

1. В самом начале указывается общее число хромосом.

2. Далее идет состав половых хромосом, например: 46, ХУ — нормальный мужской кариотип; 46, ХХ — нормальный женский кариотип; 45, ХО — синдром Шерешевского–Тернера; 47, ХХУ — синдром Клайнфельтера.

3. Добавочная аутосома обозначается соответствующим номером и знаком «+», который ставится перед хромосомой, например: 47, ХУ, +21 (мужской кариотип с синдромом Дауна). Утрата целой хромосомы обозначается знаком «-», например: 45, ХХ, -13 (женский кариотип с моносомией по 13 хромосоме).

4. Короткое плечо хромосомы, как уже отмечалось, обозначается латинской буквой «р», длинное плечо — «q». Например, 46, ХУ, 5 р (синдром «кошачьего крика»).

5. Транслокация обозначается буквой «t» с расшифровкой в скобках, например, 45, ХХ, t (14/21) — женщина-носительница сбалансированной транслокации 14/21.

6. Присутствие более чем одной клеточной линии (мозаицизм) обозначается знаком дроби, например: 45, X/46, XX — мозаик по синдрому Шерешевского–Тернера.

Этими символами и терминологией пользуются только при рутинном способе окрашивания хромосом человека. С разработкой и внедрением в цитогенетику человека новых методов окрашивания хромосом, в частности дифференциального окрашивания, появились несколько технических процедур, которые воспроизводят индивидуальную специфическую исчерченность метафазных хромосом. Хромосома стала окрашиваться в темные и светлые полосы (band). При различных методах обработки хромосомных препаратов одни и те же полосы могут быть либо светлыми, либо темными.

В зависимости от цели исследования в клинической цитогенетике используют два принципиальных типа дифференциального окрашивания. При первом типе применяются методы, окрашивающие хромосому на всем ее протяжении (методы G-, Q-, R-полосы). При втором — целенаправленно окрашиваются специфические хромосомные структуры: конституциональный гетерохроматин (C-полосы), теломерные полосы (T-полосы) и районы ядрышкового организатора (ЯОР).

Каждая индивидуальная хромосома в кариотипе содержит серию чередующихся полос (светлых и темных), которые располагаются по всей длине плеч хромосом в определенных районах. Нумерация полос и участков идет в направлении от центромеры к теломере каждого плеча. Участками (районами) называются сегменты хромосом, находящиеся между двумя соседними полосами. Для обозначения любой хромосомы придерживаются следующего правила — указывается:

- 1) номер хромосомы;
- 2) символ плеча (p and q);
- 3) номер участка (района);
- 4) номер полосы (или субполосы) в пределах этого участка.

Вышеприведенные обозначения записываются по порядку без пробелов и пунктуации.

Приведем примеры некоторых записей:

- 46, XY, del(5)(p12) — эта запись относится к делеции короткого плеча 5 хромосомы, участку 1, полосе 2.
- 45, XY, rob(13;21)(q10;q10) — означает, что в данном случае имеется Робертсоновская транслокация с утратой коротких

плеч 13 и 21 хромосомы; разрыв и воссоединение произошли в 10-м участке (район центромер) длинных плеч обеих хромосом.

- mos 45, XO/46, XX(r) – в этом случае имеется мозаицизм при синдроме Шерешевского–Тернера с кольцевой X хромосомой.

Более подробные сведения по номенклатуре и классификации хромосомных аномалий в норме и патологии приведены в авторитетных источниках Прокофьевой–Бельговской А.А. (1969), Ворсановой С.Г. (2006) и в международном документе «Международная система для номенклатуры в цитогенетике человека» (2005).

### 3.5. ЛЕЧЕНИЕ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Лечение хромосомной патологии – в основном симптоматическое. Цель такой терапии заключается в том, чтобы скорректировать такие фенотипические проявления, как умственная отсталость, замедленный рост, недостаточная феминизация или маскулинизация, недоразвитие гонад, устранение или исправление различных костных дефектов и т.д. Для этого широко используют различные виды терапии, в том числе анаболические гормоны, андрогены и эстрогены, гормоны гипофиза и щитовидной железы, различные витамины и общеукрепляющие средства. Очень широко применяется хирургическое, симптоматическое лечение: удаление катаракты, лишнего (шестого) пальца на ноге или руке, пластические операции при незаращении верхней губы и/или нёба, устранение стеноза привратника и врожденных пороков сердца, удаление различных опухолей и т.д. Перечисленные дефекты часто сопровождают трисомии по хромосомам 13, 18 и 21, триплоидию, синдромы 4p- и 5p- и иные хромосомные аномалии. Из других видов симптоматической терапии следует отметить климатотерапию, бальнеолечение, разные виды электротерапии, теплотечение, рентгенорадиологическое облучение.

Несмотря на широкое разнообразие симптоматической терапии, применяемой для лечения хромосомных болезней, они до сих пор неизлечимы. Учитывая этот фактор, в настоящее время основное внимание уделяется предупреждению рождения детей с хромосомными аномалиями.

## 3.6. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

К хромосомным болезням относят группу врожденных патологий, которые возникают в результате нарушения числа и структуры хромосом в соматических и половых клетках человека. Общая популяционная частота таких аномалий — около 1%. Как правило, это спорадические случаи; большинство хромосомных заболеваний (90%) возникает за счет новых мутаций. Исключение составляют транслокационные варианты, которые являются результатом сбалансированных транслокаций родителей.

### 3.6.1. Ауtosомные синдромы

Переходя к общей характеристике ауtosомных синдромов, следует помнить, что все моносомии по любой из ауtosом обычно приводят к внутриутробной гибели плода. Чаще всего в материалах спонтанных абортусов встречаются моносомии. При трисомиях ауtosом летальность гораздо меньше, однако родившиеся дети имеют тяжелейшие врожденные пороки развития. Наиболее благоприятное положение наблюдается при наличии в организме мозаицизма. Дети с мозаичным кариотипом обладают повышенной жизнеспособностью, а клиническая картина у них менее выражена. Кроме численных хромосомных нарушений, у человека описано большое количество структурных перестроек.

Известно, что среди живорожденных с ауtosомными синдромами чаще всего встречаются полные трисомии по 13, 18 и 21 хромосомам, среди которых 75% приходится на долю синдрома Дауна. Из других полных трисомий по ауtosомам зарегистрированы единичные случаи родов по хромосомам 8, 9, 14 и 22.

#### Синдром Дауна

Первое клиническое описание этой аномалии относится к 1866 г. и принадлежит английскому врачу Ленгтону Дауну. Спустя почти 100 лет цитогенетическую природу синдрома Дауна установил французский исследователь Ж. Лежен в 1959 г., обнаружив у больных лишнюю 21 хромосому. Еще до открытия Ж. Лежена в 1932 г. Варденбург предположил, что причина болезни Дауна, возможно, связана с аномалиями хромосом. К настоящему времени болезнь Дауна изучена достаточно полно, она представляет собой одну из самых частых

хромосомных болезней (встречается с частотой 1:700–1:800). Среди всех умственно отсталых детей больные с синдромом Дауна составляют 10–12%. Соотношение полов при этом заболевании 1:1. На частоту рождения больных с синдромом Дауна не влияют расовые, географические и популяционные различия при сравнении одинакового возраста родителей. Частота рождения детей с синдромом Дауна зависит от возраста матери и в меньшей мере от возраста отца.

Причиной возникновения болезни Дауна является простое нерасхождение хромосом в мейозе. Вклад материнского нерасхождения составляет от 80 до 90%, а отцовского – от 10 до 20%. Чем старше мать, тем больше риск появления ребенка с синдромом Дауна. Если возраст матери достигает 35–46 лет, вероятность рождения больного ребенка может вырасти до 4%. Вероятность повторного возникновения синдрома Дауна в семье, где родители имеют нормальные кариотипы, не превышает 1–2%.

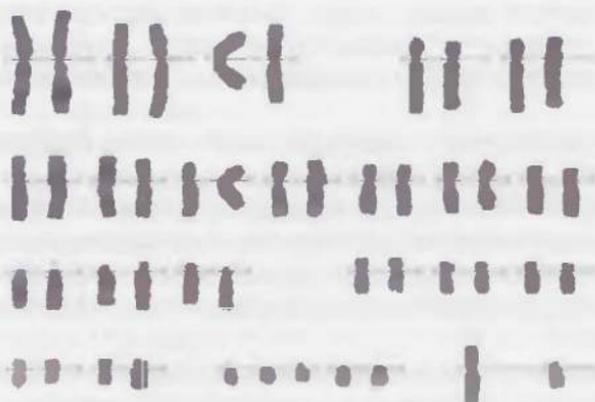


Рис. 3.4. Синдром Дауна (трисомия по 21-й хромосоме)

Цитогенетически болезнь Дауна представлена 3 формами:

- простая (регулярная) трисомия по 21-й хромосоме (94–95% случаев);
- транслокация хромосомы 21 обычно на хромосомы группы D и G (3–4%);
- мозаицизм (1–2%).

Большая часть транслокаций при данном заболевании возникают за счет мутаций *de novo*. Одна четверть всех случаев транслокаций носит семейный характер, при этом повторный риск достигает 15% и во многом зависит от типа транслокации и от того, кто из родителей несет симметричную перестройку. Если же наследуемая транслокация представлена сочетанием двух хромосом 21q21, то повторный риск рождения больного ребенка 100%.

При молекулярно-генетических исследованиях удалось обнаружить критический район хромосомы 21, который, по мнению многих исследователей, несет ответственность за фенотипические проявления болезни Дауна. Полагают, что основную роль в возникновении умственной отсталости при этом заболевании играет увеличенная доза гена фермента супероксиддисмутазы, находящегося в районе длинного плеча хромосомы 21 (21q22).

Больные с синдромом Дауна обычно невысокого роста, отличаются слабоумием и многочисленными физическими пороками. Они имеют характерную внешность и во многом очень похожи друг на друга. Диагностика этой болезни для акушера и педиатра не представляет особых затруднений даже у больных различных этнических групп.

Характерные признаки: мышечная гипотония, уплощенное лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, брахицефалия, короткий нос с широкой плоской переносицей, маленькие деформированные уши, полуткрытый рот с высунутым утолщенным бороздчатым языком. Отмечаются катаракты, пятна Брушвильда (очаги белого цвета на границе наружной и средней трети радужки), косоглазие, разболтанность суставов.

При дерматоглифическом исследовании часто обнаруживается длинная поперечная складка на ладони (так называемая обезьянья борозда). В общей популяции этот признак встречается приблизительно у 1%, в то время как при синдроме Дауна его частота достигает 40%. Кроме того, у больных на мизинце имеется всего одна единственная складка (20–25%), которая довольно часто бывает симметричной на обеих руках.

Особенно часто у детей с болезнью Дауна наблюдаются пороки сердечно-сосудистой системы: дефект межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло или незаращение артериального протока, иногда отмечаются пороки желудочно-кишечного тракта, гораздо реже встречаются пороки развития почек и мочевыводящих путей.

У больных с синдромом Дауна чаще возникают инфекционные и злокачественные заболевания, что, по-видимому, связано с нестабильностью и слабостью иммунной системы при этом заболевании.

При патологоанатомическом исследовании размер и масса мозга больных из-за недоразвития уменьшены, ствол мозга и мозжечок маленькие, борозды и извилины развиты не полностью.

Одним из самых важных симптомов при синдроме Дауна является общее психическое недоразвитие. Олигофрения наблюдается от легких до тяжелых форм. Чаще всего у этих больных встречается имбецильность (65–90%), дебильность и идиотия диагностируются примерно в равном соотношении. На первом году жизни дети с таким заболеванием заметно отстают в моторном и психическом развитии. Они позже начинают сидеть и ходить, их мышцы резко гипотоничны, объем движений в суставах увеличен. Обучение во вспомогательных школах возможно, но не всегда; мыслительные процессы заторможены, читают и пишут они с трудом, пересказывают только по вопросам, самостоятельный пересказ вызывает у них большие затруднения. Проведенные в последнее время исследования при болезни Дауна показали, что у них наблюдается более раннее развитие болезни Альцгеймера.

За последнее время продолжительность жизни больных с синдромом Дауна значительно увеличилась. Если раньше такие больные умирали в раннем детстве от различных инфекционных болезней, то теперь они доживают до 30 лет и более. Снижение продолжительности жизни в основном связано со снижением клеточного и гуморального иммунитета; у больных с синдромом Дауна нарушаются процессы репарации ДНК, они подвержены преждевременному старению, смерть часто наступает от сердечно-сосудистой недостаточности, инфекций, ряда онкологических заболеваний.

Лечение болезни Дауна малоэффективно, в основном оно симптоматическое. Широко применяется стимулирующая терапия. Медико-психологические, медико-педагогические и лечебные мероприятия позволяют адаптировать некоторых больных к посильной трудовой деятельности.

Диагноз болезни Дауна проводится на основании тщательного клинического обследования и обязательного цитогенетического анализа.

Если один из родителей является носителем сбалансированной транслокации с вовлечением 21-й хромосомы, то при планировании

деторождения в такой семье необходимо проводить дородовую диагностику, основанную на цитогенетическом и ультразвуковом обследовании плода. Кроме того, дородовую диагностику плода целесообразно проводить и у женщин старше 35 лет из-за повышенного риска рождения детей с синдромом Дауна.

### **Синдром Патау**

Синдром Патау (синдром трисомии 13-й хромосомы) впервые был описан в 1960 г. Частота встречаемости этого синдрома в популяции — 1:6000–1:13 000 рождений; соотношение полов 1:1. Как и при болезни Дауна, дети с синдромом Патау чаще рождаются у матерей старшего возраста; средний возраст матерей, родивших детей с трисомией 13, около 33 лет, отцов — 34 года. Цитогенетически этот синдром представлен двумя вариантами: простой трисомией и транслокационной формой. В основе синдрома Патау лежит нерасхождение хромосом в мейозе у одного из родителей (в основном у матери) по 13-й паре хромосом. В кариотипе больного наблюдается 47 хромосом с лишней хромосомой 13. Этот вариант встречается у больных с частотой от 80 до 85%; остальные 15–20% представлены транслокационными вариантами. При транслокационной форме в кариотипе больного имеется 46 хромосом. Уменьшение числа хромосом происходит чаще всего в результате слияния двух хромосом группы D или хромосом групп D и G. Реже обнаруживаются и другие цитогенетические варианты (изохромосома, мозаицизм и другие транслокации). Следует заметить, что средний возраст матерей, родивших детей с транслокацией хромосом D/D, не превышает 25 лет.

При рождении у детей с синдромом Патау отмечается пренатальная гипоплазия (масса тела не превышает 2,5 кг); беременность осложняется многоводием (встречается до 50%).

Внешний вид больных с синдромом Патау весьма специфичен. Клинически отмечается резкая умственная отсталость, выраженная микроцефалия, тригоноцефалия, неправильно сформированные и низко расположенные уши, аномалии глазного яблока (микрофтальмия и анофтальм), гипертелоризм, колобома радужки, помутнение хрусталика, одно- или двустороннее незаращение губы и неба, полидактилия, повышенная гибкость суставов, врожденные пороки внутренних органов (кардиоваскулярной и мочевой систем, желудочно-кишечного тракта), часто наблюдаются судороги. Из других клинических симптомов следует отметить гемангиомы на коже

лица и рук, флексорную деформацию пальцев кисти, деформацию стопы, пупочные и пахово-мошоночные грыжи, крипторхизм, глухоту. Глухота у больных с трисомией 13 встречается в 80–85% случаев. Чаще всего изменения ограничены средним и нижней частью внутреннего уха.

При патологоанатомическом исследовании выявляются множественные внешние и внутренние уродства практически всех органов и систем. Масса мозга уменьшена, часто отсутствует передний мозг; наблюдаются дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, камеры сердца расширены. Отмечается аномалия почек, мочеточников.

Из всех перечисленных аномалий ведущими, основными признаками синдрома Патау являются расщелина верхней губы и неба, полидактилия (часто двусторонняя) и глубокие поражения центральной нервной системы; в ряде случаев отмечаются достаточно грубые пороки — циклопия, этмоцефалия, цебоцефалия и др.

На основании клинических, дерматоглифических и патологоанатомических данных диагноз поставить несложно. Окончательно он подтверждается цитогенетически. Дифференциальную диагностику следует проводить с врожденными пороками развития (синдромы Меккеля, Мора, тригоноцефалия Опица). Следует отметить крайне важное для практического врача обстоятельство — трисомные и транслокационные формы синдрома Патау по клиническим признакам неотличимы друг от друга, поэтому цитогенетическое исследование у больных для дифференциальной диагностики этих форм обязательно. При транслокационном варианте трисомии 13 вероятность повторного рождения аномального потомства высока, а при трисомном варианте она, вероятно, не превышает аналогичных показателей при болезни Дауна (1–2%).

Прогноз при синдроме Патау неблагоприятен, продолжительность жизни редко превышает 1 год, дети умирают от тяжелых пороков развития, несовместимых с жизнью.

Успешных методов лечения нет.

### **Синдром Эдвардса**

Синдром Эдвардса описан в 1960 г. Частота его среди новорожденных колеблется от 1 на 7000 до 1 на 10 000 детей; девочки поражаются в 3 раза чаще, чем мальчики. Так же как и при синдромах Дауна и Патау, имеется четкая зависимость частоты рождаемости

детей с этим синдромом от возраста матери, но эта зависимость менее выражена. Риск родить больного ребенка не превышает 0,8%. Цитогенетически синдром Эдвардса представлен простой трисомией хромосомы 18 (90%), в 10% случаев наблюдается мозаицизм, который встречается значительно чаще у девочек, чем у мальчиков: вероятнее всего, это связано с большей жизнестойкостью женского организма.

Больные дети часто рождаются недоношенными или переносенными, отмечаются слабая активность плода, многоводие. Дети часто рождаются в асфиксии, с низкой массой тела (2200–2400) и резкой гипотрофией. Череп маленький, свода сдавлены, затылочная часть вытянута, лоб маленький, уши расположены низко и их форма почти всегда аномальная, глазные щели узкие, наблюдаются гипертелоризм, эпикант, птоз, часты колобомы, микрофтальмия, катаракта, рот маленький, высокое нёбо, иногда с расщелиной. Шея короткая, иногда с крыловидной складкой, короткая грудная клетка, сердечный горб. Характерно расположение пальцев кистей – они согнуты. Второй палец перекрывает третий, остальные искривлены. Типична форма стопы в виде «качалки» (80%), часто наблюдается косолапость. Постоянны пороки сердца, почек, пищеварительного тракта. У 100% больных отмечается сниженный интеллект, часто идиотия и имбецильность, реже дебильность. Во всех случаях наблюдается нарушение развития головного мозга.

Дерматоглифическая картина типична: на кончиках пальцев рук преобладают дуги или плоские петли (реже), в результате чего общий гребневой счет чрезвычайно низкий. Часто наблюдается поперечная складка ладони.

Цитогенетически у 80% больных обнаруживаются трисомия по хромосоме 18, у 10% – мозаицизм; в остальных случаях имеются другие хромосомные нарушения.

Дифференциальная диагностика очень сложна.

Цитогенетическое исследование должно проводиться во всех случаях для подтверждения диагноза и определения риска рождения будущего потомства.

Клинические проявления при синдроме Эдвардса гораздо тяжелее, чем при синдроме Дауна.

Продолжительность жизни чаще не более 6 мес, лишь 50% детей доживают до 2-месячного возраста, около 10% живут 1 год; некоторые дети доживают до 10 лет. Причина смерти: сердечная недостаточность или инфекционные заболевания.

### 3.6.2. Синдромы частичных анеуплоидий

При всех хромосомных мутациях (делециях, инверсиях, дупликациях, инсерциях, транслокациях) возникают различные хромосомные аномалии. Большая часть частичных анеуплоидий (частота их составляет 4% обследованных беременностей) не повторяют фенотип полных трисомий и моносомий. Их можно отнести к самостоятельным нозологическим формам. Частичная трисомия, частичная моносомия или их сочетание обычно вызывают нарушение интеллекта, скелетные аномалии и пороки внутренних и наружных органов и систем. Но не все хромосомные мутации приводят к хромосомным заболеваниям. Имеется часть людей, которые являются носителями сбалансированных транслокаций и которые внешне практически здоровы. Тем не менее среди них отмечается пониженная фертильность, спонтанные аборт, рождение потомства с различными аномалиями.

#### Синдром Вольфа–Хиршхорн

Синдром впервые был описан в 1965 г. Цитогенетически он обусловлен частичной утратой короткого плеча хромосомы 4 (около 80% всех аномалий), причем критическим районом является 4p16 (теряется половина короткого плеча).

Частота встречаемости в популяции: 1 случай на 100 000; соотношение полов 1:1. Средняя масса тела при рождении низкая – не более 2000 гр. Постнатальное развитие очень медленное. Все больные имеют глубокую умственную отсталость. У больных детей наблюдаются микроцефалия, ассиметричный череп, гипертелоризм, эпикант, косо расположенные глазные щели, птоз, нистагм, колобома радужки. Отмечается небольшой рог с опущенными углами, расщелины верхней губы и/или нёба, гемангиомы кожи небольших размеров в области лица. Ушные раковины крупные, низко расположенные, нередко оттопыренные, шея короткая и тонкая, туловище вытянутое, конечности тонкие, с ямками на локтях и коленях, пальцы длинные, тонкие с заостренными концами и узкими овальными ногтями. Из внутренних органов чаще всего поражаются сердце и почки, у мальчиков наблюдаются гипоспадия и крипторхизм.

Продолжительность жизни у детей с синдромом 4p- резко снижена. Большинство из них не доживают до 1 года.

Для уточнения диагноза больного и определения риска будущего потомства в обязательном порядке показано цитогенетическое обследование.

### 3.6.3. Синдром «кошачьего крика»

Синдром «кошачьего крика» впервые описал Дж. Лежен с соавторами в 1963 г. у 3 детей с множественными аномалиями, глубокой умственной отсталостью и характерным плачем, который напоминал кошачий крик. Цитогенетически у всех больных обнаруживается укорочение приблизительно на треть и более короткого плеча одного из гомологов 5-й хромосомы. В коротком плече находится участок (15,1–15,2), который непосредственно вызывает развитие этого синдрома. Кроме обычной делеции, хромосомная перестройка может быть представлена другими вариантами (кольцевая хромосома, транслокация, мозаицизм по делеции). Около 85% всех случаев синдрома «кошачьего крика» являются спорадическими, 15% наследуются от фенотипически нормальных родителей — носителей сбалансированных перестроек. Этот синдром встречается гораздо чаще других синдромов, связанных с делециями аутосом; частота его примерно 1 на 45 тыс.

Клинически синдром «кошачьего крика» очень полиморфен. Корреляцию между величиной делеции хромосомного материала и клиническими симптомами установить весьма трудно. Без своеобразного крика у больного надежный диагноз до цитогенетического исследования установить невозможно, так как большинство клинических симптомов этой болезни встречается и при других хромосомных аномалиях. В типичных случаях у детей с синдромом «кошачьего крика» клинически отмечают круглое лицо с гипертелоризмом, антимоноголоидные глазные щели, косоглазие, эпикант, уменьшенный подбородок, плоскую спинку носа, деформированные и низко расположенные уши, короткую шею, нижнюю синдактилию, укороченные пальцы, клинодактилию, врожденные пороки сердца и половых органов, аномалии почек, атрофию зрительного нерва. С возрастом некоторые клинические признаки постепенно исчезают и среди них «кошачий крик», лунообразное лицо, мышечная гипотония. В то же время нарастают отставание умственного и физического развития, косоглазие, микроцефалия.

При патологоанатомическом исследовании находят микрогирию и гипоплазию мозжечка, уменьшенный мозг, расширенные желудочки мозга, гипоплазию лобных долей, аринэнцефалию, различные пороки сердца, аномалии почек, крипторхизм, экзофтальм, гемангиомы.

Продолжительность жизни больных с данным синдромом зависит от тяжести врожденных пороков развития; большинство из них

умирает рано, некоторые доживают до 10-летнего возраста и более (около 14%).

Лечения нет (паллиативная терапия).

Во всех случаях для уточнения диагноза у больного и расчета риска прогноза потомства в семье показано цитогенетическое обследование, так как среди некоторых семей наблюдаются носители сбалансированных транслокаций.

В клинической практике встречаются и другие частичные анеуплоидии (трисомии, моносомии): 9p+; 11q+; 18p-; 18q-; 21q-; 22q-; делеции коротких плеч акроцентрических хромосом (13-15; 21-22) практически не имеют каких-либо клинических проявлений. Более подробную информацию об этих и других хромосомных аномалиях можно узнать из монографии С.Г. Ворсановой и др. (2006).

### 3.6.4. Аномалии половых хромосом

Аномалии половых хромосом у человека представлены различными типами трисомий и моносомий. Оба типа аномалий возникают при слиянии двух видов гамет — нормальной и патологической (с лишней половой хромосомой или без нее). Причиной таких аномалий является нерасхождение хромосом в мейозе или митозе во время первых делений зиготы. Суммарная частота хромосомных аномалий по половым хромосомам составляет от 1,5 до 2,5 на 1000 рождений, большая часть которых составляют полисомии XXX, XXУ и ХУУ.

Характерной особенностью гоносомных аномалий является мозаицизм, т.е. существование в организме клеток с различным числом половых хромосом. Всевозможные сочетания различных клонов клеток (нормальных и аномальных) обуславливают разную клиническую симптоматику у больных с одним и тем же синдромом. Мозаичные формы составляют примерно 25%. Мозаицизм может возникать не только за счет увеличения или уменьшения количества половых хромосом в кариотипе, но и за счет характера комбинации нормальных и патологических клонов хромосомных аномалов. Помимо числовых нарушений, в системе половых хромосом встречаются и структурные перестройки в виде кольцевых хромосом и делеций, которые в большинстве своем обуславливают неправильное формирование наружных и внутренних половых органов. Как правило, численные нарушения в системе половых хромосом (трисомии и моносомии) не вызывают таких тяжелых последствий, как аутосомные аномалии.

У женщин наиболее часто встречаются аномалии половых хромосом, проявляющиеся синдромами Шерешевского–Тернера (ХО) и трипло-Х (XXX), а у мужчин — синдромами Клайнфельтера (XXY) и двойной У-хромосомы (XYY).

### **Синдром Шерешевского–Тернера**

Первые клиническую картину данного синдрома описал Н.А. Шерешевский в 1925 г. Классическое описание принадлежит Х.Х. Тернеру (1938). Цитогенетическую природу заболевания открыл С.Е. Форд в 1959 г., обнаружив кариотип 45, ХО.

Это единственная форма моносомии, обнаруженная у человека. Частота встречаемости синдрома ХО по разным источникам колеблется от 1 на 1000 до 1 на 7000 и более. Такое разночтение частоты встречаемости данного синдрома может быть объяснено не только присутствием в кариотипе мозаичных вариантов, но и тем, что при различных структурных перестройках Х-хромосомы (изохромосомы, делеции короткого и длинного плеча, кольцевые хромосомы, Х-транслокации) наблюдается одна и та же клиническая картина. По последним уточненным данным, моносомия по Х-хромосоме встречается с частотой от 0,1 до 0,4 на 1000. Синдром Шерешевского–Тернера обнаруживается приблизительно при 1% всех зачатий, среди спонтанных абортусов его находят в 19% случаев; 95% зигот с хромосомным набором погибает внутриутробно.

Кариотип 45, ХО характеризуется большой цитогенетической и клинической вариабельностью. Приблизительно у 60% больных в кариотипе содержится только одна Х-хромосома, в остальных случаях наблюдаются различные типы структурных и числовых нарушений Х-хромосомы. В 80–85% случаев единственная Х-хромосома имеет материнское происхождение и лишь в 15–20% — отцовское.

Клинические симптомы заболевания проявляются с первых дней жизни. Масса тела детей при рождении снижена, отмечается лимфатический отек верхних и нижних конечностей, низкий рост волос на шее. Отек стоп и голеней может держаться от 2 до 3 лет. В течение 1-го года жизни ребенок постепенно отстает в росте, особенно заметно замедление роста в 9–10 лет. В дальнейшем для таких больных низкий рост является одним из самых характерных признаков; у взрослых он не превышает 140–145 см.

Для больных с синдромом Шерешевского–Тернера характерны кожные крыловидные складки на короткой шее (до 60%), широкая

грудная клетка (60%), X-образное искривление голени (56%). При полной форме синдрома Шерешевского–Тернера наблюдаются половой инфантилизм, первичная аменорея и бесплодие (90%), внешние и внутренние половые органы недоразвиты, отсутствуют матка и фаллопиевые трубы; наблюдается недоразвитие вторичных половых признаков, связанное с недостатком эстрогенов, которые приводят к недоразвитию молочных желез и скудному оволосению на лобке и в подмышечных впадинах. Поражаются сердечно-сосудистая, мочеполовая, скелетная и кожные системы. При дерматоглифическом обследовании отмечаются дистально расположенный осевой трирадиус, поперечная ладонная складка, увеличение частоты узоров в области гипотенара и высокий гребневой счет. Интеллектуальное развитие нормальное или близкое к норме.

При патологоанатомическом исследовании вместо гонад у таких больных находят недифференцированный тяж, не содержащий фолликулов и секреторных клеток. В 60% случаев встречаются аномалии мочевой системы, чаще подковообразная почка, удвоение почек и мочевыводящих путей; реже описывают врожденные аномалии сердца (20%).

Предварительный диагноз синдрома Шерешевского–Тернера основан на характерной клинической картине и исследовании полового хроматина, окончательный — на результатах цитогенетического анализа и применении высокоразрешающих молекулярно-цитогенетических методов. Последние методы необходимо применять в случаях определения происхождения маркерных хромосом (минихромосомы) и низкого содержания мозаичных клеток в кариотипе (до 20%).

Дифференциальную диагностику проводят с синдромом Боневи–Ульриха — аутосомно-доминантной болезнью, при которой у некоторых больных сохраняется генеративная функция, наблюдается передача патологического гена или генов из поколения в поколение и отсутствует характерная цитогенетическая картина (XO). Кроме того, синдром XO необходимо отличать от синдрома Нунан, смешанной дисгенезии гонад, чистой дисгенезии гонад 46, XX и чистой дисгенезии гонад 46, XY.

Лечение в основном симптоматическое и обычно направлено на коррекцию вторичных половых признаков. Лечебные мероприятия проводят обычно эндокринологи (эстрогены, гормон роста), пластические хирурги (удаление крыловидных складок), психотерапевты;

при стертых мозаичных формах синдрома показана гормональная заместительная терапия.

### **Синдром трипло-Х**

Впервые синдром трисомии по Х-хромосоме был описан П. Джекобс и соавторами в 1959 г.

Они обнаружили в ядрах эпителия слизистой оболочки щеки больной два тельца полового хроматина. В среднем женщины с кариотипом XXX встречаются с частотой 1–1,4 на 1000 родившихся девочек. Кроме обычного трисомного варианта 47, XXX у женщин описаны полисомии по Х-хромосоме с кариотипами 48, XXXX и 49, XXXXX.

Клиническая картина этого заболевания чрезвычайно разнообразна. Психиатр, эндокринолог и гинеколог могут встретиться как с отчетливыми клиническими проявлениями этого синдрома, так и со стертыми формами. Всем больным свойственно только присутствие в кариотипе трех хромосом Х. Около 30% таких больных сохраняют генеративную функцию и имеют нормальных детей.

Клинически больные с трипло-Х имеют недоразвитые яичники, гипоплазию матки, нерегулярный менструальный цикл; у них рано наступает вторичная аменорея или бывает преждевременный климакс. У многих больных обнаруживаются неспецифические соматические дизморфии различной выраженности; грубых аномалий развития наружных половых органов не обнаружено. Довольно часто у женщин с XXX-хромосомным комплексом отмечается незначительное снижение интеллекта в стадии дебильности. Доказано, что среди них в несколько раз чаще можно встретить лиц с психопатическими чертами и склонностью к расстройствам шизофреноподобного круга. По данным Ю.И. Филлипова (1971), у взрослых больных с синдромом трипло-Х шизофрения протекает неблагоприятно с выраженными изменениями личности; они склонны к проявлению эпилепсии, особенно в детском возрасте. У таких больных частота трипло-Х в несколько раз выше популяционных показателей. На цитогенетическое исследование больные чаще всего попадают из психиатрических лечебниц и домов инвалидов для детей, которые страдают умственной отсталостью.

Многие исследователи отмечают своеобразную особенность: с увеличением числа Х- хромосом в кариотипе до 4, 5 и более клинические проявления синдрома усиливаются. Больные, имеющие 4,

5 или более X-хромосом, умственно более отсталые и, как правило, из-за эндокринного дисбаланса у них резко нарушается генеративная функция.

Предварительный диагноз синдрома трипло-Х основан на исследовании полового хроматина. Этот метод позволяет различать больных с аномальным комплексом X-хромосом и первичной эндокринной патологией. Окончательный диагноз устанавливается по результатам кариологического исследования.

Больные с трипло-Х могут иметь потомство.

Лечение в основном симптоматическое и направлено на коррекцию эндокринного дисбаланса, в первую очередь на устранение нарушений функции яичников.

### Синдром Клайнфельтера

Клинически синдром Клайнфельтера описан в 1942 г., а цитогенетически — в 1959 г. Генетической особенностью этого синдрома является разнообразие цитогенетических вариантов и их сочетания (мозаицизма). Обнаружено несколько типов полисомии по хромосомам X и Y у лиц мужского пола: 47, XXU; 48, XXXU; 49, XXXXU; 47, XUУ; 48, XUУУ; 48, XXUУ; 49, XXXUУ. Наиболее распространен полисомный по хромосоме X синдром Клайнфельтера (XXU). Общая частота его в популяции 1,2 случая на 1000 новорожденных. Примерно у 10% больных с синдромом Клайнфельтера наблюдается мозаицизм 46, XU/47, XXU. Считают, что добавочная X-хромосома в 60% случаев наследуется от матери.

Общеизвестно, что с увеличением числа половых хромосом в кариотипе больных в большей степени проявляется задержка умственного развития (встречается примерно у 25% больных) и возникает ряд нетяжелых пороков и микроаномалий (пороки сердца, сколиоз, катаракта, изменение дерматоглифических рисунков и т.д.). По сравнению с аутосомными аномалиями нарушения в системе половых хромосом слабо влияют на фенотип. Это связано, вероятнее всего, с тем, что в организме больного активна одна лишь X-хромосома (остальные инактивированы); псевдоаутосомный участок X хромосомы значительно короче любой из аутосом и к тому же число генов в Y-хромосоме невелико.

Основные клинические проявления, как правило, у таких больных проявляются в пре- и пубертатном периоде. В период новорожденности они не особенно отличаются от своих сверстников: иногда

выявляется незначительная задержка психомоторного развития и гипоплазия яичек.

Для мужчин с синдромом Клайнфельтера характерны высокий рост, длинные конечности, евнухоидизм и гинекомастия (50%), нарушенный сперматогенез и в результате этого бесплодие, уменьшенные яички, повышенное выделение женских половых гормонов, склонность к ожирению, скудное оволосение в подмышечных впадинах и на лобке.

Как уже указывалось, лишняя X-хромосома обуславливает разнообразные нарушения психики. Больные с этим синдромом очень внушаемы, вялы, апатичны, у них часто отмечается умственная отсталость (обычно дебильность). В период полового созревания повышается титр гонадотропинов в моче; при электроэнцефалографическом исследовании у некоторых больных отмечают эпиактивность и различные аномалии биоэлектрической активности мозга. При патологоанатомическом и гистологическом исследовании в яичках обнаруживают гипоплазию, более или менее выраженный гиалиноз и склерозирующую дегенерацию семенных канальцев; в гипофизе находят недостаток хромофобных и избыток ацидофильных клеток.

Диагностировать синдром Клайнфельтера, особенно у взрослых лиц, нетрудно. Своеобразное сочетание высокого роста, строения скелета по женскому типу, гинекомастии, ожирения и снижения интеллекта позволяет даже без исследования полового хроматина предполагать синдром Клайнфельтера. При определении в соскобе слизистой оболочки щеки тельца полового хроматина и тем более при кариотипировании лишней X-хромосомы диагноз этой болезни не вызывает никаких сомнений.

Из сопутствующих заболеваний у больных с синдромом Клайнфельтера могут быть рак молочной железы, сахарный диабет, болезни щитовидной железы, хронические обструктивные заболевания легких.

Повторный риск рождения для синдрома Клайнфельтера не превышает общепопуляционные показатели и составляет 1 случай на 2000 новорожденных.

Специфического лечения нет; при симптоматической терапии применяют гормональные препараты (прогестерон, эстрадиола пропионат, тестостерона пропионат и др.), которые направлены на коррекцию вторичных половых признаков. Однако пациенты даже

после терапии остаются бесплодными. Психотерапия направлена на социальную адаптацию таких больных в обществе.

### **Синдром ХУУ**

Своеобразной разновидностью синдрома Клайфельтера является полисомный по Y-хромосоме синдром 47, ХУУ, который впервые был описан в 1962 г. у фенотипически нормального мужчины. Данная хромосомная аномалия встречается у мужчин с частотой 1 случай на 1000 новорожденных.

Клинически синдром ХУУ в общих чертах напоминает синдром Клайфельтера. Однако у мужчин с хромосомным комплексом ХУУ рост гораздо выше — в среднем более 180–185 см; пубертатное ускорение роста наступает раньше и продолжается дольше, чем обычно. Как правило, у большинства индивидов с полисомией по Y-хромосоме интеллект сохранен, но умственное развитие соответствует низкой или средней норме; некоторые из этих лиц отличаются агрессивностью и антисоциальным поведением. Большинство больных с ХУУ синдромом выявляются в специализированных учреждениях (психиатрических лечебницах, лечебно-профилактических учреждениях для содержания особо опасных лиц и в тюрьмах). Каких-либо специфических соматических нарушений у большинства таких людей нет, поэтому они часто не попадают в поле зрения врачей. Как и при синдроме Клайфельтера, у больных с ХУУ синдромом наблюдаются бесплодие, эндокринный дисбаланс, гипогенитализм и азооспермия. При гистологическом исследовании выявляются уменьшение герминативных клеток семенных канальцев, гиалинизация и утолщение базальных мембран.

Радикального лечения нет.

### **3.6.5. Микроцитогенетические синдромы**

В связи с развитием и внедрением в клиническую цитогенетику высокоразрешающих молекулярно-генетических и молекулярно-цитогенетических методов диагностики хромосомных болезней за последнее время удалось выделить особую группу синдромов, обусловленных микроперестройками некоторых хромосом. Разработка и внедрение высокоразрешающих методов в цитогенетику человека не в последнюю очередь были связаны с тем, что возникли затруднения при диагностике хромосомных аномалий, вызванных микро-

перестройками, которые невозможно было обнаружить с помощью классических рутинных методов окраски хромосом. Достаточно часто такие микроделеции и микродупликации хромосом, вызывающие умственную отсталость и врожденные пороки развития, относились к менделирующим точечным мутациям, наследуемым по аутосомно-доминантному типу. По материалам пре- и постнатальной цитогенетической диагностики, частота встречаемости аномальных минихромосом в кариотипе человека колеблется от 1 до 2 случаев на 1000. С помощью молекулярно-цитогенетических методов наконец-то удалось установить истинные причины группы заболеваний с нетрадиционным типом наследования. Частота их встречаемости колеблется от 1:50 000 до 1:100 000 новорожденных.

В основе болезней с нетрадиционным типом наследования могут лежать феномены однородительской дисомии и геномного импринтинга. Следует напомнить, что под явлением однородительской дисомии понимается наличие двух гомологичных хромосом (или хромосомных сегментов) одного из родителей (матери или отца); под геномным импринтингом подразумевают различную экспрессию аллелей в зависимости от их родительского происхождения. Различная активность отцовских или материнских генных локусов может оказывать свое влияние на степень развития плаценты, вес плода, развитие и функционирование других органов и систем. В настоящее время для некоторых хромосом (7, 11, 15) геномный импринтинг твердо установлен для других (2, 3, 6, 14 и 20) предполагается. Геномный импринтинг и однородительская дисомия обуславливают ряд заболеваний человека. К таким заболеваниям относятся синдромы Прадера–Вилли, Ангельмана, Лангера–Гидеона, Видемана–Беквита и др.

Клиническая картина этих заболеваний очень вариабельна. Это может зависеть от протяженности хромосомной микроаномалии, качественного состава вовлеченных генов, от материнского или отцовского происхождения перестройки и т.д. Анализ возникновения микроперестройки и причастность ее к той или иной хромосоме играет очень важную роль при планировании деторождения в семье. Возникать такие аномалии могут на любом этапе гаметогенеза, в том числе и после завершения половой клеткой обоих мейотических делений. Другой причиной возникновения частичных анеуплоидий могут стать родительские сбалансированные перестройки (инверсии, транслокации).

### Синдром Прадера–Вилли

Впервые синдром Прадера–Вилли был описан в 1956 г. Причиной возникновения этого синдрома является потеря функции хромосомных участков, расположенных в проксимальной части длинного плеча хромосомы 15 (15q11-13). Делеция имеет отцовское происхождение и наблюдается у 70% больных, у 5% заболевание связано с перестройкой хромосомы 15. В большинство случаев заболевание возникает *de novo*, в 25% случаев синдром возникает в результате однородительской дисомии. У некоторых больных хромосомную аномалию не удастся идентифицировать, но у них наблюдается характерная клиническая картина синдрома Прадера–Вилли.

Основными клиническими признаками являются отставание умственного развития, неадекватное поведение, задержка физического развития, низкорослость, гипотония. Одни клинические признаки при этом заболевании можно наблюдать до 3-летнего возраста (мышечная гипотония, малый вес и трудности вскармливания), другие начинают преобладать после 6-месячного возраста (ожирение, усиление аппетита, нарастание умственной отсталости, отставание в росте). Наряду с диспластическими признаками (опущенные углы рта, высокое нёбо, гипертелоризм, эпикант, маленькие стопы и кисти, миндалевидный разрез глаз, аномалии дерматоглифика), выявляются гипогонадизм, обусловленный низким уровнем половых гормонов, гипопигментация (у 75% больных). Следует отметить, что синдром Прадера–Вилли характеризуется широким клиническим полиморфизмом, поэтому необходимо проводить дифференциальную диагностику с синдромами Коэна, Опица–Фриаса, Барде–Бидля.

Продолжительность жизни составляет 25–30 лет.

Диагностика заболевания осуществляется с помощью ДНК-анализа или методом FISH. Риск для sibсов пробанда — около 1%.

### Синдром Ангельмана

Если для возникновения синдрома Прадера–Вилли основной причиной являлась делеция проксимальной части длинного плеча хромосомы 15 отцовского происхождения, то аналогичная потеря той же части длинного плеча хромосомы 15, но только материнского происхождения обуславливает развитие другой патологии — синдрома Ангельмана. При этом заболевании развивается совсем другая клиническая картина. Для синдрома Ангельмана характерно: выраженная олигофрения, задержка речи, гиперактивное поведение,

судороги, большая нижняя челюсть, макростомия, гипопигментация (у 40% больных). Они поздно начинают ходить, для них характерна походка с широко расставленными ногами, локтевые суставы согнуты; отмечается насильственный немотивированный смех, имеются выраженные расстройства координации движений.

Дифференциальную диагностику следует проводить с синдромами Петерса–Пласа, Ретта и с тригоноцефалией Опица.

Частота синдрома в популяции составляет 1:20 000.

Примерно 20–30% больных не имеют делеции проксимальной части длинного плеча хромосомы 15; у незначительного числа больных причиной является однородительская дисомия. Диагностика синдрома осуществляется теми же методами, что и при синдроме Прадера–Вилли, т.е. проводится ДНК-анализ и метод FISH. С помощью них можно установить этиологию около 90% случаев заболевания. Риск для sibсов пробанда не известен.

### **Синдром Видемана–Беквита**

Не менее интересным и познавательным в плане феномена геномного импринтинга является терминальный район другой хромосомы – район короткого плеча хромосомы 11, структурные и функциональные аномалии которого обуславливают широко распространенный синдром Видемана–Беквита, нефробластому, некоторые опухоли детского возраста.

Синдром Видемана–Беквита достаточно распространенное заболевание, встречающееся с частотой 1:10 000 – 1:12 000 новорожденных.

Характерными клиническими признаками этого синдрома являются: гигантизм, пупочная грыжа, макроглоссия, гипоплазия верхней челюсти, прогнатизм, долихоцефалия и другие диспластические стигмы; при рождении отмечается гипогликемия; у больных отмечается повышенная предрасположенность к возникновению опухолей.

Первоначально предполагалось, что синдром Видемана–Беквита наследуется по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу наследования. Не исключалась возможность и мультифакториального наследования. Но в настоящее время принято считать, что синдром наследуется аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью, причем при наследовании большую роль играет феномен геномного импринтинга (в некоторых семьях клинические проявления отмечаются в 15%). Интерес же

цитогенетиков был связан с тем, что при синдроме Видемана–Беквита с помощью высокоразрешающих молекулярных методов удалось установить частичную трисомию дистального участка короткого плеча 11-й хромосомы отцовского происхождения. Кроме того, в 20% случаев причиной синдрома Видемана–Беквита является однородительская дисомия, а также в некоторых семьях описаны сбалансированные транслокации между 11-й и 22-й хромосомами, которые вызывают аналогичный синдром. В общей сложности структурные аномалии короткого плеча 11-й хромосомы встречаются в 2% и могут быть унаследованы как от матери, так и от отца.

При определении риска у потомства в семьях с синдромом Видемана–Беквита необходимо проводить тщательное молекулярно-генетическое и молекулярно-цитогенетическое обследование.

# Глава 4

## Моногенные болезни

*Захарова Ольга Михайловна*

### 4.1. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИЗУЧЕНИЯ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА

Геном — совокупность всего генетического материала организма, всех его генов. Ген — участок молекулы ДНК. В структуру гена у человека входят промотор (инициирует транскрипцию — синтез мРНК на матричной ДНК), экзоны (кодирующие последовательности ДНК, составляют менее 2% всего генома) и интроны (некодирующие последовательности ДНК). Около 75% генома составляют однокопийные ДНК, представленные единично (в основном ДНК-последовательности интронов) и 25% — повторяющиеся последовательности, которые встречаются сотни и тысячи раз. Общее количество генов человека оценивается, по последним данным, в пределах 20 000–25 000. Размер генома принято также выражать в парах азотистых оснований (п.о.). Весь геном человека содержит примерно 3 млрд п.о. При расшифровке генома определяют порядок расположения азотистых оснований (нуклеотидов) в молекуле ДНК или РНК или порядка аминокислот в белке, проводя так называемое секвенирование. Одной из основных целей исследования генома человека является картирование, т.е. построение его точной и подробной карты. Генетическая карта — схема, описывающая порядок расположения на хромосоме генов и других генетических маркеров, а также расстояние между ними. Карты генома подразделяют на карты генетического сцепления и физические карты. Физические карты основываются на прямом исследовании носителей генетической информации — хромосом, генов, молекул ДНК. Карты генетического сцепления строятся на основе анализа данных по наследованию гена или маркера в ряду поколений. Два маркера, расположенные на одной хромосоме вблизи друг от друга, обычно передаются от родителей к ребенку совместно. Разделение маркеров может наблюдаться в процессе рекомбинации в мейозе. Чем ближе расположены маркеры друг к другу, тем менее вероятно их разделение. Таким образом, по частоте рекомбинации можно оценить расстояние между двумя маркерами.

Давно известный генетикам феномен *антиципации* сначала признавался, потом подвергался скепсису. В настоящее время для этого явления нашлись молекулярно-генетические подтверждения. Под антиципацией понимается проявление наследственного заболевания в более раннем возрасте и в более тяжелой степени в каждом из последующих поколений родословной. В 1991 г. была идентифицирована первая мутация нестабильных тринуклеотидных повторов. У нормальных индивидов число простых тринуклеотидных повторов в отдельных генах составляет от 5 до 50. При возрастании их числа от 50 до 200 отмечается состояние премутации, а при увеличении свыше 200 манифестируется клиника заболевания. Открытие нового класса наследственных заболеваний с экспансией числа тринуклеотидных повторов, в основе которых лежит «динамическая» мутация — резкое увеличение числа копий повторов у индивидов в последующих поколениях родословной, позволило понять механизм антиципации. Это открытие произошло при исследовании синдрома ломкой X-хромосомы. Наследование данного синдрома отличалось от классического X-сцепленного и заключалось в том, что только 80% мужчин-носителей мутантного гена имеют клинические и цитогенетические признаки патологии, а другие 20% здоровы, но после передачи мутантного гена дочерям могут иметь пораженных внуков. У здоровых мужчин-носителей дефектный ген не экспрессируется. Он становится экспрессируемым только после прохождения через овогенез. Такой способ наследования мутантного гена получил название парадокса Шермана.

## 4.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ИМПРИНТИНГ

Генетический импринтинг (ГИ) — эпигенетический процесс, при котором на фенотипические проявления влияет родительское происхождение изменений генов (генный импринтинг), хромосом или их участков (геномный импринтинг), т.е. экспрессируется только один из пары аллелей — отцовский или материнский. Этот феномен свидетельствует о неравнозначном вкладе родителей в функционирование генотипа потомков.

Примером геномного импринтинга является пузырьный занос, который возникает при оплодотворении яйцеклетки двумя сперма-

тозоидами и утрате материнских хромосом (диандрия). В этом случае при «нормальном» кариотипе ткани собственно эмбриона вообще не развиваются при бурном разрастании трофобласта. При двойном наборе материнских хромосом (дигения), формируется тератома — эмбриональная опухоль при сильном угнетении роста плацентарных тканей. Эти примеры иллюстрируют неравнозначный родительский вклад в развитие зародыша при определяющем вкладе генома отца в развитие трофобласта и большом вкладе генома матери в развитие собственно зародышевых структур.

При описании механизма генетического импринтинга нельзя обойти вниманием явление одnorodительской дисомии (ОРД). Под ОРД понимают происхождение гомологичных хромосом или их участков от одного из родителей. Механизмами могут служить:

- 1) коррекция нуллисомии в одной из гамет дисомией по этой же хромосоме другой гаметы;
- 2) редукция трисомии до дисомии — потеря «лишней» хромосомы одного родителя с сохранением двух других от второго родителя;
- 3) коррекция моносомии дупликацией единственной хромосомы одного из родителей при отсутствии гомологичной хромосомы от другого родителя;
- 4) соматическая рекомбинация — обмен между хроматидами гомологичных хромосом в соматических клетках (ОРД по отдельным хромосомным сегментам).

Эти изменения касаются фрагментов генома с импринтированными участками. При ОРД если хромосома содержит импринтированные участки, то аллели, локализованные в этих участках, могут быть экспрессированы или супрессированы в зависимости от родительского происхождения, что ведет к патологии. Если при ОРД хромосома не содержит импринтированных участков, аномалий фенотипа не возникает.

В настоящее время описаны более 30 наследственных заболеваний, в этиологии которых играет роль нарушение функционирования импринтированных участков генома. Это так называемые болезни генетического импринтинга. Наиболее распространенные среди них: синдромы Прадера–Вилли, Ангельмана, Рассела–Сильвера, Беквита–Видемана и др.

### 4.3. КЛАССИФИКАЦИЯ МЕНДЕЛИРУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ

Моногенных заболеваний в настоящее время описано несколько тысяч и они чрезвычайно разнообразны по фенотипическим проявлениям, поэтому классификация их возможна по определенным критериям, используемым врачами различных специальностей при работе с моногенными болезнями.

Любая классификация — искусственный помощник для оперирования с объективно существующими явлениями (в частности, нозологиями). Поэтому каждая из них не лишена недостатков, но используется для удобства работы специалистов.

Врачам-генетикам удобно положить в основу классификации моногенных болезней тип наследования, который при информативной родословной позволяет сузить диагностический поиск в каталогах и атласах наследственных болезней в два при аутосомных или почти в 10 раз при сцепленных с полом синдромах, рассчитать величину генетического риска, определить генетический прогноз и семье. Недостатком является большая частота спорадических случаев наследственных болезней и невозможность определить тип наследования, а также разные типы наследования (и, соответственно, разные генные дефекты) при сходных фенотипах.

Врачам-клиницистам удобна так называемая клиническая классификация, т.е. по преимущественному поражению какого-либо органа или системы. Например, моногенные болезни нервно-мышечной системы, опорно-двигательного аппарата, зубо-челюстной области, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, глаз, онкологические, гематологические, психические, иммунные, эндокринопатии, патология слуха и др. Недостатком является полисистемность и полиорганность большинства моногенных синдромов, а также преимущественные поражения разных органов в рамках одной нозологии. Как правило, генетические справочники для врачей-клиницистов, построенные по этому принципу, не ставят своей целью помочь в проведении медико-генетической консультации, но ориентируют врача в медико-генетической составляющей проблемы, позволяют воспользоваться консультациями врачей смежных специальностей, в том числе врачей-генетиков, помогают в диагностике, назначении адекватной терапии, определении прогноза течения заболевания, проведении профилактических мероприятий в семьях.

Для врачей биохимиков-генетиков удобна «биохимическая» классификация, которая в первую очередь делит все моногенные болезни на две неравные группы заболеваний: с выявленным и невыявленным первичным биохимическим дефектом. Несмотря на все успехи современной биохимической генетики, заболеваний с невыявленным биохимическим дефектом во много раз больше, чем заболеваний с выявленным биохимическим дефектом. В зависимости от первичного биохимического дефекта все наследственные болезни обмена (НБО) веществ можно делить на нарушения обмена белков (структурных, транспортных, каналов и рецепторов, иммунной защиты и т.д.), жиров, углеводов, аминокислот, ферментов, минералов, витаминов, пигментов, пуринов-пиримидинов, гормонов и т.д. Известно, что все виды обменов в организме взаимосвязаны, поэтому можно говорить лишь о преимущественном нарушении какого-либо обмена, т.е. с чего начинать биохимические исследования данного моногенного заболевания, изучение патогенетических механизмов. Недостатком классификации является тот факт, что множество обменных нарушений сходны между собой по фенотипическим проявлениям, но имеют разные ферментативные дефекты. Наличие таких заболеваний связано как с функционированием различных ферментов в одной и той же цепи биохимических превращений субстрата, так и с участием одного и того же фермента в нескольких биохимических реакциях.

Патогенетическая классификация моногенных болезней подразделяет их на группы в зависимости от основного патогенетического звена: нарушение обмена веществ, нарушение морфогенеза, комбинация этих компонентов.

#### 4.4. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

Впервые о «врожденных ошибках метаболизма» в начале XX в. заявил английский врач А. Гаррод при исследовании «болезни черных пеленок» — алкаптонурии. Он связал эту патологию, а также альбинизм и цистинурию с положениями теории Г. Менделя о рецессивном наследовании признаков. Выявление нарушения обмена гомогентизиновой кислоты при алкаптонурии явилось первым шагом в выявлении других биохимических нарушений при различных моногенных болезнях. В 1934 г. Феллингом впервые была установлена еще одна «поломка» метаболизма у умственной отсталых детей со специфическим «мышинным» запахом. Феллинг предположил, что

наличие резкого запаха связано с выделением больными кетоновых тел. Он проделал качественную реакцию на кетоновые тела — добавил в мочу больных подкисленное треххлорное железо. Во всех пробах моча меняла свой цвет на различные оттенки зеленого. Таким образом, его гениальная догадка подтвердилась, а заболевание было названо фенилпировиноградной олигофренией.

Наследственные болезни обмена (НБО) — одна из наиболее многочисленных и хорошо изученных групп моногенных болезней человека. В основе патогенеза этой группы заболеваний лежат нарушения определенных биохимических процессов с накоплением каких-либо метаболитов либо с недостатком конечных продуктов реакции. При всем разнообразии НБО можно выделить общие клинические признаки, объединяющие их в одну группу:

- задержка психомоторного развития у детей раннего возраста (умственная отсталость у детей старше 3 лет);
- неврологические нарушения: судороги, повышенный или пониженный мышечный тонус, спастические парезы, микроцефалия, атаксия, миопатия и др.;
- диспепсические расстройства, непереносимость отдельных продуктов и лекарственных препаратов, нарушение кишечного всасывания (мальабсорбция);
- нарушение физического развития — недостаточная или избыточная масса тела, неправильный рост, деформации костей туловища и конечностей;
- специфический цвет и запах мочи (тела);
- катаракта, другие нарушения зрения и слуха;
- гепатоспленомегалия, длительная желтуха новорожденных, цирроз печени;
- изменение цвета и структуры волос, кожные проявления;
- синдром внезапной смерти.

#### **4.5. СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ**

Под множественными врожденными пороками развития (МВПР) понимают комплекс из двух или более не индуцируемых друг другом пороков развития в разных системах. О синдромах МВПР можно говорить в случае устойчивого сочетания пороков развития у двух и более больных.

В основе синдромов МВПР могут лежать хромосомные нарушения (как числовые, так и структурные), генные мутации и действие на плод неблагоприятных факторов внешней среды (тератогенов).

Очень часто используется термин «нехромосомные синдромы», не совсем корректный, но удобный для обозначения синдромов МВПР, не связанных с патологией хромосом.

Диагностика нехромосомных синдромов МВПР представляет большие сложности, чем диагностика хромосомных, имеющая цитогенетическое подтверждение с установлением не только генетического диагноза, но и его формы. Точная диагностика моногенных синдромов МВПР возможна только при молекулярно-генетических методах исследования. 20% нехромосомных синдромов МВПР представляют собой рецессивно-наследуемые формы с высоким риском повторения в семьях. С учетом всех типов наследования суммарный риск повторения в семьях нехромосомных синдромов достигает 10%. Это лишний раз подчеркивает важность диагностики нехромосомных синдромов.

Группа моногенных синдромов МВПР, на долю которых приходится около 40% от всех случаев синдромов нехромосомной этиологии, представлена наибольшим числом нозологических форм, достигающим нескольких сотен. Численно рецессивно и доминантно наследуемые формы равны.

Число известных синдромов МВПР очень велико и постоянно выделяются все новые и новые формы. О новом синдроме можно думать при обнаружении необычного комплекса пороков у нескольких членов одной семьи и при обнаружении необычного комплекса пороков у нескольких больных из разных семей.

## **4.6. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ**

Моногенные болезни (МБ) — заболевания, в основе этиологии которых лежит единичная генная мутация. МБ наследуются в соответствии с законами Менделя. В настоящее время описано около 5000 нозологических единиц МБ. Они выявляются у 3–6% новорожденных, а в структуре общей смертности детей до 5 лет на их долю приходится 10–14%. МБ, гены которых картированы на хромосомах, насчитывают до 900 нозологических единиц. Для примерно 350 болезней выяснен характер генной мутации, установлена природа

биохимического дефекта. Для ряда МБ физически картированы на хромосомах конкретные мутантные гены. Индивидуальный и популяционный риск возникновения МБ существенно различаются из-за неравномерного распространения обуславливающих их генов. Принято считать, что МБ, встречающиеся с частотой 1:10 000 и выше, это часто встречающиеся, а с частотой менее 1:100 000 — редкие заболевания.

## 4.7. КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ МОНОГЕННЫХ ФОРМ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

### 4.7.1. Фенилкетонурия

Фенилкетонурия (ФКУ) — одно из наиболее распространенных аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний с нарушением обмена аминокислоты фенилаланина. Наибольшая частота ФКУ регистрируется в Чехии, Польше, Ирландии, Шотландии, Турции (от 1:3000 до 1:6000), а наименьшая — в Финляндии, Японии, у коренного населения Африки, у евреев-ашкенази (1:70 000–1:200 000). В Москве частота ФКУ оценивается как 1:7000 новорожденных. В 1953 г. Джервис показал, что ФКУ обусловлена полным отсутствием печеночной фенилаланин-4-гидроксилазы. Фенилаланин — незамеченная аминокислота, не синтезируемая в организме, а поступающая с пищевыми продуктами, в основном животного происхождения (молоко и молочные продукты, любое мясо, рыба, яйца и продукты, их содержащие), много меньше с белками растительного происхождения (крупы, бобовые), грибами, с подсластителем аспартамом, в состав которого входит фенилаланин (некоторые газированные напитки, жвачки, кондитерские изделия). Фенилаланин, поступающий в организм, с помощью фермента превращается в тирозин и далее в нейромедиаторы, меланин. При ферментной недостаточности сначала идет накопление фенилаланина, регистрируемое как гиперфенилаланинемия (ГФА), потом превращение его в кетонные тела (фенилкетоксусная, фенилпировиноградная, фенилмолочная кислоты). Именно наличие этих кислот (а не недостаток тирозина), воздействующих в первую очередь на центральную нервную систему, и определяет клиническую картину болезни: повышенную нервно-

рефлекторную возбудимость, судороги, формирование микроцефалии, задержку психо-моторного и речевого развития, а в дальнейшем и умственную отсталость с нарушением поведения. Цвет радужек, кожи и волос у таких детей, как правило, светлый (нехватка меланина), нередко экзематозные поражения кожи, диспепсические явления. Самый яркий клинический признак ФКУ — резкий неприятный запах от больных детей. Разные авторы описывают его как затхлый, мышиный, волчий, конюшни, потных ног и т.д. Запах настолько специфичен, что, как шутят специалисты, диагноз можно ставить по этому признаку. При отсутствии лечения первые клинические признаки заболевания обычно появляются уже к 2–3-месячному возрасту.

Нормальное содержание фенилаланина в крови составляет 1–2 мг%, при ФКУ уровень фенилаланина превышает 20 мг% (может быть и 70 мг%), при ГФА (нередко без каких-либо клинических проявлений) — промежуточное значение (10–15 мг%). Диагностика нарушений обмена фенилаланина с конца 80-х годов прошлого века проводится в родильных домах в рамках государственной программы массового биохимического скрининга новорожденных. В качестве патогенетического лечения в настоящее время используется диетотерапия с резким ограничением содержания фенилаланина в пище, т.е. овощи, фрукты в любом виде, а для новорожденных — специальные искусственные безфенилаланинные (минимальная возрастная норма фенилаланина — 0,3–0,5 г/сут все же должна присутствовать в пище для нормального синтеза белка и предотвращения резкого снижения массы тела и общей аминокислотурии) смеси — белковые гидролизаты. Государственная программа массового биохимического скрининга новорожденных предполагает бесплатное лечение выявленных больных, т.е. искусственные смеси для ребенка семья получает в необходимом объеме на первом году жизни, когда питание ориентировано в основном на грудное молоко, а в дальнейшем искусственные смеси выдаются детям в качестве полноценной пищевой добавки к основному вегетарианскому рациону. Строгое соблюдение так называемой безфенилаланинной диеты необходимо с первых дней жизни до 10–12 лет — возраста формирования интеллекта. Лечение, начатое при появлении первых клинических проявлений в 2–4 мес, оказывается уже неэффективным для нормального психического развития, так как воздействие патологических метаболитов на ЦНС ребенка приводит уже к необратимым изменениям; можно

улучшить лишь моторное развитие и затормозить патологический процесс. Потом возможны некоторые диетические «погрешности», но общий стол со здоровыми людьми недопустим. При нарушении диеты возможно появление некоторых патологических симптомов: проблемы со сном, раздражительность, снижение концентрации внимания, ухудшение памяти, снижение успеваемости в школе или вузе и т.п. Постепенное восстановление нормального самочувствия происходит на фоне возобновления диетических ограничений.

ФКУ — генетически гетерогенное заболевание. Уже описаны около 10 различных генов и более 200 мутаций, которые приводят к гиперфенилаланинемии с разнообразной клинической картиной от тяжелой злокачественной формы до легких транзиторных состояний с отсутствием клинических проявлений. На долю классической ФКУ с дефектом фермента фенилаланингидроксилазы (ген локализован на 12-й хромосоме) приходится около 98% всех случаев заболевания. Одна из наиболее тяжелых форм ФКУ связана с дефектом фермента дигидроптеридинредуктазы (ген локализован на 4-й хромосоме) и является диеторезистентной, т.е. эффекта только от диеты с ограничением фенилаланина не наступает. В данном случае необходима комбинированная терапия кофактором и биогенными аминами. Важно отметить, что активность фермента фенилаланин-гидроксилазы, составляющая 10% нормальной, обеспечивает нормальное соматическое и умственное развитие без специальной диеты (ГФА). Описаны стойкие клинические сочетания ГФА со склеродермией. Известны случаи, когда люди с ФКУ (уровень фенилаланина в крови более 20 мг%), не подвергавшиеся никакому лечению, имели нормальное умственное развитие. Разрабатывается фермент- и генотерапия.

В связи с успехами лечения ФКУ взрослые здоровые гомозиготы по дефектному гену получили возможность вступать в брак и иметь детей. Было замечено, что потомство мужчин было здоровое (гетерозиготы), либо имело ФКУ (гомозиготы) с перспективным лечением диетой. Потомство женщин, независимо от генотипа, имело внутриутробную задержку роста, микроцефалию, врожденные пороки сердца, развивающиеся с возрастом олигофрению, иногда судороги или спастические параличи. Такой патологический комплекс определили как «материнский эффект ФКУ». Изредка описаны пороки развития скелета, желудочно-кишечного тракта, глаз, селезенки и легких, более часто — атрезии пищевода. Женщин с ФКУ отличает

повышенная частота самопроизвольных абортов. В дальнейшем было установлено, что на развитие плода влияет высокая концентрация фенилаланина и его метаболитов (кетокислот) в крови матери. Для профилактики «материнского влияния» на плод всем пораженным женщинам назначают строгую диету с резким ограничением фенилаланина. Причем эффект от диеты отмечается только в том случае, если женщина начинает соблюдать ее за несколько месяцев до планируемого зачатия. Фактически до беременности женщине следует перейти на безбелковую диету, а с момента установления беременности включать в рацион белковые гидролизаты с минимальным количеством фенилаланина, используемые для диетотерапии новорожденных с ФКУ, и постоянно следить за уровнем фенилаланина в крови, хотя по этому критерию невозможно точно предсказать прогноз здоровья ребенка. Необходимо отметить, что даже соблюдение элиминационной диеты не является гарантией рождения здорового потомства, но существенно увеличивает вероятность такого события. В нашей стране нет государственной программы для беременных с ФКУ, поэтому бесплатное обеспечение этого контингента соответствующими диетическими продуктами не предусмотрено. Сходные проблемы с развитием микроцефалии у потомства наблюдаются у клинически здоровых женщин с ГФА. В данном случае тактика лечебных мероприятий такая же, как и для женщин с ФКУ.

#### 4.7.2. Врожденный гипотиреоз

Врожденный гипотиреоз (ВГ) — группа моногенных и мультифакториальных заболеваний со сниженной функцией щитовидной железы или ее полным отсутствием и клинически диагностируемый на первом году жизни (иногда окончательный диагноз ВГ устанавливается эндокринологом, наблюдающим ребенка, только к 3-летнему возрасту). Общая частота составляет 1:4700. Известные гены локализованы в 1, 2, 3, 8 и 14-й хромосомах. Первичный гипотиреоз обусловлен локализацией патологического процесса непосредственно в щитовидной железе вследствие:

- эмбриональных пороков ее развития (аплазия, гипоплазия, дистопия);
- нарушения синтеза тиреоидных гормонов при наследственных дефектах ферментных систем на различных этапах биосинтеза (эта форма обычно сопровождается увеличением щитовидной железы).

Развитие вторичного гипотиреоза связано с уменьшением или полным прекращением выработки передней долей гипофиза тиреотропного гормона (ТТГ); может наблюдаться при родовой травме, менингоэнцефалите, травме головного мозга, опухолевом процессе или сосудистых нарушениях.

Гретичный гипотиреоз обусловлен нарушением выработки гипоталамусом тиреотропина — релизинг-гормона.

Фенокопией ВГ является эндемический зоб, обусловленный дефицитом неорганического йода, поступающего в организм с пищей и водой. Встречается в эндемичных по недостатку йода регионах.

Основным в патогенезе ВГ является недостаток тиреоидных гормонов прежде всего циркулирующего тироксина, и замедление всех обменных процессов в организме.

Клинические проявления ВГ в первые месяцы жизни могут отсутствовать или быть стертыми. Нередко дети с ВГ рождаются с большой массой тела (более 4 000 г) за счет отека тканей. Диагностическую ценность имеет затянувшаяся до 5–6 мес желтуха новорожденных, длительно сохраняющийся мышечный гипертонус. Со 2–3-го месяца жизни отмечаются такие неспецифические симптомы, как отставание в физическом, психическом и моторном развитии, вялость, сонливость, сниженный аппетит, склонность к запорам, низкий гемоглобин. С 5–6 мес присоединяются изменения со стороны кожи и ее придатков, функциональные изменения внутренних органов. В тяжелых случаях ВГ пропорции тела ребенка приближаются к хондропластическим, отстает развитие лицевого скелета, в связи с чем отмечаются брахицефалия, прогнатизм, широкое лицо, короткий нос, широкая западающая переносица. Поздно закрываются роднички, запаздывает прорезывание зубов. Кожа при ВГ сухая, шелушащаяся, бледная, холодная на ощупь (снижение основного обмена). Волосы тусклые, сухие, редкие, ломкие. Постоянным симптомом тяжелой формы заболевания является микседематозный отек кожи и подкожной клетчатки. Отекают лоб, веки, губы, глазные щели становятся узкими. Утолщенный язык не помещается во рту. Отечность может распространяться в надключичную область, на тыльную поверхность кистей и стоп, образуя так называемые подушечки. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются: кардиомегалия, выраженная брадикардия и глухость сердечных тонов, снижение систолического давления. Анемия при ВГ бывает очень упорной и не поддается гемостатической терапии. В дальнейшем наблюдается отставание в

половом развитии и склонность к атеросклеротическим изменениям. Возможно развитие зоба.

Вместе с ФКУ ВГ были первыми включены в программу массового биохимического скрининга новорожденных в 80-х годах XX в. В качестве основного теста используют определение в крови концентрации ТТГ и гормонов щитовидной железы (тироксина и трийодтиронина) двумя методами: иммуноферментным и радиоиммунным.

Лечение ВГ сводится к постоянной заместительной гормонотерапии тиреоидными препаратами. При вторичном и третичном ВГ показано лечение ТТГ и тиреотропин — релизинг-гормоном. Обязательно подключение симптоматической терапии (антианемической, антирахитической, витаминотерапии) и по показаниям хирургического лечения. Эффективность лечения увеличивается с максимально ранним началом его проведения. Лечение, начатое после 2-го месяца жизни, уже неэффективно в отношении интеллекта.

Способность к зачатию у женщин с ВГ снижена, но при своевременном и адекватном лечении, продолжающемся во время беременности, возможны нормальные исходы беременностей и рождение здоровых детей. Риск мертворождений при ВГ повышен.

#### 4.7.3. Аденогенитальный синдром

Аденогенитальный синдром (АГС), или врожденная вирулизирующая гиперплазия коры надпочечников, — аутосомно-рецессивное наследственное заболевание с нарушением биосинтеза глюко- и минералокортикоидов при повышенной секреции андрогенов в коре надпочечников. Описано по меньшей мере 5 различных генов, мутации в которых приводят к АГС. Общая распространенность всех форм АГС составляет 1:12 000 новорожденных. В основе патогенеза этой группы заболеваний лежит нарушение активности одного из ферментов, обеспечивающих синтез половых гормонов и стероидных гормонов надпочечников.

Наиболее распространенная форма АГС, так называемый АГС-3, составляет около 95% всех случаев врожденной гиперплазии коры надпочечников и обусловлен дефицитом фермента 21-гидроксилазы. Ген локализован на 6-й хромосоме. Различают четыре клинических варианта АГС-3:

- 1) сольтеряющий;
- 2) простой вирульный;
- 3) поздний (неклассический);

## 4) латентный (бессимптомный).

У подавляющего числа больных АГС-3 встречаются первые два варианта.

*Сольтерьяющая форма АГС-3* (не менее  $\frac{2}{3}$  всех случаев АГС-3) характеризуется сочетанием симптомов вирилизации у детей первых недель жизни с выраженной патологией солевого обмена, проявляющейся многократной, часто неукротимой фонтанной рвотой, частым жидким стулом, что приводит к обезвоживанию, резкой потере веса, нарушениям периферического кровообращения, коллаптоидным состояниям. Клинические проявления могут маскироваться под пилороспазм, пилоростеноз и даже атрезию пищевода. Быстрое ухудшение состояния вплоть до остановки сердца вследствие гиперкалиемии без адекватной гормонотерапии приводит к летальному исходу.

*Простая вирильная форма АГС-3.* Клиника обусловлена ранней, возникающей во внутриутробном периоде, гиперандрогенией. У девочек при рождении выявляются признаки маскулинизации разной степени выраженности: от гипертрофии клитора до пениальной уретры, «морщинистых» сросшихся мошонкообразных больших половых губ, единого мочеполювого отверстия на клиторе, что затрудняет определение паспортного пола ребенка («мальчик с крипторхизмом»), при этом строение внутренних половых органов не нарушено. У девочек всегда имеются влагалище, матка, яичники. Кариотип 46, XX — нормальный женский. Ошибочно воспитываемые в мужском поле, такие дети имеют мужскую психосексуальную ориентацию. В пубертатном периоде молочные железы не развиваются, менструации отсутствуют, появляются мужские вторичные половые признаки. У мальчиков формирование наружных половых органов не нарушено, имеется лишь увеличение полового члена и усиление пигментации мошонки. С 2–3 лет у больных начинается усиленный рост, раннее половое оволосение, с 4–5 лет грубеет голос, появляются эрекции, маскулинизация фигуры. Костный возраст от 3 до 10 лет опережает паспортный, к 11–12 годам зоны роста закрываются и больные остаются низкорослыми. С 9–10 лет появляются признаки гиперутизма — избыточное оволосение по мужскому типу на лице, груди, животе, конечностях. У мальчиков рано увеличивается половой член, появляются частые эрекции, размеры яичек соответствуют возрасту. Без лечения все больные остаются низкорослыми, с маску-

линной фигурой, грубым голосом, множеством вульгарных угрей на лице. Больные обоего пола нередко бреются с 10–12 лет. Вследствие избыточной стимуляции тестикул андрогенами в них могут происходить выраженные морфологические изменения, приводящие к бесплодию.

С 2006 г. АГС включен в программу массового биохимического скрининга новорожденных в Москве и Московской области. Методы просеивающей диагностики основаны на выявлении наиболее распространенной формы АГС-3 с дефицитом 21-гидроксилазы. В данном случае выявляют биохимический маркер болезни — увеличение содержания 17- $\alpha$ -оксипрогестерона в крови (пятно на фильтровальной бумаге). Разработаны радиоиммунный и иммуноферментный методы, позволяющие четко улавливать повышенный уровень 17- $\alpha$ -оксипрогестерона. Чувствительность обоих методов достаточно высокая.

Лечение больных комплексное, включающее:

- постоянную пожизненную заместительную терапию кортикостероидами с целью подавления избыточной секреции АКТГ гипофизом, для снижения продукции андрогенов корой надпочечников и компенсации недостаточной выработки глюко- и минералокортикоидов (в случае выраженной потери соли добавляют минералокортикоиды);
- хирургическую коррекцию наружных половых органов у девочек.

Беременность у женщин с АГС после соответствующей супрессивной терапии и даже после пластических операций на вирилизированных половых органах, как правило, заканчивается рождением здорового ребенка (или больного в 50% случаев при гетерозиготном носительстве у отца). В большинстве случаев прибегают к родоразрешению путем кесарева сечения (из-за аномалий наружных половых органов или узкого таза). При неадекватной гормональной коррекции матери во время беременности возможна вирилизация наружных половых органов у нормальных дочерей. С другой стороны, возможен синдром отмены у новорожденных, обусловленный хроническим внутриутробным торможением функции надпочечников глюкокортикоидами, проникающими через плаценту. В этом случае достаточно кратковременного введения малых доз стероидов после рождения.

#### 4.7.4. Галактоземия

Галактоземия — аутосомно-рецессивное заболевание из группы НБО углеводов. Наиболее распространенной является форма с дефицитом фермента галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы (Г1ФУТ), в результате чего в тканях организма накапливается избыточное количество галактозо-1-фосфата и других продуктов неполного распада лактозы (дисахарид, состоящий из глюкозы и галактозы), вызывающих клинические проявления галактоземии. Частота заболевания составляет в среднем 1:30 000 новорожденных, хотя, по данным разных авторов, популяционные частоты находятся в диапазоне 1:8000 — 1:187 000. Ген локализован в 9-й хромосоме. Начальные симптомы заболевания наблюдаются вскоре после того, как ребенок начинает получать грудное молоко. Появляются рвота, понос, гипогликемия, аминоацидурия, резкое отставание в физическом развитии, длительно сохраняется желтуха новорожденных, нарастает гепатоспленомегалия, возникают кровотечения и геморрагии на коже, со стороны ЦНС — дистония, патологический симптом Бабинского, мозжечковая атаксия, интенционный тремор, хорей, атетоз, тремор покоя и постуральные приступы, судороги; при компьютерном исследовании мозга могут выявляться гипо-/аплазия червя мозжечка, гипоплазия полушарий мозжечка. По мере роста ребенка появляются признаки задержки психомоторного развития (в дальнейшем — умственная отсталость), внутричерепной гипертензии и почечной недостаточности. На первом году жизни формируется катаракта вследствие увеличения содержания галактиола — сахарного спирта (продукт побочного пути метаболизма высоких концентраций галактозы) и разрыва зонулярных волокон хрусталика. Возможны нейросенсорная тугоухость, гипогонадотропный гипогонадизм. При световой и электронной микроскопии ткани печени выявляется жировая инфильтрация, образование псевдоацинусов и очаги крупноузловой цирроза (аналогичные изменения характерны для многих НБО и не являются специфичными для галактоземии). При тяжелой форме возможен летальный исход. На аутопсии, помимо вышеназванных изменений, обнаруживаются дегенерация корковых нейронов, уменьшение массы мозга, атрофия и склероз мозгового вещества.

Наиболее надежными лабораторными диагностическими методами являются определение галактозы и галактозо-1-фосфата в плазме

и моче (в частности, с помощью хроматографии на бумаге), прямое определение активности галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы в эритроцитах, лейкоцитах и фибробластах, выявление мутации в гене Г1ФУТ. Возможно пренатальное выявление заболевания путем исследования активности фермента Г1ФУТ в культуре клеток плода и определения наличия галактиола в амниотической жидкости, а также выявление мутации в гене Г1ФУТ. С 2006 г. галактоземия включена в программу массового биохимического скрининга новорожденных.

Основной метод лечения галактоземии — безлактозная диета. Грудное молоко и молочные смеси заменяют гидролизатами казеина и соевым молоком. Эффективность лечения зависит от быстроты выявления заболевания и своевременного назначения диетотерапии. При раннем выявлении и тщательном контроле за диетой прогноз обычно благоприятный. Необходимо отметить, что в некоторых случаях безлактозная диета не всегда приводит к исчезновению (непоявлению) патологических симптомов.

Термином «галактоземия» также обозначают заболевания, связанные с недостаточностью ферментов галактокиназы (ген локализован на 17 хромосоме) и уридилдифосфат-галактозо-4'-эпимеразы (ген локализован на 1 хромосоме). Галактоземия с дефицитом галактокиназы характеризуется галактоземией, галактозурией и катарактой без признаков умственной отсталости или аминокислотурии. Катаракта формируется сразу после рождения и начала вскармливания молоком. Ранняя безгалактозная диета предотвращает развитие катаракты. Прогноз благоприятный, так как в остальных отношениях дети здоровы.

При повреждении фермента уридилфосфат-галактозо-4'-эпимеразы эритроциты, лейкоциты, лимфоциты, фибробласты и клетки печени отличаются нормальной его активностью. Признаки заболевания не выявляются, в исключении из диеты галактозы нет необходимости, так как она метаболизируется в печени. Диагноз устанавливается при проведении массового биохимического скрининга новорожденных, так как в эритроцитах повышен уровень галактозо-1-фосфата.

Беременность, роды и потомство женщин с галактоземией, лечившихся надлежащим образом, чаще всего нормальные. Есть сообщения о гипергонадотропном гипогонадизме с первичной или вторичной аменореей при галактоземии.

#### 4.7.5. Муковисцидоз

Муковисцидоз (кистозный фиброз) (в англоязычной литературе используется термин «кистозный фиброз») — аутосомно-рецессивное заболевание с распространенным поражением экзокринных желез (бронхиальных, потовых, слезных, слюнных, ушных, кишечника, поджелудочной и печени), характеризующееся выделением вязкого секрета и кистозным перерождением желез кишечника, поджелудочной железы, дыхательных путей. Частота муковисцидоза колеблется от 1:2000 (в России, странах северной Европы, Англии, Америке) до 1:40 000 (в Финляндии) и 1:170 000 (в Африке). Ген МВ локализован на 7 хромосоме и кодирует белок — регулятор трансмембранной проводимости для ионов хлора. Его длина около 250 тыс. пар нуклеотидов, предполагается до 5000 типов мутаций в гене МВ. 70–85% всех мутаций связано с делецией 3 пар нуклеотидов, приводящей к потере фенилаланина в предполагаемом продукте гена. Распространенность МВ у детей с хроническими и рецидивирующими воспалительными заболеваниями органов дыхания колеблется от 10 до 75%, у страдающих хронической пневмонией — в 15% случаев, среди больных бронхиальной астмой — у 1–2%.

Основной патогенетический механизм МВ — дефект ионных каналов для хлора. Изменение количества электролитов и белка в секрете желез нарушает его физико-химические свойства, увеличивая вследствие дегидратации его вязкость. В результате плохо отделяемый секрет закупоривает мелкие бронхиальные пути и небольшие протоки поджелудочной железы. Изменяется среда эпителиальной поверхности, что приводит к активному размножению патогенной микрофлоры, нейтрофильному воспалению и нагноению и обуславливает хронический легочный процесс и недостаточность функции поджелудочной железы. В патогенезе МВ, помимо нарушения электролитного обмена и поражения экзокринных желез, присутствует поражение соединительной ткани. При МВ поражается не только железистая ткань, но и фибробласты, играющие важную роль в синтезе мукополисахаридов, росте и дифференцировке коллагеновых волокон, организации волокнистых структур. Причем развитие склероза в органах, в том числе пневмосклероза, нельзя объяснить только с позиций механического застоя вязкого секрета и вторичных изменений в результате воспаления (выявленное на аутопсии 2–3-месячных детей значительное разрастание соединительной ткани; развитие пневмосклероза у больных кишечной формой МВ без легочного синдрома).

Повышенная вязкость секретов кишечника, поджелудочной железы и бронхолегочных определяет различные клинические варианты МВ.

- Преимущественно легочная форма (11–20% всех случаев МВ), поражение органов пищеварения минимально или отсутствует. Уже на первом году жизни развиваются хронические бронхиты, рецидивирующие бронхопневмонии (всегда двусторонние) с пневмосклеротическими изменениями, бронхоэктазами, ателектазами, абсцессами, почти в 100% случаев — эмфизема. Постоянными симптомами являются мучительный, приступообразный, коклюшеподобный кашель, общий цианоз, присоединившиеся одышка, легочная гипертензия и сердечно-легочная недостаточность, выраженные дистрофические изменения (сухость и шелушение кожи, сухость и ломкость волос, попеременная исчерченность и ломкость ногтей), значительное нарушение КЩС и функции внешнего дыхания, высокая активность коры надпочечников сочетается с выраженной дисфункцией (преобладание синтеза минералокортикоидов, нарушение суточного ритма экскреции). Возможны пневмоторакс, кровохарканье и легочное кровотечение. У части больных развивается астматический синдром. Появляется деформация пальцев рук и ног в виде «барабанных палочек», ногтей в виде «часовых стекол». Дети значительно отстают в физическом развитии, что может быть обусловлено хронической гипоксией и хронической гнойной интоксикацией. К этой форме можно отнести назальный полипоз, синуситы.
- Преимущественно *кишечная форма* (5–10% всех случаев МВ) связана с нарушением функции поджелудочной железы и кишечника. Характеризуется расстройством пищеварения (синдром мальабсорбции, хронические рецидивирующие боли в животе, гнилостные процессы в кишечнике, приводящие к вздутию живота, частый, обильный, зловонный, жирный стул, запоры). Отмечаются выпадение прямой кишки, атрезия тонкого кишечника, билиарный цирроз печени, выраженная гипотрофия при повышенном аппетите, гастроэзофагеальный рефлюкс, синдром дистальной тонкокишечной недостаточности с признаками полигиповитаминозов (К-гематомы, кровотечения, кровоизлияния; А, Е, Д), трудно поддающийся лечению сахарный диабет, кистозный фиброз в поджелудочной железе.

- 70–80% всех случаев МВ относятся к *смешанной форме* с преобладанием либо кишечного, либо легочного синдрома. Чем в более раннем возрасте возникают клинические проявления МВ, тем тяжелее он протекает. При непрерывно рецидивирующем воспалительном процессе в легких, некупирующемся кишечном синдроме наблюдается значительное снижение активности коры надпочечников, что вероятно, связано с ее истощением на фоне гнойной интоксикации и гипоксии.
- *Мекониальный илеус* (3–20% всех случаев МВ). Непроходимость кишечника при скоплении мекония у новорожденных связывают с МВ (в норме непроходимость не развивается). Отсутствие или снижение уровня ферментов поджелудочной железы формирует меконий в виде клейкой вязкой массы, с трудом передвигающейся при перистальтике. Обезвоженные твердые массы мекония скапливаются в кишечнике, особенно в каудальном отделе подвздошной кишки (отсюда название патологии). Клиническая картина соответствует врожденной кишечной непроходимости кишечника как с перфорацией, так и без нее: живот вздут, неукротимая рвота с примесью желчи. Сразу после рождения может выделиться обезвоженный меконий. При внутриутробной или сразу после родов возникшей перфорации кишечника может развиваться мекониевый перитонит. Лечение проводят высокими клизмами, а при отсутствии эффекта — оперативное удаление мекониевых масс. Уровень смертности при мекониальном илеусе высок. У детей, переживших неонатальный период, прогноз зависит от успешного лечения МВ.
- К *атипичным* формам (1–11% всех случаев МВ) относят изолированные поражения отдельных экзокринных желез (слюнных, печени), репродуктивной системы (задержка полового развития у лиц обоего пола; у мужчин — отсутствие или дефекты придатков яичка и/или семенных пузырьков и семявыносящих протоков, нередко азоо-/аспермия; у женщин — более позднее начало менструаций, ановуляторные циклы, высокая вязкость секрета влагалища) и легкие стертые формы. Однако у большинства больных с возрастом клиническая картина становится более типичной.

Диагностика МВ на основании клинических признаков трудна в связи с большим полиморфизмом симптомов. В качестве диагностических тестов используют:

- Потовую пробу. После стимуляции потоотделения пилокарпином пот собирается на фильтровальную бумагу, и с помощью химического анализа определяется концентрация натрия и хлора. Положительным тестом считается превышение концентрации в 60 ммоль/л у детей и 70 ммоль/л у взрослых.
- Бромидную пробу или определение концентрации брома в поте и крови после нагрузки бромом. Положительным считается тест при повышении уровня выделения брома до 50–100% при норме 20%.
- Определение ферментов поджелудочной железы в кале (протеолитическая активность кала).
- Копрологическое исследование на нейтральный жир, клетчатку, мышечные волокна, крахмал.
- Определение активности дуоденального содержимого.
- Рентгенопленочный тест (на отсутствие трипсина в кале).
- Определение концентрации натрия в ногтях и слюне.

С 2006 г. МВ включен в программу массового биохимического скрининга новорожденных. 1-й этап: определение иммунореактивного трипсина в пятне крови новорожденного и альбумина в меконии; 2 этап: определение электролитов в поте.

Лечение МВ симптоматическое, комплексное, длительное.

Терапия легочного синдрома направлена на улучшение дренажа бронхов и борьбу с инфекцией (ингаляции ферментов, муко- и спазмолитики, вибрационный массаж, постуральный дренаж, лечебная физкультура и физиотерапия), в некоторых случаях — бронхоскопия с промыванием бронхов. Антибиотики выбирают с учетом чувствительности к ним микрофлоры. Назначают сердечные препараты, глюкокортикоиды. Применение ферментов поджелудочной железы показано при всех формах МВ (при кишечной и смешанной — постоянно, при легочной — в период обострения). Используется витаминно- и диетотерапия. В ряде стран проводят трансплантацию легких и легких с сердцем при МВ. Разрабатывается генотерапия МВ с применением векторных систем.

С широким применением эффективных антибиотиков и других современных методов терапии все большее число женщин с МВ достигают детородного возраста. Даже при сохранной репродуктивной функции женщинам необходимо помнить о возможности ухудшения соматического статуса во время беременности, преждевременных родов, мертворождения и рождения больного МВ ребенка (из-за высокой частоты гетерозигот в популяции).

#### 4.7.6. Нейрофиброматоз

Нейрофиброматоз — группа аутосомно-доминантных заболеваний с опухолевыми поражениями нервной системы и кожными изменениями, относящихся к факоматозам. Частота разных генетических вариантов от 1:2000 до 1:40 000.

*НФ I типа, болезнь Реклингаузена* (периферический НФ). Ген локализован в 17-й хромосоме. Половина случаев НФ I типа обусловлена новыми мутациями. Типичная клиника НФ I типа складывается из опухолевых образований типа нейрофибром, невриноом периферических, кожных и черепно-мозговых нервов, а также кожных пигментаций (пятна кофейного цвета, голубые невусы, пигментные родинки). В основе НФ — аномалии развития эктодермы и мезодермы, часть опухолей нервов исходит из нервных элементов (невриномы), часть — из соединительнотканых (нейрофибромы). Пятна цвета кофе с молоком на коже достаточно распространены в популяции, около 10% здоровых людей имеют единичные или реже множественные аналогичные пятна. При НФ более чем у 90% пациентов так называемые кофейные пятна имеются уже при рождении в количестве не менее 6 и не менее 1,5 см в размере; пятна овальной формы, ориентированные по оси в направлении хода кожных нервов. В дальнейшем происходит нарастание либо уменьшение кожной пигментации. Появляются пигментные невусы, «излишние» веснушки в нетипичных местах (в подмышечных и паховых областях). Встречаются капиллярные, кавернозные гемангиомы. У большинства лиц с НФ I на радужке при осмотре щелевой лампой выявляются узелки Лиша — пигментированные, состоящие из скопления меланоцитов мелкие образования, появляющиеся в возрасте 6–30 лет. Офтальмологи выявляют также другие аномалии переднего отрезка глаза: глаукому (буфтальм), снижение зрения в том числе из-за патологии сетчатки и др. Из черепно-лицевых особенностей: гипертелоризм, экзофтальм, птоз, макроцефалия, гидроцефалия (расширение желудочков), асимметрия лица, грубые черты. Более чем у 90% пациентов в постпубертатном возрасте развиваются нейрофибромы (подкожные и внутрикожные). Период полового развития и беременность активируют развитие проявлений НФ. Количество внутрикожных нейрофибром может достигать до нескольких сотен. Они не озлокачиваются, как правило, не превышают 1 см в диаметре. В редких случаях достигают очень больших размеров, приводя к двигательным и другим нарушениям. Подкожные нейрофибромы располагаются по ходу периферических нервных стволов и представляют

собой узелки мягкой консистенции величиной с горошину. Как правило, они проявляются лишь негрубыми расстройствами чувствительности (парестезии, анестезии, реже боли). Иногда выявляются подногтевые фибромы. Плексиформные нейрофибромы — патогномоничные для НФ I большие опухоли, прорастающие окружающие ткани. Вызывают значительные деформации лица и конечностей. Обычно поражают крупные периферические, реже черепно-мозговые или нервы спинного мозга. Могут перерождаться в нейрофибросаркомы. В первом десятилетии жизни могут развиваться глиомы зрительных нервов. Другие нейрогенные опухоли (кроме менингиомы и феохромоцитомы) редки. Возможна малигнизация невусов, развитие лейкемии. Часто имеются костные изменения, обусловленные нейрофиброматозным или остеолитическим процессом. Изменения костей вторичны вследствие давления опухоли на костную ткань. Нарушение нормальной костной структуры вызывается остеодисплазией. Проявления: постнатальная задержка роста, асимметрия тела (гемигипертрофия, гемиатрофия), а также верхних и нижних конечностей, тораколюмбальный кифоз, сколиоз, макродактилия, фиброзная дисплазия и склероз костей, крыловидные асимметричные лопатки, аномальная структура ребер вплоть до их слияния, дефекты надколенника, отсутствие большой берцовой кости, луче-локтевые и луче-плечевые вывихи, псевдоартрозы. Наблюдаются также поражение вегетативной нервной системы и других органов и систем: желудочно-кишечного тракта, дыхания, сердечно-сосудистой, мочеполовой, эндокринной и др. Описаны атрезии легких, гипоплазия правых отделов сердца, кардиомиопатия, фиброэластоз эндокарда, пороки сосудов, гипертензия, дефекты невральнoй трубки, пороки мозга при компьютерной томографии. У 40–60% детей с НФ I проявляются специфические нарушения слуха в виде нейросенсорной тугоухости. Судороги не являются постоянным симптомом НФ I, однако их частота значительно превосходит популяционную. Одним из типичных проявлений считается легкое снижение интеллекта, нарушения поведения, гиперактивность, психозы, дефекты речи. Описан случай распространенного НФ I, диагностированный пренатально на УЗИ.

Диагноз устанавливается на основании типичной клинической картины с пигментными пятнами, фибромами и скелетными нарушениями, семейного анамнеза (более тяжелые формы). Возможна генодиагностика.

*Нейрофиброматоз II типа, или центральный (НФ II).* Ген локализован в 22-й хромосоме. Возможны различные фенотипические варианты. Основное клиническое проявление — опухоли ЦНС, появляющиеся чаще в начале второго десятилетия жизни (иногда очень позднее начало): двусторонние вестибулярные шванномы, невромы слухового нерва, опухоли зрительных нервов и хиазмы, гамартомы сетчатки, глиомы, менингиомы, множественные базалиомы. Встречаются ювенильные задние подкапсулярные катаракты, помутнения роговицы, передний эмбриотоксон, нейросенсорная глухота, внутричерепные кальцификаты, аномалии мозга при компьютерном исследовании. Причиной эпилептиформных судорог, помимо интракраниальных опухолей, является диффузное глиоматозное поражение коры головного мозга. Кожные проявления при НФ II менее выражены и непостоянны. НФ II часто сочетается с врожденными пороками развития и интеллектуальным дефектом различной выраженности.

Диагностика основывается на клинических, лабораторных и генеалогических данных.

Лечение всех форм НФ симптоматическое. При НФ I больных чаще волнуют косметические проблемы. Хирургическое лечение часто неэффективно из-за рецидивов. Показано хирургическое удаление опухолей при подозрении на малигнизацию с последующей лучевой и химиотерапией.

Репродуктивная функция женщин с НФ, по-видимому, не нарушена. Специфические осложнения, связанные с контрацепцией, неизвестны. Однако эстрогены могут увеличивать число нейрофибром, поэтому гормональные противозачаточные средства можно принимать только при условии тщательного наблюдения. Во время беременности происходит развитие и увеличение в размерах как спинномозговых, так и центральных нейрофибром, иногда регрессирующих после родов. Из других осложнений отмечено особенно частое развитие артериальной гипертензии в связи с выбросом катехоламинов. Сосудистые нарушения могут приводить к кровоизлияниям в большие опухоли и внутричерепные нейрофибромы или желудочно-кишечным кровотечениям.

#### **4.7.7. Миотоническая дистрофия**

Миотоническая дистрофия — Россолимо–Куршмана–Штейнберга–Баттена (МД) — аутосомно-доминантное заболевание. Частота составляет от 1:8000 до 1:40 000 населения. Ген локализован на 19-й

хромосоме. Продуктом гена МД является миотонинпротеинкиназа (серинтреонинпротеинкиназа). Этот белок локализуется в скелетной и гладкой мышечной ткани, а также в миокарде и центральной нервной системе. В основе МД — увеличение числа тринуклеотидных повторов цитозин-тимин-гуанин (СТГ) в гене. В норме число данных повторов составило 5–37, при заболевании оно увеличивалось до 50–4000. У лиц с амплификацией повтора от 50 до 80 копий часто имеются минимальные клинические проявления. Это состояние было обозначено как протомутация. Причем тяжесть поражения ЦНС возрастает с увеличением числа повторов более 1000. В мышечной ткани больных МД, которая по сравнению с другими тканями поражается в большей степени, обнаружена и большая степень экспансии СТГ-повторов. Число повторов в каждом последующем поколении увеличивается, что согласуется с феноменом антиципации, хотя некоторые авторы описали противоположные случаи с регрессией числа копий до протомутации у детей пораженных родителей.

Признаки заболевания появляются преимущественно в возрасте 16–20 лет (возможно от 5 до 35 лет) и складываются из миотонического, миопатического синдромов и нарушений деятельности сердечно-сосудистой, нейроэндокринной, костно-суставной систем, а также висцеральных и глазных расстройств. Миотонические симптомы проявляются в виде миотонических спазмов (главным образом в сгибателях пальцев и жевательной мускулатуре) и механической миотонии (длительное сокращение мышц, например при ударе неврологическим молоточком). Симптомы миопатии проявляются преимущественно атрофиями мышц головы и шеи и дистальных отделов конечностей (при прогрессировании процесса вовлекаются и проксимальные мышцы). Почти всегда отмечается птоз. Вследствие атрофии лицевой мускулатуры лицо больных маскообразное с характерным «измученным» выражением. Из-за слабости мышц лица и языка отмечаются дизартрия, слабость мышц передней брюшной стенки. В поздних стадиях болезни развиваются контрактуры. Почти в 100% случаев встречается катаракта — одно из наиболее важных проявлений МД со стороны глаз со специфическими особенностями при осмотре щелевой лампой и другие глазные симптомы (различные поражения сетчатки и зрительного нерва, блефарит, уменьшенное слезоотделение, изменения роговицы и др.). Выявляются врожденные костные деформации грудной клетки, позвоночника, стоп, лобный гиперостоз, сердечно-сосудистые (аритмии,

нарушения проводимости, гипертрофия желудочков), респираторные (гиповентиляция, аспирационная пневмония, апноэ во сне), эндокринные (гипогонадизм, азооспермия, атрофия гонад и склероз канальцев у мужчин и признаки гиперандрогении у женщин) расстройства. Частым признаком является лобно-теменное облысение, наличие стигм дизэмбриогенеза (высокое нёбо, частичная кожная синдактилия II–III на стопах и др.). На ЭМГ — признаки миотонии. У трети пациентов интеллект негрубо снижен.

*Врожденная форма МД* возникает у потомков больных МД женщин при «прохождении мутации через женский мейоз». Первые признаки отмечаются уже внутриутробно в слабом шевелении плода. С рождения у детей отмечаются диффузная мышечная гипотония, дыхательные расстройства, трудности со вскармливанием, миотонические спазмы при начале сосательных движений. Особенностью миопатического синдрома является сохранность сухожильных рефлексов. Характерна задержка психомоторного развития. Заболевание быстро прогрессирует и может привести к внезапной смерти в раннем возрасте.

Диагноз устанавливается на основании клинических, лабораторных данных, функциональных исследований и ДНК-анализа.

В случае беременности у женщин с МД может ухудшиться общее состояние (слабость, затруднение ходьбы), повышается частота спонтанных аборт и преждевременных родов, а также мертворождений и нарушений на всех стадиях родовой деятельности. При поражении плода МД примерно в половине случаев наблюдается многоводие. Отмечаются послеродовые осложнения в виде атонии матки и кровотечений.

#### **4.7.8. Прогрессирующая мышечная дистрофия**

Прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) — рецессивное, сцепленное с X-хромосомой заболеваний. Существует в двух клинических вариантах (мутации в гене дистрофина, локализованного на X-хромосоме, в 30% — новые мутации) — ПМД Дюшенна (ПМДД) и ПМД Беккера (ПМДБ). Популяционная частота составляет от 1:3000–1:3500 (при ПМДД) до 1:20 000–1:25 000 (при ПМДБ) лиц мужского пола.

*Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна* манифестирует в возрасте 2–5 лет. К ранним признакам относятся выраженная двигательная пассивность, неловкость, неустойчивость, падения,

спотыкания, быстрая утомляемость при физической нагрузке, невозможность без посторонней помощи или опоры встать с пола, подняться по лестнице. Вспомогательные движения, которые используют больные ПМДД при вставании с пола, специфичны и получили название «прием Говерса» (выпрямление туловища путем попеременного передвижения опирающихся на бедра рук и т.д.). Один их характерных симптомов — псевдогипертрофии различных мышц (особенно икроножных); развивается достаточно рано и по мере прогрессирования процесса уменьшаются. Нередко уже на пятом году жизни создается ложное впечатление атлетического сложения ребенка. Появляется «утиная» походка. Мышечные атрофии начинаются с мышц тазового пояса, проксимальных отделов нижних конечностей, затем вовлекаются мышцы спины, проксимальные отделы верхних конечностей, плечевой пояс. Костная патология у больных с ПМДД в ранних стадиях проявляется в виде лордоза, сколиоза, деформаций грудной клетки. Обращают на себя внимание тонкая талия, «крыловидные» лопатки. Уже в ранней стадии выявляется снижение или утрата сухожильных рефлексов. Возможны ранние мышечные контрактуры и ретракция ахилловых сухожилий. Более чем у 70% больных ПМДД в патологический процесс вовлекается сердечно-сосудистая система (кардиомиопатия с нарушениями ритма и др.). Кардиальные симптомы могут преобладать уже у 3–5-летних детей. Примерно у трети больных ПМДД отмечается некоторое снижение интеллекта. Заболевание быстро прогрессирует, в начале второй декады жизни дети могут самостоятельно передвигаться лишь на инвалидной коляске, а потом становятся прикованными к постели. До 25 лет больные погибают от дыхательной или сердечной недостаточности, сопутствующих инфекций.

Случаи ПМДД у девочек связаны с отсутствием одной из X-хромосом (синдром Шерешевского–Тернера), X-аутосомными транслокациями, инактивацией нормальной X-хромосомы у носительниц гена. Рассматривается возможность существования аутосомно-рецессивных форм ПМД.

*Прогрессирующая мышечная дистрофия Беккера (ПМДБ)* отличается от ПМДД более поздним началом в 10–30 лет и доброкачественным течением. Первыми признаками являются слабость и утомляемость при длительных физических нагрузках, выраженные боли в ногах и болезненные мышечные спазмы. Постепенно затрудняются ходьба («утиная» походка), вставание («приемы Говерса»).

Присутствуют псевдогипертрофии, особенно икроножных мышц. Атрофии мышц наблюдаются в основном в области тазового пояса, бедер. Верхние конечности долго не поражаются. Костно-суставные деформации появляются поздно. Характерно вовлечение в патологический процесс сердца. У некоторых пациентов может доминировать картина кардиомиопатии по сравнению с мышечными симптомами. Интеллект, как правило, не нарушен. Отмечаются репродуктивные проблемы, гипогенитализм, атрофии яичек. Многие пациенты до 40–60-летнего возраста самостоятельно передвигаются. Смерть может наступить от сердечно-сосудистых осложнений.

Для ранних скрининговых исследований можно использовать определение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови, уровень которой повышен в десятки раз. На электромиограмме — первично-мышечный характер поражения. В биоптатах скелетных мышц признаки первичной мышечной дистрофии. Для диагностики и дифференциальной диагностики ПМДД/ПМДБ применяют иммуногистохимические методы анализа дистрофина в биоптате мышечного волокна. Разработана ДНК-диагностика ПМДД/ПМДБ. Возможна пренатальная ДНК-диагностика.

Лечение больных комплексное, индивидуальное, непрерывное, включающее медикаментозную и физиотерапию, ортопедическую коррекцию, ЛФК и массаж. По показаниям — имплантация искусственного водителя ритма. Разрабатываются генная и клеточная терапия.

#### **4.7.9. Синдром ломкой (фрагильной) X-хромосомы (синдром умственной отсталости с ломкой X-хромосомой, синдром Мартина–Белл, синдром fra-X, FRAXA, FRAXE)**

Синдром ломкой (фрагильной) X-хромосомы (синдром умственной отсталости с ломкой X-хромосомой, синдром Мартина–Белл, синдром fra-X, FRAXA, FRAXE (СУОЛX)) — наиболее распространенная из известных моногенных форм умственной отсталости. Частота составляет 1:1250–1:1500 среди лиц мужского пола и 1:2000–1:2500 среди лиц женского пола. Частота женщин-носительниц в популяции очень высока — до 1:500 и выше. У мальчиков тяжесть заболевания выше. Установлена генетическая гетерогенность СУОЛX. Помимо классической формы — FRAXA (собственно синдром Мартина–Белл, ген FMR1 — fragile mental retardation), выделены формы FRAXE

и FRAXF с локализацией генов в субтеломерном участке длинного плеча X-хромосомы. Не существует специфических дифференциально-диагностических клинических признаков различных генетических состояний СУОЛХ.

Несмотря на локализацию патологических генов в X-хромосоме, в родословных отмечается отклонение от классических вариантов X-сцепленного наследования, как рецессивного, так и доминантного, так называемый парадокс Шермана, связанный с экспансией числа тринуклеотидных повторов при СУОЛХ. У здоровых людей число тринуклеотидных повторов CGG (цитозин-гуанин-гуанин) в гене FMR1 колеблется от 5 до 50. При возрастании числа повторов до 200 отмечается состояние премутации, а свыше 200 — клиническая манифестация заболевания и цитогенетическая экспрессия ломкой X-хромосомы. Пораженные лица имеют как полную мутацию (увеличение числа тринуклеотидных повторов), так и аномальное метилирование ДНК. Лица с меньшим числом повторов и без клинических проявлений (премутация) имеют риск рождения больных детей и внуков. Переход от состояния премутации к полной мутации, так называемая *динамическая мутация*, возникает при передаче гена от матери и зависит от пола потомка. Вероятность передачи мутации от матери сыну гораздо выше, чем дочери. Экспансия триплетов является постзиготическим событием и происходит на очень ранних стадиях эмбриогенеза. При СУОЛХ наблюдается более раннее и тяжелое проявление симптомов заболевания в последующих поколениях родословной как проявление феномена антиципации.

Основной признак СУОЛХ — умственная отсталость с широкой вариабельностью индекса IQ (от легкой до тяжелой дебильности) — встречается у 80% лиц мужского пола. Нередко развивается шизофреноподобная симптоматика (тревожно-депрессивные состояния, бредоподобное фантазирование) с аутистическим поведением (снижение коммуникативных способностей, дефицит внимания, снижение глазного контакта, упрямство), стереотипными гиперкинезами (похлопывания и постукивания руками, взмахи и покусывания кистей рук). Отмечаются специфические нарушения речи — убыстрение темпа, аграмматизмы, персеверации, эхолалия и др. У дошкольников наблюдается синдром двигательной расторможенности с насильственными действиями (скрип зубами и т.д.) и неадекватным поведением с элементами агрессии. Невозможность общения с окружающими людьми приводит к психологической изо-

ляции. У больных отмечаются некоторые фенотипические особенности, хотя и не специфичные, но из-за частоты встречаемости при СУОЛХ имеющие определенное диагностическое значение. К ним относятся: долихоцефальный череп, удлиненное, узкое лицо, высокий, выступающий лоб, периорбитальная гиперпигментация, иногда страбизм, уплощенная и гипоплазированная средняя часть лица, тонкий длинный нос со слегка клювовидно загнутым кончиком и широким основанием, гиперплазия нижней челюсти с прогенией, прямой прикус, увеличенные центральные верхние резцы, диастема, гремы, высокое/готическое нёбо (часто подслизистые расщелины нёба, раздвоение язычка), толстые губы, широкие кисти и стопы с несколько расширенными дистальными фалангами. Особенно характерны крупные оттопыренные низкопосаженные деформированные ушные раковины со сглаженным завитком и противозавитком и мягкими мочками. Еще одним важным в диагностическом отношении симптомом СУОЛХ считается двусторонний, но асимметричный макроорхизм (увеличение тестикул), чаще всего проявляющийся в пубертатном и постпубертатном возрасте (в более раннем возрасте только у 8–10% пациентов) и связанный с разрастанием соединительной ткани и накоплением интерстициальной жидкости. У взрослых наряду с макроорхизмом, который является постоянным признаком с объемом яичек, в 2 раза превышающим антропометрическую норму, в половине случаев отмечается тотальное увеличение гениталий. У мальчиков нередко встречаются крипторхизм, фимоз, отсутствие обычной складчатости мошонки, гипоспадия. Из симптомов соединительнотканых дисплазий присутствуют нерезко выраженные сколиоз, плоскостопие, гиперподвижность суставов, гиперэластичность кожи, паховые грыжи, слабость связочного аппарата коленных, голеностопных, межфаланговых суставов (обычны самопроизвольные вывихи пальцев рук), пролапс митрального клапана. У некоторых больных имеется склонность к ожирению, гинекомастия. Наиболее частыми неврологическими признаками бывают гидроцефалия, мышечная гипотония, оживление сухожильных рефлексов, координаторные и глазодвигательные расстройства. Наблюдаются стереотипные гримасы в виде нахмуривания лба, бровей, зажмуривания глаз. Описаны эпизодические доброкачественные судорожные приступы, часто фебрильные. На ЭЭГ отмечаются характерные изменения в виде отсутствия  $\alpha$ -ритма, доминирование высокоамплитудного  $\theta$ -ритма в некоторых отделах мозга и другие.

30–50% гетерозиготных носительниц мутантного гена также имеют легкую степень умственной отсталости без каких-либо выраженных фенотипических особенностей (иногда легкие аномалии лица, гиперподвижность межфаланговых суставов, плоскостопие). Встречаются преждевременное половое созревание и кисты яичников. Специфика поведения проявляется в повышенной пугливости, крайней застенчивости, беспокойстве и приступах паники. Из других психопатологических симптомов можно отметить дефицит кратковременной памяти, резко уменьшенный глазной контакт, нарушения речи, неспособность к выполнению арифметических действий. Редко — самоповреждающее поведение и судороги в анамнезе.

Клиническая диагностика основывается на триаде симптомов:

- 1) умственная отсталость с особенностями поведения;
- 2) фенотипические дизморфии;
- 3) макроорхизм.

Однако только у 60% пораженных встречаются все признаки, у 10% — только умственная отсталость, у 10% нет лицевых дизморфий, у 30% нет макроорхизма. Важными являются генеалогические сведения и данные цитогенетических исследований с выявлением в дистальной части длинного плеча X-хромосомы «ломких» участков, напоминающих «спутники», при культивировании лимфоцитов на обедненных фолатами средах. Наиболее надежными диагностическими методами являются иммунохимический с определением уровня белкового продукта гена FMR1 в тканях человека и молекулярно-генетический с выявлением аномального метилирования ДНК.

В качестве лечения используют комплекс медико-психологопедагогических мероприятий (назначение фолиевой кислоты, препаратов, влияющих на обмен веществ, физиотерапия, логопедические занятия и т.д.). Своевременная и адекватная коррекция помогает в социальной адаптации пациентов. Прогноз для жизни благоприятный. Больные мужчины, как правило, не оставляют потомства.

**Витамин D-резистентный рахит (наследственный фосфат-диабет, гипофосфатемический, семейная гипофосфатемия (ВДРП)** — X-сцепленное, доминантное заболевание в основе которого лежит нарушение фосфорно-кальциевого гомеостаза. Клинический полиморфизм связан с генетической гетерогенностью (описаны по крайней мере 2 гена, локализованных в коротком плече X-хромосомы, и несколько мутаций, а также аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит с локализацией гена в коротком плече хромосомы 12).

Под термином «рахит» понимают недостаточную минерализацию растущей кости или остеоидной ткани. В патогенезе ВДРР большая роль отводится врожденному дефекту фосфатного гомеостаза и характеризуется резким снижением реабсорбции фосфора в проксимальных почечных канальцах при нормальном содержании кальция. Реабсорбция кальция сохраняется до 50% от нормы. Чувствительность эпителия почечных канальцев к действию эндогенного паратиреоидного гормона повышена (даже при небольшом снижении уровня кальция в сыворотке крови стимулируется секреция паратгормона, «вымывающего» кальций и фосфор из костей), чувствительность почечных канальцев к действию витамина D снижена, что вызывает вторичную гиперфункцию паращитовидных желез и увеличение клиренса фосфатов. Нарушается первичное всасывание кальция и фосфора в кишечнике. Изменяется синтез витамина D в печени и почках, в частности 25-оксихолекальциферола [25-(ОН)D<sub>3</sub>].

Клинические проявления заболевания появляются в возрасте 1–2 лет (гипофосфатемия можно обнаружить вскоре после рождения) задержкой роста, приземистостью, выраженными варусными деформациями ног с началом ходьбы, «утиной» походкой, выраженным болевым синдромом в костях и мышцах, отсутствием гипоплазии эмали постоянных зубов, иногда расширением пространства пульпы, нормальным интеллектом. Рентгенологически — широкие диафизы с утолщением кортикального слоя, грубый рисунок трабекул, повышенное общее содержание кальция в скелете. Биохимические показатели: гипофосфатемия (содержание неорганических фосфатов в сыворотке крови в 2–4 раза меньше нормы), активность щелочной фосфатазы в 2–4 раза повышена, гиперфосфатурия, нормальное содержание кальция в крови, реабсорбция фосфатов в почках снижена до 20–30% и менее, отсутствуют гипераминоацидурия и гликозурия (имеются при других формах рахита). У некоторых девочек физические и рентгенологические нарушения отсутствуют или выражены в меньшей степени, чем у мальчиков. По реакции на введение витамина D выделяют четыре клинико-биохимических варианта фосфат-диабета:

- повышение содержания неорганических фосфатов в крови на фоне терапии связано с усилением их реабсорбции в почечных канальцах;
- усиливается реабсорбция фосфатов в почках и кишечнике;

- усиливается реабсорбция фосфатов только в кишечнике;
- значительно повышается чувствительность к витамину D, так что даже относительно небольшие дозы витамина D вызывают признаки интоксикации.

Лечение ВДРП проводят высокими дозами витамина D, постепенно повышая их до нормализации уровня фосфатов в крови и снижения уровня щелочной фосфатазы в сочетании с неорганическими фосфатами. Для активизации минерализации костной ткани и коллагенообразования назначают витамины А, С, Е и группы В. Хирургическая коррекция (метафизарные, диафизарные остеотомии, удлинение длинных трубчатых костей) проводится на фоне стойкой клинико-лабораторной ремиссии не менее 1 года.

Репродуктивные возможности больных с ВДРП не нарушены. Во время беременности лечение высокими дозами витамина D, по-видимому, надо прервать, так как это может вызвать гиперкальциемию у новорожденных. В кесаревом сечении, как правило, нет необходимости, так как размеры таза обычно допускают вагинальные роды.

#### 4.8. БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ МОНОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ

Разнообразные биохимические методы используют для диагностики моногенных болезней с выявленным биохимическим дефектом из группы наследственных болезней обмена. Биохимическая диагностика имеет тем большую ценность, чем меньше возможностей для точной и дифференциальной диагностики только с помощью клинических и генеалогических данных, чем меньше клинических проявлений в ранних стадиях болезни, чем надежнее диагностические возможности гетерозиготного носительства, чем меньше стоимость этих исследований по сравнению с молекулярно-генетическими, иммуногенетическими и др. Биохимические методы являются уникальными при *массовом скрининге* для ранней диагностики наследственных болезней у новорожденных. В этих случаях обследуют безвыборочные контингенты, и единственным показанием является сам факт появления ребенка на свет. Критериями для включения патологии в программу массового биохимического скрининга новорожденных являются следующие:

- высокая частота встречаемости в популяции (не менее 1:20 000);

- тяжесть поражения с необратимыми последствиями в виде инвалидизации или ранней смерти;
- возможность простой, надежной (чувствительной, специфичной, без ложноотрицательных результатов) и экономически оправданной диагностики в доклинической стадии заболевания;
- возможность патогенетической или иной эффективной коррекции выявленного нарушения.

Для целей массового скрининга чаще всего используют капиллярную кровь, которую берут из пятки новорожденного на 3–4-й день жизни и пропитывают ею с двух сторон отпечатанные на фильтровальной бумаге (специальные тест-полоски) кружочки в количестве, соответствующем числу диагностируемой патологии. Образец с высушенной кровью отправляется по почте в специализированные генетические диагностические центры, где обеспечивается экспресс-диагностика. При выписке из роддома мать получает на руки документ, в котором, наряду с данными о течении родов и параметрах новорожденного, указывается информация о том, на какие НБО у ребенка взяли анализы и дата забора биологического материала (крови). Семью извещают о результатах обследования только при выявлении патологии для проведения второго этапа — уточняющей диагностики и скорейшего назначения лечения. О результатах без патологий не сообщается. В условиях массового скрининга ребенок может быть не обследован в случае планированных домашних родов, при тяжелой перинатальной патологии, требующей интенсивной терапии или хирургического вмешательства. С середины 80-х годов прошлого века на всей территории Советского Союза проводился массовый скрининг на ФКУ и ГТ, а с 2006 г. — в Москве и Московской области еще на галактоземию, АГС и МВ. Существует Государственная программа по обеспечению не только массовой диагностики, но и лечения выявленных контингентов больных. В отличие от массового, для *селективного биохимического скрининга* необходимы определенные показания (см. НБО), которые устанавливает врач-генетик (в том числе диагностика гетерозиготного носительства).

К генетическим биохимическим методам диагностики относят качественные, полуколичественные и количественные. Кроме крови, плазмы, сыворотки и форменных элементов, для биохимических исследований могут использоваться моча, пот, культуры клеток (фибробластов, лимфоцитов), меконий.

*Качественные* тесты дешевы, просты, чувствительны, позволяют выявить избыточные концентрации субстратов или их производных при ферментных блоках реакций, в которых они участвуют. Для качественных тестов обычно используют мочу. Качественные реакции делятся на универсальные, определяющие группу заболеваний с ведущим биохимическим дефектом (например, ЦПХ-тест при мукополисахаридозах, проба Бенедикта на редуцирующие вещества и др.), и специфические (тест на гомогентизиновую кислоту при алкаптонурии, тест на медь при болезни Вильсона–Коновалова и др.).

*Полуколичественные и количественные* методы биохимической диагностики проводятся и с мочой, и с кровью. С их помощью можно разделить метаболиты, принадлежащие к одному классу химических веществ, и определить концентрации определенного вещества. К этим методам относятся бумажная, тонкослойная (одно- и двумерная) и другие виды хроматографии, электрофорез, хроматомаксиметрия, спектрофотометрия, флуориметрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, тандемная масс-спектрометрия (позволяет количественно определить до 3000 метаболических маркеров). Эти методы сложные, но высокоточные и требуют использования дорогостоящего оборудования.

В этом разделе целесообразно рассмотреть используемый для целей массового скрининга *микробиологический тест Гатри*, простой, дешевый и универсальный, в основе которого выращивание на минимальной питательной среде микроорганизмов, чувствительных к определяемому метаболиту (на поверхность прозрачной агаровой среды наносятся диски фильтровальной бумаги, равномерно пропитанные капиллярной кровью). По интенсивности микробного роста можно судить о концентрации этого метаболита. Этот тест имеет особую диагностическую значимость в тех регионах, где нет медико-генетических центров и специализированных генетических биохимических лабораторий с дорогостоящим оборудованием и подготовленными кадрами.

#### **4.9. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ МОНОГЕННОЙ ПАТОЛОГИИ**

Молекулярно-генетические методы применяются для работы с ДНК и РНК, с геном, определяют его структуру (секвенирование), т.е. последовательность азотистых оснований и изменения в ней (мута-

ции, динамические мутации) или последовательность аминокислот в белке, положение на хромосоме по отношению к другим генам и расстояние между ними (физическое картирование).

С помощью ДНК-анализа можно не только подтвердить диагноз заболевания при развернутой клинической картине, но определить заболевание пренатально, в доклинической стадии или выявить гетерозиготное носительство.

Исходным этапом всех молекулярно-генетических методов является получение образцов ДНК (РНК): геномной (из клеток) или определенных фрагментов, подлежащих анализу. Для получения геномной ДНК можно использовать любые ядродержащие клетки, но чаще работают с лейкоцитами, фибробластами, клетками хориона, амниотической жидкости, при этом необходимо небольшое количество биологического материала, иногда достаточно пятна крови, соскоба со слизистой щеки, несколько волосяных луковиц. Для работы с геномной ДНК используется методика *блот-гибридизации по Саузерну* (от английского blot — промокать и по фамилии доктора, предложившего метод). Выделенная клеточная ДНК обрабатывается одной из рестрикционных эндонуклеаз (фермента, «разрезающего» ДНК в строго определенных сайтах). В результате получается характерный только для данного человека набор из огромного множества фрагментов различной длины, которые при электрофорезе (фракционирование в геле) располагаются в зависимости от их молекулярной массы. На следующем этапе происходит сам блоттинг: фрагмент ДНК переносится осмотическим током жидкости из влажного геля на помещенный на него фильтр, на котором «отпечатывается» ДНК-фрагмент после его фиксации. Для визуализации фрагмента применяют гибридизацию со специфическим по нуклеотидной последовательности меченым (радио- или флюоресцентной меткой) ДНК-зондом, предварительно переведя фрагмент в одноцепочечное состояние (денатурация). Именно зонд выявляет необходимый фрагмент, если он присутствует в исследуемом множестве рестриктов. После его визуализации можно судить о перестройках в последовательностях нуклеотидов исследуемого гена и в ближайших к нему участках.

В большинстве случаев достаточно исследовать небольшой фрагмент ДНК. Для проведения анализа необходимо получить достаточное количество исследуемых фрагментов, «размножить» их, т.е. *амплифицировать*. *Полимеразная цепная реакция (ПЦР)* — метод

амплификации отдельных фрагментов ДНК *in vitro*, позволяющий за короткое время получить громадное (в миллион раз) увеличение числа копий за счет постоянно повторяющихся циклов синтеза все новых и новых копий исследуемого фрагмента ДНК в соответствии со структурой матрицы.

Различают прямую и косвенную ДНК-диагностику моногенных болезней.

*Прямая ДНК-диагностика* выявляет мутации в клонированном гене с известной нуклеотидной последовательностью. Главное преимущество этого метода — 100% точность диагностики и ее возможность при обследовании только одного человека. Еще к одному достоинству можно отнести возможность диагностики гетерозиготного носительства мутантного гена у здоровых родителей умершего ребенка и его ближайших родственников, что особенно актуально при аутосомно-рецессивных заболеваниях.

К сожалению, прямая ДНК-диагностика применяется пока только для сравнительно небольшого числа наиболее распространенных моногенных болезней (муковисцидоз, фенилкетонурия, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, нейрофиброматоз, синдром ломкой X-хромосомы, недостаточность  $\alpha_1$ -антитрипсина, талассемии и некоторые другие).

К недостаткам метода можно отнести его неполную информативность из-за широкого спектра мутаций в одном и том же гене, обуславливающих развитие наследственного заболевания.

*Непрямые (косвенные) методы ДНК-диагностики* моногенных болезней более универсальны, так как могут применяться в тех случаях, когда ген болезни точно не идентифицирован, но известна его локализация на определенной хромосоме, ген протяженный, мутации в гене слишком разнообразны при отсутствии выраженных мажорных (главных) мутаций. ДНК-диагностика в этом случае строится на семейном анализе различных ДНК-полиморфных маркеров, находящихся в том же хромосомном регионе или тесно сцепленных с локусом заболевания. Ценность полиморфного маркера зависит также от генетического расстояния между маркером и повреждением в гене. Применение косвенных методов предусматривает также в качестве обязательного предварительного этапа исследование частоты аллелей соответствующих полиморфных сайтов в анализируемых популяциях, среди больных и гетерозиготных носителей мутаций, а также определение вероятности рекомбинации и неравновесия по

сцеплению между маркерными сайтами и мутантными аллелями гена. Основной недостаток косвенного метода — не 100% точность. Типичные ошибки составляют 1–5%. К недостаткам косвенной диагностики следует отнести необходимость семейного анализа и уверенность в клиническом диагнозе, который ни опровергнуть, ни подтвердить этим методом невозможно, а также использование только для монолокусных заболеваний. Совместное использование прямых и косвенных методов ДНК-диагностики позволяет получить наиболее точный результат.

## Глава 5

### Мультифакториальные болезни

*Ильяшенко Любовь Дмитриевна*

#### 5.1. НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ

Возможности новых технологий, а именно молекулярной диагностики, определять предрасположенность к заболеваниям на молекулярно-генетическом уровне резко усилили интерес к генетике наиболее распространенных наследственных заболеваний, приводящих к гибели и инвалидности человека. Это группа мультифакториальных заболеваний, характер наследования которых не может быть объяснен менделевскими законами, законами моногенного наследования (табл. 5.1).

**Таблица 5.1.** Частота широко распространенных заболеваний мультифакториальной природы

| Болезни с наследственной предрасположенностью       | Частота (%) |
|---|-------------|
| Ишемическая болезнь сердца                          | 5–10        |
| Гипертоническая болезнь                             | 10–20       |
| Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки | 2–5         |
| Диабет  | 1–2         |
| Бронхиальная астма                                  | 0,2–0,5     |
| Шизофрения  | 1–2         |
| Эпилепсия   | 1           |
| Маниакально-депрессивный психоз                     | 0,5         |
| Алкоголизм  | 1,4–10      |
| Олигофрения (недифференцированная)                  | 0,5–0,05    |
| Расщелина губы и нёба                               | 0,1–0,2     |
| Вывих бедра   | 0,5         |
| Косолапость   | 0,5         |
| Анэнцефалия и черепномозговая грыжа                 | 0,1         |

## 5.2. ОБЩИЕ И ЧАСТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕАЛИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ

Мультифакториальные болезни с наследованием предрасположенности были выделены из группы генных болезней благодаря широким генетико-эпидемиологическим исследованиям в разных популяциях (клинико-генеалогическим, близнецовым, популяционно-статистическим).

В отличие от моногенных болезней, обусловленных одной единственной мутацией, для мультифакториальных заболеваний характерно наследование предрасположенности, зависящей от значительного числа генов с суммарным (аддитивным) эффектом (генетическая компонента) и от факторов внешней среды (средовая компонента) (Фолкнер, 1965).

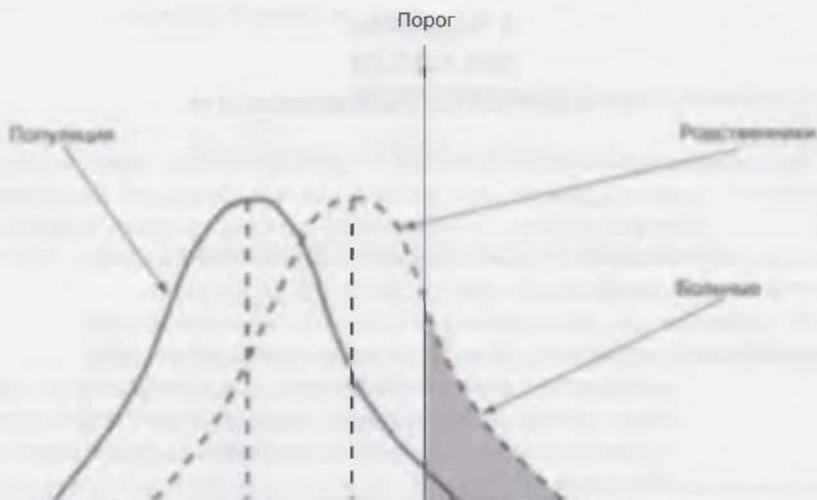
Генетические факторы (наследственная компонента), представляющие полигенные системы и несущие информацию о предрасположенности, могут быть в виде двух вариантов:

- с пороговым действием;
- без порогового действия.

Полигенные системы предрасположенности без порогового действия предполагают, когда результат действия увеличивается количественно при накоплении патологических генов.

Для реализации полигенной системы предрасположенности с пороговым эффектом в болезнь (утрату ресурсов и функций органов и систем организма) обязательно наличие неблагоприятных факторов окружающей среды, психосоциальных, охарактеризованных клиницистами как «средовые факторы риска» (средовая компонента). Мультифакториальные заболевания возникают и прогрессируют при условии, если суммарный эффект от взаимодействия генетических и средовых факторов (компонент) предрасположенности превышает пороговое значение подверженности. Положение порога на нормальной кривой предрасположенности к заболеванию определяется частотой заболевания в популяции.

Генетическая компонента мультифакториальных заболеваний может быть обусловлена суммарным (аддитивным) действием специфических комбинаций аллелей нескольких генов с незначительным влиянием каждого, либо один ген является главным, а остальные будут иметь модифицирующее влияние. Средовая компонента также



**Рис. 5.1.** Гипотетические кривые предрасположенности к мультифакториальному заболеванию в популяции и у родственников пробандов.

По оси абсцисс — степень предрасположенности (увеличивается справа налево), по оси ординат — число лиц. Часть серым цветом — больные

имеет сложный характер и представляется в виде нескольких компонентов, таких как систематические средовые факторы и случайные.

Сложность генетических и средовых компонент предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям, а также сложность их взаимодействия проявляется прежде всего в выраженном клиническом полиморфизме этой группы заболеваний, а именно:

- сроки начала;
- полнота и степень выраженности симптомов;
- характер, тяжесть, продолжительность течения;
- толерантность к лечению;
- выход из болезни (выздоровление, инвалидность, смерть).

Клиническое многообразие мультифакториальных заболеваний можно условно разделить на следующие варианты:

- врожденные пороки развития (ВПР);
- системные поражения с хроническим прогрессирующим характером течения;
- а также возможные их сочетания.

Соотносительная роль генетических и средовых факторов (компонент) различна как для конкретной патологии, так и для каждого индивида. Величина предрасположенности может быть различна для индивидов мужского и женского пола, разных конституциональных типов, биохимических, иммунологических характеристик. Например, по ишемической болезни сердца (ИБС) группу риска составляют лица мужского пола гипер- и нормостеники, с коронарным типом личности, повышенным содержанием холестерина липопротеидов низкой плотности, пониженным холестерина липопротеидов высокой плотности, высоким уровнем апоВ, липопротеина L, фибриногена плазмы и гомоцистеина. Но для реализации предложенного генотипа необходимо определенное временное воздействие средовых факторов, таких как курение, высококалорийное питание с высоким содержанием животных жиров, низким растительных жиров, определенный способ приготовления пищи, низкая физическая нагрузка, хронический стресс и др.

При мультифакториальном характере заболевания ожидается уменьшение частоты заболевания с уменьшением степени родства (гретьей по сравнению со второй и второй по сравнению с первой).

Частота заболевания будет выше среди родственников больных с более тяжелыми клиническими вариантами данного заболевания, так как степень предрасположенности этих больных должна быть больше, т.е. кривая предрасположенности расположена дальше за порогом.

В то же время несмотря на то что человек глубоко индивидуален по биологическим и психосоциальным факторам, число вариаций ключевых биохимических реакций, важных для гомеостаза, сравнительно ограничено прежде всего генетической конституцией семьи («семейным генофондом»). Исходя из этого анализ модели полигенного наследования предрасположенности показывает, что вероятность мультифакториальных заболеваний среди родственников больных выше, чем в популяции (табл. 5.2). Кривая предрасположенности к заболеванию у родственников имеет характер нормального распределения в популяции, в то же время предрасположенность к заболеванию у родственников больного выше, чем в среднем в популяции, и кривая их предрасположенности сдвинута вправо по сравнению с нормальным распределением (рис. 5.1). Причем она коррелирует с увеличением как числа больных родственников в семье и степени их родства, так и с тяжестью заболевания родственников.

**Таблица 5.2.** Увеличение риска иметь больное потомство среди родственников больных по сравнению с общей популяцией

| Показатель                                     | Расщелина губы и/или нёба | Косолапость | Стеноз привратника | Грыжа спинного мозга |
|--|---------------------------|-------------|--------------------|----------------------|
| Частота в общей популяции                      | 0,001                     | 0,001       | 0,002              | 0,005                |
| Частота среди потомства родственников больного | 0,001x50                  | 0,001x25    | 0,002x10           | 0,005x7              |

Доля идентичных генов у родственников в зависимости от степени родства составляет:

- у родственников I степени родства (родители, сибсы, дети) —  $1/2$ ;
- у родственников II степени родства (дяди/тети, бабушки/дедушки, внуки/внучки, полусибсы, племянницы/племянники) —  $1/4$ ;
- у родственников III степени родства (двоюродные сибсы, прадедушки/прабабушки, правнуки/правнучки) —  $1/8$ .

Мультифакториальные болезни при всем их разнообразии характеризуют следующие общие черты:

- высокая частота популяции;
- несоответствие наследования простым менделевским моделям;
- выраженная внутрисемейная и межсемейная генетическая гетерогенность;
- клинический полиморфизм;
- антиципация — утяжеление клиники в семье по поколениям (как за счет средовой, так и наследственной компонент).

**Таблица 5.3.** Повышение (%) риска иметь следующего больного ребенка с увеличением числа больных членов семьи

| Число больных детей | Расщелина губы и/или нёба | Стеноз привратника | Грыжа спинного мозга |
|---------------------|---------------------------|--------------------|----------------------|
| Один                | 3–4                       | 5                  | 5                    |
| Два                 | 10                        | 10                 | 10                   |

### 5.3. ФАКТОРЫ И ПРИНЦИПЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ЛИЦ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНЕЙ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕМ

С использованием мультифакториальной модели наследования в 60–70-е годы XX в. были получены оценки коэффициентов наследуемости многих хронических заболеваний, что позволило получать оценки повторного риска возникновения заболевания в семьях пробанды для родственников разной степени родства с помощью специальных компьютерных программ.

В России таблицы повторного риска для самых различных семейных ситуаций созданы для многих мультифакториальных заболеваний (сахарного диабета, ишемической болезни сердца, псориаза, расщелины губы/нёба и др.).

В последние годы изучение роли наследственности в этиопатогенезе мультифакториальных заболеваний характеризовалось клинико-генетической направленностью. Это позволило исходя из генетической гетерогенности хронических заболеваний выделить в пределах традиционных форм заболеваний ряд редких моногенных форм. Например, из ИБС выделена семейная гиперхолестеринемия, обусловленная дефектом рецепторов липопротеинов низкой плотности (мутации в гене рецепторов ЛПНП), из диабета взрослых — моногенные инсулиннезависимые формы, у молодых МОДИ 1–6, хронического панкреатита — семейный панкреатит (табл. 5.5).

Новые возможности в изучении генетики мультифакториальных заболеваний появились в результате успешной реализации программы «Геном человека». На основе идентификации генов предрасположенности, анализа их взаимодействия в реализации общих метаболических путей и систем возможен переход к этиопатогенетическому лечению этой группы заболеваний их профилактики.

В решении этой труднейшей проблемы наблюдается переход от анализа отдельного гена к анализу большого числа генов среди семейств генов, включенных в общие метаболические пути и системы. От этиологии (специфической мутации) к патогенезу (механизму), от изучения действия гена к познанию регуляции действий гена.

Именно возможности новых технологий, в том числе молекулярной диагностики, определять предрасположенность к заболеваниям на молекулярно-генетическом уровне (в доклинической стадии) обещают возможность раннего и рационального лечения заболевания и его профилактики.



Значение характеристик пациента как молекулярно-генетических, так и нервно-психических, особенности питания, физических и профессиональных нагрузок, требуют нового осмысления клинико-генеалогических исследований семьи. Именно клинико-генеалогические исследования (составление родословной на базе расширенного анамнеза семьи индивида — пробанда) в сочетании с современными методами исследования (инструментальными, компьютерными, лабораторными, в том числе молекулярно-генетическими) здоровья каждого индивида будет способствовать развитию пациенториентированной модели диагностики, лечения, профилактики мультифакториальных заболеваний, широко распространенных в популяции человека.

#### 5.4. ЭКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ

Экогенетические реакции, или болезни, представляют собой патологические состояния, возникающие как результат проявления конкретных аллелей гена или изменения экспрессии при влиянии на организм определенных факторов среды.

В процессе эволюции человека среда его обитания постоянно менялась (климат, пища, жилище, одежда), что способствовало формированию биологической природы современного человека как на счет изменения генотипов (мутаций), так и широкой нормы реакции. Оба этих процесса (мутационный, а также широкий балансированный полиморфизм) приводят к изменению темпов изменчивости как на индивидуальном, так и популяционном уровнях. Под действием отбора в окружающей среде выживают и адаптируются популяции в зависимости от их генотипов, формируя биологически-стабильный вид, для которого характерно постоянное равновесие между изменчивостью генотипов и отбором. Биологическая природа человека формировалась в течение миллионов лет, в результате современный человек достаточно хорошо приспособлен к своей среде обитания.

В то же время для современного периода эволюции характерны стремительный темп и огромный объем изменений окружающей среды. Повысился радиационный уровень, изменились среда обитания (отходы производства, транспорта, масштабная циркуляция вирусов и микроорганизмов), а также объем и характер питания (пищевые добавки, пестициды, генетически модифицированные

Таблица 5.5. Редкие моногенные формы, выделенные из группы мультифакториальных заболеваний

| Заболевание                                      | Редкая форма                 | Мутации в гене                               | Семлка                     |
|--|------------------------------|--|----------------------------|
| НЕС (и гиперлипидемия)                           | Семейная гиперхолестеринемия | LDLR 1рр/3.2                                 | OMIM 143890<br>OMIM 107730 |
| Инсулинонезависимый сахарный диабет (СД II типа) | Семейный дефект Аро-В-103    | Аро В 2р23-р24                               | OMIM 25830<br>OMIM 25851   |
|  | MODY 1                       | Ген для бета-фактора транскрипции 1a (HNF1A) | OMIM 600496                |
|  | MODY 2                       | Ген для оксидантин (GCK)                     | OMIM 606392                |
|  | MODY 3                       | Ген печеночного фактора транскрипции 1       | OMIM 605284                |
|  | MODY 4                       | Ген фактора I промотора инсулина             | OMIM 606391                |
|  | MODY 5                       | Ген печеночного фактора транскрипции 2       | OMIM 606391                |
| MODY 6   |                              | 4 (HNF4A)<br>Gen NEI ROD1                    |                            |

продукты). Человек в процессе эволюции не соприкасался с многими современными экогенетическими факторами, соответственно на действие их не было отбора. Под влиянием экогенетических факторов у современного человека могут появляться патологические реакции — экогенетические болезни.

Предметом экогенетики человека является изучение индивидуальных генотипических особенностей метаболизма химических веществ, реакций на физические факторы, биологические агенты, обусловленные многочисленными вариантами ферментных систем, транспортных белков, антигенов и рецепторов клеток человека. Экогенетика изучает варианты ответов организма разных людей на воздействие факторов окружающей среды, различия в их адаптации.

Экогенетические болезни могут быть обусловлены редкими мутантными аллелями генов или полиморфными системами, определяющими количественные варианты ответа, т.е. могут контролироваться одним геном или несколькими. Соответственно характер распределения данных реакций в потомстве будет соответствовать моно- или полигенным моделям наследования. В то же время для проявления патологического ответа необходимо воздействие конкретного средового фактора на данный индивид.

Четко установлена роль полиморфных генных локусов, участвующих как прямо, так и опосредованно в биотрансформации (детоксикации) чужеродных веществ (цитохром P450, N-ацетилтрансферазы, холинэстеразы, пароксоназы сыворотки, лактазы, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, ингибиторов протеаз) в патологических экогенетических реакциях.

Для изучения механизма экогенетических реакций используются как генетические методы (клинико-генеалогический, близнецовый, популяционно-статистический, методы экспериментальной генетики, молекулярно-генетические методы исследования), так и биохимические, токсикологические и фармакологические.

Условно факторы окружающей среды можно разделить на физические, химические и биологические.

### **Физические факторы**

Хорошо известна индивидуальная чувствительность организма человека к теплу, холоду, солнечному свету. Четкие расовые различия установлены в реакции на холодовой фактор. Представители негроидной расы более чувствительны к холоду, чем европеоидной,

возможно, за счет разного уровня теплопродукции и теплоотдачи. Люди с наследственной парамииотией повышенно чувствительны к холоду, сырая, прохладная погода с температурой 10–12 °С вызывает у них тонические спазмы мышц, проходящие под действием тепла.

Имеют место индивидуальные и расовые различия в реакциях на ультрафиолетовые излучения.

Пигментная ксеродерма (1:5–500 тыс.) аутомно-рецессивного типа наследования является примером высокой чувствительности кожи человека к действию солнечного света. Для клиники заболеваний характерно появление ожогов с последующим их изъязвлением и образованием новообразований под действием солнечного света, развитие катаракты, неврологические нарушения, умственная отсталость. Молекулярно-генетический механизм заключается в мутациях в нескольких генных локусах (не менее 4 типов) P53, PRB, P161NK4a, PARF, контролирующих процессы репарации ДНК (экза- и эндонуклиаз, полимеразы, лигазы), что приводит к нарушению процессов репарации ДНК до нормы после повреждения их ультрафиолетовыми лучами. Эти гены клонированы, и возможна преклиническая и дородовая диагностика.

Наследственно детерминированные различия в репарирующих системах могут иметь существенное значение также в проявлениях чувствительности к ионизирующим излучениям.

### **Химические факторы**

Огромное количество новых химических веществ появилось в продуктах и отходах производства, транспорта, в виде лекарственных средств, пищевых добавок и др. В последнее столетие человечество столкнулось с глобальной проблемой загрязнения атмосферы газообразными отходами огромного числа промышленных производств, выхлопными газами транспорта. Образующиеся пылевые частицы, содержащие множество химических соединений, попадают в организм как через легкие, так и слизистые оболочки, кожу и представляют угрозу для здоровья человека, особенно если он занят на соответствующем производстве.

Установлено значение генетической конституции организма человека в развитии экогенетических реакций на загрязнение атмосферы. Примером может служить недостаточность фермента  $\alpha$ -антитрипсина. Фермент  $\alpha$ -антитрипсин является мощным антипротеиназным ферментом, участвующим в дезактивации эластаз, выделяемых мак-

рофагами и полиморфноядерными лейкоцитами. Наследственный дефицит этого фермента приводит к разрушению межальвеолярных перегородок легких и вследствие этого происходит слияние альвеол в более крупные полости, т.е. к развитию панацинорной эмфиземы и хроническому поражению печени. Синтез этого фермента кодируется геном расположенным в 14-й хромосоме. Отмечается значительный популяционный полиморфизм этого белка (около 70 аллелей), а также вариабельность. Наиболее распространенным вариантом является аллель М (80%). Неактивность белка связана с аллелем Z (рецессивный вариант). Фермент, синтезируемый в этом случае, отличается от MM типа заменой глутаминовой кислоты на лизин в 342-й позиции, что приводит к изменению конформации молекулы белка. В результате этого ZZ форма не может экскретировать фермент печеночными клетками и накапливать в виде эозинофильных включений. Гомозиготы (генотип ZZ — частота 0,05% у европейцев) склонны к развитию хронических заболеваний легких, в том числе эмфиземы. Эмфизема легких у этих лиц развивается после 30–40 лет чаще и для нее характерно злокачественное течение. Запыленность воздуха и курение значительно увеличивают риск развития заболевания у этих лиц (в 30 раз). Методы определения недостаточности  $\alpha$ -антитрипсина в настоящее время разработаны и должны применяться при профессиональных отборах на соответствующих производствах.

Примеры индивидуальной непереносимости того или иного продукта известны давно, например непереносимость молока, конских бобов, некоторых злаков. Непереносимость лактозы (молока) — галактоземия проявляется в дискомфорте желудочно-кишечного тракта, диарее. Отсутствие выработки фермента лактазы в кишечнике у гомозигот приводит к не расщеплению лактозы, что является субстратом для размножения гнилостной микрофлоры в кишечнике. Мутантные формы гена лактазы встречаются с разной частотой: среди европейцев частота гомозигот составляет 5–10%, восточных народов, афроамериканцев, американских индейцев — 70–100%.

Примером непереносимости пищевых продуктов является целиакия, обусловленная непереносимостью глютена, белка злаков (пшеницы, ржи, ячменя), характеризующаяся развитием атрофии слизистой оболочки тонкой кишки и связанного с ней симптома мальабсорбции. В типичном случае целиакия манифестирует через 1–2 мес после введения злаковых продуктов в питание ребенка (в

8–12 мес) с последующим замедлением темпов прибавки веса ребенка, снижением аппетита, эмоциональной лабильностью. В начале заболевания глютен связывается со специфическими рецепторами эпителиоцитов, детерминированными генами HLA, в ответ на действие глютена происходит атрофия ворсинок тонкой кишки, также в процесс активно вовлекается лимфоидная ткань кишки. Предполагается ауtosомно-рецессивный тип наследования, в предрасположенности к целиакии участвуют два генных локуса (6p гены GSE,CD). Распространенность предрасположенности к целиакии колеблется в широких пределах 1:500 до 1:2700 (4,6:1000 – Италия до 3,7:1000 – Швеция, 1:476 – Австрия, 1:555 – Ирландия). Крайне редко заболевание встречается в Японии, Китае, Африке. Без продуктов, содержащих глютен, эти дети развиваются нормально, т.е. важнейший компонент лечения – пожизненная строгая безглютеновая диета.

Недостаточность фермента глюкозо-6-фосфат – дегидрогеназы (X-сцепленный рецессивный признак) вызывает гемолиз крови у людей, употребляющих в пищу конские бобы. При постоянном приеме этого продукта вслед за гемолизом следует хроническое поражение почек. Подобную реакцию могут вызывать также и некоторые лекарственные вещества (примахин, сульфаниламидные препараты), промышленные окислители.

Известно около 200 вариантов глюкозо-6-фосфат – дегидрогеназы, лишь некоторые из них вызывают гемолиз эритроцитов. Синтез аномальной молекулы фермента обусловлен структурными мутациями гена. Клинически различают пять форм недостаточности фермента в зависимости от его активности. К первой форме относят недостаточность фермента, который вызывает хроническую несфероцитарную гемолитическую анемию с последующим развитием спленомегалии. Во 2–4-й форме гемолитическая анемия развивается прежде всего при употреблении конских бобов. При недостаточности глюкозо-6-фосфат – дегидрогеназы в эритроцитах нарушается основная функция фермента, поддержание стабильности мембран эритроцитов от повреждающего действия кислорода, устойчивость к воздействию потенциальных окислителей.

Имеются сообщения о различии в чувствительности человека к солям тяжелых металлов (свинец, ртуть, кадмий и др.). У человека существует жесткий генетический контроль метаболизма поступающих в организм химических соединений.

Понятие о экогенетике человека, а также ее основы начали формироваться в середине 50-х годов двадцатого столетия, когда впервые обратили внимание на генетически детерминированные патологические реакции на лекарственные вещества, связанные с недостаточностью ферментов. А. Мотульски (1957) впервые предложил термин «фармакогенетика» для обозначения раздела генетики, изучающего генетический контроль метаболизма лекарств, а также наследственные болезни, возникающие или усиливающиеся при приеме определенных лекарственных веществ (Фогель Ф., 1959).

### **Биологические факторы**

Генетическую природу иммунной системы организма, предназначенной для защиты организма от внешнего (инфекционные болезни) и внутреннего (онкологическое перерождение клетки) повреждающего действия, изучает иммуногенетика.

Иммунная система человека представляет комплекс специализированных лимфоидных органов и диссеминированных клеток. Эти структуры, возникшие в процессе эволюции человека как биологического вида, сформировали механизмы их ответных реакций, обеспечивающих распознавание чужеродных и собственных измененных антигенов (макромолекулы), удаление их из клеток, содержащих их, обеспечивая запоминание контакта с этими антигенами.

Генетическая природа иммунитета и разная степень его выраженности у индивидов является общебиологической закономерностью, обусловленной генетическим полиморфизмом реакций на действие внешних биологических факторов (вирусы, бактерии, грибки) и внутренних (онкологически перерожденные клетки).

Классическим примером генетически детерминированной устойчивости к биологическим агентам служат гемоглобинопатии (серповидноклеточная анемия, талассемии) и энзимопатии (недостаточность глюкозо-6-фосфат — дегидрогеназы). Именно устойчивость лиц с дефектом глюкозо-6-фосфат — дегидрогеназы и гемоглобинопатиями к малярийному плазмодию позволило широкому распространению соответствующих мутаций в ареалах с высокой заболеваемостью малярией (Средиземноморье, Африка).

Распространенные иммунодефицитные состояния могут быть результатом нарушения функций клеточного и гуморального иммунитета. Они предрасполагают к соответствующим бактериальным, вирусным, грибковым типам инфекций. Хорошо известны факты

различной чувствительности людей при введении одних и тех же доз вакцин: от отсутствия реакции на иммунизацию до клинического проявления инфекции.

В широком понимании все болезни мультифакториальной природы можно рассматривать как экогенетические болезни, так как для их развития необходимо взаимодействие генов предрасположенности и средовых факторов риска. Экогенетические реакции, как и мультифакториальные болезни, являются ответом организма с определенной генетической конституцией на воздействие средовых факторов.

Таким образом, экогенетика является научной основой для обеспечения адаптивной среды для каждого человека: подбор индивидуального рациона и климата, исключение отравления лекарствами, профессиональный отбор, что исключит преждевременную смерть, инвалидизацию, дополнительную госпитализацию человека, а также сохранит его биологическое и социальное здоровье.

# Глава 6

## Профилактика наследственной патологии

*Акуленко Лариса Вениаминовна  
Петрин Александр Николаевич*

### 6.1. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Основная цель медико-генетического консультирования состоит в профилактике наследственных и врожденных заболеваний. Врожденные и наследственные болезни занимают существенное место в структуре заболеваемости и смертности как детского, так и взрослого населения. Суммарная частота наследственных заболеваний в популяциях человека составляет 3,5–5,4%. Среди них врожденные пороки развития составляют 1,9–2,2%, мультифакториальные – 0,7–1,0%, моногенные – 0,4–1,5%, хромосомные – 0,5–0,7%.

Среди госпитализированных детей доля больных с наследственными дефектами составляет от 20 до 45–50%. Центральную роль по снижению груза наследственной патологии в семьях играет медико-генетическое консультирование.

В процессе медико-генетического консультирования больной или его родственники получают информацию об этиологии заболевания, методах лечения и предупреждения, а также риске возникновения данной патологии у других членов семьи, в том числе и у еще не родившихся детей.

*Задачами медико-генетического консультирования являются:*

- 1) диагностика наследственного заболевания;
- 2) определение характера наследования;
- 3) расчет повторного генетического риска;
- 4) определение способа профилактики;
- 5) объяснение значений риска, методов профилактики, лечения и реабилитации;
- 6) направление пациентов в специализированные медицинские учреждения для консультирования по проблемам лечения и реабилитации.

Методология проведения медико-генетической консультации включает несколько этапов:

- клинико-генеалогическое обследование пациента и его родственников;
- получение оценок генетического риска.

### **6.1.1. Методы обследования пациента и его родственников**

Данный этап медико-генетического консультирования предполагает использование всего имеющегося диагностического арсенала для точной постановки диагноза. Большое значение имеют сбор и анализ клинико-генеалогической информации, данные о течении беременности и родов, информация об особенностях развития, наличии сопутствующих заболеваний и т.д. С помощью генеалогического метода могут быть установлены закономерности наследования заболевания или признака и сформулирована гипотеза о риске заболевания у родственников пробанда или консультирующегося. Важное значение для постановки диагноза имеет клинический осмотр пациента и его родственников. Наследственные заболевания характеризуются полисимптоматичностью поражения. Отдельные симптомы заболевания могут быть зарегистрированы при наружном осмотре головы, шеи, грудной клетки, конечностей при использовании методов лабораторного и инструментального исследования пациента. Для правильного описания симптомов заболевания и последующей постановки диагноза часто необходимы дополнительные консультации у разнообразных специалистов (невропатолога, дерматолога, окулиста, оториноларинголога, гинеколога, андролога, педиатра и др.). Такие консультации могут оказать решающую роль в постановке диагноза. В диагностической работе медико-генетические консультации широко используют компьютерные информационно-диагностические системы (POSSUM, LDDDB, SINGEN и др.). Конечной целью этих информационно-диагностических программ является диагностика наследственных и врожденных заболеваний на основе автоматического анализа разнообразных клинико-лабораторных признаков заболевания. Эти программы имеют некоторые ограничения и диагностике определенных групп наследственных заболеваний. Программа «POSSUM», например, содержит информацию более чем о 1000 наследственных заболеваний и синдромов,

имеющих различную генетическую этиологию (моногенные болезни, хромосомные болезни). В том числе среди дифференциально-диагностических признаков имеются аномалии зубов и ротовой полости. Лабораторные методы диагностики широко используются для постановки диагноза наследственного заболевания. Основными методами лабораторной диагностики являются: биохимическая, цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика.

Биохимические методы диагностики используются при подозрении на наличие наследственного биохимического дефекта. Разнообразие методов биохимической диагностики чрезвычайно широкое, позволяющее идентифицировать многие известные к настоящему моменту наследственные обменные нарушения. Метод биохимической диагностики используется также при осуществлении профилактических программ на популяционном уровне, скрининг новорожденных на выявление наследственных болезней обмена (фенилкетонурия, адреногенитальный синдром, гипотиреоз и др.). Биохимические методы диагностики играют важную роль и при формировании среди беременных групп с риском рождения детей с врожденной и наследственной патологией.

Цитогенетическая диагностика занимает одно из ведущих мест в алгоритме медико-генетического обследования пациента и членов его семьи. Современные методы клинической цитогенетики позволяют надежно диагностировать примерно 1000 разнообразных форм хромосомных заболеваний человека. В настоящее время цитогенетические методы все время совершенствуются, используются молекулярно-цитогенетические методы исследования хромосом.

Особое место в диагностике наследственных заболеваний принадлежит молекулярно-генетическим методам. С позиций медико-генетического консультирования методы ДНК-диагностики необычайно расширяют возможности генетического прогноза относительно некоторых заболеваний. ДНК-диагностика во многих случаях позволяет точно установить генотипы родителей и точно предсказать (и подтвердить) ожидаемые генотипы и фенотипы потомков. Наряду с другими методами диагностики (биохимическими, цитогенетическими) ДНК-диагностика предоставляет огромные возможности анализа патологических генотипов. Ее используют в практике медико-генетического консультирования в качестве подтверждающей диагностики, для диагностики скрытого носительства мутантного гена, успешно применяют для внутриутробной диагностики патоло-

гии плода (пренатальная ДНК-диагностика), в практике вспомогательных репродуктивных технологий (преимплантационная ДНК-диагностика).

Преимплантационная ДНК-диагностика позволяет выявить наличие генетических аномалий (мутаций) у раннего зародыша еще до момента его пересадки в полость матки. Пренатальная ДНК-диагностика позволяет определить генотип плода на ранних сроках беременности (8–11 нед). В том случае, когда диагноз тяжелого, не излечимого наследственного заболевания подтверждается, родители совместно с врачом-генетиком решают вопрос о целесообразности пролонгирования данной беременности. ДНК-диагностика позволяет перейти от вероятностного генетического прогноза к консультированию в терминах точного знания диагноза (в терминах абсолютных значений риска).

В настоящее время ДНК-диагностика заняла лидирующие диагностические позиции. Благодаря этому методу удалось получить молекулярно-генетические характеристики многих генов, детерминирующих наследственное заболевание или предопределяющих степень предрасположенности к заболеваниям с более сложной, чем моногенное наследование, генетикой. Анализ сведений, помещенных в каталог медулирующих признаков МакКюсика, показывает, что в настоящее время для многих форм патологии уже установлена локализация патологических генов в определенном хромосомном районе и молекулярные особенности этих генов охарактеризованы. Это означает, что данные заболевания принципиально могут быть диагностированные методами ДНК-диагностики в разные периоды онтогенеза (в доимплантационный период, в пре- и постнатальный период). Другая сторона этой проблемы состоит в том, что с проведением и использованием методов ДНК-диагностики возникает целый ряд проблем этического характера. Эти проблемы также следует учитывать при проведении медико-генетического консультирования. К ним относятся, в частности, проблемы досимптоматического, прогностического, предсказательного тестирования (тестирование клинически здоровых людей, принадлежащих к группе риска). Такое тестирование может дать точную оценку риска развития заболевания (вплоть до 100% вероятности развития заболевания в случае обнаружения патологической мутации). Вероятно, что такое тестирование вполне оправдано в случае заболеваний, для которых имеются методы профилактики и эффективные способы лечения,

существенно отодвигающие дебют и уменьшающие тяжесть проявления патологии. В том случае, когда заболевание не имеет адекватных способов профилактики и снижения тяжести страданий пациента, данные предсказательного тестирования могут принести вред пациенту и его семье, как в случае, например, хореи Гентигтона. Однако проблемы прогностического тестирования чрезвычайно многогранны, однозначного их решения практически никогда не существует. Для проведения такого тестирования требуется взвешенное решение врача-консультанта, человека, обратившегося за консультацией, его близких и друзей. В некоторых случаях целесообразна дополнительная психологическая консультация. После завершения диагностического этапа медико-генетического консультирования приступают к осуществлению второго этапа.

### 6.1.2. Получение оценок генетического риска

Генетический риск — вероятность появления наследственной патологии у обратившегося за консультацией или у его родственников. Расчеты генетического риска основаны на анализе закономерностей наследования того или иного заболевания или на основе эмпирических данных. В том случае, когда генотипы консультирующихся точно не установлены, используются расчеты, направленные на получение вероятностных оценок риска. В них используются оценки вероятности образования определенного типа гамет у родителей.

- Априорная вероятность, вероятность наличия определенного генотипа на основании предполагаемого типа наследования заболевания.
- Условная вероятность — вероятность рождения пораженного исходя из заданной априорной вероятности с учетом дополнительной информации (значения пенетрантности, сроков манифестации, наличия пораженных в семье и др.).
- Совместная вероятность — оценивает вероятность совместного наступления события как произведение априорной и условной вероятности.
- Апостериорная вероятность — отношение совместной вероятности определенного генотипа к сумме совместных вероятностей возможных генотипов.

Дополнительной информацией для расчетов генетического риска являются данные о частотах генов заболеваний в популяциях, наличии и степени кровного родства (уровень инбридинга) и др.

Генетический риск до 5% считается низким, в пределах 6–20% — средний риск, более 20% — высокий. Расчеты генетического риска не являются самоцелью консультирования. Полученные значения риска служат основой для принятия решения относительно планирования деторождения. В принятии этого решения роль врача-генетика заключается в предоставлении всесторонней информации относительно величины риска, объяснение его значений, предоставление данных относительно тяжести течения заболевания, возможного лечения и его эффективности и т.д. Один из основополагающих принципов медико-генетического консультирования заключается в недопустимости директивности. Семья должна сама принять осознанное решение относительно репродуктивного поведения при риске возникновения наследственного заболевания. Важным элементом проведения медико-генетической консультации является возможность использования методов пренатальной диагностики для определения степени риска наследственной патологии у плода. Наличие пренатальной диагностики, информативность различных диагностических подходов могут сыграть решающую роль в принятии семейного решения в каждом конкретном случае.

## **6.2. МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

В настоящее время известно около 30 тыс. наследственных болезней, лечение которых практически неэффективно. Ликвидация этих болезней в населении возможна только за счет профилактических мероприятий, которые реализуются через медико-генетическое консультирование.

Пренатальная диагностика неразрывно связана с задачами медико-генетического консультирования. Ранее пренатальная генетическая консультация ограничивалась определением генетического риска, выраженного в процентах. Благодаря новым методам исследования стала возможной индивидуальная диагностика внутриутробных проявлений заболевания плода, в связи с чем многие женщины, ранее не планировавшие деторождение из-за высокого риска, могут решиться на этот шаг. Однако необходимо помнить, что эта форма профилактики доступна не при всех наследственных болезнях.

Пренатальная диагностика поднимает ряд биологических и этических проблем, потому что в отличие от прочих врачебных вмеша-

тельств здесь речь идет не о лечении болезни, а о ее предупреждении путем элиминации плода, что избавляет родителей от страданий.

На современном уровне развития пренатальной диагностики при использовании всех современных методов исследования можно было бы предотвратить примерно в 15-20% случаях рождение ребенка, пораженного тяжелыми наследственными заболеваниями.

Благодаря современным методам пренатальной диагностики в настоящее время можно распознавать различные изменения хромосом, дефекты закрытия нервной трубки (ДЗНТ), многие болезни обмена веществ. В большинстве же случаев приходится ограничиваться лишь оценкой степени генетического риска.

В настоящее время пренатальная диагностика располагает арсеналом диагностических методов, позволяющих получить информацию о внутриутробном состоянии плода, практически соизмеримую с данными, получаемыми о внеутробном пациенте.

Принципиально все методы пренатальной диагностики подразделяются на неинвазивные и инвазивные.

### **6.2.1. Неинвазивные методы пренатальной диагностики**

К неинвазивным методам относят:

- ультразвуковое исследование с черно-белой или цветной доплерографией;
- иммунорадиологический и иммуноферментный анализ факторов материнской сыворотки.

#### **Ультразвуковое исследование (УЗИ)**

Пренатальный диагноз наследственных болезней, как правило, является не случайной находкой, а результатом целенаправленного исследования. Это в полной мере относится и к ультразвуковой диагностике. При подозрении на какое-либо заболевание плода надо выбрать соответствующие методы исследования.

Отбор случаев, требующих методов пренатальной диагностики, производится при генетическом консультировании. Аномалии плода, которые удастся выявить при помощи ультразвуковой диагностики, чаще всего являются элементами синдромов, вызванных генами плейотропного действия (не считая тератогенных случаев). Эти аномалии наследуются в соответствии с хорошо изученными закономерностями. В подобных случаях существует повышенный риск повторения.

Ультразвуковые исследования в настоящее время занимают ведущее положение в комплексе методов пренатальной диагностики. Практически до 70% основной информации о внутриутробно развивающемся плоде можно получить при ультразвуковом исследовании (УЗИ).

Метод УЗИ является практически безопасным как для плода, так и для организма матери. В настоящее время ограничений к применению исследования нет.

Общепринятым считается 4-кратное ультразвуковое исследование при нормально протекающей беременности — в сроках:

- 10–11 нед;
- 19–20 нед;
- 25–26 нед;
- 37–38 нед.

Любое осложнение в течение беременности можно считать дополнительным показанием к рациональному УЗИ с учетом клинической ситуации.

Объем информации, который можно получить в различные сроки беременности о внутриутробно развивающемся плоде, можно себе представить, исходя из следующих данных:

- плодное яйцо в полости матки визуализируется с 2–3 нед;
- тельце эмбриона с 4–5 нед;
- сердцебиение эмбриона регистрируется с 4–5 нед;
- с 7 нед можно наблюдать отдельные движения плода;
- головка как отдельное анатомическое образование лоцируется с 8 нед;
- с 9 нед начинают визуализироваться конечности эмбриона (идентификация их становится возможной лишь к 12 нед);
- с 12 нед доступны визуализации структуры головного мозга, позвоночник, лицо, грудная клетка, живот, желудок, а также в некоторых случаях отчетливо кисти и стопы;
- с 14 нед идентифицируются сплетения головного мозга, сердце как анатомическое образование с наличием камер, мочевого пузыря.

Патология I триместра беременности подразделяется на бластопатии и эмбриопатии. К бластопатиям, доступным УЗ-диагностике, относят:

- пузырный занос;
- гипоплазию хориона;
- анэмбрионию;

- отслойку хориона.

Диагностика эмбриопатий зависит от срока беременности. На разных сроках беременности можно получить необходимую информацию, в частности:

- с 5 нед диагностируется замерший эмбрион (на основании отсутствия сердцебиения);
- 8–9 нед можно заподозрить дефекты развития головки, что служит показанием к динамическому исследованию в 11–12 нед;
- с 9–10 нед можно заподозрить аномалии развития конечностей, однако подтвердить диагноз можно лишь в 12 нед. В это же время можно диагностировать большинство грубых пороков развития эмбриона и прервать беременность путем искусственного аборта.

III триместр беременности является оптимальным для УЗ-пренатальной диагностики. До 27 нед определению доступно не менее 98% всех видов пороков развития плода. Остается добавить, что при высокой разрешающей способности сканера в 36 нед для диагностики доступна даже такая патология, как отслойка сетчатки глаза плода. Безусловно, что в настоящее время такой высокий уровень диагностики находится в стадии научного эксперимента.

Основную информацию по выявлению врожденных и наследственных заболеваний плода дает УЗИ во II триместре беременности, в сроках от 16 до 28 нед, когда сформированы и доступны подробному исследованию практически все органы и системы плода и включаются синдромологические особенности врожденного и/или наследственного заболевания. Диагностическая точность выявления так называемых ультразвуковых стигм, или маркеров, врожденных и наследственных заболеваний при соответствующей квалификации специалиста может достигать 70–80%.

Перечень генетических синдромов, которые могут быть выявлены при ультразвуковом исследовании, расширяется с каждым годом. Наиболее актуальной является диагностика генетически детерминированных врожденных заболеваний, не связанных с грубыми пороками развития или проявляющихся в виде мелких оперебельных дефектов. К этой категории относятся некоторые хромосомные и обменные заболевания плода.

Одним из важных вопросов пренатальной диагностики является определение состояния плода при доношенной беременности перед родами. При этом оценка биофизического профиля плода, определе-

ние росто-весовых параметров, интерпретация состояния плаценты и пуповины, диагностика аномальных положений плода могут быть решающими при решении вопроса о сроке и методе родоразрешения беременной.

Важным разделом ультразвуковой диагностики является доплерометрическое исследование маточного и фетоплацентарного кровотока. В последние годы с использованием аппаратуры высокой разрешающей способности стало возможным исследовать кровотоки в большинстве сосудов плода. Однако наибольшую практическую ценность имеют исследования маточных артерий, артерий пуповины и аорты плода. Сущность исследования кривых скоростей кровотока состоит в математическом анализе максимального систолического и конечного диастолического кровотока, продолжительности графической кривой между максимальными и минимальными значениями показателей кровотока, а также в определении формы кривой кровотока. Проведенные многочисленные исследования убедительно свидетельствуют, что доплерометрия позволяет на наиболее ранних этапах возникновения диагностировать гипоксическое состояние плода, гораздо раньше других методов исследования.

Новым направлением использования доплерометрии в перинатологии является доплерэхокардиография, которая занимает на сегодняшний день первое место в изучении внутрисердечной гемодинамики плода. К новейшим достижениям в изучении кровообращения плода относится цветная доплерография, носящая название «цветное доплеровское картирование». При использовании данного метода можно быстро и точно осуществлять поиск даже самых мелких сосудов плода и производить качественную регистрацию кривых скоростей кровотока. Наличие кровотока в новообразованиях головного мозга и туловища плода, кистозных или полостных образованиях пуповины и плаценты диагностируются, как правило, только при применении цветного доплеровского картирования. Значительно облегчается и оценка внутрисердечной гемодинамики плода, что имеет неопределимое значение в пренатальной диагностике врожденных пороков сердечно-сосудистой системы.

### **Фетальные маркеры**

Весьма эффективным подходом к формированию группы высокого генетического риска является использование материнского сывороточного скрининга на альфа-фетопротеин (АФР или АФП),

хорионический гонадотропин (в или ХГЧ), неконъюгированный эстриол (мЕЗ) и ассоциированный с беременностью белок А плазмы (PAPPА — pregnancy-associated plasma protein А).

Созданы коммерческие наборы, компьютерные программы и тест-системы для массовых скрининговых популяционных исследований, как для выявления трисомии 18 (синдром Эдвардса), трисомии 21 (синдром Дауна), открытых дефектов невральнoй трубки плода (*spina bifida*), так и для своевременного обнаружения различной акушерской патологии.

Для каждого определенного срока беременности характерны определенные концентрации данных веществ в сыворотке крови беременной и их постоянные соотношения. Мониторинг беременной на предмет специфического изменения соотношения сывороточных маркеров может указать на хромосомное заболевание, пороки развития невральнoй трубки или внутренних органов плода либо на осложненное течение беременности.

Некоторые маркеры [например, креатинфосфокиназа (КФК)] могут использоваться при пренатальной диагностике ряда нервно-мышечных заболеваний — миопатия Дюшена и т.п. К сожалению, наиболее информативно содержание КФК в амниотической жидкости, а определение уровня этого фермента в сыворотке беременной малопоказательно.

Первоначально вышеперечисленные биохимические маркеры определяли в амниотической жидкости. Позднее, по крайней мере для АФП, ХГЧ, ЕЗ и некоторых других факторов, была продемонстрирована полная корреляция уровня их содержания в крови беременной и в ее амниотической жидкости.

В настоящее время разрабатываются такие методы пренатальной диагностики, как целомоцентез, смыв клеток цервикального канала беременной и выделение клеток плода из крови матери (клетки, прошедшие через плацентарный барьер, можно обнаружить циркулирующими в кровотоке беременной как в норме, так и при различной патологии).

### **6.2.2. Инвазивные методы пренатальной диагностики**

К инвазивным диагностическим процедурам относятся:

- амниоцентез;
- кордоцентез;
- хорион биопсия;

- биопсия органов плода с последующим лабораторным исследованием полученного материала методами, соответствующими конкретным целям пренатального исследования;
- амниоскопия;
- фетоскопия.

### **Биопсия хориона**

Биопсия хориона проводится в любые сроки беременности. Показаниями к биопсии хориона служат:

- в I триместре — сбалансированные хромосомные перестройки у родителей, обменные заболевания в семье, возраст женщины более 36 лет, рождение в анамнезе ребенка с хромосомной патологией;
- во II триместре — необходимость кариотипирования плода или морфологического исследования плаценты;
- в III триместре биопсия плаценты используется крайне редко, как правило, в случае, когда специалисты не владеют более информативными методами исследования.

Различают щипцовую и аспирационную биопсию хориона. Щипцовая биопсия хориона производится путем трансцервикального введения специальных биопсийных щипцов. Аспирационная биопсия хориона (АБХ) производится путем вакуумного отсасывания в шприц ворсин хориона. В настоящее время преимущественно используется АБХ в связи с большим объемом получаемого биологического материала и меньшим процентом осложнений.

Диагностическая ценность АБХ состоит прежде всего в исключительности применения в I триместре, а также в скорости проведения анализов на образцах культуры хориона.

### **Амниоцентез**

Амниоцентез — пункция амниотической полости с целью аспирации амниотической жидкости. Амниоцентез (АЦ) производится трансабдоминальным или трансвагинальным путем (пункцируется передний свод влагалища). Применяется в целях:

- цитогенетической диагностики хромосомной патологии плода;
- диагностики эритробластоза, наследственных заболеваний обмена;

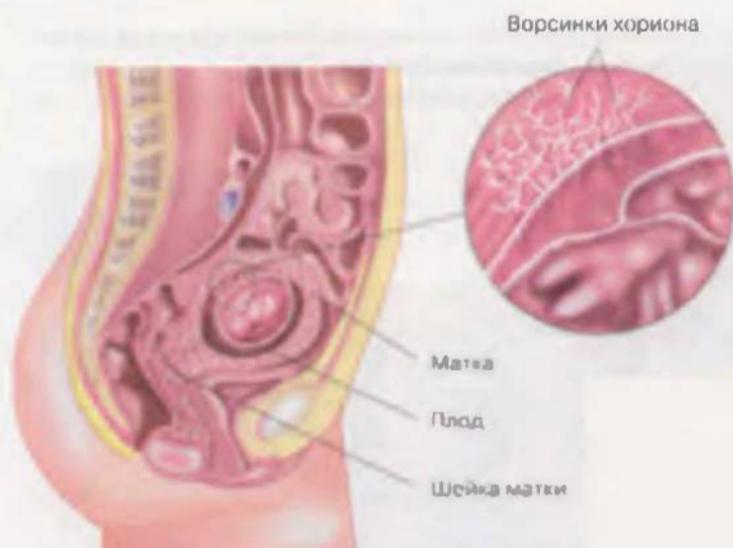


Рис. 6.1. Месторасположение хорионической ткани

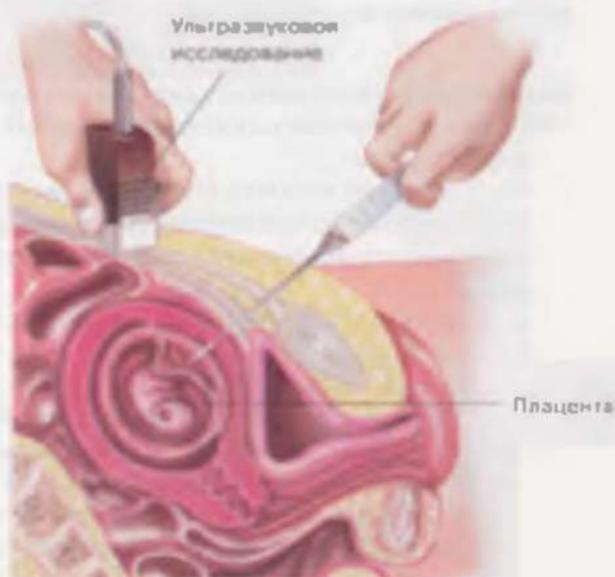


Рис. 6.2. Хориоцентез, трансабдоминальный доступ



Рис. 6.3. Хориоцентез, трансцервикальный доступ

- проведения иммуноферментного анализа амниотической жидкости на АФП при подозрении на наличие открытых свищевых дефектов нервной трубки;
- оценки зрелости легочной ткани на основании анализа соотношения лецитин — сфингомиелинопределения уровня фосфатидилглицерида и других биохимических компонентов амниотической жидкости;
- диагностики степени выраженности гипоксического состояния плода на основании уровня кислотности.

Применяется амниоцентез начиная с 11–12 нед беременности, вплоть до родов. Риск осложнений при проведении амниоцентеза не превышает 0,5–1% и практически не зависит от срока беременности.

Диагностическая ценность амниоцентеза заключается в простоте выполнения манипуляции и широте спектра диагностических возможностей. Неудобство применения амниоцентеза для целей цитогенетической диагностики состоит в длительности и сложности культивирования клеток амниотической жидкости. Несмотря на это,

амниоцентез остается одной из самых распространенных диагностических процедур в большинстве пренатальных диагностических центров.

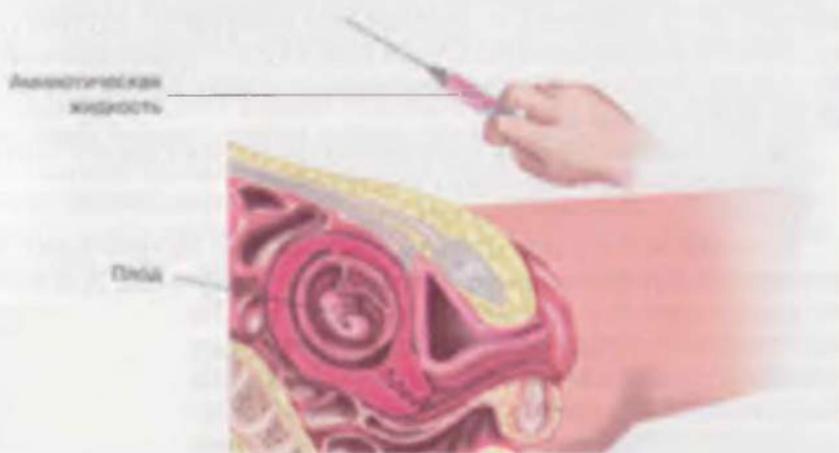
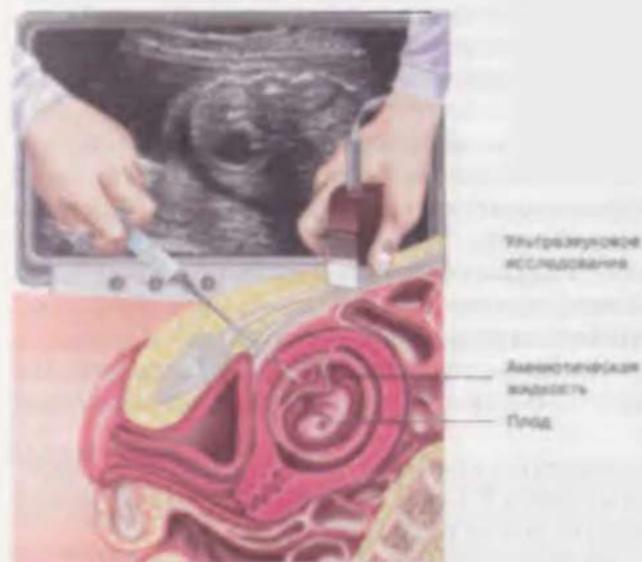


Рис. 6.4 а, б. Амниоцентез

## Кордоцентез

Кордоцентез — пункция вены пуповины с целью получения плодной крови в настоящее время является наиболее актуальным методом пренатальной диагностики, поскольку кровь плода является наиболее благодатным и информативным биологическим материалом.

В настоящее время кровь плода используется в:

- цитогенетической пренатальной диагностике хромосомной патологии;
- диагностике наследственных болезней обмена;
- диагностике гемоглобинопатий;
- исследованиях белкового спектра крови;
- диагностике коагулопатий;
- при оценке степени выраженности гипоксического состояния плода и его инфицированности;
- определения АВО-антигенов и Rh-фактора плода;
- диагностике и лечении резус-конфликтной беременности, для внутриутробного переливания крови при гемолитической болезни плода.

Наиболее часто кордоцентез применяется, начиная с 18 нед беременности, однако при наличии УЗ-сканеров с высокой разрешающей способностью кордоцентез можно выполнять с 12 нед.

Риск осложнений после кордоцентеза колеблется от 1,5 до 2,5%. Основным осложнением является продолжительное кровотечение из прокола вены пуповины, вследствие чего развивается внутриутробная анемия и гипоксия плода, что в ряде случаев может приводить к его гибели. В различные сроки беременности допускается аспирация от 0,5 до 5 мл крови плода.

По технике выполнения кордоцентеза различают две методики:

- 1) применение пункционных адаптеров;
- 2) метод так называемой свободной руки.

Пуповину как объект пункции подразделяют на три отдела: плацентарный, абдоминальный и свободную петлю (участок, удаленный от плацентарного и абдоминального отделов). Наиболее часто осуществляется пункция плацентарного отдела. Это связано с надежной устойчивостью данного отдела в амниотической полости. Однако при пункции пуповины, расположенной в непосредственной близости от поверхности плаценты, высока вероятность проникновения иглы в лакуны плаценты, заходящие в некоторых случаях глубоко в корень пуповины, и получения в связи с этим образца смешанной

крови (плодной с материнской). Такие образцы для анализа, естественно, непригодны.

Менее употребляемым методом является пункция пуповины в абдоминальном отделе, что связано как с высоким риском ранения плода при его двигательной активности, так и с более частым возникновением кровотечения при ранении артерии.

В этом отношении наиболее благоприятным представляется метод пункции «свободной петли» пуповины, исключающий получение образца смешанной крови и понижающий риск ранения плода и возникновения кровотечения. Однако осуществление данного метода является более сложным в связи с относительной неустойчивостью данного отдела пуповины в амниотической полости, что требует от оператора большого практического навыка. Оптимальным считается применение двух методик: пункции «свободной петли» пуповины методом «свободной руки» и пункции плацентарного отдела с применением пункционных адаптеров.

### **Кардиоцентез**

Альтернативным подходом к получению образца крови плода является кардиоцентез — пункция полостей сердца плода. Кардиоцентез осуществляется по принципу кордоцентеза. Производится пункция правого желудочка сердца через грудную клетку вблизи от грудины. Осуществлять кардиоцентез предпочтительно с применением пункционного адаптера для оптимального выбора траектории прохождения пункционной иглы.

В связи с высоким риском гибели плода при попадании иглы в проводящие нервные пучки, а также риском ранения смежных жизненно важных органов кардиоцентез применяется лишь в случаях наличия грубых пороков развития плода перед прерыванием беременности и абсолютном маловодии, когда визуализация пуповины невозможна.

### **Биопсия кожи и печени плода**

Редко используемыми диагностическими процедурами, применяемыми при наличии высокого риска возникновения специфических наследственных заболеваний, являются биопсия кожи и печени плода. Указанные процедуры осуществляются по принципу кордоцентеза, но требуют специальной подготовки беременной (медикаментозной премедикации), позволяющей максимально сни-

зять двигательную активность плода с целью уменьшения риска его травматизации.

### **Фетоскопия**

Фетоскопия — метод, позволяющий осуществить непосредственный визуальный осмотр плода. Фетоскопию производят специальным эндоскопическим прибором в сроках от 16 до 22 нед беременности. Фетоскопия технически схожа с лапаро- и гистероскопией. Фетоскопический прибор так же, как и лапароскоп, состоит из проводящего троакара, оптической системы с каналом для введения биопсийной иглы и осветительной системы.

Применяется два способа введения фетоскопа: трансабдоминальный и трансвагинальный. Преимущественно используется трансабдоминальный доступ. Перед осуществлением фетоскопии обязательным является проведение прицельного ультразвукового исследования для определения положения плода в матке, расположения и состояния плаценты и миометрия.

Противопоказаниями для проведения фетоскопии являются: расположение плаценты по передней стенке матки, наличие множественной миомы матки с преимущественным расположением миоматозных узлов по передней стенке и выраженный варикоз миометрия передней стенки матки. Риск прерывания беременности при проведении фетоскопии колеблется от 3 до 8%.

Существенной отрицательной особенностью фетоскопии является наличие риска осложнений со стороны женщины в виде внутрибрюшного кровотечения и эмболии околоплодными водами. В связи с этим в настоящее время фетоскопия применяется в редких случаях. Чаще всего показаниями для ее проведения являются тяжелые, летальные поражения кожи (эритродермия Брока, буллезный эпидермолиз), печени, почек, требующие проведения уточняющей биопсии, а также некоторые специфические наследственные заболевания плода, когда необходима визуальная диагностика.

### **Амниоскопия**

Амниоскопия — трансцервикальный осмотр плодного пузыря, применяемый, как правило, для качественной визуальной оценки околоплодных вод при доношенной беременности или при необходимости в более ранние сроки.

Амниоскоп состоит из металлического зеркального конуса длиной 20–25 см и диаметром узкой части от 12 до 20 мм, мандрена,

оптического окуляра и осветительной системы. Осмотр производят на гинекологическом кресле в асептических условиях. В цервикальный канал вводится амниоскоп с мандреном, затем мандрен удаляется, после чего подключается осветительная система и подводится осветительный окуляр. При неосложненном течении беременности в подлежащей части плодного пузыря определяется достаточное количество светлых, прозрачных и опалесцирующих плодных вод с наличием белой сыровидной смазки.

Обнаружение хлопьев мекония, зеленоватая окраска вод и оболочек могут указывать на гипоксическое состояние плода. Примесь коричневого мекония может свидетельствовать о наличии резус-конфликтной беременности, гемолитической болезни плода, а также об открытых дефектах желудочно-кишечного тракта.

Основным осложнением амниоскопии является разрыв плодного пузыря, излитие околоплодных вод. В настоящее время в связи с наличием отработанных критериев ультразвуковой диагностики вышеуказанных состояний амниоскопия применяется в основном как вспомогательный метод для уточнения диагноза.

### **6.3. МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ХРОСОМНЫХ НАРУШЕНИЙ И МОНОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Определение кариотипа клеток амниотической жидкости представляет собой дорогостоящий, трудоемкий метод. В настоящее время пренатальное исследование хромосом показано в тех случаях, когда имеется повышенный риск хромосомных аномалий (ХА), приводящих к тяжелому отставанию в соматическом или умственном развитии. Генетическая консультация может рекомендовать кариотипирование клеток амниотической жидкости, но право на решение сохраняется исключительно за супружеской парой.

#### **Синдром Дауна**

У 5% всех беременных существует более высокий, чем средний, риск наличия какой-нибудь ХА у плода. Эти женщины рожают 20% детей с ХА.

Показанием для пренатального цитогенетического анализа является наличие в семье больного с синдромом Дауна. Если мать моложе 30 лет, риск повторения на основании ретроспективных данных

составляет 1–2%, т.е. он несколько превышает частоту трисомии 21 в популяции. Если у родителей имеются отклонения со стороны психики, необходимо провести амниоцентез.

У женщин старше 30 лет, родивших детей с синдромом Дауна, риск повторения одинаков со средним риском их возрастной группы. Если у одного из родителей обнаружена транслокация (центрическое слияние) или мозаицизм, тогда степень риска повторения определяется другими факторами.

Давно известно, что у женщин старшего возраста чаще рождаются дети с синдромом Дауна. На возрастной кривой матери имеются два пика, один из которых соответствует 27 годам, а второй — 40 годам жизни. Риск синдрома Дауна среди 35-летних женщин составляет 1:300, а среди 30-летних — 1:800, поэтому вполне понятно, что возрастную границу, являющуюся показанием для амниоцентеза, нельзя сдвинуть ниже 35 лет.

При генетическом консультировании более целесообразно пользоваться данными пренатальной диагностики и информировать родителей о риске выкидыша и мертворожденности. 40-летним и более старшим женщинам необходимо рекомендовать пренатальную диагностику обязательно, 35–39-летним — выборочно, а 30–34-летним — лишь в редких случаях. Пренатальная диагностика в первую очередь предупреждает рождение ребенка с синдромом Дауна. Кроме того, в ходе исследования довольно часто выявляют и аутосомную, и гоносомную анеуплодии.

Необходимо также знать, что возможные мутагенные факторы (облучение, вирусная инфекция, медикаментозные средства, действующие в первой половине беременности) не приводят к значимым генетическим изменениям у плода, хотя в прошлом эта возможность и не отвергалась.

### **Привычный выкидыш**

Относительно часто у супружеской пары первое зачатие заканчивается выкидышем. В подобных случаях риск выкидыша при второй беременности не более высок, чем в популяции в среднем.

Если и вторая беременность закончится выкидышем и удастся установить патологический кариотип плода, риск нового выкидыша уже более высок. В то же время наличие привычных выкидышей в анамнезе у матери, родившей здорового ребенка, не означает неблагоприятный прогноз для ее детей.

Если у плода ХА не обнаружены, то причину повторяющихся выкидышей необходимо искать у матери (недостаточность шейки матки, аномалии матки и т.д.). Если при гинекологическом обследовании причины со стороны матери исключены, то в 20% подобных случаев удается выявить ХА у одного из родителей. Хотя эти аберрации и не сопровождаются заметными изменениями фенотипа, они все же могут привести к бесплодию. В подобных случаях, если беременность удается довести до конца, имеется значительная вероятность рождения больного ребенка.

### **Болезни обмена веществ**

Если определение повторного риска ХА основывается на эмпирических данных, то для установления риска моногенного заболевания существуют точные методы.

Преобладающее большинство врожденных болезней обмена веществ, открытых в начале этого столетия, передается по аутосомно-рецессивному типу: у практически здоровых родителей-гетерозигот около 25% потомков будут больными гомозиготами.

Причиной небольшой части болезней обмена веществ у мужчин являются рецессивные гены, сцепленные с X-хромосомой, так что у женщин-гетерозигот больны будут около 50% сыновей.

Пока известно лишь небольшое число аутосомно-доминантных болезней обмена веществ, связанных с биохимическими нарушениями. В подобных случаях больной (гетерозигота) передает по наследству аномальный ген 50% потомков. В ежедневной практике генетического консультирования врач сталкивается с подобными ситуациями, когда показана пренатальная диагностика.

Если в связи с рождением больного ребенка у родителей выявится гетерозиготность, при следующей беременности рекомендуется воспользоваться пренатальной диагностикой (ретроспективная профилактика).

В тех случаях, когда гетерозиготность обнаружена при профилактических осмотрах населения, пренатальная диагностика показана уже при первой беременности (проспективная профилактика).

К пренатальной диагностике следует прибегать в небольших популяциях, в которых в первую очередь из-за более частого кровного родства — частота определенных генов выше, чем в популяции в среднем.

Если функция одного гена (или пары генов) нарушена, закодированный им фермент образуется лишь частично или вообще не образуется. Это приводит к нарушению обменного процесса, направляемого данным ферментом, в результате чего в организме накапливаются продукты неправильного метаболизма и/или возникает дефицит в конечных продуктах нормального обмена веществ. Из этого следует, что пренатальная диагностика должна основываться на исследовании ферментов или отдельных продуктов обмена веществ.

Очевидно, что специфическая диагностика возможна лишь в случае специфического анализа ферментов. В настоящее время примерно при 200 болезнях обмена веществ точно известен фермент, ответственный за заболевание.

В принципе дефицит ферментов, обнаруживаемый в культурах фибробластов кожи, можно обнаружить и в культурах клеток амниотической жидкости. Однако разница в активности двух ферментов может быть весьма существенной. Она наблюдается также при исследовании культур фибробластов кожи матери, плода и клеточных культур.

Для достоверного пренатального диагноза необходимы культуры клеток амниотической жидкости и эпителиальных клеток кожи родителей. За исключением отдельных случаев культивированные клетки в замороженном состоянии (в жидком азоте) можно хранить в клеточном банке. Эти культуры имеют большое значение не только для сопоставления активности ферментов у больных гомозигот и родителей-гетерозигот с активностью клеточных культур амниотической жидкости, но и для сравнения при выявлении новых случаев.

Для традиционного культивирования клеток амниотической жидкости необходимо несколько миллионов клеток, что сопряжено с рядом проблем (фактор времени, сложность методики и т.д.) Большим прогрессом в пренатальной диагностике явилось введение микрохимических методов, благодаря которым для анализа достаточно уже 100–1000 культивированных клеток.

Сущность микрометода в следующем: если на 7–10-й день культивирования отмечается соответствующий рост клеточных клонов, питательный раствор сливают, а клетки лиофилизируют. Замораживание не оказывает влияния на активность большинства ферментов, материал можно хранить при температуре 20 °С. Активность фермента определяют с помощью методов спектрофотометрии, флюоро- или радиометрии.

### Дефекты закрытия невралной трубки

Наиболее частую форму врожденной аномалии центральной нервной системы представляют анэнцефалия и/или *spina bifida*, которые принято обозначать общим названием *dysraphia neuralis*, или дефекты закрытия невралной трубки (ДЗНТ). Выделение этой аномалии объясняется не только ее распространенностью, но и возможностями пренатальной диагностики (распознавание с большой долей вероятности до 20 нед беременности). Биохимические аспекты патогенеза неизвестны, поэтому специфическая пренатальная диагностика ДЗНТ не представляется возможной.

В настоящее время существуют 2 метода исследования, облегчающие пренатальную диагностику: определение уровня  $\alpha$ -фетопротеина (АФП) в амниотической жидкости и исследование клеток в ней, прямое ультразвуковое исследование. Эффективность каждого из методов зависит в первую очередь от технических условий. При соблюдении определенных условий лучший результат достигается одновременным применением обоих методов.

В наши дни как определение АФП, так и ультразвуковая диагностика являются неотъемлемыми методами исследования в пренатальных центрах, с их помощью удается предупредить повторение ДЗНТ почти во всех случаях (ретроспективная профилактика), а благодаря организации проспективных профилактических осмотров можно предупредить примерно 70–80% всех случаев ДЗНТ.

$\alpha$ -Фетопротеин известен не так давно. Иммунологически идентичный белок был обнаружен и при некоторых опухолевых заболеваниях, поэтому исследование АФП получило широкое распространение в первую очередь в онкологической практике.

Молекулярная масса АФП 61000–75000, в отношении электрофореза он соответствует альфа-глобулину. По своим физическим свойствам АФП очень схож с альбумином, оказывает нецитотоксическое иммуносупрессивное действие, угнетая некоторые функции Т-клеток. Вероятно, что иммунорегуляторная активность АФП оказывает защитное действие на плод, о чем свидетельствует следующий факт: введение беременным животным анти-АФП-сыворотки может вызвать выкидыш и аномалии развития. В последнее время некоторые авторы считают вероятной роль АФП в защите развивающегося мозга плода от материнских эстрогенов.

АФП можно обнаружить в амниотической жидкости уже на 4–6 неделе беременности (его концентрация составляет 1,5 мкг/мл).

В последующем кривая концентрации АФП в амниотической жидкости схожа с кривой его уровня в сыворотке крови плода, однако количество его в сыворотке значительно меньше (примерно в 100 раз). Наиболее высокая концентрация АФП в амниотической жидкости отмечается на 12–14-й неделе беременности (в среднем около 30 мкг/мл), затем она резко уменьшается и на 20-й неделе составляет лишь 10 мкг/мл.

Удалось установить также, что содержание АФП в амниотической жидкости не является специфическим признаком ДЗНТ. Содержание АФП может быть повышенным и при ряде других аномалий развития, а также при осложненной беременности. Пока не совсем выяснены вопросы, когда и почему увеличивается содержание АФП в амниотической жидкости, насколько чувствителен метод исследования и в какой степени этот признак характерен для ДЗНТ. Поскольку содержание АФП в сыворотке крови плода с ДЗНТ не повышено, наиболее вероятно, что излишки АФП просачиваются через пораженные участки, не покрытые кожей.

Хотя патогенез и неизвестен, остается фактом, что содержание АФП в амниотической жидкости при анэнцефалии повышено практически в 100% случаев, при манифестной форме *spina bifida* в 90%. Определение уровня АФП не позволяет исключить возможность ДЗНТ без кожного дефекта, хотя эта форма составляет 5–10% всех случаев.

С помощью данного теста можно диагностировать большое число патологических состояний. Проблема возникает при относительно доброкачественных заболеваниях, но особенно в тех случаях, когда плод здоров, а содержание АФП повышено.

Если у супружеской пары, обратившейся в генетическую консультацию, уже был ребенок с ДЗНТ, то степень повторного риска всегда более 1–2%. При повторной беременности может быть рекомендована пренатальная диагностика, в результате которой можно предотвратить рождение второго пораженного ребенка.

90% детей с ДЗНТ рождаются в семьях, где не было признаков, указывавших на генетическое предрасположение в семье. В настоящее время наиболее многообещающим кажется определение уровня АФП в сыворотке крови матери. После того как была установлена диагностическая ценность уровня АФП в амниотической жидкости, выяснилось, что при ДЗНТ уровень АФП повышен и в крови матери.

Уровень АФП в сыворотке крови матери может быть повышен не только при ДЗНТ, но и при ряде состояний, сопровождающихся высоким уровнем АФП. Если к этому добавить еще и не связанные с беременностью заболевания, которые могут сопровождаться повышением уровня АФП в сыворотке крови матери, становится очевидным, что надо быть хорошо знакомым со всеми этими состояниями, чтобы сделать правильный вывод. Повышенная концентрация АФП у матери может наблюдаться в следующих ситуациях.

- Аномалии развития плода: врожденный нефроз, врожденные дефекты кожи, омфалоцеле (*exomphalos*), расщепление желудка (*gastroschisis*), аномалия отпочкования конечностей с олигоамнионом, обусловленная, возможно, просачиванием амниотической жидкости.
- Осложнения беременности: многоплодная беременность, замедленное развитие плода, угрожающий аборт, несостоявшийся выкидыш, внутриутробная гибель плода (в III триместре).



Рис. 6.5. Лабораторная диагностика наследственных болезней

- Злокачественные заболевания матери: первичный рак печени, метастатические опухоли печени, тератокарциномы яичников, рак желудка и поджелудочной железы с метастазами в печень.
- Незлокачественные заболевания матери: острый хронический гепатит, неспецифический цирроз и жировое перерождение печени, врожденная тирозинемия, атаксия-телеангиэктазия. Если при повышенном уровне АФП в сыворотке крови матери возможно исключить аномалии развития плода, осложнения беременности и прочие заболевания матери, перечисленные выше, то в преобладающем большинстве случаев можно ожидать рождения здорового ребенка.

# Часть 2

## Клиническая генетика стоматологических заболеваний

### Глава 1

#### Врожденные и наследственные заболевания зубов

*Петрин Александр Николаевич*

#### РАЗДЕЛ 1

##### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРОЕНИЯ ЗУБОВ

Зубы обеспечивают пережевывание пищи, участвуют в артикуляции и выполняют эстетическую функцию; располагаются в полости рта и занимают примерно 20% ее поверхности.

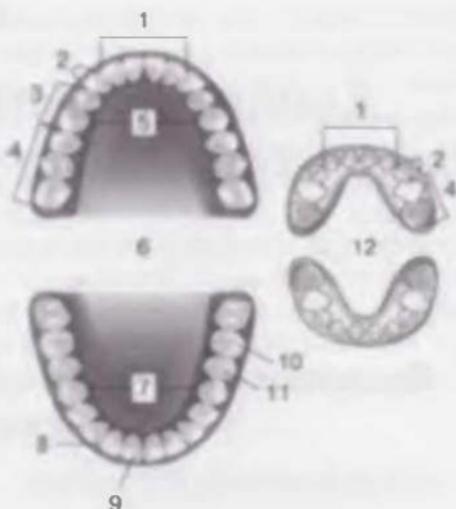
У человека две генерации зубов: временные (молочные) и постоянные. Во временном прикусе имеется 20 зубов, в постоянном — 32, которые подразделяют на 4 группы: резцы, клыки, малые коренные (премоляры), большие коренные (моляры) (рис. 1.1).

В зависимости от строения корня выделяют одно- и многокоренные зубы. Основу зуба составляет дентин. Снаружи зуб покрыт двумя твердыми известковыми тканями: эмалью и цементом.

Анатомически в каждом зубе выделяют коронку, шейку, корень.

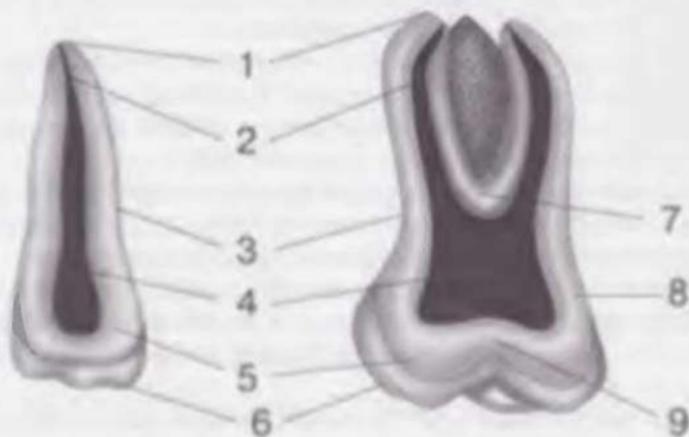
Терминология, используемая для идентификации различных поверхностей и структурных компонентов зубов, представлена на рис. 1.2

Коронки представляют собой поверхностную часть зубов, защищенную эмалью. Коронка имеет различную форму, обусловленную функцией зуба. В зависимости от функции коронка снабжена режущим краем или жевательными бугорками.



**Рис. 1.1.** Ориентация зубов и зубные дуги.

1. Резцы. 2. Клыки. 3. Премоляры. 4. Моляры. 5. Нёбная поверхность. 6. Постоянные зубы. 7. Язычная поверхность. 8. Резцовая поверхность. 9. Губная поверхность. 10. Щечная поверхность. 11. Поверхность прикуса. 12. Молочные зубы



**Рис. 1.2.** Составные части зубов.

1. Верхушка. 2. Корневой канал. 3. Цемент. 4. Камера пульпы. 5. Дентин. 6. Эмаль. 7. Дно пульпы. 8. Эмалево-дентинная граница. 9. Крыша пульпы

Корень имеет конусовидную форму. К своему свободному концу он сужается и оканчивается верхушкой, имеющей одно или несколько апикальных отверстий, ведущих в полость зуба. Корень погружен в особое углубление челюсти, которое называется зубной альвеолой. Поддерживающий аппарат зуба (парадонт) обеспечивает прикрепление зуба к зубной альвеоле. В его состав входят: цемент, периодонт (периодонтальная связка), стенка зубной альвеолы и десна.

Шейка зуба — участок соединения эмали с цементом, в области которого коронка переходит в корень.

Пульпарная камера вытянута в направлении продольной оси зуба. В ней различают коронковый и корневой отделы. Коронковый отдел составляет основную часть объема пульпарной камеры. Корневой отдел представлен суживающимися в апикальном направлении корневым каналом. Объем пульпарной камеры с возрастом уменьшается вследствие непрерывного отложения дентина на ее стенках.

## **1.1. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ НОРМАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ И ФОРМИРОВАНИЯ ТКАНЕЙ ЗУБОВ**

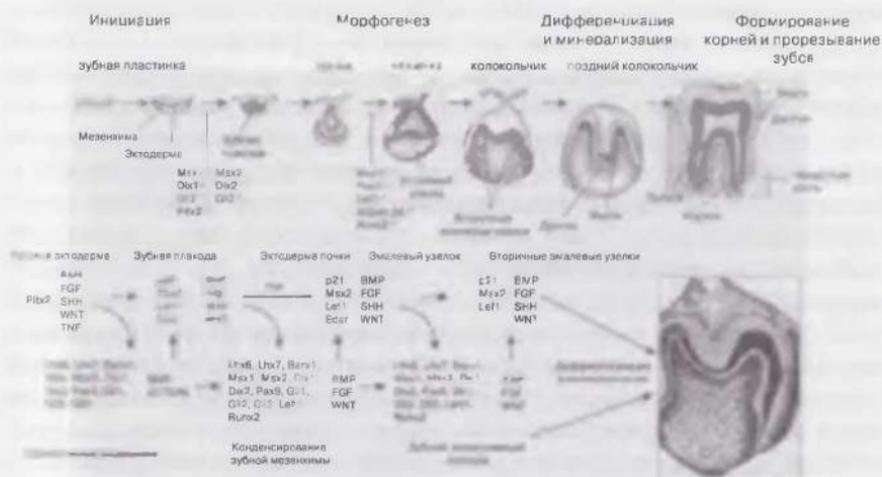
Развитие и прорезывание зубов оказывает большое влияние на полость рта и соседние органы. Уже на первом году жизни вследствие развития альвеолярных отростков увеличивается высота верхней и нижней челюстей, происходит рост верхнечелюстных пазух. Это приводит к возрастанию вертикального размера полости рта и всего лица. Развитие постоянных зубов способствует росту челюстей и лица в сагитальном направлении, благодаря чему формируется лицевой профиль. После 15 лет, когда завершается в основном прорезывание постоянных зубов, рост лица в сагитальном направлении и в высоту значительно уменьшается.

Развитие зубов протекает в несколько стадий, которые легко распознаются на микроскопическом уровне, поэтому стадии одонтогенеза традиционно описываются в классических терминах гистологической картины зубов. Эти стадии развития зубов (от ранних до поздних) именуется как пластинка, почка, мешочек (чашечка) и колокольчик. Недавние успехи, достигнутые в понимании молекулярных механизмов, управляющих ростом зубов, привели к появлению новой терминологии, которая описывает четыре стадии развития зубов: инициация, морфогенез, клеточная или цитодифференциация и аппозиция матрикса (рис. 1.3).

Зубная пластинка представляет собой первый морфологический знак начала развития зубов и становится заметной примерно на 5-й неделе внутриутробного развития человека. На этой стадии клетки дентального эпителия и подлежащей эктомезенхимы делятся с разной скоростью (последние быстрее). Индуктивное влияние зубной пластинки, предопределяющее судьбу подлежащей эктомезенхимы, было подтверждено несколькими исследователями.

Стадия почки характеризуется непрерывным ростом клеток зубной пластинки и эктомезенхимы. Эктомезенхима уплотняется и формирует зубной бугорок (сосочек). На этой стадии индуктивный или зубообразующий потенциал передается с зубного эпителия на зубной бугорок. Переход из стадии почки в стадию мешочка представляет собой важный этап в развитии зубов, поскольку именно на этом этапе начинает формироваться коронка. Зубная почка принимает форму мешочка (чашечки), окруженного зубным бугорком. Эктодермальный компартмент будущего зуба называется дентальным или эмалевым органом. Эмалевый орган и зубной бугорок инкапсулируются в другом слое мезенхимных клеток, так называемом зубном фолликуле, который отделяет их от других соединительных тканей в челюсти. Кластер клеток, называемый эмалевым узелком, представляет собой важный организующий центр в пределах зубного органа, который особенно важен для формирования бугорков коронки зуба. Эмалевый узелок экспрессирует уникальный набор сигнальных молекул, определяющих форму коронки и дальнейшее развитие зубного бугорка. Аналогично судьбе сигнальных центров в других организующих тканях, например в почках конечностей, эмалевый бугорок подвергается запрограммированной гибели (апоптоз) после того как завершится формирование бугорков коронки на раннем этапе колокольчика.

Позднее зубной орган принимает форму колокольчика, поскольку клетки продолжают делиться, но с разной скоростью. Единственный слой кубовидных клеток, называемых внешним или наружным зубным эпителием, выстилает периферию зубного органа, а клетки, граничащие с зубным бугорком, которые имеют вид столбиков (призм), формируют внутренний зубной эпителий. Внутренний зубной эпителий дает начало так называемым амелобластам, клеткам, ответственным за образование эмали. Клетки, расположенные в центре зубного органа, вырабатывают довольно много гликозаминогликанов, которые обладают способностью обособлять жидкости



**Рис. 1.3.** Сигнальные события при развитии зуба. Схематическое описание диффузионных сигналов и факторов транскрипции, вовлеченных во взаимодействия между эпителием и мезенхимой во время развития зубов у мыши. Факторы роста и морфогены, задействованные в этих процессах, это костные морфогенетические протеины (BMP), факторы роста фибробластов (FGF), акустический еж (SHH) и белок Wingless (WNT). В онтогенезе задействованы многие виды молекул. У человека мутации в генах *PITX2*, *SHH*, *MSX1* и *PAX9* приводят к развитию синдрома Ригера, единственного центрального резца верхней челюсти, агенезии премоляров/третьего моляра и молярной олигодентии соответственно

и факторы роста, ведущие к его экспансии. Эта сеть звездообразных клеток называется звездчатым ретикулумом. Между звездчатым ретикулумом и внутренним зубным эпителием расположен тонкий слой уплощенных клеток, носящий название промежуточного слоя и экспрессирующий высокий уровень щелочной фосфатазы. Считается, что этот промежуточный слой влияет на биологическую минерализацию эмали. В области апикального конца зубного органа внутренний и наружный слой зубного эпителия сливаются, образуя соединение, которое называется цервикальной петлей.

На ранней стадии колокольчика каждый слой зубного органа, по-видимому, выполняет специальные функции и осуществляет обмен молекулярной информации, что ведет к дифференциации клеток на поздней стадии колокольчика. Зубная пластинка, соединяющая зубной орган с оральным эпителием, на поздней стадии колокольчика постепенно распадается. В области будущего острия коронки зуба клетки внутреннего зубного эпителия перестают делиться и принимают столбчатую (призматическую) форму. Наиболее периферийные клетки зубного бугорка организуются вдоль базальной мембраны и дифференцируются в одонтобласты, т.е. в дентинообразующие клетки. В это время зубной бугорок становится пульпой зуба. После того как будет накоплен первый слой прединтенового матрикса, клетки внутреннего зубного эпителия дифференцируются в амелобласты или эмалеобразующие клетки. По мере накопления эмали над дентиновым матриксом амелобласты отступают к наружной поверхности коронки и, по-видимому, подвергаются запрограммированному апоптозу. В отличие от этого одонтобласты выстилают внутреннюю поверхность дентина и сохраняют метаболическую активность на всем протяжении жизни зуба. Затем происходит образование корня, связанное с тем, что клетки эпителия пролиферируют в апикальном направлении и оказывают влияние на дифференциацию одонтобластов из зубного бугорка и цементобластов из фолликулярной мезенхимы. Это ведет к накоплению корневого дентина и цемента соответственно. В зубах с несколькими корнями одни части оболочки корней растут быстрее других, что приводит к образованию языкоподобных выростов. Когда выросты (два в двухкорневых и три в трехкорневых зубах) входят в соприкосновение друг с другом, устанавливается положение развилки корня. Зубной фолликул, дающий начало компонентам периодонта (периодонтальные связующие фибробласты, альвеолярный костный отросток зубной впадины и цемент), также играет важную роль в прорезывании зубов, обозначая последнюю стадию одонтогенеза.

Резюмируя, можно сказать, что развитие зубов регулируется ограниченными во времени и пространстве реципрокными взаимодействиями между эпителиальным и мезенхимным компартментами, и потенциал, доминирующий в развитии зубов, перемещается то из эпителия в мезенхиму, то из мезенхимы в эпителий.

В последние годы достигнут большой прогресс в понимании молекулярных механизмов, определяющих место инициации зуба.

Рисунке 1.3 показано, что в мезенхиме первой жаберной дуги экспрессируется много факторов транскрипции, сигнальных молекул (факторов роста и их рецепторов), а также молекул внеклеточного матрикса. Разные линии данных свидетельствуют о том, что в развитии зубов рекурсивно используются синергические и антагонистические взаимодействия сигнальных молекул.

**Эмаль.** Эмаль — это самая твердая обызвествленная структура в организме позвоночных, покрывающая коронки зубов. Толщина эмали варьирует от 2 до 3 мм в самых массивных частях бугорков коронки зуба до ножевого острия на границе с дентином. Поскольку эмаль это бесклеточная структура, она безжизненна, если не принимать во внимание поверхностную реминерализацию. Поверхностная реминерализация представляет собой результат ионообмена минералов на поверхности эмали. Цвет эмали меняется в диапазоне от прозрачного до желтовато-серого, но в большинстве случаев визуально воспринимаемая окраска покрытых эмалью коронок определяется дентином, просвечивающим через эмаль. Зубы с тонким слоем эмали выглядят желтоватыми, что отражает цвет дентина. Такое явление более характерно для лиц азиатского происхождения.

Процесс формирования эмали концептуально можно описать тремя фазами. Первая, секреторная, фаза характеризуется накоплением органического матрикса в амелобластах. На этой стадии такие клетки называются пресекреторными и секреторными амелобластами. Это вытянутые в длину клетки, в которых можно увидеть полярность ядер и секреторные органеллы. Во второй фазе (фазе минерализации) происходит так называемая нуклеация или образование кристаллов. По мере роста кристаллов процесс переходит в третью и последнюю стадию — созревание матрикса эмали. На этой стадии органический матрикс (особенно амелогенины) разрушается протеазами. Продукты распада амелогенинов реабсорбируются амелобластами.

Основные классы белков в матриксе эмали это амелогенин, амелобластин, эмаль, туфтелин, металлопротеиназа под названием амелисиян (MMP-20), сериновая протеиназа под названием сериновая протеиназа 1 матрикса эмали (EMPSP1) и следовые количества дентинового сиалофосфопротеина (DSPP). Пороки развития эмали часто связаны с мутациями генов, кодирующих эти матричные белки (по крайней мере, некоторые из них).

Основные компоненты эмали — это призмы, оболочки призм и межпризменное вещество. Призмы зубной эмали состоят из органических частиц, вокруг которых нарастают кристаллы апатитов. Каждая призма окружена оболочкой, которая обызвествляется в меньшей степени, чем собственно призма. Природа межпризменной структуры не очень понятна, хотя хорошо известно, что этот компонент эмали облегчает распространение кариеса на дентин.

Под эмалью находится толстый слой дентина и мягкий центральный стержень зуба — камера пульпы.

**Дентин.** Дентин составляет большую часть массы зуба. Это живая ткань, обладающая многими физическими и химическими свойствами кости. Дентин имеет желтый цвет и гораздо более хрупок по сравнению с эмалью. Процесс образования дентина по существу не отличается от процессов образования других твердых соединительных тканей в организме, например зубного цемента и кости. Основным условием для этого является наличие высокоспециализированных клеток, синтезирующих и секретирующих высокоспециализированный органический матрикс, способный интегрировать биологический апатит и другие минералы. Еще одним условием формирования дентина является хорошее кровоснабжение и высокий уровень фермента щелочной фосфатазы. Дентинообразующие клетки, или одонтобласты, начинают секретировать внеклеточный матрикс (ЕСМ) преддентина. Они отступают в направлении пульпы, но сохраняют связь с матриксом, который формируется клеточными расширениями, так называемыми одонтобластными отростками. Органический матрикс преддентина превращается в минерализованный слой дентина в результате очень сложного процесса, который начинается на некотором расстоянии от тел одонтобластных клеток. Самый наружный слой дентина, образующийся первым, представляет собой зрелый дентин, а остальная его часть называется околопульпарным дентином.

Органическая часть дентина представлена белками, протеогликанами, липидами, различными факторами роста и водой. В составе белков преобладает коллаген, который придает фиброному матриксу способность накапливать кристаллы углекислого апатита. Коллаген, присутствующий в дентине, это прежде всего коллаген I типа. Кроме того, здесь можно обнаружить следовые количества коллагена V типа и небольшое количество тримера коллагена I типа. Важность коллагена I типа как ключевого структурного компонента

дентинового матрикса иллюстрируется наследственным заболеванием дентина, так называемым несовершенным дентиногенезом (DGI), который будет подробно обсужден далее.

Важный класс белков дентинового матрикса представляют неколлагеновые протеины (NCP). Дентиноспецифичные NCP — это дентиновые фосфопротелины (DPP), или фосфорофины, и дентиновый сиалопротеин (DSP). После коллагена I типа DPP это следующий по содержанию в дентиновом матриксе белок, на долю которого приходится почти 50% ECM дентина. Типичный DPP представляет собой полиионную макромолекулу с большим содержанием фосфосерина и аспарагиновой кислоты. Высокое сродство с коллагеном I типа и кальцием делает его несомненным кандидатом на роль пускового фактора в минерализации дентина. Содержание DSP в дентиновом матриксе составляет 5–8% и он относительно богат сиаловой кислотой и углеводами. Его роль в минерализации дентина в настоящее время не вполне ясна. Ранее считалось, что DSP и DPP — это два независимых белка, кодируемых разными генами. Сейчас установлено, что эти белки представляют собой специфические продукты расщепления более крупного протеина предшественника, который транслируется из единого большого транскрипта. Этот общий ген, кодирующий как DSP, так и DPP, получил название гена дентинового сиалофосфопротелина (*DSPP*).

Значение *DSPP* в образовании дентина было недавно подчеркнуто тем открытием, что мутации этого гена ответственны за основные дефекты дентина, наблюдаемые при несовершенном дентиногенезе (DGI). Лocus DGI картирован в регионе q13–21 четвертой хромосомы человека, там же, где и несколько других генов ECM дентина. Вторая категория NCP со способностью связывать кальций классифицирована как минерализующие белки с тканевой специфичностью, поскольку они обнаруживаются во всех обызвествленных соединительных тканях, т.е. в дентине, кости и зубном цементе. К этой группе белков относятся остеокальцин (OC) и костный сиалопротеин (BSP). Богатый серином фосфопротелин, так называемый протеин 1 дентинового матрикса (*Dmp-1*), экспрессия которого изначально считалась ограниченной только одонтобластами; позднее был обнаружен также в остеобластах и цементобластах, а также в клетках головного мозга. Другими NCP этой группы являются остеоопонтин (OP) и остеоонектин (SPARC). Четвертая категория NCP дентина не экспрессируется в одонтобластах, а синтезируется, прежде всего в печени, откуда и

попадает в системный кровоток. Примером сывороточного протеина является  $\alpha 2\text{HS}$ -гликопротеин. Диффузионные факторы роста, которые выглядят изолированными в дентиновом матриксе, составляют пятую группу NCP дентина. Эта группа включает костные морфогенетические протеины (BMP), инсулиноподобные факторы роста (IGF) и трансформирующий  $\beta$ -фактор роста (TGF- $\beta$ ).

**Цемент.** Цемент по строению сходен с костной тканью и является наименее минерализованной твердой тканью зуба. Это обызвествленная ткань мезодермального происхождения. Цемент, покрывающий апикальную треть корня, содержит живые клетки (цементоциты), в то время как остальные две трети цемента бесклеточны. Цемент подвержен рассасыванию в меньшей степени, чем кость, и этот факт, несомненно, связан с его ролью в фиксации зубов и с их способностью прорезываться через кость.

**Пульпа.** Пульпа зуба заполняет пульпарную камеру в ее коронковом и корневом отделах. Пульпа осуществляет питание дентина, обеспечивает чувствительность зуба, выполняет защитные функции. Резцовая, или окклюзионная, поверхность камеры пульпы является ее крышей. Выступы медиальной и дистальной частей пульпы называются рогами пульпы. Апикальная поверхность камеры пульпы называется ее дном и служит зоной прохода нервов и кровеносных сосудов в корневые каналы. В пульпе можно найти кровеносные и лимфатические сосуды, а также сенсорные и моторные нервы. Единственная сенсорная функция пульпы — это способность передавать боль. Масса пульпы представляет собой рыхлую соединительную ткань, содержащую многие типы клеток, в том числе фибробласты и одонтобласты. Соматические стволовые клетки из пульпы молочных моляров после трансплантации *in vivo* способны регенерировать разные ткани.

## 1.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ АНОМАЛИЙ ЗУБОВ

Под аномалией в биологии и медицине понимают морфологические или функциональные изменения, возникающие вследствие нарушения развития органов и систем. Аномалии развития зубов и зубочелюстной системы, как и другие аномалии развития, подразделяют на большие, или врожденные, пороки развития и малые аномалии развития. Морфологические нарушения, появившиеся под воздействием неблагоприятных внешних факторов после рождения ребенка,

обозначаются термином «деформация». Врожденные пороки развития – это стойкие морфологические изменения органа или всего организма, выходящие за пределы вариаций границ нормального строения и сопровождающиеся нарушением функции. К ним относятся, например, анэнцефалия, гидроцефалия, агирия, расщелины губы и нёба, редукционные пороки конечностей, атрезия кишечника, удвоение мочевыводящих путей, пороки сердца и др. Малые аномалии развития зубов и зубочелюстной области, в отличие от врожденных пороков развития, не сопровождаются существенными нарушениями функции, не угрожают жизни пациента, но имеют большое эстетическое значение и требуют специфического, иногда длительного и многоэтапного лечения. Для обозначения морфологических вариантов отклонений от нормального строения используются различные термины: «дисгенезии», «дисгенетические признаки», «дисплазии», «стигмы», «микродегенеративные признаки», «дизэмбриогенетические стигмы», «микроформы», «микропроявления», «микросимптомы» и т.д. В генетической литературе наиболее общепризнанным является термин «*малые аномалии развития*», или «*микропризнаки*». Анализ малых аномалий развития зубов и зубочелюстной системы имеет большое дифференциально-диагностическое значение как в стоматологии, так и при диагностике разнообразных наследственных и врожденных состояний, имеющих сложную этиологию. Аномалии развития фронтальных зубов верхней челюсти, асимметрия носовой перегородки, рубец на верхней губе и альвеолярном отростке, высокое нёбо, короткое мягкое нёбо, видимые на рентгенограмме костные изменения нёбного сегмента, подслизистая расщелина язычка, гипертелоризм, несимметричное расположение крыльев носа, раздвоение язычка, готическое нёбо, атипичная форма верхних боковых резцов, аномалии резцов и клыков, прогения, прямой и перекрестный прикус часто являются маркерами наследственных заболеваний и синдромов.

Наличие у пациента определенных аномалий развития и их сочетание имеет большую диагностическую значимость. Например, частичная или полная олигодентия указывают на синдромы эктодермальных дисплазий, крыловидные складки, нарушение прикуса – на синдром Тернера и синдром Нуна, постаксиальная полидактилия – на синдром Лоуренса–Муна–Барде–Бидля, гипо- или аплазия соска на одной стороне – на синдром Поланда, вертикальные насечки на мочке уха, висцеромегалия, большой язык – на синдром Беквита–Видемана и др.).

Диагностическая значимость аномалий развития определяется спектром поражения и спецификой их сочетания у каждого пациента. Например, при синдроме Секкеля, наряду с низким ростом, умственной отсталостью, микроцефалией и своеобразным строением головы и лица, большую роль играют такие признаки, как микрогнатия, высокое небо, частичная анадентия, гипоплазия эмали и др. При синдроме Ваарденбурга сочетаются телекант, гетерохромия радужки, сросшиеся брови, белая прядь волос надо лбом; при синдроме Дауна — монголоидный разрез глаз, эпикант, поперечная ладонная складка, брахидактилия, клинодактилия, сандалевидная щель, микроденция, нарушение прикуса и т.д.

Различные врожденные пороки развития зубов и зубочелюстной области встречаются при хромосомных синдромах, моногенных наследственных заболеваниях и при врожденной патологии мультифакториального происхождения.

Выяснение этиологии этих состояний является трудной диагностической задачей и требует консультативного участия представителей разных медицинских специальностей (генетиков, стоматологов, невропатологов, дерматологов, ортопедов, окулистов и др.)

Основными причинами генетически детерминированных аномалий и пороков развития являются разнообразные мутации, регистрируемые на хромосомном, геномном и генном уровнях организации наследственного материала.

Патогенез наследственных и врожденных аномалий развития зубов можно лучше понять, рассматривая их развитие на стадиях инициации и пролиферации, морфогенеза и аппозиции матрикса. Развитие зубов инициирует зубная пластинка. Если эта пластинка не сформирована или ее ранняя организация аномальна, инициация не происходит, и зубы вообще не развиваются (адентия). Если по тем или иным причинам физически разрушена только часть пластинки, инициация отсутствует именно в этой части, что приводит к частичному отсутствию зубов (гиподентия). В некоторых случаях дизруптивные факторы могут придавать пластинке избыточную активность, что приводит к гипердонтии (избыточным зубам). После инициации отдельные друг от друга почки зубов пролиферируют на своих predeterminedенных местах. Нарушения на стадии пролиферации могут также приводить к такому пороку развития, как гиподентия.

За начальными этапами пролиферации следует гистодифференциация. На этапе гистодифференциации устанавливаются типы

клеток (например, амелобласты и одонтобласты). Если внутренний зубной эпителий дифференцируется неправильно, становится невозможным образование одонтобластов, что, в свою очередь, приостанавливает развитие зубов. Если одонтобласты не могут правильно дифференцироваться, они теряют способность стимулировать образование амелобластов, и соответственно нарушаются процессы формирования эмали. Результатом нарушений дифференциации является аномальная структура зубов с явными изменениями их организации и формы.

Дифференциальный рост частей зубного органа (морфодифференциация) определяет базальный размер и форму зубов. Аномальная морфодифференциация часто приводит к микродонтии, макродонтии, глободонтии, добавочным бугоркам на коронках зубов и другим аномалиям.

Аппозиция подразумевает накопление матрикса дентина и эмали. После того как клетки внутреннего зубного эпителия стимулируют подлежащую мезенхиму к образованию одонтобластов, одонтобласты создают слой предентина. После достаточного накопления предентина начинается процесс минерализация. Различные типы дисплазии дентина, по-видимому, отражают процессы дефектов накопления предентина. После формирования небольшого количества предентина амелобласты начинают секретировать матрикс эмали, что продолжается вплоть до достижения конечного (детерминированного) размера коронки. Существенный недостаток матрикса эмали приводит к гипопластическим вариантам дисплазии эмали. После закладки матрикса эмали происходит его минерализация, и любые нарушения на этой стадии развития приводят к дисплазиям эмали с недостаточностью кальцификации. Созревание твердого матрикса идет вслед за аппозиционным ростом. Нарушение созревания ведет к таким формам патологии, как дисплазии эмали с незрелостью.

### **1.3. КЛАССИФИКАЦИЯ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ ЗУБОВ И ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ ОБЛАСТИ**

Имеется множество аномалий, которые имеют схожую клиническую картину, встречаются как изолированные признаки, являются следствием воздействия неблагоприятных факторов внешней среды или общего заболевания. Кроме того, аномалии, пороки

развития зубов и зубочелюстной системы могут иметь сложную генетическую этиологию. Основными этиологическими факторами наследственных аномалий и пороков развития зубов и зубочелюстной системы являются изменения (мутации) генов и хромосом, а также взаимодействие внешнесредовых и наследственных факторов (мультифакториальные заболевания). Проблемы классификации являются достаточно сложными. В свое время были предложены различные варианты классификации зубочелюстных аномалий. Этот вопрос анализируется в специальных руководствах и монографиях (Персин Л.С., 2006). В настоящий момент предложены различные варианты рабочих классификаций, позволяющих систематизировать аномалии развития зубов и зубочелюстной системы, однако единой классификации, учитывающей все этиологические факторы и проявления патологии, в настоящее время еще не существует.

### 1.3.1. Международная классификация МКБ-10

По международной классификации стоматологических болезней на основе МКБ-10 (третье издание), в рубрике «болезни пищеварения» (класс XI), предложенной Всемирной организацией здравоохранения, выделяют следующие основные категории аномалий развития зубов и зубочелюстной системы.

#### **K00 Нарушение развития и прорезывания зубов**

##### **K00.0 Адентия**

- Частичная адентия (гиподентия) (олигодентия)
- Полная адентия
- Адентия неуточненная

##### **K00.1 Сверхкомплектные зубы**

- Области резца и клыка, мезиодентия (срединный зуб)
- Области премоляров
- Области моляров, дистомолярный зуб, четвертый моляр, парамолярный зуб
- Сверхкомплектные зубы неуточненные

##### **K00.2 Аномалии размеров и формы зубов**

- Макродентия
- Микродентия
- Сращение
- Слияние и раздвоение, раздвоение (шизодентия), слияние (синодентия)

- Выпячивание зубов (добавочные окклюзионные бугорки)
- Инвагинированный зуб («зуб в зубе»), (дилатированная одонтома) и аномалии резца, небная борозда, копьевидные (конические резцы), лопатообразные резцы, Т-образные резцы
- Премоляризация
- Аномальные бугорки и эмалевые жемчужины (адамантома)
- «Бычий зуб» (тауродонтизм)
- Другие и неуточненные аномалии размеров и формы зубов

#### **К00.3 Крапчатые зубы**

- Эндемическая (флюорозная) крапчатость эмали
- Неэндемическая крапчатость эмали (нефлюорозное помутнение эмали)
- Крапчатые зубы неуточненные

#### **К00.4 Нарушения формирования зубов**

- Гипоплазия эмали
- Пренатальная гипоплазия эмали
- Неонатальная гипоплазия эмали
- Аплазия и гипоплазия цемента
- Дилацерация (трещины эмали)
- Одонтодисплазия (региональная одонтодисплазия)
- Зуб Тернера
- Другие уточненные нарушения формирования зубов
- Нарушения формирования зубов неуточненные

#### **К00.5 Наследственные нарушения структуры зуба, не классифицированные в других рубриках**

- Незавершенный амелогенез
- Несовершенный дентиногенез, изменения в зубах при незавершенном остеогенезе
- Незавершенный одонтогенез
- Другие наследственные нарушения структуры зуба, дисплазия дентина, раковинные зубы
- Наследственные нарушения структуры зуба неуточненные

#### **К00.6 Нарушения прорезывания зубов**

- Натальные (прорезавшиеся к моменту рождения) зубы
- Неонатальные (у новорожденного, прорезавшиеся преждевременно) зубы
- Задержка (персистентная) смены первичных (временных) зубов
- Позднее прорезывание
- Преждевременное выпадение первичных (временных) зубов

- Другие уточненные нарушения прорезывания зубов
- Нарушение прорезывания зубов неуточненное

#### **K00.7 Синдром прорезывания зубов**

#### **K00.8 Другие нарушения прорезывания зубов**

- Изменение цвета зубов в процессе формирования вследствие несовместимости групп крови
- Изменение цвета зубов в процессе формирования вследствие врожденного порока билиарной системы
- Изменение цвета зубов в процессе формирования вследствие Порфирии
- Изменение цвета зубов в процессе формирования вследствие применения тетрациклина
- Другие уточненные нарушения развития зубов

#### **K00.9 Нарушение развития зубов неуточненное**

#### **K01 Ретинированные и импактные зубы**

**K01.0 Ретинированный зуб** — зуб, изменивший свое положение при прорезывании без препятствия со стороны соседнего зуба

#### **K01.1 Импактные зубы**

Импактный зуб — зуб, изменивший свое положение при прорезывании из-за препятствия со стороны соседнего зуба

- Резец верхней челюсти
- Резец нижней челюсти
- Клык верхней челюсти
- Клык нижней челюсти
- Премоляр верхней челюсти
- Премоляр нижней челюсти
- Моляр верхней челюсти
- Моляр нижней челюсти
- Сверхкомплектный зуб
- Импактный зуб неуточненный

#### **K02 Кариес зубов**

- **Кариес эмали**

Стадия «белого (мелового) пятна» (начальный кариес)

- **Кариес дентина**
- **Кариес цемента**
- **Приостановившийся кариес зубов**
- Однотоклазия

- Детская меланодентия
- Меланодентоклазия

**Другой уточненный кариес зубов**

**Кариес зубов неуточненный**

**K03 Другие болезни твердых тканей зубов**

**K03.0 Повышенное стирание зубов**

- Окклюзионное
- Апроксимальное
- Другое уточненное стирание зубов
- Стирание зубов неуточненное

**Сошлифовывание (абразивный износ) зубов**

**K03.2 Эрозия зубов**

**Патологическая резорбция зубов**

**K03.4 Гиперцементоз**

**K03.5 Анкилоз зубов**

**K03.6 Отложения и наросты на зубах**

**K03.7 Изменения цвета твердых тканей зубов после прорезыва-**

**ния**

**K06.0 Рецессия десны**

**K06.1 Гипертрофия десны**

**K06.2 Поражения десны и беззубого альвеолярного края обус-**  
**ловленные травмой**

**K06.8 Другие уточненные изменения десны и беззубого альвео-**  
**лярного края**

**K06.9 Изменение десны и беззубого альвеолярного края неуточ-**  
**ненное**

**K07 Челюстно-лицевые аномалии (включая аномалии прикуса)**

**K07.1 Аномалии челюстно-черепных соотношений**

**K07.2 Аномалии соотношения зубных дуг**

**K07.3 Аномалии положения зубов**

**K07.4 Аномалия прикуса неуточненная.**

Как полагают, вышеизложенная классификация слишком громоздка и неудобна для практического применения (Персин Л.С., 2006). В связи с этим кафедрой одонтии и детского протезирования МГМСУ была предложена другая, более совершенная классификация.

### **1.3.2. Классификация аномалий зубов и челюстей кафедры ортодонтии и детского протезирования МГМСУ (1990)**

#### **1. АНОМАЛИИ ЗУБОВ**

- 1.1. Аномалии формы зуба
- 1.2. Аномалии структуры твердых тканей зуба
- 1.3. Аномалии цвета зуба
- 1.4. Аномалии размера зуба (высоты, ширины, толщины)
  - 1.4.1. Макродентия
  - 1.4.2. Микродентия
- 1.5. Аномалии количества зубов
  - 1.5.1. Гиперодонтия (при наличии сверхкомплектных зубов)
  - 1.5.2. Гиподентия (адентия зубов-полная или частичная)
- 1.6. Аномалии прорезывания зубов
  - 1.6.1. Раннее прорезывание
  - 1.6.2. Задержка прорезывания (ретенция)
- 1.7. Аномалии положения зубов (в одном, двух, трех направлениях)
  - 1.7.1. Вестибулярное
  - 1.7.2. Оральное
  - 1.7.3. Мезиальное
  - 1.7.4. Дистальное
  - 1.7.5. Супраположение
  - 1.7.6. Инфраположение
  - 1.7.7. Поворот по оси (тортоаномалия)
  - 1.7.8. Транспозиция

#### **2. АНОМАЛИИ ЗУБНОГО РЯДА**

- 2.1. Нарушение формы
- 2.2. Нарушение размера
  - 2.2.1. В трансверсальном направлении (сужение, расширение)
  - 2.2.2. В сагиттальном направлении (удлинение, укорочение)
- 2.3. Нарушение последовательности расположения зубов
- 2.4. Нарушение симметричности положения зубов
- 2.5. Нарушение контактов между смежными зубами (скученное или редкое положение)

#### **3. АНОМАЛИИ ЧЕЛЮСТЕЙ И ИХ ОТДЕЛЬНЫХ АНАТОМИЧЕСКИХ ЧАСТЕЙ**

- 3.1. Нарушение формы
- 3.2. Нарушение размера
  - 3.2.1. В сагиттальном направлении (удлинение, укорочение)

3.2.2. В трансверсальном направлении (сужение, расширение)

3.2.3. В вертикальном направлении (увеличение, уменьшение высоты)

3.2.4. Сочетанные по 2 и 3 направлениям

3.3. Нарушение взаиморасположения челюстей

3.4. Нарушение положения челюстных костей

#### **4. АНОМАЛИИ ОККЛЮЗИИ ЗУБНЫХ РЯДОВ**

4.1. Аномальная окклюзия зубных рядов в сагиттальном направлении

##### **Боковой сегмент**

4.1.1. Дистальная

4.1.2. Мезиальная

##### **Передний сегмент**

4.1.3. Сагиттальная резцовая дизокклюзия

4.1.4. Обратная резцовая окклюзия

4.1.5. Обратная резцовая дизокклюзия

4.2. Аномальная окклюзия зубных рядов в вертикальном направлении

##### **Боковой сегмент**

4.2.1. Дизокклюзия

##### **Передний сегмент**

4.2.2. Вертикальная резцовая дизокклюзия

4.2.3. Глубокая резцовая окклюзия

4.2.4. Глубокая резцовая дизокклюзия

4.2.5. Глубокая резцовая окклюзия

4.3. Аномальная окклюзия зубных рядов в трансверсальном направлении.

##### **Боковой сегмент**

4.3.1. Вестибулоокклюзия

4.3.2. Палатоокклюзия

4.3.3. Лингвоокклюзия

##### **Передний сегмент**

4.3.4. Трансверсальная резцовая окклюзия

4.3.5. Трансверсальная резцовая дизокклюзия

#### **5. АНОМАЛИИ ОККЛЮЗИИ ПАР ЗУБОВ-АНТОГОНИСТОВ**

5.1. По саггитали

5.2. По вертикали

5.3. По трансверсали

Эта классификация выдержана в одном ключе: аномалии смыкания зубных рядов в сагиттальном, вертикальной, трансверсальной плоскостях характеризуется в зависимости от вида смыкания.

Данная классификация, обладая рядом преимуществ, тем не менее не вполне соответствует принятой в клинической генетике системе описания аномальных признаков, используемых при диагностике наследственных заболеваний и синдромов. В современных поисково-диагностических системах принята более упрощенная классификация аномалий развития полости рта, зубов и зубочелюстной системы. Эта система предполагает унифицированный методический прием использования стандартного набора диагностических признаков.

### **1.3.3. Аномальные признаки патологии полости рта, зубов, зубочелюстной системы, используемые для диагностики наследственных заболеваний и синдромов**

#### **I. ПОЛОСТЬ РТА—ЗУБЫ**

- аномалии зубного ряда;
- аномалии формы зубной коронки;
- тауродонтия/элонгация пульпы моляров;
- макродентия;
- микродентия;
- нарушение формирования эмали;
- нарушение формирования дентина;
- изменения цвета зубов;
- нарушение позиции зубов/аномалия прикуса/открытый прикус;
- позднее прорезывание зубов;
- отсутствие части постоянных зубов;
- адентия/олигодентия;
- наличие зубов у плодов и новорожденных;
- избыточное количество зубов (сверхкомплектные зубы);
- преждевременное прорезывание зубов;
- зубной кариес;
- преждевременная потеря зубов;
- зубные кисты/опухоли;
- другие аномалии зубов.

#### **II. ПОЛОСТЬ РТА—НЁБО/АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ОТРОСТОК**

- расщелина твердого нёба;

- расщелина мягкого нёба/раздвоение язычка, подслизистая расщелина;
- короткое нёбо;
- неподвижность мягкого нёба;
- высокое арковидное и узкое нёбо;
- широкий альвеолярный край;
- другие аномалии нёба/альвеолярного отростка.

### **III. ПОЛОСТЬ РТА—ЯЗЫК/ДЕСНЫ/СЛИЗИСТАЯ**

- аномальный язык/десны/слизистая рта;
- глоссоптоз/гипоплазия/атрофия языка;
- выступающий изо рта язык;
- большой язык (макроглоссия);
- бороздчатый язык;
- расщелина/зазубренность языка;
- утолщенные десны;
- гамартомы/другие опухоли языка;
- пигментированные десны/слизистые мембраны;
- синехии/патологические уздечки;
- аномалии слюнных желез;
- другие аномалии языка/десен/слизистой.

## **РАЗДЕЛ 2**

### **АНОМАЛИИ РАЗМЕРОВ И ФОРМЫ ЗУБОВ**

Для объективной оценки аномалий размеров и формы зубов проведут сопоставление измерений отдельных зубов с таблицами их нормальных размеров (по Вайсу или Устименко). Более полное представление о величине зубов может дать показатель модуля коронки. Он определяется как сумма вестибулоязычного и мезиодистального размера деленная на два.

Размеры зубов как антропологическая характеристика могут варьировать. У представителей южной европеоидной расы зубы относительно меньшего размера, чем у людей монголоидной расы. Особенно это касается формы и размера верхних резцов. Известно также, что антропологический тип негроидной расы, особенно представители ее восточной ветви, характеризуются более крупными размерами зубов. Поэтому при оценке размера зубов следует также принимать во внимание этническую и популяционную принадлеж-

Таблица 1.1. Величина коронок зубов

| Группы зубов      |         | По Вайсу (1965) |           | По Устименко (1986) |           |
|-------------------|---------|-----------------|-----------|---------------------|-----------|
|                   |         | высота          | ширина    | высота              | ширина    |
| Центральные резцы | Верхние | 8,5-11,0        | 7,0-10,0  | 8,2-9,7             | 8,0-9,0   |
|                   | Нижние  | 7,5-10,0        | 4,0-6,6   | 7,0-8,6             | 4,9-5,6   |
| Боковые резцы     | Верхние | 8,0-11,0        | 5,0-8,0   | 7,1-8,5             | 6,0-7,1   |
|                   | Нижние  | 8,8-11,3        | 5,2-7,2   | 7,2-8,7             | 5,6-6,4   |
| Клыки             | Верхние | 9,5-10,5        | 6,5-8,0   | 8,0-9,6             | 7,1-8,1   |
|                   | Нижние  | 9,0-14,0        | 5,7-7,2   | 8,5-10,2            | 6,3-7,2   |
| Первые премоляры  | Верхние | 7,0-10,8        | 5,0-7,0   | 6,6-8,0             | 6,2-7,2   |
|                   | Нижние  | 7,5-11,0        | 5,0-9,0   | 7,2-8,5             | 6,4-7,3   |
| Вторые премоляры  | Верхние | 6,2-10,2        | 6,0-8,0   | 5,3-6,9             | 6,0-7,0   |
|                   | Нижние  | 6,9-10,0        | 6,0-8,0   | 6,0-7,8             | 6,5-7,4   |
| Первые моляры     | Верхние | 6,8-9,0         | 7,8-11,2  | 4,5-5,9             | 8,7-10,0  |
|                   | Нижние  | 10,0            | 10,0-12,0 | 4,4-6,1             | 10,3-11,7 |
| Вторые моляры     | Верхние | 5,0-7,0         | 9,0-11,0  | 4,5-5,0             | 8,7-10,0  |
|                   | Нижние  | 10,0            | 9,0-11,0  | 4,5-5,0             | 9,6-10,8  |

ность индивида. Аномалии величины и формы зубов весьма разнообразны. Неправильную форму могут иметь коронка и корень зуба. В соответствии с МКБ-10 выделяют следующие основные аномалии размеров и формы зубов.

- Макродентия.
- Микродентия.
- Сращение.
- Слияние (синодентия) и раздвоение (шизодентия).
- Выпячивание зубов (добавочные окклюзионные бугорки).
- Инвагинированный зуб («зуб в зубе»), (дилатированная одонтома) и аномалии резца, небная борозда, копьевидные (конические резцы), лопатообразные резцы, Т-образные резцы.
- Премоляризация.
- Аномальные бугорки и эмалевые жемчужины (адамантома).
- «Бычий зуб» (тауродонтизм).
- Другие и неуточненные аномалии размеров и формы зубов.

## 2.1. МАКРОДЕНТИЯ

Макродентия — (син. макродонтия, мегалодонтия) — чрезмерно большие размеры одного или нескольких зубов. Макродентию подразделяют на три типа: 1 — генерализованная макродентия (размеры большинства зубов значительно больших размеров по сравнению с нормой); 2 — относительно генерализованная макродентия (некоторые зубы лишь незначительно превышают нормальные размеры); 3 — изолированная макродентия (только единственный зуб увеличен по своим размерам). Диагностика макродонтии основана на визуальном исследовании и методе сопоставления размеров зуба с его стандартными (средними) популяционными размерами.

Макродентия может встречаться как изолированный признак, так признак множественных аномалий развития зубов или входить в состав наследственных заболеваний и синдромов моногенной и хромосомной этиологии.

Увеличенный размер коронки зуба может быть следствием таких аномалий развития, как слияние и удвоение зуба.

## 2.2. МИКРОДЕНТИЯ

Микроденция (син. микродентизм) — малые размеры коронки зуба по сравнению со средним размером коронок той же группы зубов. Различают три вида микроденции.

- *Генерализованная микроденция* — все зубы нормально сформированы, но их размер значительно меньше, чем в норме. Генерализованная микроденция встречается как отдельная аномалия развития, так и в составе некоторых наследственных заболеваний и синдромов, например при гипофизарной карликовости.
- *Относительно генерализованная микроденция* — имеются зубы нормального и уменьшенного размера, причем на нижней челюсти зубов уменьшенного размера больше, чем нормальных.
- *Изолированная микроденция* — при изолированной микроденции поражен обычно только один зуб; чаще пораженным зубом являются латеральные резцы и третьи моляры верхней челюсти.

## 2.3. ЗУБЫ СЛИВШИЕСЯ

Зубы слившиеся — увеличенный горизонтальный размер коронки зуба, сочетающийся в некоторых случаях с наличием добавочного



Рис. 1.4. Слияние зубов

корня (корней). Эта аномалия развития фенотипически проявляется в виде увеличенного горизонтального размера коронки и является следствием слияния двух (иногда более) зачатков зубов.

При этом отмечается отсутствие латерального резца вследствие слияния с центральным резцом. Эта аномалия развития встречается с частотой примерно 0,5%. В большинстве случаев клинически проявляется как наличие широкой двоянной коронки с одной пульпарной камерой.

## 2.4. УДВОЕНИЕ

Удвоение (*germination*) — аномалия, обозначаемая как удвоение зуба, наблюдается в том случае, если из одного зубного зачатка формируется как бы два зуба.

По форме зуба иногда сложно различить между собой слияние или удвоение. Для того чтобы отдифференцировать эти состояния, необходимо подсчитать количество зубов. Если при подсчете количество зубов меньше нормы, то это слияние двух зубов; если их число не отличается от нормального количества — удвоение. Частота аномалии в популяции 0,5%.

## 2.5. ИНВАГИНАЦИЯ ЗУБОВ («ЗУБ В ЗУБЕ»)

Инвагинация встречается либо как изолированный порок развития, либо в сочетании с другими аномалиями в составе некоторых наследственных синдромов. Полагают, что этиология изолированной инвагинации зубов — мультифакториальная. Эта аномалия чаще встречается у китайцев, японцев, американских аборигенов и эскимосов по сравнению с европейцами и выходцами с африканского континента. Встречается изолированная доминантная форма этого состояния. Средняя частота доминантной аномалии «зуб в зубе», по данным Grahnén et al. (1959), составляет 3%. В настоящее время в мировой литературе имеется описание двух наследственных моногенных заболеваний, сопровождающихся данной аномалией развития. Первое заболевание: тауродонтизм, микроденция и инвагинация зубов (ОМIM 313490). При данном заболевании, наследуемом по X-сцепленному рецессивному типу, отмечается генерализованная микроденция, тауродонтизм первых постоянных

моляров и множественные инвагинации зубов. Другое заболевание, при котором описана инвагинация зубов, наследуется по аутосомно-доминантному типу (ОМИМ 125300). Этот синдром так и называется «зуб в зубе и нёбные инвагинации» (DENS IN DENTE AND PALATAL INVAGINATIONS).

## 2.6. АНОМАЛЬНЫЕ БУГОРКИ И ЭМАЛЕВЫЕ ЖЕМЧУЖИНЫ (АДАМАНТОМА)

«Эмалевые жемчужины, эмалевые капли» — шарообразные образования эмали, прикрепленные к зубу диаметром от 1 до 4 мм, наблюдаются у 1,5% пациентов и располагаются в области шейки зуба на границе эмали и цемента, иногда в зоне бифуркации (трифуркации) корней. «Эмалевые капли» состоят из дентина, покрытого эмалью, внутри них часто имеется полость, заполненная пульпой. Данная аномалия часто не вызывает каких-либо функциональных нарушений.

## 2.7. ТАУРОДЕНТИЗМ (БЫЧИЙ ЗУБ)

Тауродентизм — аномалия развития, характеризующаяся большой пульповой камерой (рис. 1.5 а, б).

По частоте тауродонтизма наблюдаются межэтнические различия (табл. 1.2).

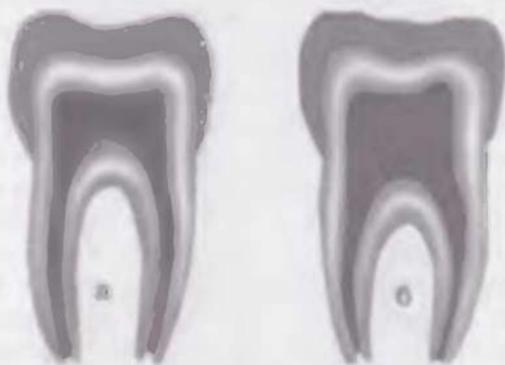


Рис. 1.5 а, б. Тауродентизм:

а — нормальная пульповая камера; б — тауродонтия

Таблица 1.2. Тауродонтия в разных популяциях

| Популяция | Частота (%) |
|-----------|-------------|
| Европейцы | 0,6–3,2     |
| Японцы    | 0,5         |
| Африканцы | 4,4         |

Эта аномалия наиболее часто встречается у зубов-моляров. Клинические варианты тауродонтизма включают в себя *гипотауродонтизм*, *мезотауродонтизм*, *гипертауродонтизм*.

Эти состояния могут быть зарегистрированы как изолированные признаки (аутосомно-доминантные), так и как составная часть хромосомных болезней, моногенных наследственных заболеваний и синдромов, например таких, как трихо-денто-костный синдром, гиподигитальная дисплазия, эктодермальная дисплазия, зубо-ногтевой синдром, несовершенный эмалегенез, синдром Клайнфельтера, синдром Дауна, гипогидротическая эктодермальная дисплазия и др.

## 2.8. ДРУГИЕ АНОМАЛИИ РАЗМЕРОВ И ФОРМЫ ЗУБОВ

**Зуб Гетчинсона** — верхний центральный резец с отверткообразной формой коронки, полулунной выемкой на режущем крае. Наиболее широкий поперечный размер по середине коронки; такую форму зубной коронки иногда обозначают как «отверткообразная» форма зубной коронки.

**Зуб Пфлюзера** — моляр с наибольшей шириной у шейки, а наименьшей — у жевательной поверхности.

«**Зуб рыбий**» — клык, похожий по форме на резец.

**Зуб Фурнье** — первые большие коренные зубы с укороченными коронками и гипоплазией эмали на жевательной поверхности.

**Зубы бугорчатые** — корень конический, а коронка состоит из ряда бугорков и ямок (зубы в виде плодов шелковицы).

В этом случае форма коронки состоит из ряда бугорков и ямок. В последние десятилетия, получившие в стоматологической литературе, распространение как резцы в виде «отвертки» и моляры в форме «ягод шелковицы», чаще описываются как врожденные состояния вследс-

твие внутриутробного сифилитического поражения. Однако известны и моногенные состояния, сопровождающиеся такими аномалиями развития, в частности так называемый катаракто-дентальный синдром (катаракта, X-сцепленная с зубами Гетчинсона, мезиоденс-катаракта-синдром).

**Зубы конусовидные** — коронки зубов имеют форму шипа или клина; резцы центральные шиповидные — суженные в диаметре зубы на уровне режущего края.

### Гиперцементоз

Гиперцементоз — избыточное отложение цемента, при этом отмечается деформация корня зуба в виде выступов на его поверхности, образовавшихся в результате чрезмерного отложения цемента.

Гиперцементоз может быть локальным, диффузным и генерализованным.

Локальный гиперцементоз проявляется формированием округлых узелков или шипов из цемента на латеральной или межкорневой поверхностях зуба. Наиболее часто это происходит в результате прикрепления к поверхности цемента и погружения в него цементеклей — сферических телец диаметром 0,1–0,4 мм, состоящих из цемента и первоначально расположенных среди пучков волокон периодонтальной связки. Причиной формирования цементиклей служит смещение цементобластов, а ядром, индуцирующим их образование, — эпителиальные остатки Малассе. Цементикли могут расти, сливаясь друг с другом и прикрепляясь к цементу. На их поверхности выявляются цементобласты, образующие новые слои цемента. Локальный гиперцементоз иногда наблюдается в участках, где на поверхности дентина образовались так называемые эмалевые жемчужины. «Эмалевые капли» диаметром от 1 до 4 мм наблюдаются у 1,5% пациентов и располагаются в области шейки зуба на границе эмали и цемента, иногда в зоне бифуркации (трифуркации) корней.

Диффузный гиперцементоз характеризуется усиленным отложением цемента на всей поверхности корня, нередко в связи с хроническим периапикальным инфекционным процессом. В некоторых случаях он приводит к сращению корня со стенкой костной альвеолы. Диффузный гиперцементоз встречается в 2,5 раза чаще в зубах нижней челюсти, особенно в премолярах и молярах.

Генерализованный гиперцементоз — избыточное отложение цемента во всех зубах.

Часто гиперцементоз встречается при болезни Педжета. Болезнь названа по имени английского хирурга Педжета Д. (1814–1899), характеризуется системным поражением скелета с усиленной резорбцией костной ткани, что сопровождается утолщением костной ткани и деформациями скелета. Иногда в процесс вовлечены кости лицевого скелета с признаками гиперцементоза.

**Дилацерация** (*dilaceration*) (смещение) — аномалия зубов, при которой корень зуба и его коронка начинают расти под углом друг к другу. В этом случае отмечается девиация (отклонение от нормального развития корня зуба). Наиболее часто такая аномалия встречается при травматическом повреждении формирующегося в процессе роста корня зуба. Данная аномалия встречается также и при наследственных заболеваниях, в частности при врожденном ихтиозе, окуло-фацио-кардиодентальном синдроме. Наряду с аномалиями развития зубов, при данном заболевании отмечается нейросенсорная глухота, глазные аномалии (микрокорнея, врожденная катаракта, вторичная глаукома, птоз, блефарофимоз и др.). Пороки сердечно-сосудистой системы и умственная отсталость.

**Конкресценция** (обширное срастание) — отмечается сращение цемента соседних зубов. Данная аномалия крайне затрудняет экстракцию зубов и требует предварительного рентгеновского исследования для планирования тактики операции.

## **РАЗДЕЛ 3**

### **НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ С АНОМАЛИЯМИ РАЗМЕРОВ И ФОРМЫ ЗУБОВ**

#### **3.1. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ С МАКРОДЕНТИЕЙ**

В табл. 1.3 приведены данные о некоторых наследственных моногенных заболеваниях и синдромах, где в качестве одного и дифференциально-диагностических признаков фигурирует макроденция.

В настоящее время лишь для относительно небольшого количества заболеваний установлена локализация генов, вызывающих заболевания и синдромы, в состав которых входит макроденция. Как

Таблица 1.3. Наследственные заболевания и синдромы с макродентией

| Синдром   | Тип наследования | ОМИМ   | Локус        |
|---|------------------|--------|--------------|
| Аарского синдром  | X сс             | 305400 | Xp11.21      |
| Коффина-Лоури синдром   | X сс             | 303600 | Xp22.2-p22.1 |
| Коэна синдром   | АР               | 26550  | 8q22-q23     |
| Брахман-де-Лаиге подобный синдром                                       | АД               | 112370 |              |
| Гемигипертрофия   | АР               | 235000 |              |
| КВГ-синдром   | АД               | 118050 |              |
| Офтальмо-ахромиелический синдром (анофтальмия с аномалиями конечностей) | АР               | 205920 |              |
| РЕНО синдром  | АР               | 260565 |              |
| Синдром постаксиальной полидактилии с аномалией зубов и ребер           | АР               | 263540 |              |
| Синдром альфа-талассемия умственная отсталость                          | X сс             | 301040 | Xq13         |

и многие другие, эти заболевания характеризуются широкой клинической вариабельностью.

**Аарскога синдром (Аарскога–Скотта).** Синдром выделен в самостоятельную нозологическую единицу в 1970 г. Минимальные диагностические признаки: гипертелоризм, брахидактилия, низкий рост. Отмечаются широкая переносица, короткий нос с вывернутыми ноздрями, антимоноголоидный разрез глаз, а также разболтанность суставов, клинодактилия V пальцев, неполная кожная синдактилия рук, переразгибание в межфаланговых суставах. Характерны аномалии гениталий: шалевидная мошонка, крипторхизм, фемоз, паховые грыжи. Умеренная умственная отсталость отмечается у 14% больных.

К стоматологическим проявлениям синдрома относят: гипоплазию верхней челюсти, относительную прогению, макродентию, аномалии прикуса, олиго-, адентию. Описаны случаи расщелины губы и нёба. Заболевание наследуется Х-сцепленно рецессивно, вызвано мутацией в гене фациогенитальной дисплазии (FGD1). Ген локализован в Хр11.21.

**Синдром Коффина–Лоури.** Впервые синдром описан в 1966 г. Тип наследования: Х-сцепленный доминантный. Минимальными диагностическими признаками являются: антимоноголоидный разрез глаз, луковицеобразный нос, низкий рост, конусовидные пальцы, умственная отсталость. Данный синдром характеризуется специфическими черепно-лицевыми признаками: микроцефалия, выступающие надбровные дуги, гипертелоризм, антимоноголоидный разрез глаз, открытые вперед ноздри, переорбитальная полнота тканей, широкая спинка носа, оттопыренные уши. Характерны также множественные признаки патологии соединительной ткани и скелета (гипермобильность суставов кистей и стоп, деформация грудной клетки, сколиоз, кифоз и др). К стоматологическим проявлениям синдрома относятся: большой приоткрытый рот, узкое, высокое нёбо, гиподентия, нарушение прикуса, широко расставленные зубы, большие срединные резцы (макродентия) (рис. 1.6 а, б). Наряду с умственной отсталостью, характерна мышечная гипотония. При данном заболевании описано также наличие эпиприступов и расширенные желудочки головного мозга. Ген локализован в районе Хр22.2-p22.1.



**Рис. 1.6.** Синдром Коффина–Лоури:

а – антимонголоидный разрез глаз, широкая переносица, оттопыренные уши, приоткрытый рот; б – конусовидные пальцы

**Синдром Коэна** (гипотония, ожирение, выступающие центральные резцы) описан впервые в 1973 г. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Характерными признаками синдрома являются: мышечная гипотония, ожирение, выступающие центральные резцы. Для данного синдрома характерна широкая вариабельность клинической картины, включающая в себя низкий рост и вес при рождении, наличие микроцефалии, лицевые аномалии в виде гипоплазии верхней челюсти, мягко выраженной микрогнатии, антимонголоидного разреза глаз, миопии, иногда встречаются частичная атрофия зрительных нервов, страбизм, лейкопения. Кисти рук узкие с длинными тонкими пальцами и укороченными метакarpальными и метатарзальными костями. Для синдрома характерна умственная отсталость. К стоматологическим проявлениям, наряду с гипоплазией верхней челюсти и микрогнатией, можно отнести приоткрытый рот, высокое узкое нёбо, выступающие вперед крупные центральные резцы. Чаше, чем в других популяциях, синдром выявляется у евреев – ашкенази и у жителей Финляндии. Заболевание обусловлено мутацией в гене *COH1*, локализованном в области 8q22-q23.

**КВГ-синдром.** Впервые заболевание описано в 1975 г. Негтманн et al. Основными признаками синдрома являются низкий рост, характерное лицо, макродентия, умственная отсталость и скелетные аномалии (рис. 1.7). Тип наследования: аутосомно-доминант

ный. Микроцефалия. В детстве округлая форма лица, длинный фильтр, большие оттопыренные уши, гипертелоризм, телекант. Гипопластичные, открытые вперед ноздри. Различные скелетные аномалии: кифоз, аномалии кистей (маленькие кисти, клинодактилия, синдактилия и др.). Типичными и обязательными признаками данного заболевания являются стоматологические аномалии в виде макродонтии, крупных верхних центральных резцов, слияния резцов, иногда олигодонтия. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Соотношение пораженных мужского и женского пола 21:8.



Рис. 1.7 КВГ-синдром. Гипертелоризм, эпикант, большие, оттопыренные уши, макродонтия, высокое небо

**Гемигипертрофия (гемигиперплазия).** Впервые заболевание описано Fraumeni et al (1967) у родных брата и сестры. Этиология до конца не установлена. Полагают, что наследование соответствует аутосомно-рецессивному типу, хотя не исключена возможность мультифакториального наследования. Martin et al (2005) полагают, что заболевание связано с мутацией генов LIT1 и H19, расположенных на коротком плече хромосомы 11. Основными признаками патологии являются: гемигипертрофия, гемигиперстезия, гемипрефлексия. Сколиоз и миеломенингоцеле. При данном заболевании

нии в качестве одного из признаков патологии отмечается наличие макродентии.

**Брахман-де-Ланге подобный синдром.** Заболевание описано в 1992 г. Halal and Silver. Для синдрома характерны: отставание в росте и психическом развитии, умственная отсталость, микроцефалия, мягко выраженные лицевые аномалии. К стоматологическим проявлениям синдрома относятся: микрогнатия и другие пороки развития нижней челюсти, а также макродентия. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

**РЕНУ синдром (прогрессирующая энцефалопатия с отеками, гипсаритмией и атрофией зрительных нервов.** Тяжелое, редкое, прогрессирующее, аутосомно-рецессивное наследственное заболевание. Описано впервые в 1991 г. у 14 пациентов из 11 семей. Основными признаками данного заболевания являются: прогрессирующая микроцефалия, периферические отеки, неврологические нарушения в виде резкого отставания в развитии. Мышечная гипотония, судороги, изменения кардиограммы (гипсаритмия), прогрессирующая атрофия головного мозга и зрительных нервов и др. К лицевым аномалиям относят: эпикант, открытый рот, макродентию, высокое узкое небо.

**Полидактилия постаксиальная с аномалиями зубов и ребер.** Заболевание было описано в 1977 г. у трех больных с очень сходной картиной поражения, включавшей в себя постаксиальную полидактилию кистей и стоп (широкие пальцы ног, синдактилию 2–3), гипоплазию и сращение ребер, а также множественные аномалии зубов (сращение зубов, макродентия, гиподентия, укорочение корней зубов и т.д.). У некоторых больных данные аномалии могут сочетаться с пороками сердца.

**Синдром  $\alpha$ -талассемии, умственной отсталости, не делеционный тип.** Заболевание с X-сцепленным доминантным типом наследования, обусловлено мутацией в ATRX-гене. Ген локализован в районе Xq13. В самостоятельную нозологическую единицу синдром выделен в 1981 г. Наряду с гематологическими отклонениями, характерными для гемоглобинопатий, отмечаются признаки поражения ЦНС в виде умственной отсталости, спастических поражений, судорог, атрофии мозга. При описании синдрома некоторые авторы отмечают наличие характерных лицевых дизморфий и стоматологических аномалий (гипоплазия средней части лица, маленькие, низко посаженные уши, телекант, вывернутые вперед ноздри, широко расставленные резцы, высокое небо и макродентия, иногда расщелина нёба).

Микроцефалия, страбизм, макроденция, широко расставленные верхние резцы.

**Клайнфельтера синдром (хромосом XXУ синдром).** Минимальными диагностическими признаками синдрома являются: гипогенитализм, гипогонадизм, высокий рост, непропорционально длинные конечности. Вторичные половые признаки развиты слабо, отмечается оволосение по женскому типу. Популяционная частота 1:1000 мальчиков, коэффициент интеллекта ниже 80%.

### 3.2. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ С МИКРОДЕНТИЕЙ

Микроденция регистрируется как изолированный признак, встречается в сочетании с другими аномалиями зубов, входит в состав многих наследственных заболеваний и синдромов моногенного и хромосомного генеза. Частота изолированной микроденции 1–2% в европейской популяции и в несколько раз выше (6,2%) у жителей японских островов. Наиболее вероятно, что изолированная микроденция связана с мутацией генов *PAX9* и *MSX1*.

В табл. 1.4 приведен список некоторых моногенных заболеваний с микроденцией, наследующихся по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному и X-сцепленному рецессивному типу.

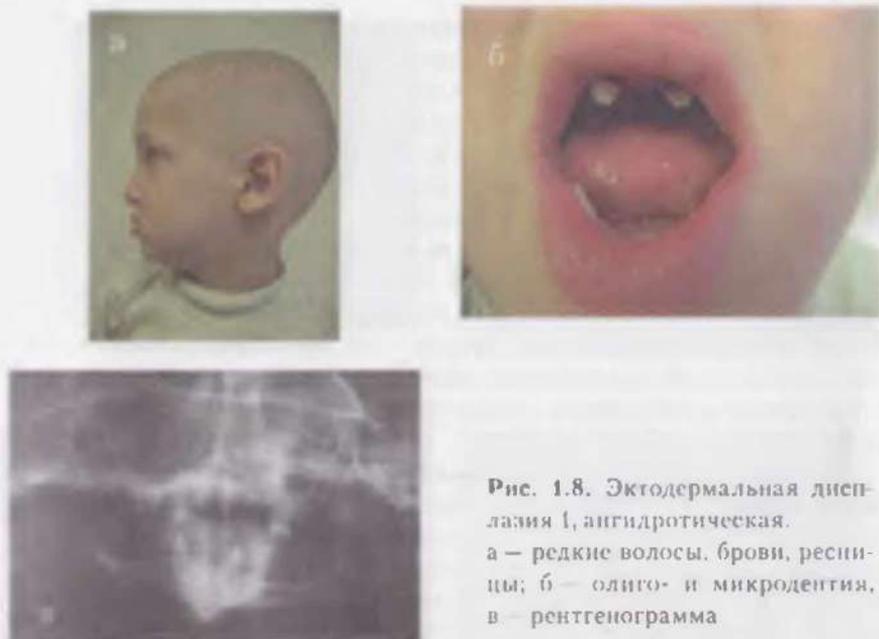
#### 1.2.1. X-сцепленные наследственные синдромы с микроденцией

**Тауродонтизм, микроденция, и инвагинация зубов.** У пораженных отмечается тауродонтизм, микроденция и множественные зубы с инвагинациями. Характер родословной позволяет предполагать X-сцепленный рецессивный тип наследования. Локализация гена неизвестна.

**Эктодермальная дисплазия 1, ангидротическая.** Генетически гетерозиготное заболевание. Одна из форм — X-сцепленной рецессивной эктодермальной дисплазии. Для данного вида патологии, наряду с ярко выраженными признаками эктодермальной дисплазии, характерны аномалии зубов в виде тауродонтизма. У гетерозиготных женщин встречаются варьирующие по своей экспрессивности признаки эктодермальной дисплазии и аномалий зубов. Ген, вызывающий ED1, локализован в районе Xq12-13.1

Таблица 1.4. Наследственные заболевания и синдромы с микроденцией

| Синдром   | Тип наследования | № ОМИМ | Локус                |
|---|------------------|--------|----------------------|
| Тауродонтизм, микроденция и инвагинация зубов                                 | X-сц             | 313490 |                      |
| Амелогенез несовершенный, гипопластический тип (микроденция генерализованная) | АД               | 104530 |                      |
| Симфалангизм дистальный с микроденцией  | АД               | 606895 |                      |
| Спондилоэпифизарная дисплазия. Оманский тип                                   | АР               | 608637 | 10q22.1              |
| Иммуносеозная дисплазия, тип Шимке  | АР               | 242900 | 2q34-q36             |
| Роззели–Джулиенетти синдром   | АР               | 225000 | 11q23-q24            |
| Ригера, тип 1 синдром   | АД               | 180500 | 4q25-q26             |
| Ригера, тип 2 синдром   |                  | 601499 | 13q14                |
| Эктодермальная дисплазия 1, ангидротическая                                   | X-сц             | 305100 | Xq12-q13.1           |
| Аткин(а) синдром  | X-сц             | 300431 |                      |
| Ротмунда–Томсона синдром  | АР               | 268400 | 8q24.3               |
| Горлина–Чаудри–Мосса синдром  | АР               | 233500 |                      |
| Эктодермальная дисплазия ангидротическая                                      | АР               | 224900 | 1q42.2-q43, 2q11-q13 |
| Вильямса–Бьюрена синдром  | АД               | 194050 | 7q11.2               |
| Эктродактилии, эктодермальной дисплазии и расщелины губы/нёба синдром         | АД               | 129900 | 7q11.2-q21.3         |
| Эктодермальная дисплазия 3, ангидротическая                                   | АД               | 129490 | 2q11-q13             |
| Микроцефалия, карликовость остеодиспластическая с аномалиями зубов            | АР               | 607561 |                      |
| Лакримо-аурикуло-денто-дигитальный синдром                                    | АД               | 149730 |                      |
| Эктодермальная дисплазия, трихо-адонто-ониhiальный тип                        | АД               | 129510 |                      |



**Рис. 1.8.** Эктодермальная дисплазия I, ангидротическая.  
а — редкие волосы, брови, ресницы; б — олиго- и микроденция, в — рентгенограмма

**Аткина синдром** — X-сцепленное доминантное заболевание. Характеризуется низким ростом, ожирением, макроцефалией, маркорхидизмом, сколиозом, деформацией коленных суставов, укорочением кистей и стоп; умственная отсталость, судороги. Расхождение центральных резцов, микроденция. Ген не идентифицирован.

### 3.2.2. Аутосомно-доминантные заболевания и синдромы с микроденцией

**Амелогенез несовершенный, гипопластический тип (микроденция генерализованная)**

Для данного заболевания также не известна локализация патологического гена. Тип наследования: аутосомно-доминантный. Это наследственное заболевание имеет несколько клинических и генетических вариантов. Данная форма характеризуется гипопластическим гипом несовершенного амелогенеза и генерализованной формой микроденции.

**Симфалангизм дистальный с микроденцией, минерализованным дентином в пульпе.** Аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся аномалиями развития пальцев кистей и стоп (дистальный симфалангизм, брахидактилия, аплазия/гипоплазия средних фаланг, отсутствие или гипоплазия ногтей). К стоматологическим аномалиям относятся: микроденция, минерализация дентина, сужение скуловой дуги. Ген не локализован.

**Необычные волосы, катаракта, пигментная дистрофия, зубные аномалии и брахидактилия.** Редкий аутосомно-доминантный наследственный синдром, характеризующийся необычной структурой волос, гипотрихозом, признаками эктодермальной дисплазии, юношеской катарактой, пигментной дистрофией сетчатки. Отмечаются олигодентия, добавочный латеральный резец, микроденция.

**Эктродактилия, эктодермальная дисплазия и расщелины губы/нёба синдром, 1. ЕЕС 1.** Гетерогенное аутосомно-доминантное заболевание, связанное в большинстве случаев с мутацией гена TP63 в локусе 7q11.2-q21.3. Стоматологическими признаками синдрома являются: частичная аноденция, микроденция, кариес, слабо выраженная гипоплазия моляров. Лицевые аномалии: гипоплазия верхней челюсти, низко расположенные уши. Главные аномалии: голубые радужки, фотофобия, блефарофимоз, склонность к блефаритам и дакриоциститам, аномалии слезно-носового канала. При данном заболевании описаны расщелина губы, нёба, ксеростомы, атрезия хоан. Патология наружных половых органов у мальчиков; микропения и крипторхизм; патология почек и мочевыводящих путей. Отмечаются также различные скелетные аномалии в виде эктродактилии и синдактилии. Могут встречаться признаки патологии кожи, ногтей, волос. Патология эндокринной системы в виде гипогонадотропного гипогонадизма.

**Вильямса–Бьюрена синдром.** Аутосомно-доминантное заболевание. Вызвано мутацией в эластиновом гене, локализованном в районе 7q11.2. Частота синдрома примерно 1 на 10 000. Низкий рост, лицевые дизморфии, аномалии и пороки развития сердечно-сосудистой системы, деформация грудной клетки, кифосколиоз, почечная патология, умственная отсталость. Зубы: микроденция, гиподентия.

**Эктодермальная дисплазия 3 ангидротическая.** Аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией в эктодисплазин — ангидротическом рецепторном гене (EDAR), локализованном в 2q11-q13.



Рис. 1.9 а, б. Полидактилия кистей (а) и стоп (б)



Рис. 1.10 а-в. Синдром Вулфберга-Барона

Характерные признаки: гипогидроз, тонкая, сухая кожа, гипотрихоз, волосы тонкие, ломкие. Гиподентия, анодентия, микродентия.

### **Синдром Ригера тип II**

Аутосомно-доминантное заболевание, ген которого локализован в области 13q14. Характеризуется аномалиями развития глаз (глаукома, микрокорнеа, дисплазия радужки, гипертелоризм, эпикант). Гипоплазия верхней и нижней челюсти, врожденные пороки сердца, атрезия ануса, пупочные грыжи, гипоспадия, крипторхизм. Аномалии зубов в виде микродентии, гиподентии, коническая форма зубных коронок.

**Лакримо-арiculo-денто-дигитальный синдром.** Синдром обусловлен гетерозиготной мутацией в тирозин-киназном домене, кодирующем рецепторный фактор роста фибробластов 2 (FGFR2). Локализация гена 5p13-p12, 4p16.3. Характерны смешанная (кондуктивная-нейросенсорная), форма тугоухости, патология глаз в виде алакрии, аплазии/гипоплазии слезных желез, телекант, дакриоциститы. Отсутствие слюнных желез, поражение почек, скелетные аномалии, преаксиальная полидактилия, другие аномалии развития пальцев стоп и кистей. Гиподентия, коническая форма резцов, гипоплазия эмали, задержка прорезывания молочных зубов, кариес.

### **3.2.3. Аутосомно-рецессивные заболевания и синдромы с микродентией**

**Спондилоэпифизарная дисплазия, оманский тип.** Аутосомно-рецессивное заболевание, вызвано мутацией в гене CHST3, локализованном в области 10q22.1. Дети рождаются с нормальной длиной тела, затем резкое отставание в росте (взрослые 110–130 см.). Интеллект нормальный. Множественные пороки развития скелета кистей и стоп. Микродентия, широко расставленные зубы.

**Микроцефалия, остеодиспластическая карликовость с зубными аномалиями.** Аутосомно-рецессивное заболевание с признаками поражения скелета, низким ростом, брахимезафалангией пальцев кистей и стоп, микроцефалией с нормальным интеллектом. Частичная микродентия, опалесцирующий оттенок эмали, гипоплазия корней моляров, аномалии премоляров верхней челюсти.

**Иммунооссеозная дисплазия тип Шимке.** Заболевание впервые описано в 1974 г. Шимке как хондроитин-6-сульфатазный мукополисахаридоз.

лисахаридоз. В последующем отсутствие у больных мукополисахаридурии позволило исключить мукополисахаридоз. Заболевание характеризуется комбинацией признаков спондилоэпифизарной дисплазии и клиническими признаками прогрессирующего иммунодефицита. Больные, как правило, погибают в первые 8 лет жизни. Заболевание вызвано мутацией в гене *SMARCA1*, локализованном в районе 2q34-q36. Диспропорциональная карликовость, миопия, астигматизм, почечная гипертензия, поражение почек, спондилоэпифизарная дисплазия, тонкие, ломкие волосы, снижение клеточного иммунитета, аномальный уровень иммуноглобулинов, протеинурия. Микроденития.

**Роззелли–Джулиенетти синдром.** Аутосомно-рецессивное заболевание с локализацией гена в области 11q23-q24. Впервые заболевание описано в 1961 г. у 4 пациентов с ангидрозом, гипотрихозом, микроденитией, дисплазией ногтей, расщелиной губы/нёба, деформацией пальцев и пороками развития мочеполовой системы.

**Синдром Ротмунда–Томсона** (рис. 1.11 а, б). Аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена (*REQL4*), локализованного в районе 8q24.3. Низкий рост, микрофтальмия, микрокорнеа, страбизм, глаукома; небольшие кисти и стопы, остеопороз. Поражение кожи (эритроматоз, пойкилодерма, телеангиэктазия, участки атрофии кожи) дистрофия ногтей, частичная алопеция, умственная отсталость у 15–30% пациентов. Множественные аномалии зубов (микроденития, сверхкомплектные зубы, аномалии зубных коронок).



Рис. 1.11 а, б. Синдром Ротмунда–Томсона

**Синдром Горлина–Чаудри–Мосса.** Аутосомно-рецессивное заболевание. Характеризуется низким ростом, брахицефалией, гипоплазией срединной части лица, кондуктивной тугоухостью, патологией органа зрения (микрофтальмия, гиперопия, гипертелоризм, птоз). Узкое, арковидное нёбо. Скелетные аномалии: краниосиностоз, гипоплазия верхней челюсти и костей носа. Гипертрихоз. Зубные аномалии: аномалии прикуса, гиподентия, микроденция.

**Эктодермальная дисплазия, ангидротическая.** Аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией в эктодисплазиновом ангидротическом рецепторном гене (EDAR), локализованном в районе 1q42.2-q43, 2q11-q13. Клинические признаки эктодермальной дисплазии: гипогидроз, ангидроз, гипотрихоз. Зубные аномалии в виде гиподентии, анодентии, микроденции.

**Эктодермальная дисплазия, трихо-одонто-онихиальный тип.** Аутосомно-доминантное заболевание. Одна из форм эктодермальной дисплазии с нормальным потоотделением. Отмечаются гипотрихоз,

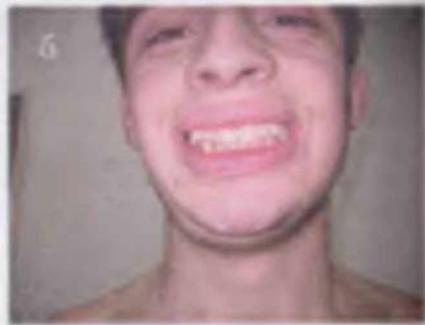


Рис. 1.12 а-в. Синдром Горлина

гипоплазия ногтей, гиподентия, отсутствие молочных желез (амастия), нейросенсорная тугоухость средней степени.

### 3.3. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ С ТАУРОДЕНТИЕЙ

Моногенные наследственные заболевания и синдромы, в состав которых тауродентия входит как один из признаков патологии представлены в табл. 1.5. Для некоторых заболеваний установлена локализация патологического гена (синдромы Репп-Ходжкина, эктодермальная дисплазия 1 АД, катаракта-зубной, окуло-дентодигитальная дисплазия, трихо-денто-костный синдром). Тип наследования для большинства этих заболеваний твердо установлен.

**Отодентальная дисплазия.** Аутосомно-доминантное заболевание, локализация гена неизвестна. Данный наследственный синдром был впервые описан в шести поколениях обширной итальянской семьи. Для синдрома характерно сочетание патологии слуха (нейросенсорная тугоухость) с различными аномалиями зубов. Чаще всего зубные аномалии представлены тауродентией, гиподентией, встречаются первые моляры с двойной пульповой камерой, большие, грушевидные коронки первых и вторых моляров.

**Зубы, врожденное отсутствие с тауродентией и редкими волосами.** Заболевание впервые выявлено и описано в 1972 г. Стенвик и соавторы сообщили о четырех пораженных sibсах в норвежской семье. У этих и в дальнейшем описанных больных патология зубов сочеталась с признаками эктодермальной дисплазии. Аутосомно-рецессивное заболевание, сочетающее в себе тауродентию, олигодентию, кожу с нормальным потоотделением и редким и волосами.

**Пьера-Робена аномалад с аномалиями лица и пальцев** — X-сцепленное заболевание, характеризующееся аномалиями черепнолицевой области и аномалиями пальцев. Для данного синдрома характерны гипоплазия нижней челюсти, расщелина нёба, глоссоптоз. У некоторых больных аномалад Пьера-Робина сочетается с пороками сердца, аномалиями ушей, скелета, глаз, иногда встречается умственная отсталость.

**Краниоэктодермальная дисплазия** — заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Описано впервые в 1977 г. Характеризуется черепно-лицевыми аномалиями (долихоцефалия, синостоз сагитальных швов черепа) и признаками эктодермальной

Таблица 1.5. Наследственные синдромы с тауродонтией

| Синдром  | Тип наследования | № OMIM | Локус        |
|--|------------------|--------|--------------|
| Пьера Робена аномалия с лицевыми и пальцевыми аномалиями             | X-сц             | 311895 |              |
| Краниофациальная дисплазия   | AP               | 218330 |              |
| Аккерманн синдром  | AP               | 200970 |              |
| Редди-Ходжкин синдром, RFS   | AD               | 129400 | 3q27         |
| Эктодермальная дисплазия I, ангидротическая; ED                      | X-сц             | 305100 | Xq12-q13.1   |
| Макросомия, ожирение, макроцефалия и глазные аномалии (MOMO синдром) | AD               | 157980 |              |
| Катаракта, зубной синдром, Пизон-Хорн синдром, NHS                   | X-сц             | 302350 | Xp22.13      |
| Окуло-денито-дигитальная дисплазия (ODDD)                            | AD               | 164200 | 6q21-q23.2   |
| MOIR-синдром, врожденно-дигитальный синдром II; (FD2)                | AP               | 252100 |              |
| (Удлиненная пальцы дисплазия)  | AL               | 166750 |              |
| Зубы, врожденное отсутствие с тауродонтией и редкими волосами        | AP               | 272980 |              |
| Трихо-денто-костный синдром  | AD               | 190320 | 17q21.31-q22 |
| Тауродонтизм   | AP               | 272700 |              |

дисплазии (редкие, медленно растущие волосы, гиподентия). Зубные аномалии, кроме гиподентии, представлены тауродонтизмом, сросшимися зубами, дисплазией эмали. Наряду с черепно-лицевыми аномалиями, встречается патология глаз виде миопии, нистагма, гиперопии, патология скелета (брахидактилия, клинодактилия, синдактилия, укорочение нижних конечностей).

**Синдром Аккермана (зубо-глазо-кожный синдром).** Аутосомно-рецессивное заболевание. Названо по имени автора, описавшего это заболевание в 1973 г. Тауродонтизм. Корни моляров пирамидальной формы, юношеская глаукома.

**Эктодермальная дисплазия 1, ангидротическая.** Генетически гетерогенное заболевание. Одна из форм — X-сцепленная рецессивная ectoдермальная дисплазия — уже упоминалась при описании синдромов и заболеваний, сопровождающихся признаками анодентии. Для данного вида патологии, наряду с ярко выраженными признаками ectoдермальной дисплазии, характерны аномалии зубов в виде тауродонтизма. У гетерозиготных женщин встречаются варьирующие по своей экспрессивности признаки ectoдермальной дисплазии и аномалий развития зубов. Ген, вызывающий ED1, локализован в районе Xq12-13.1.

**Синдром MOMO (макростомия, ожирение, микроцефалия и аномалии органа зрения).** Редкий наследственный синдром, вероятнее всего, обусловленный мутацией *de novo*. Для данного заболевания характерны большой вес и рост при рождении, ожирение, макрокrania, аномалии органа зрения (колобома сетчатки, нистагм), умственная отсталость. Аномалии зубов в виде нарушения прикуса, тауродонтизма, задержки прорезывания зубов.

**Трихо-денто-костный синдром (TDO-синдром).** Отмечаются различные признаки патологии скелета в виде укороченной грудины, отстаивания в костном возрасте, макрокrania, большие кисти и стопы. Нередко умственная отсталость. Аутосомно-доминантное заболевание. Ген локализован в районе 17q21.3-q22. Предполагается, что заболевание может быть вызвано мутацией в гомеобоксном гене DLX3(600525). Долихоцефальная форма черепа, скелетные аномалии и патология зубов в виде истонченной эмали, гипоплазия эмали в виде ямок, тауродонтизма; мелкие, широко расставленные зубы, периапикальные абсцессы.

## РАЗДЕЛ 4

### АНОМАЛИИ КОЛИЧЕСТВА ЗУБОВ

Аномалии развития количества зубов включают в себя как меньшее (агенезия, олигодентия, гиподентия, адентия), так и большее (гипердентия врожденная; син. полиодентия, гиперодентия, сверхкомплектные зубы) по сравнению с нормой количество зубов.

#### 4.1. АГЕНЕЗИЯ ЗУБОВ

Агенезия зубов (олигодентия, гиподентия, адентия) — это врожденное отсутствие одного или более молочных или постоянных зубов. Агенезия отдельных зубов представляет собой одну из самых распространенных аномалий развития у человека. Например, врожденное отсутствие третьих моляров встречается настолько часто, что во многих обзорах по агенезиям зубов вообще выносится за рамки обсуждения.

Частота агенезии временных зубов составляет в среднем 1,4%, агенезия постоянных зубов встречается с частотой 1,6–10%. Многие авторы обращают внимание на межпопуляционные различия в частоте встречаемости данной аномалии. Частота аномалии в азиатских популяциях более высокая, чем у европейцев. Наиболее низкая частота данной аномалии выявлена в африканских популяциях. Соотношение полов (М/Ж) 2:3. Семейные формы патологии 35%. Конкордантность монозиготных близнецов составляет 89%.

Зуб считается врожденно отсутствующим, если он не обнаруживается клинически (как прорезавшийся) или рентгенологически (как непрорезавшийся) в том возрасте, когда должен был появиться. Масштабы, в которых проявляется агенезия зубов, широко варьибельны. Эта аномалия может быть единственным фенотипическим признаком (изолированный порок развития) или входить в комплекс множественных врожденных пороков развития (МВПР) как часть генетического синдрома. Для описания агенезии зубов в литературе используются разные термины, основанные на числе вовлеченных в патологию зубов. Олигодентия — это агенезия шести и более постоянных зубов. Адентией называется полное отсутствие всех молочных и постоянных зубов. В некоторых редких случаях встречается агенезия только части зуба.

### 4.1.1. Генетические факторы агенезии зубов

Агенезия чаще затрагивает латеральные резцы, вторые премоляры и третьи моляры. Частота этой патологии, по некоторым оценкам, достигает 10–25%. Семейная агенезия зубов наследуется по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному и X-сцепленному типу, но может и не проявлять четкого характера наследования, соответствующего основным типам менделевского распределения признаков. У пораженных родственников в пределах семьи нередко наблюдается значительная внутрисемейная вариабельность по локализации, симметрии и числу пораженных зубов. Сохранившиеся зубы могут быть разными по размеру, форме и степени развития. Постоянные зубы страдают в большей степени, чем молочные. Данные, полученные на животных моделях, позволяют предположить, что в развитии отдельных групп зубов участвуют специфические (разные) генетические факторы. У мышей с заданной нулевой мутацией генов гомеобокса *Dlx-1* и *Dlx-2* не развиваются моляры верхней челюсти, но при этом сохраняются нормальные резцы и нижние моляры. В отличие от этого у мышей с мутантным активином  $\beta A$  (член суперсемейства трансформирующего фактора роста [TGF] $\beta$ ) резцы и нижние моляры не развиваются дальше рудиментарной почки, а верхние моляры развиваются вполне нормально. У таких мышей отсутствуют усы и наблюдаются дефекты вторичного нёба, включая расщелину нёба. У человека с агенезией зубов ассоциированы мутации *MSX1* и *PAX9*, которые встречаются довольно редко. Однако именно эти мутации дают очень четкую картину агенезии зубов: мутация *PAX9* приводит к преимущественной агенезии моляров, а мутация *MSX1* чаще вызывает агенезию вторых премоляров и третьих моляров. В большинстве случаев агенезия зубов, вероятно, имеет мультифакториальное происхождение и связана с действием многих генов.

В клинической практике агенезия зубов, выраженная в разной степени, часто сочетается с поражением других органов и систем. Эта сочетанная патология, имеющая характерный фенотип, обозначается в медицинской литературе как синдром.

### 4.1.2. Наследственные болезни и синдромы с анодентией, олиго- и гиподентией

Не редко отсутствие одного или нескольких зубов сочетается с аномалиями других органов и систем. Генетическая природа этих

заболеваний часто связана со специфическими хромосомными или генными мутациями. Например, такое заболевание, как деформация грудной клетки с асфиксией и олигодентией определяется делецией короткого плеча хромосомы 12. Другие заболевания связаны со специфическими доминантными мутациями генов (гиподентия и контрактура Дюпюитрена; гиподентия и колоректальный рак и др.) либо с мутациями аутосомно-рецессивного типа (патология почек и анодентия постоянных зубов; олигодентия и нейросенсорная глухота; олигодентия и поликистоз почек). Одним из наиболее известных наследственных синдромов, сопровождающихся недостаточным количеством зубов, является эктодермальная дисплазия. В настоящее время известно о более чем 150 вариантах этого заболевания, отличающегося широкой клинической вариабельностью и генетической гетерогенностью (известны варианты, наследующиеся как X-сцепленные, аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные состояния). При данном заболевании в патологический процесс вовлечены производные эктодермы (волосы, потовые железы, ногти, зубы и др.). Волосы на голове, брови, ресницы, ногти с признаками дистрофии сочетаются либо с олигодентией, либо с анодентией. Сниженная функция потовых желез ведет к гипертермии, особенно в условиях повышения температуры внешней среды.

Отмечается выраженная олигодентия и коническая форма коронок зубов.

У больного редкие волосы, брови и ресницы (X-сцепленные заболевания у девочек могут иметь более мягкую клиническую картину, что связано с эффектом лайонизации X-хромосомы).

#### **4.1.3. Аутосомно-рецессивные болезни и синдромы с недостаточным количеством зубов**

В табл. 1.6 представлены аутосомно-рецессивные заболевания и синдромы с анодентией/гиподентией/олигодентией.

**Брахиметаподия-анадентия-гипотрихоз-альбинизм.** Редкий синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования. Описан в 1968 г. у трех sibсов, родившихся в финской семье. У двух сестер и их брата отмечались очень схожие по своим клиническим проявлениям симптомы заболевания. Характерными признаками синдрома являются: врожденная анодентия, гипотрихоз, гипопигментация кожи, поражение органа зрения в виде страбизма, миопии, катаракты, нис-

Таблица 1.6. Наследственные аутомно-рецессивные заболевания и синдромы с олиго/гипо/адентией

| Синдром   | Тип наследования | № OMIM | Локус |
|---|------------------|--------|-------|
| Брахиметоподия-андентия-гипотрихоз-альбинизм                                      | AR               | 211370 |       |
| Полная адентия постоянных зубов   | AR               | 206780 |       |
| Трехо-олиго-панто-ахизия-язычная дисплазия  | AR               | 275450 |       |
| Эктродактилия-эктодермальная дисплазия и расщелина губы-неба синдром 3 БЕС 3      |                  | 604292 | 3q27  |
| Целевляпиллелесма, глазной гипотелоризм, блефарофимон и аномалии рук              | AR               | 264475 |       |
| Халлерманна-Шрайфа синдром  | AR               | 234100 |       |
| Джана (GARO) синдром  | AR               | 230740 |       |
| MONK-синдром, орофациодигитальный синдром II, рото-лице-пальцевой синдром, тип II | AR               | 252100 |       |

тагма, отмечаются гипоплазия верхней челюсти, прогнатизм нижней челюсти, умственная отсталость, брахидактилия, укорочение метакарпальных и метатарзальных костей

**Анодентия постоянных зубов полная.** Тип наследования: аутосомно-рецессивный. Впервые заболевание описано в 1931 г. В дальнейшем стало известно еще о нескольких десятках пациентов с данной патологией. Популяционная частота данного синдрома неизвестна. Подтверждением аутосомно-рецессивного наследования послужили данные о рождении нескольких пораженных детей от здоровых родителей в кровнородственном браке. Наряду с анодентией, у больных имелись пороки развития челюстно-лицевой области.

**Трихо-одонто-ониhiальная дисплазия.** Заболевание описано как новая форма эктодермальной дисплазии. В бразильской семье заболевание было выявлено у четырех родных сестер. Характерными признаками данного заболевания являются: гипоплазия эмали, вторичная анодентия. Признаки эктодермальной дисплазии: дополнительные соски, пигментные невусы, гипотрихоз, дистрофия ногтей.

**Псевдопапилледема, глазной гипотелоризм, блефарофимоз и аномалии рук.** Синдром как самостоятельная нозологическая единица внесен в каталог Маккюсика на основании описания больных в двух семьях (описано четверо больных). Для этого синдрома характерны следующие стоматологические симптомы: малокклюзия зубов, темный цвет эмали (красно-коричневые зубы), частичная анодентия, иногда сверхкомплектные зубы, задержка прорезывания зубов. Высокое, арковидное нёбо. Отмечались низкий вес и рост, микрогнатия, низкопосаженные уши, атрезия среднего уха, смешанная форма глухоты. Аномалии органа зрения, множественные аномалии скелета в виде деформации грудной клетки, позвоночника, кифосколиоз. Отмечалось наличие гипоплазии тенара и кератоза ладоней.

**Халлермана-Штрайфа синдром.** Для данного синдрома характерными признаками являются: частичная анодентия, наличие так называемых неонатальных зубов, малокклюзия, иногда наличие свехкомплектных зубов. При исследовании полости рта также отмечается наличие высокого, узкого, арковидного нёба, микростомия, тонкие губы и оттопыренная нижняя губа. Характерен комплекс пороков развития. Отмечается низкий вес при рождении, отставание в росте и физическом развитии. Брахицефальная форма черепа, низко посаженные уши, микрофтальмия, катаракты, нистагм, колобомы радужки и диска зрительного нерва, множественные скелетные



Рис. 1.13. Синдром Халлерманна–Штрайфа

аномалии. Отмечается атрофия кожи, наличие телеангиоэктазов, признаков ксероза. Волосы тонкие. У 15% больных отмечаются признаки умственной отсталости разной степени выраженности.

**GAPO-синдром (отставание в росте, алоpecia, псевдоадентия, атрофия зрительных нервов).** При данном заболевании часто отмечается псевдоанодентия (преимущественно вследствие выпадения зубов), толстые, полные губы, низкий рост, патология органа зрения.

**Расщелина губы/нёба – эктодермальная дисплазия. Синдром CLPED1, Розелли–Джулинетти синдром.** Аутоcомно-рецессивное заболевание. Ген локализован в 11q23-q24. Является аллельным вариантом эктодермальной дисплазии острова Маргариты тип (ОМИМ 225060). Характерными признаками синдрома являются: гиподентия, анодентия, микродентия, расщелина губы/нёба. Синдактилии пальцев кистей и стоп, ладонно-подошвенный гиперкератоз, прогрессирующий гипотрихоз, ониходисплазия. Заболевание обусловлено мутацией в гене PVRL 1, локализованном в районе 11q23-q24. Впервые заболевание описано Розелли и Джулинетти в 1961 г. Для этого синдрома характерными стоматологическими признаками являются: гиподентия, анодентия, микродентия в сочетании с расщелиной губы/нёба. Кроме того, отмечается кожная синдактилия на пальцах кистей и стоп, гиперкератоз ладоней и подошв, ониходистрофия, редкие брови, ресницы, редкие волосы на голове.

МОНР-синдром, оро-фацио-дигитальный синдром II, рото-лице-пальцевой синдром, тип II. Впервые заболевание описано в 1941 г. генетиками Отто Морхом и Яном Морхом. Это заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Ген не локализован. Интеллект в большинстве случаев нормальный. Характеризуется кондуктивной глухотой, аномалиями развития скелета (сколиоз, пре-/постаксиальная полидактилия, короткие кисти, брахидактилия, синдактилия), пороками развития полости рта (срединная расщелина язычка, высокое арковидное нёбо, встречаются расщелины нёба и губы). Характерным признаком является отсутствие центрального резца.

#### **4.1.4. Аутосомно-доминантные болезни и синдромы с недостаточным количеством зубов**

Некоторые аутосомно-доминантные заболевания и синдромы с анодентией (олигодентией) гиподентией представлены в табл. 1.7.

Гиподентия аутосомно-доминантная (отсутствие вторых премоляров и третьих моляров; семейная агенезия зубов; агенезия отдельных зубов; частичная анодентия; гиподентия с орофациальными расщелинами). Заболевание связывают с мутацией в *MSX1*-гене, локализованном в 14q12-q13, 4p16.1 Впервые заболевание описано Egwin and Cockern в 1949 г. как частичная анодентия и гиподентия третьих моляров. В последующем были описаны семьи, где гиподентия сочеталась с расщелиной губы и нёба.

**Эктродактилия, эктодермальная дисплазия и расщелины губы/нёба синдром 1. ЕЕС 1.** Генетически гетерогенное заболевание, связанное в большинстве случаев с мутацией гена *TR63* в локусе 7q11.2-q21.3. Стоматологическими признаками синдрома являются: частичная анодентия, микродентия, кариес, слабо выраженная гипоплазия моляров. Лицевые аномалии: гипоплазия верхней челюсти, низко расположенные уши. Главные аномалии: голубые радужки, фотофобия, блефарофимоз, склонность к блефаритам и дакриоциститам, аномалии слезноносового канала. При данном заболевании описаны расщелина губы, нёба, ксеростомы, атрезия хоан. Патология наружных половых органов у мальчиков — микропенис и крипторхизм. Патология почек и мочевыводящих путей. Отмечаются также различные скелетные аномалии в виде эктродактилии и синдактилии. Могут встречаться признаки патологии кожи, ногтей, волос

Таблица 1.7. Аутосомно-доминантные заболевания и синдромы с анодентией/олигодентией/гиподентией

| Синдром  | Тип наследования | № ОМИМ | Локус             |
|--|------------------|--------|-------------------|
| Гиподентия, аутосомно доминантная, IIYD1 (гиподентия с орор-фациальными расщелинами)   | АД               | 106660 | 14q12-q13, 4p16.1 |
| Эктродактилия, эктодермальная дисплазия и расщелины губы/нёба, синдром 1, EEC 1        | АД               | 129900 | 7q11.2-q21.3      |
| Эктродактилия, эктодермальная дисплазия и расщелина губы/нёба, синдром 3, EEC 3        |                  | 601292 | 3q27              |
| Окулодентодигитальная дисплазия (ODDD)   | АД               | 164200 | 6q21-q23.2        |
| Латеральный икhtiоз, отсутствие смежных зубов, агенезия                                | АД               | 150400 |                   |
| Эктодермальная дисплазия тип 3, ангидротическая, ED3                                   | АД               | 129490 | 2q11-q13          |
| Анкило-блефарон-эктодермальный дефект – расщелина губы/нёба                            | АД               | 106260 | 3q27              |
| Ригера синдром, тип I, RIEG1   | АД               | 180500 | 4q25-q26          |
| Ригера синдром тип II  | АД               | 601499 |                   |
| Репп-Ходжкина синдром, эктодермальная дисплазия ангидротическая с расщелиной губы/нёба | АД               | 129400 | 3q27              |

Патология эндокринной системы в виде гипогонадотропного гипогонадизма.

**Синдром эктродактилия, эктодермальная дисплазия, расщелина губы/нёба 3; ЕЕС3.** Аутосомно-доминантное заболевание. Ген локализован в области 3q27. Является генетическим вариантом синдрома ЕЕС 1. Клинические проявления варьируют и характеризуются гипоплазией верхней челюсти и моляров. Отмечается частичная анодентия, микродентия, кариес, расщелина губы/нёба, эктродактилия кистей и стоп, выраженные признаки эктодермальной дисплазии.

**Синдром Рэпп–Ходжкина.** Rapp and Hodgkin (1968) описали заболевание у матери и двух ее детей в виде ангидротической эктодермальной дисплазии с расщелиной губы и нёба. В последующем было описано еще несколько семей с подобным заболеванием. Методами молекулярной генетики установлена локализация гена, вызывающего данное заболевание. Для данного синдрома характерно множественное поражение эктодермы (гипогидроз, прогрессирующая алопеция, истонченные редкие волосы, истонченная кожа). При осмотре области рта отмечается расщелина губы/нёба, расщелина язычка, гиподентия и маленькие, конические зубы.

**Глазо-зубо-пальцевая дисплазия, окуло-денто-оссеозная дисплазия, ODDD-синдром** (рис. 1.14 а, б). Генетически гетерогенное заболевание. Известен также аутосомно-рецессивный вариант патологии. Ген локализован в районе 6q21-q23.2. Заболевание обусловлено мутацией в гене коннексина-43 (GJA1); характерными признаками являются: микроцефалия, поражение глаз (микрокорнеа, глаукома, катаракта, аномалии радужки), различные скелетные аномалии и аномалии рук (синдактилия IV и V пальца, укорочение средней фаланги V пальца, камптодактилия V пальца, межфалангеальная гипоплазия. На стопах синдактилия III–IV) Умственная отсталость. дизартрия. Аномалии зубов в виде гипоплазии эмали, частичной анодентии, микродентия, преждевременная потеря зубов, кариес.

**Анкило-блефарон-эктодермальный дефект — расщелина губы/нёба.** Ген заболевания локализован в области 3q27. Стоматологическими проявлениями синдрома являются: гиподентия, зубы конической формы, широко расставленные зубы, частичная анодентия. Характерными признаками являются также поражения глаз (конъюнктивиты, блефариты, атрезия слезно-носового канала и др.). Встречаются расщелины губы/нёба. Кожные проявления эктодермальной дисплазии (гипогидроз, гиперкератоз, гипертрихизм).



Рис. 1.14 а, б. Глазо-зубо-пальцевая дисплазия

ментация и др.). Редкие волосы, частичная алопеция. Характерными признаком синдрома является микроцефалия.

**Синдром Ригера тип I.** Генетически гетерогенное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Ген локализован в области (4q25-q26). Характерный внешний вид (гипоплазия верхней челюсти, короткий фильтр, дисплазия радужки, аниридия, страбизм, перфорированный анус, глаукома. Гиподентия.

**Синдром Ригера тип II.** Аутосомно-доминантное заболевание, ген которого локализован в области 13q14, характеризуется аномалиями развития глаз (глаукома, микрокорнеа, дисплазия радужки, гипертелоризм, эпикант). Гипоплазия верхней и нижней челюсти, врожденные пороки сердца, атрезия ануса, пупочные грыжи, гипоспадия, крипторхизм. Аномалии зубов в виде микродентии, гиподентии, коническая форма зубных коронок.

#### 4.1.5. X-сцепленные болезни и синдромы с недостаточным количеством зубов

X-сцепленные заболевания и синдромы с ано-/гипо-/олигодентией представлены в табл. 1.8. Для большинства из этих заболеваний известен хромосомный район локализации патологического гена.

**Ого-палато-дигитальный синдром, тип 1. OPD1.** Ген заболевания локализован в Xq28. X-сцепленный доминантный тип наследования. Заболевание характеризуется низким ростом, черепно-лицевыми аномалиями, признаками кондуктивной глухоты. Микростомия,

Таблица 1.8. X-сцепленные заболевания с ано/гипо/олигодентией

| Синдром  | Тип наследования | № ОМИМ | Локус        |
|--|------------------|--------|--------------|
| Отопалатодигитальный синдром тип I (OPD1)        | X-сц.            | 311300 | Xq28         |
| Фронтметафизарная дисплазия (FMD)                | X-сц.            | 305620 |              |
| Эктодермальная дисплазия 1, ангидротическая: ED1 | X-сц.            | 305100 | Xq12-q13.1   |
| Недержание пигмента синдром; IP                  | X-сц.            | 308300 | Xq28         |
| Аарскога синдром                                 | X-сц.            | 305400 | Xq11.21      |
| Коффина–Лоури                                    | X-сц.            | 303600 | Xq22.2-p22.1 |
| Фокальная дермальная гипоплазия                  | X-сц.            | 305600 |              |
| Недержание пигмента                              | X-сц.            | 308300 | Xq28         |

расщелина нёба, частичная анодентия. Разнообразные скелетные аномалии, гипоплазия ногтей, короткие широкие дистальные фаланги пальцев, средняя степень умственной отсталости.

**Фронтметафизарная дисплазия.** Заболевание обусловлено мутацией, проводящей к новой функции белка (gain-of-function) — мутация в гене филамина А (FLNA;300017). Заболевание впервые описано в 1969 г.

**Эктодермальная дисплазия 1, ангидротическая; ED1.** Ген заболевания, кодирующий эктодисплазин А, локализован в районе Xq12-q13.1. В настоящее время описано около 150 различных клинических вариантов эктодермальных дисплазий. Большинство этих заболеваний встречается очень редко. Клинические различия определяются различиями в сочетании и частоте встречаемости отдельных симптомов характерных для эктодермальной дисплазии. Известны аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и X-сцепленные формы эктодермальных дисплазий. При X-сцепленной эктодермальной дисплазии отмечаются олигодентия, микродентия, конические зубы и тауродонтизм, в частности, при X-сц. Гипогидротическая

эктодермальной дисплазией, наряду с зубами, поражаются и другие производные эктодермы: волосы, ресницы, брови (редкие, тонкие), ногти — диспластичные, гипоплазия потовых желез. Больные часто страдают от гипертермии, особенно в жарком климате. Признаком поражения зубов при данной форме эктодермальной дисплазии является наличие латеральных резцов конической формы.

**Фокальная дермальная гипоплазия (синдром Гольца).** Фокальная дермальная гипоплазия наследуется как X-сцепленное доминантное состояние с летальностью плодов мужского пола. Основными признаками являются атрофия и линейная пигментация кожи (рис. 1.15 а, б), множественные папилломы, слизистые мембраны, аномалии пальцев (синдактилии, полидактилия, каптодактилия и другие аномалии). Аномалии глаз (колобома радужки, стабизм, микрофтальмия). Иногда умственная отсталость. Папилломы на губах, гипоплазия зубов (олигодентия, гиподентия, гипоплазия эмали, задержка прорезывания зубов, отсутствие резцов, аномалии прикуса).



Рис. 1-15 а, б. Синдром Гольца

**Недержание пигмента (синдром Блоха–Сульцбергера).** Семейный гиподерматоз — недержание пигмента (IP) наследуется как X-сцепленное доминантное заболевание с летальностью мужских плодов. Заболевание связано с мутацией в ИКК-гамма гене (также его обозначают как NEMO), ген локализован в Xq28. Заболевание встречается только у девочек и характеризуется широкой вариабельностью клинической картины. Поражаются кожа, волосы, ногти, зубы, глаза и центральная нервная система.

К признакам поражения зубов относятся: *гиподентия, задержка прорезывания зубов, коническая форма зубной коронки.*

Некоторые выше перечисленные синдромы и заболевания характеризуются полиморфной и сочетанной картиной поражения зубов. Наряду с олиго-, гипо- или анодентией, отмечаются признаки аномалий развития формы зубной коронки, например в виде микродентии или других аномалий. Это обстоятельство позволяет в равной степени рассматривать эти заболевания в других разделах.

## **4.2. ИЗБЫТОЧНОЕ КОЛИЧЕСТВО ЗУБОВ (ГИПЕРДЕНТИЯ, СВЕРХКОМПЛЕКТНЫЕ ЗУБЫ)**

Гипердентия — дополнительные зубы. Гипердентия может быть единичной (изолированной) и множественной. Сверхкомплектные зубы часто имеют неправильную форму. Они могут находиться в зубном ряду, либо располагаться вне его. Чаще сверхкомплектные зубы прорезываются во фронтальном участке верхней челюсти, а иногда позади верхних третьих моляров. Исключительно редки случаи прорезывания нескольких сверхкомплектных зубов, создающих как бы второй зубной ряд. Понятие «сверхкомплектные зубы» относится как к временным, так и к постоянным зубам. Частота временных сверхкомплектных зубов 0,1%, постоянных — 1–5%. В разных популяциях соотношение пораженных мужчин и женщин различно. Так, например, у европейцев соотношение пораженных мужчин и женщин равно 2:1, в популяциях африканского происхождения 4:1, у японцев 5,5:1, у китайцев 6,5:1. Убедительных объяснений данному феномену не найдено, однако можно предположить, что факторы генетического контроля за развитием количества зубов связаны с генами половых хромосом. Основная масса случаев, связанных с наличием сверхкомплектных зубов — спорадические. Семейные случаи составляют 30%. При множественной гипердентии количество зубов значительно отклоняется от нормальных показателей. Такое состояние встречается у больных с клейдокраниальной дисплазией. Примером заболевания, при котором также встречаются сверхкомплектные зубы, является синдром Гарднера. Для этого синдрома кроме сверхкомплектных зубов характерно наличие полипоза кишечника и остеом.

#### **4.2.1. Наследственные заболевания и синдромы с избыточным количеством зубов**

В табл. 1.9. представлены наследственные заболевания и синдромы с сверхкомплектными зубами. Для большинства заболеваний, представленных в табл. 1.9, наряду с сверхкомплектностью зубов характерно наличие сочетанных зубных аномалий.

#### **4.2.2. Аутосомно-доминантные заболевания и синдромы с сверхкомплектными зубами**

В настоящее время известно относительно немного аутосомно-доминантных синдромов с сверхкомплектными зубами (зубы сверхкомплектные, клейдокраниальная дисплазия; аденоматозный полипоз толстого кишечника; трихо-рино-фалангеальный синдром). Для большинства синдромов наряду со сверхкомплектностью отмечается дополнительные признаки поражения зубов и патология других органов и систем. Описания некоторых аутосомно-доминантных заболеваний, сопровождающихся симптомами сверхкомплектных зубов представлены ниже.

**Клейдокраниальная дисплазия.** Аутосомно-доминантное заболевание. Ген локализован в районе 6p21. Ген заболевания расположен на 6-й хромосоме и кодирует белок CBFA1. Этот белок участвует в процессах формирования скелета, однако его роль в формировании ткани зубов еще недостаточно изучена. Фенотип заболевания формируется у гетерозигот по мутации в гене CBFA1. Гомозиготность по данной мутации летальна. Основными признаками заболевания являются: комплекс множественных аномалий развития, сопровождающихся глухотой, черепно-лицевыми аномалиями, скелетными нарушениями в виде гипо/аплазии ключиц, сколиоза, гипоплазии/аплазии лобного синуса и др. Зубные аномалии: задержка прорезывания молочных и постоянных зубов, сверхкомплектные зубы, гипоплазия эмали (рис. 1.16).

**Аденоматозный полипоз толстой кишки.** Ген локализован (рис. 1.16) в области 5q21-q22. Аутосомно-доминантное заболевание, проявляется преимущественно во второй половине жизни. Аденоматозные полипы, помимо толстого кишечника, могут встречаться в других отделах желудочно-кишечного тракта, а также давать очаги малигнизации в головном мозгу и щитовидной железе. При данном заболе-



**Рис. 1.16** а–в. Клейдокраниальная дисплазия: а — гипоплазия ключиц; б — рентгенограмма зубочелюстной области, общее количество зубов свыше 50.

вании обнаруживаются зубные аномалии в виде сверхкомплектных зубов, непрорезывания зубов, кариеса, наличия одонтом.

#### **4.2.3. Аутосомно-рецессивные заболевания и синдромы с сверхкомплектными зубами**

К аутосомно-рецессивным заболеваниям с сверхкомплектными зубами относятся: синдром Ротмунда–Томсона; псевдопапилодерма, глазной гипертелоризм, блефарофимоз и аномалия кистей; синдром Халлермана–Штрайфа. Синдромы Ротмунда–Томсона и Халлермана–Штрайфа характеризуются множественными аномалиями зубов, где, наряду с сверхкомплектными зубами, отмечаются аномалии зубной коронки в виде микродентии. Описание этих заболеваний помещено в раздел «Наследственные синдромы с микродентией».

Таблица 19. Генетические синдромы с сверхкомплектными зубами

| Синдром  | Тип наследования | № ОМИМ | Локус        |
|--|------------------|--------|--------------|
| Зубы сверхкомплектные  | АД               | 187100 |              |
| Кагаракто-дентальный синдром   | X-с.д            | 302350 |              |
| Окуло-фацио-кардио-дентальный синдром                                    | X-с.д            | 300166 |              |
| Клейдокраниальная дисплазия  | АД               | 119600 | 6p21         |
| Аденоматозный полипоз толстого кишечника                                 | АД               | 175100 | 5q21-q22     |
| Халлермана-Штрайфа синдром   | АР               | 234100 |              |
| Орофациодигитальный синдром  | X-с.д            | 311200 | Xp22.3-p22.2 |
| Ротмунда-Томсона синдром   | АР               | 268400 | 8q24.3       |
| Псевдоаппилодерма, глазной гипертелоризм, блефарофимоз и аномалия кистей | АР               | 264475 |              |
| Трихоринофалангеальный синдром, тип III                                  | АД               | 190350 | 8q24.12      |

#### 4.2.4. X-сцепленные заболевания и синдромы со сверхкомплектными зубами

**Катаракто-дентальный синдром (катаракта, X-сцепленная с зубами Гетчинсона, мезиоденс-катаракта-синдром)** – X-сцепленное доминантное заболевание. Ген локализован в районе Xp22.13. Впервые синдром описан в 1974 г. В качестве ведущих стоматологических признаков синдрома фигурируют вывернутые резцы с узкой, коронкой, сверхкомплектные резцы верхней челюсти, заостренные премоляры и моляры, диастема. Из других аномалий: широкие короткие пальцы рук, умственная отсталость средней степени, аутизм. Обязательно встречаются симптомы поражения глаз: двусторонняя врожденная катаракта, снижение остроты зрения, нистагм, микрофтальмия. У 50% больных отмечается глаукома.

**Оро-фацио-дигитальный синдром I (OFD1).** Заболевание обусловлено мутацией в гене CXORF5, локализованном в Xp22.3-p22.2. Характеризуется пороками развития лица, полости рта (срединная расщелина верхней губы, расщелина нёба, высокое нёбо, гамартома язычка и др.). Примерно в 40% случаев отмечаются признаки поражения центральной нервной системы (умственная отсталость, агенезия мозолистого тела, гидроцефалия, судороги, гамартома гипоталамуса и др.), пальцев (клинодактилия, синдактилия, брахидактилия). Аномалии зубов выражаются в отсутствии латеральных резцов, гипоплазия эмали, наличии сверхкомплектных зубов, раннего распространённого кариеса.

## РАЗДЕЛ 5 НАСЛЕДСТВЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ СТРУКТУРЫ ЗУБОВ

В соответствии с классификацией ВОЗ выделяют следующие категории нарушения формирования зубов.

- Несовершенный дентиногенез, изменения в зубах при незавершенном остеогенезе.
- Другие наследственные нарушения структуры зуба, дисплазия дентина, раковинные зубы.
- Наследственные нарушения структуры зуба (неуточненные).
- Гипоплазия эмали.
- Пренатальная гипоплазия эмали.

- Неонатальная гипоплазия эмали.
- Аплазия и гипоплазия цемента.
- Дилацерация (трещины эмали).
- Одонтодисплазия (региональная одонтодисплазия).
- Зуб Тернера.
- Другие уточненные нарушения формирования зубов.
- Незавершенный амелогенез.

### 5.1. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ И СИНДРОМЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ НАРУШЕНИЕМ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕНТИНА

Аномалии развития дентина могут проявляться как изолированная патология или входить в состав мультифакториальных, внешне-средовых и генетических болезней и синдромов. Одной из наиболее известных форм наследственных аномалий формирования дентина является несовершенный дентиногенез. Это относительно частое заболевание, которое встречается в популяции с частотой примерно 1:8000 человек. Данная форма патологии чаще всего связана с мутацией в дентинсиалопротеиновом гене, расположенном в 4q21. Продуктом гена является дентин специфический матричный белок, состоящий из дентинсиалопротеина (DSP) и дентинфосфопротеина (DFP).

Различают несколько типов несовершенного дентиногенеза (табл. 1.10).

Таблица 1.10. Классификация несовершенного дентиногенеза

| Тип | Заболевание                           | Генетический дефект                      |
|-----|---------------------------------------|--|
| IA  | Несовершенный дентиногенез Шилдса II  | Дентин-сиало-фосфопротеин (DSPP)         |
| IB  | Несовершенный дентиногенез Шилдса III | Дентиновый матрикс фосфопротеин I (DMPI) |
| II  | Дисплазия дентина I                   | Не известен                              |
| III | Дисплазия дентина II                  | Дентин-сиало-фосфопротеин (DSPP)         |
| IV  | Фиброзная дисплазия дентина           | Не известен                              |

Тип IA (несовершенный дентиногенез Шилдса II) — зубы желто-коричневого, серо-голубоватого оттенка, луковичеобразная форма зубной коронки, облитерация атипичным цементом пульповых камер некоторых временных и всех постоянных зубов. Процесс облитерации носит прогрессирующий характер, начинается еще до прорезывания зубов, отмечается искривление и истончение корней зубов. Тип IB (несовершенный дентиногенез Шилдса III) — как и при типе IA, цвет зубов желто-коричневый или серо-голубоватый. Корни зубов практически те же, что при типе IA, но пульповые камеры, прежде чем подвергнутся облитерации, значительно больше, чем при IA. Количество дентина в зубе значительно снижено и внутренняя часть зуба заполнена преимущественно грубыми коллагеновыми волокнами.

Несовершенный дентиногенез тип I представлен в настоящее время исключительно семейными случаями, когда заболевание удается проследить на протяжении нескольких поколений. На этом основании сделано заключение об аутосомно-доминантном наследовании данного типа несовершенного дентиногенеза.

Тип IA наследуется аутосомно-доминантно с полной пенетрантностью и с незначительно варьирующей экспрессивностью гена.

Тип IB — редкое заболевание, которое обнаружено в изолированных популяциях США и среди евреев-ашкенази.

Тип II (дисплазия дентина I) — более редкое, чем тип I, заболевание. Примерная частота 1:100 000. При данном заболевании коронки зубов нормального размера, цвет практически не изменен. Пульповая камера облитерирована. Клинический диагноз данного типа несовершенного дентиногенеза основан на рентгенологическом исследовании. Корни зубов практически отсутствуют, что является основной причиной ранней утраты зубов.

Тип III (дисплазия дентина II) — наиболее редкое (наследуемое по аутосомно-доминантному типу) заболевание, где встречаются пациенты с аномальной минерализацией дентина временных зубов. Клинически проявляется как дисплазия корней временных зубов, но корни постоянных зубов практически всегда сформированы правильно. Коронки зубов нормального цвета и размера.

Тип IV (фиброзная дисплазия дентина) — наиболее редкое заболевание. К настоящему времени в мировой литературе имеется сообщение только об одной семье, где зарегистрирован данный тип несовершенного дентиногенеза. Коронки зубов нормального цвета и



Рис. 1.17 а-в. Синдром Элерса-Данло

размера. Нормального размера пульповая камера, однако она заполнена атипичным дентином, что выявляется при гистологическом исследовании. Генетическая этиология некоторых форм несовершенного дентиногенеза пока еще не установлена. В то же время на основании данных анализа сцепления генов предполагают, что разные типы несовершенного дентиногенеза (I–III) являются аллельными состояниями и связаны с мутациями двух тесно сцепленных генов *DSPP* и *DMPI*. Как синдромальные состояния, патология дентина описана при синдромах Элерса-Данло тип VIB; дисплазии дентина со склерозом костей; гипофосфатазии; несовершенном остеогенезе, тип III–IV; спондило-метафизарной дисплазии с несовершенным дентиногенезом (синдром Голдблатта) и др.

**Синдром Элерса-Данло тип VIB.** Синдром Элерса-Данло тип VIB, известный также как синдром хрупкой роговицы, характери-

зуется голубыми склерами, разрывами радужки при минимальном травматическом повреждении, кератоконусом, гиперэластичностью кожи, гипермобильностью суставов. Заболевание вызвано мутацией в гене лизил гидроксилазы (PLOD1). Наряду с этим отмечаются макроцефалия, пролапс митрального клапана, сколиоз, спондилолистез, миопия, врожденный вывих бедра. Поражение зубов выражается в признаках несовершенного дентиногеза. Наследуется аутосомно-рецессивно.

**Синдром дисплазии дентина со склерозом костей.** Аутосомно-доминантное заболевание, сочетающее в себе признаки дисплазии дентина и склероз кортикального слоя трубчатых костей.

**Гипофосфатазия детская.** Аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией алкалин-фосфатазного гена (ALPL). Тяжелое наследственное поражение с признаками укорочения конечностей. Голубые склеры, дисплазия дентина и полностью несформированные зубы, обширные скелетные аномалии, нефрокальциноз, краниосиноз, эпилепсии, гипотония. Изменения лабораторных показателей: гиперкальциемия, гиперкацинурия, фосфоэтанолламинурия. Как правило, летальная форма заболевания.

**Несовершенный остеогенез, тип III.** Заболевание обусловлено мутацией гена коллагена 1 или 2 (COL1A1; COL1A2), локализованного в 17q21, 31-q22, 7q22.1. Генетически гетерогенное заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типу. Характеризуется резким снижением длины тела (взрослые 92–108 см) и множественными скелетными аномалиями: микрогнатия, голубые склеры, несовершенный дентиногез.

**Несовершенный остеогенез, тип IV.** Еще одна генетическая форма несовершенного остеогенеза, вызванная мутацией в тех же генах, что и предыдущее заболевание. Локализовано в области 17q21.31-q22. В настоящее время клинически выделяют несколько форм несовершенного остеогенеза:

- тип I — с голубыми склерами;
- тип II — с внутриутробной летальностью или так называемый врожденный несовершенный остеогенез;
- тип III — прогрессирующая деформирующая форма с нормальными склерами;
- тип IV — с нормальными склерами.

Предполагается существование подтипов А и В в зависимости от наличия или отсутствия признаков несовершенного дентиногеза.

Несовершенный остеогенез, тип IV — аутосомно-доминантное заболевание. Отмечается некоторое уменьшение длины тела (в среднем на 5% от нормы). Нормально окрашенные склеры, несовершенный дентиногенез, небольшие скелетные деформации, кифосколиоз, снижение слуха, отосклероз.



Рис. 1.18. Несовершенный остеогенез



Рис. 1.19 а, б. Спондилоэпифизарная дисплазия

**Спондило-метафизарная дисплазия с несовершенным дентиногезом, синдром Голдблатта.** Данная клиническая форма спондило-эпифизарной дисплазии наследуется по аутосомно-доминантному типу, сопровождается снижением роста, гипермобильностью суставов, остеопорозом, сколиозом, деформацией коленных суставов, укорочением конечностей. Постоянным признаком заболевания является несовершенный дентиногенез. При лабораторном исследовании отмечается аномальная электрофоретическая подвижность фракции коллагена II типа.

**Дисплазия дентина тип II.** Аутосомно-доминантное заболевание. Множественные поражения зубов с *изменением цвета (янтарный цвет зубов)*. Облитерация пульповых камер молочных зубов и постоянных зубов, нормальная форма корней молочных и постоянных зубов. Заболевание вызвано мутацией в DSPP-гене. Признаки *несовершенного амелогенеза*.

Практически постоянным фенотипическим признаком несовершенного дентино- и амелогенеза является *изменение цвета зубов*. Наряду с наследственными факторами причиной аномалий цвета зубов могут являться различные неблагоприятные факторы внешней и внутренней среды.

### **Наследственные болезни и синдромы, сопровождающиеся нарушением формирования эмали**

Эмаль — наиболее твердая ткань тела человека (твердость эмали 7 по таблице Моосса). Гипоплазия эмали оценивается как порок ее развития, наступающий в результате нарушения метаболических процессов в развивающихся зубах и проявляющийся в качественном и количественном аномальном нарушении эмали зубов. Некоторые исследователи считают, что при гипоплазии нарушается формирование зубных тканей за счет изменения в образующих эмаль клетках-энамелобластах. Другие авторы рассматривают гипоплазию эмали как дефект ее минерализации при нормальном формировании зубных тканей. Считается, что практически невозможно разделение этих двух взаимосвязанных процессов. Полагают, что гипоплазия твердых тканей зубов возникает в результате нарушения как формирования эмали энамелобластами, так и ослабления процесса минерализации эмалевых призм. При гипоплазии нарушены не только процессы минерализации, но в первую очередь построение белковой матрицы эмали зуба в результате недостаточной или замедленной

функции энамелобластов. Системная гипоплазия тканей зуба характеризуется нарушением строения эмали всех или только той группы зубов, которая формируется в один и тот же промежуток времени. Эта форма встречается у 2–14% детей. Причины такого патологического состояния чрезвычайно многообразны. Это и внешнесредовые воздействия (болезни матери во время беременности, плохое питание, прием некоторых лекарственных препаратов во время беременности или препараты, вводимые в организм ребенка, например тетрациклины). Иногда в качестве причины патологии рассматривают недоношенность, гемолитическую желтуху, аллергические состояния и др.

На постоянных зубах гипоплазия эмали развивается под влиянием различных заболеваний, возникших у детей в период формирования и минерализации зубов. Признаки гипоплазии обнаруживают у детей, перенесших рахит, острые инфекционные заболевания, болезни желудочно-кишечного тракта, токсическую диспепсию, алиментарную дистрофию. Системная гипоплазия постоянных зубов встречается также у детей с заболеваниями эндокринной системы, врожденным сифилисом, мозговыми нарушениями. 60% гипопластических дефектов постоянных зубов развивается в первые 9 мес жизни. Элементы гипоплазий чаще определяют в области режущего края резцов, режущего бугра.

Наследственные дефекты эмали, не связанные с общими нарушениями, считаются разновидностями несовершенного амелогенеза. В целом среди населения несовершенный амелогенез всех типов встречается с частотой 1:14 000. Это генетически гетерогенное заболевание.

## **5.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ АНОМАЛИЙ ФОРМИРОВАНИЯ ЭМАЛИ И КЛАССИФИКАЦИЯ**

Этиология несовершенного амелогенеза связана с двумя генами, участвующими в патогенезе. Первая генетическая ассоциация определяется открытием амелогенинового гена, локализованного в регионе р21.1-22.3 на хромосоме X. Второй ген, участвующий в формировании картины заболевания, — эмалиновый ген на хромосоме 1 (4q21). В настоящее время нет единой классификации несовершенного амелогенеза. Существующие классификации основаны на клинических данных или на данных, сочетающих в себе информацию о клинических проявлениях заболевания и генетической этиологии.

Наиболее распространенный тип несовершенного амелогенеза — аутомно-доминантно наследуемая гипокальцификация эмали, которая встречается с частотой около 1:20 000. На основе клинической классификации выделяют 4 типа несовершенного амелогенеза:

- 1) гипопластический;
- 2) гипоматурационный;
- 3) гипокальцификационный;
- 4) гипоматурационный-гипопластический.

Эта классификация соответствует нарушениям, которые могут происходить в разные стадии формирования эмали (секреция органического матрикса, минерализация матрикса, матурация, или созревание эмали). В зависимости от фенотипических вариантов патологии и данных о характере наследования этого признака классификация, основанная на клинико-генетическом принципе, предполагает выделение 15 типов несовершенного амелогенеза (табл. 1.11).

Некоторые мутации, вызывающие изменение структуры или химического состава эмали, проявляются либо как изолированные признаки, либо являются составной частью разнообразных наследственных заболеваний и синдромов, при этом нередко поражаются как временные, так и постоянные зубы, отмечается задержка прорезывания зубов, аномалии прикуса и цвета зубов.

Как следствие мутаций могут наблюдаться: недостаточное образование эмали (гипоплазия), недостаточность обызвествления органической матрицы (гипокальцификация), дефекты образования кристаллов апатита в различных компонентах эмалевых призм (гипосозревание), отложение экзогенного материала, приводящее к аномалиям пигментации, а также комбинация этих нарушений.

При ямочной гипопластической форме амелогенеза эмаль как временных, так и постоянных зубов обычно имеет нормальную толщину, но на ее поверхности беспорядочно расположены ямки небольших размеров. Эмаль прорезавшихся зубов — твердая, желто-белого цвета. Ямки захватывают губные поверхности в большей степени, чем язычные. Отмечается тенденция к расположению ямок вертикальными столбиками. Ямочный гипопластический неполноценный амелогенез чаще наследуется как аутомно-доминантный признак.

Дефекты зубной эмали выявляются более чем при 140 наследственных заболеваниях и синдромах, соответствующих менделевскому характеру наследования. Некоторые из этих заболеваний приведены в табл. 1.12.

Таблица 1.11. Клинико-генетическая классификация несовершенного амелогенеза

| Триа | Вариант несовершенного амелогенеза | Специфические признаки поражения эмали | Тип наследования | Генетический дефект |
|------|------------------------------------|--|------------------|---------------------|
| IA   | Гипопластический                   | Генерализованный ямчатый дефект        | AD               | Не известен         |
| IB   | Гипопластический                   | Локализованный ямчатый дефект          | AD (104500)      | Анемелин (ENAM)     |
| IC   | Гипопластический                   | Локализованный ямчатый дефект          | AR (204650)      | Не известен         |
| ID   | Гипопластический                   | Гладкая эмаль                          | AD (104500)      | Анемелин (ENAM)     |
| IE   | Гипопластический                   | Гладкая эмаль                          | X-ссл            | Не известен         |
| IF   | Гипопластический                   | Грубая, шероховатая эмаль              | AD               | Не известен         |
| IG   | Гипопластический                   | Агенезия эмали                         | AR               | Не известен         |
| IIA  | Гипоматурационный                  | Диффузная пигментация                  | AR (204700)      | Амелогенин (AMELX)  |
| IIB  | Гипоматурационный                  | Диффузное поражение                    | X-ссл R          | Не известен         |
| IIC  | Гипоматурационный                  | «Снежный» налет                        | X-ссл            | Не известен         |
| IID  | Гипоматурационный                  | «Снежный» налет                        | AD               | Не известен         |
| IIIA | Гипокальцификационный              | Диффузное поражение                    | AD               | Не известен         |
| IIIB | Гипокальцификационный              | Диффузное поражение                    | AR               | Не известен         |
| IVA  | Гипоматурационный-гипопластический | Тауродонтизм                           | AD (104510)      | Не известен         |
| IVB  | Гипопластический-гипоматурационный | Тауродонтизм                           | AD               | Не известен         |



Рис 1.20. Несовершенный амелогенез гипопластический

### 5.3. АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ С НАРУШЕНИЕМ ФОРМИРОВАНИЯ ЭМАЛИ

**Наследственная остеодистрофия Альбрехта.** Это гетерогенное по своим проявлениям наследственное аутосомно-доминантное заболевание характеризуется низким ростом, ожирением, катарактой, брахидактилией, умственной отсталостью. Отмечаются гипофосфатемия, гипокальцемия, различные эндокринные аномалии. К стоматологическим признакам относятся: врожденная гипоплазия эмали, задержка прорезывания зубов, ано-/олигодентия. Ген заболевания локализован в районе 20q13.2.

**Амело-онихо-гипогидротический синдром.** Редкое аутосомно-доминантное заболевание. Описано впервые в 1975 г. как сочетанное поражение, включающее в себя гипокальцифицирующую/гипопластичную эмаль зубов, изменение цвета зубов, онихолизис, гиперкератоз и гипогидроз. Характерными признаками также являются желто-коричневая окраска зубов, задержка прорезывания постоянных зубов. Себорейный дерматит кожи головы, гипогидроз, ксероз, онихолизис. Волосы нормальные.

Таблица 1.12. Наследственные заболевания и синдромы с признаками аномального развития эмали

| Синдром   | Тип наследования | № ОМИМ | Локус   |
|---|------------------|--------|---------|
| Акрореиальный дефект, эктодермальная дисплазия, липоатрофический диабет                                     | АР               | 207780 |         |
| Аланинурия с микроцефалией, карликовость, гипоплазия эмали, сахарный диабет                                 | АР               | 202900 |         |
| Фронтоназальная дисплазия с расщелиной крыльев носа   | АР               | 203000 |         |
| Наследственная остеодистрофия Альбрехта; псевдопаратиреоидизм тип IA  | АД               | 103580 | 20q13.2 |
| Алопеция, контрактуры, карликовость, умственная отсталость  | АР               | 203550 |         |
| Эмалевое окисно-гипогидротический синдром   | АД               | 104570 |         |
| Эмалегенез несовершенный и нефрокальциноз   | АР               | 204690 |         |
| Аутоиммунная полиэндокринопатия, тип I  | АР               | 240300 | 21q22.3 |
| Дистрофия колбочек-палочек и несовершенный эмалегенез   | АР               | 217080 |         |
| Краниоэктодермальная дисплазия  | АР               | 218330 |         |
| Центросенсорная тугоухость, гипоплазия эмали, дефекты ногтей  | АР               | 234580 |         |
| Несовершенный остеогенез с опалесцирующими зубами, голубыми склерами и ворчливыми костями, но без переломов | АД               | 166230 |         |
| Артрогрипоз и эктодермальная дисплазия  | АР               | 601701 |         |
| Буллезный эндермолиз с умственной отсталостью   |                  | 226140 |         |
| Эпителиния и желтые зубы  | АР               | 226750 |         |
| Таксидомия, аурикуло-денто-дигитальный синдром  | АД               | 149730 |         |

Продолжение табл. 1-12

|  |       |        |                           |
|--|-------|--------|---------------------------|
| Ленца–Маджевски гиперстатическая карликовость  | АД    | 151050 |                           |
| Микроцефалия первичная, карликовость, тип Торриелло  | АР    | 251190 |                           |
| Мукополисахаридоз тип IVA  | АР    | 253000 | <u>16q24.3</u><br>16q24.3 |
| Мукополисахаридоз тип IVB  |       | 253010 |                           |
| Окулоцеребеллярный синдром LOWE (OCRL)   | Х-сц  | 309000 | Xq26.1                    |
| Окулодентодигитальная дисплазия (ODDD)   | АД    | 164200 | 6q21-<br>q23.2            |
| SCARF-синдром (скелетные аномалии, CUTIS LAXA, краниостеноз, аномалии наружных половых органов и лицевые аномалии) | Х-сц. | 312830 |                           |
| Секкеля синдром I  | АР    | 210600 | 3q22-q24                  |
| Трихо-адонто-ониhiальная дисплазия   | АР    | 275450 |                           |
| Амелогенез несовершенный 2, гипопластический локальный, ауто-сомно-доминантный (A1H2)                              | АД    | 104500 | 4q21,<br>4q11-q21         |
| Амелогенез несовершенный 1, гипопластический тип   | Х-сц. | 301200 | Xp22.3-<br>p22.1          |
| Амелогенез несовершенный, гипопластический, с открытым прикусом, аутосомно-рецессивный                             | АР    | 600653 | 4q21                      |
| Дистрофия колбочек и палочек, несовершенный остеогенез   | АР    | 217080 |                           |
| Амелогенез несовершенный с тауродонтизмом  | АД    | 104510 | 17q21.3-<br>q22           |
| Амелогенез несовершенный 3, гипопластический тип (A1H3)  | Х-сц. | 301201 | Xq22-<br>q28              |

Продолжение табл. 1-12

|  |       |        |                         |
|--|-------|--------|-------------------------|
| Амелогенез несовершенный, гипопластический тип, микроденция                              | АД    | 104530 |                         |
| Амелогенез несовершенный, локальный гипопластический тип, рецессивный                    | АР    | 204650 |                         |
| Амелогенез несовершенный, неразвитая пигментация   | АР    | 204700 |                         |
| Амелогенез несовершенный, неразвитый тип   | X-сц. | 301100 |                         |
| Амелогенез несовершенный, гипопластический, гиноматурационный (незрелый), X-сцепленный 2 | X-сц. | 301201 | Xq22-q28                |
| Гипоплазия эмали, наследственная   | АД    | 130900 |                         |
| Ихтиоз-склерозирующий холангит, синдром  | АР    | 607626 | 3q28-q29,<br>3q27-q28   |
| Скрученные волосы (PILI TORTI)   | АР    | 261900 |                         |
| Рахит D-резистентный, тип II   | АР    | 277000 | 12q14,<br>12q13.1-q13.3 |
| Рахит D-резистентный, тип II   | АР    | 277440 | 12q12-q14               |
| Холла-Рингса умственная отсталость, синдром  | АР    | 234259 |                         |
| Буллезный эпидермолиз и поясно-конечностная мышечная дистрофия                           | АР    | 226670 |                         |

Окончание табл. 1-12

|  |  |    |        |  |
|--|--|----|--------|--|
| Бузгунский энцефалит из генерализованный, атрофический, добро- |  |    |        | 16q11.2,<br>1q32,<br>17q11-<br>qter,<br>1q25-<br>q31,<br>10q24.3 |
| вредственный   |  | AP | 226650 |  |

**Амелогенез несовершенный, гипопластический тип (микродентия генерализованная).** Несовершенный амелогенез клинически и генетически гетерогенное состояние и может проявляться в виде различных клинических вариантов даже в пределах аутосомно-доминантно наследующихся форм. Поводом выделения в самостоятельную нозологическую единицу является стойкое сочетание признаков несовершенного гипопластического амелогенеза с генерализованной микродентией.

**Амелогенез несовершенный 2, гипопластический, локальный, аутосомно-доминантный.** Данное заболевание представляет собой еще один генетический вариант несовершенного амелогенеза. Заболевание вызвано мутацией в эмалиновом гене (ENAM), локализованном в длинном плече хромосомы 4 (4q21). Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Описаны различные клинические варианты аутосомно-доминантного несовершенного амелогенеза.

1. Твердая эмаль, но ее количество значительно уменьшено по сравнению с нормой.

2. Гипокальцифицированная форма, при которой зубная эмаль мягкая; при гистологическом исследовании выявляется нормальное ее количество.

Гипокальцифицированный тип амелогенеза встречается в популяции с частотой примерно 1 на 20 000. Полагают, что клинические, радиографические, гистологические признаки заболевания более ярко выражены при рецессивных формах, чем при доминантных состояниях. Дефект может проявляться как на временных, так и на постоянных зубах. Могут быть поражены все зубы, но в пределах одной семьи обычно доминируют вариации в количестве пораженных зубов и степени поражения ткани. Образование дефекта не соответствует какому-либо специфическому периоду в развитии зубов.

Зубы имеют гладкую блестящую поверхность. Цвет прорезавшихся зубов может варьировать от матово-белого до полупрозрачного коричневого. Толщина эмали составляет приблизительно  $\frac{1}{4}$  от нормальной. Боковые контакты зубов отсутствуют. Некоторые участки эмали могут отсутствовать, особенно по режущему краю и на жевательных поверхностях. Иногда эмаль с грубой, гранулообразной поверхностью.

**Гиперостатическая карликовость Ленца-Маджевски.** В разные годы (1969, 1974, 1977) в специальной литературе были даны описания сходных по клинической картине пациентов. Характерны

множественные пороки развития, затрагивающие черепно-лицевую область, скелет, кожу, нервную систему и др. Характерными признаками являются: микрогнатия, непропорционально большая голова, гипертелоризм, атрезия и стеноз хоан и слезно-носового канала, маленький язык, контрактуры конечностей. Тонкая гиперэластичная кожа с очагами гипотрофии. Неврологические нарушения: умственная отсталость, гипотония, агенезия мозолистого тела. При исследовании зубов отмечается дисплазия эмали.

#### **Несовершенный остеогенез с опалесцирующими зубами, голубыми склерами и вормиевыми костями, но без переломов**

Заболевание известно с 1981 г., когда Beigton (1981) сообщил о 20 членах одной семьи, где по меньшей мере в трех поколениях отмечалось стойкое сочетание гипопластичная опалесцирующая эмаль, голубые склеры, вормиевые кости, у 6 членов родословной были выявлены признаки остеопороза.

#### **Лакримо-ауриколо-денто-дигитальный синдром (Леви-Холлистера)**

Холлистер в 1973 г., Леви в 1969 г. описали заболевание, впоследствии названное их именами. Характерная однотипная патология была описана у 5 детей (4 девочки и 1 мальчик). У этих пациентов отмечались гипоплазия/аплазия слезной точки, заращение слезно-носового канала, аномалии ушей и снижение слуха, гипертелоризм, телекант, склонность к дакриоциститам. Наряду с этим отмечается отсутствие околоушных желез и слюнных протоков. Зубные аномалии: гиподентия, коническая форма коронки резцов, задержка прорезывания постоянных зубов, гипоплазия эмали и склонность к кариесу.

#### **Окуло-денто-дигитальная дисплазия, окуло-денто-оссеозная дисплазия, ODDD-синдром.**

Генетически гетерогенное заболевание. Описано Gillespie (1964) как наличие специфических аномалий у брата и сестры в виде двусторонней микрофтальмии, маленького носа, гипотрихоза, зубных аномалий, камптодактилии V пальца, синдактилии IV и V пальцев (III тип синдактилии). Известен также аутосомно-рецессивный вариант патологии. Ген локализован в районе 6q21-q23.2. Заболевание обусловлено мутацией в гене коннексина-43 (GJA1). Характерными признаками являются: микроцефалия, поражение глаз (микрокорнея, глаукома, катаракта, аномалии радужки), различные скелетные

аномалии и аномалии рук (синдактилия IV и V пальцев, укорочение средней фаланги V пальца, камптодактилия V пальца, межфалангеальная гипоплазия. На стопах синдактилия 3–4). Умственная отсталость, дизартрия. Аномалии зубов в виде гипоплазии эмали, частичной анодентии, микродентии, преждевременной потери зубов, кариеса.

**Гипоплазия эмали наследственная.** Гипоплазия эмали наследственная описана как изолированный признак, наследующийся по аутосомно-доминантному типу с варьирующей экспрессивностью и неполной пенетрантностью. Не исключено, что этот признак можно рассматривать как локальную форму несовершенного амелогенеза.

#### **5.4. АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЕ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ С НАРУШЕНИЕМ ФОРМИРОВАНИЯ ЭМАЛИ**

**Акроренальный дефект, эктодермальная дисплазия, липоатрофический диабет, синдром.** Аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся сочетанием патологических симптомов: липоатрофический диабет, редкие волосы, дистрофия эмали, недостаточное количество молочных зубов, короткая длина тела, сколиоз, аномалия почек, необычное лицо с прогнатией. Множественные аномалии зубов и их сочетание: *изменение* цвета, олигодентия, аномальное расположение зубов. Встречаются больные с натальными, неонатальными зубами.

**Аланинурия с микроцефалией.** Характерными признаками являются умственная и физическая отсталость, микроцефалия, микродентия, сахарный диабет и аланинурия с лактозным ацидозом. Кроме того, отмечается врожденный дефект формирования эмали, изменение цвета зубов, аномальное их расположение, малоплюзия.

**Фронтоназальная дисплазия с расщелиной крыльев носа.** Аутосомно-рецессивное заболевание. Порок развития лицевой области. Гипертелоризм. Телекант, широкая спинка носа, с колобомами крыльев носа. Встречаются пациенты с расщелиной твердого нёба, врожденный дефект эмали, изменение цвета зубов.

**Амелогенез несовершенный и нефрокальциоз.** Заболевание известно с 1972 г., когда у родных брата и сестры была обнаружена сходная картина заболевания в виде гипопластического амелогенеза,

патологического разрастания слизистой десен, отмечались явления поражения почек (нефрокальциноз), полиурия. В моче определялся сниженный уровень экскреции кальция и фосфатов.

**Дистрофия колбочек-палочек с несовершенным амелогенезом.** Ген не идентифицирован, предположительная локализация 2q11. Основными признаками заболевания являются: фотофобия, нистагм, бледные диски зрительных нервов, полная ахроматопсия, прогрессирующее снижение центрального зрения. Зубы: признаки несовершенного амелогенеза, темно-коричневый цвет зубов, распространенный кариес.

**Эпилепсия и желтые зубы.** Редкое наследственное заболевание. Локализация гена неизвестна. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Отличается внутри, и межсемейным клиническим полиморфизмом. Основными проявлениями являются симптомы поражения центральной нервной системы (эпилепсия, деменция, умственная отсталость и др.), аномалии зубов: признаки несовершенного амелогенеза временных и постоянных зубов (гипопластический тип), желтый цвет зубов.

**Алопеции, контрактур, карликовости и умственной отсталости синдром.** Аутосомно-рецессивное заболевание. Характеризуется множественными аномалиями развития скелета (сколиоз, контрактуры, брахидактилия, синдактилии, каптодактилия), аномальной дерматоглификой, алопецией. К зубным аномалиям относят изменение цвета зубов и гипоплазию эмали.

**Амелогенез несовершенный, пигментированный гипоматурационный тип.** Локализация гена металлопротеиназа-20 (ММР20), вызывающего данную форму несовершенного амелогенеза — 19q13.3-q13.4, 11q22.3-q23. Аутосомно-рецессивное заболевание, известное с 1965 г. Ген локализован в 2005 г. Характерно аутосомно-рецессивное наследование, мягкая (рыхлая) эмаль молочных и постоянных зубов. Изменение цвета эмали в виде желто-агарового блестящего оттенка и коричневые пластинчатые включения в эмали. При рентгенографическом исследовании отсутствует рентгеноконтрастная картина между эмалью и дентином. При неполном развитии эмали прорезавшиеся зубы имеют желтый цвет. Поверхность их грубая, гранулообразная. Эмаль почти полностью отсутствует. Зубы расположены редко, прикус открытый. Среди прорезавшихся зубов многие отсутствуют. Поражаются как временные, так и постоянные зубы. Эта форма несовершенного амелогенеза встречается редко.

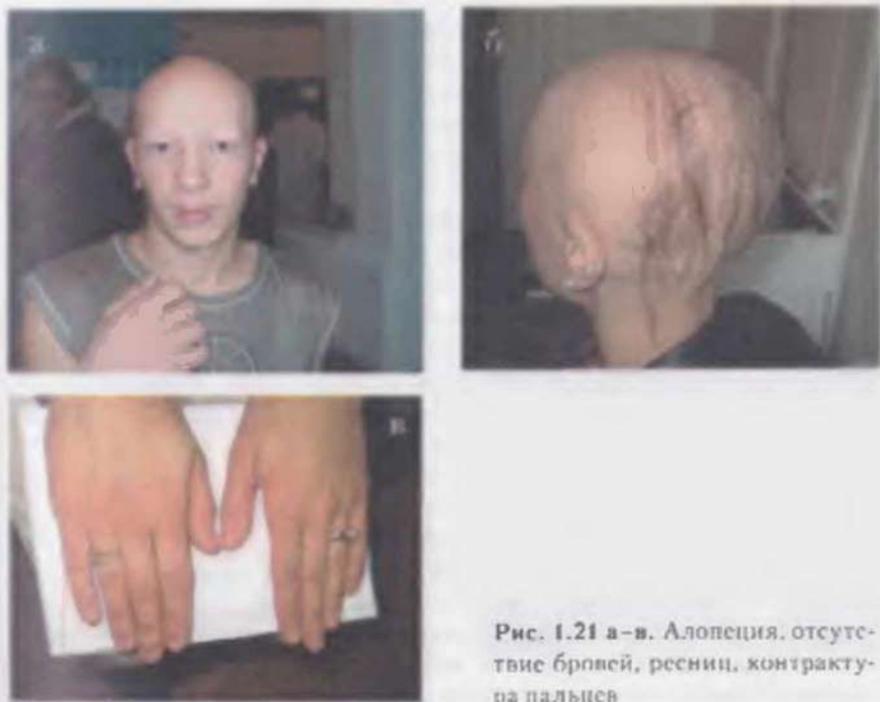


Рис. 1.21 а-в. Алопеция, отсутствие бровей, ресниц, контрактура пальцев

**Нейросенсорная тугоухость с гипоплазией эмали и дефектами ногтей.** Заболевание впервые описано в 1991 г. У 11-летнего брата и 9-летней сестры было отмечено двустороннее снижение слуха, развившееся на первом или втором году жизни. У обоих были нормальные молочные зубы, однако постоянные зубы имели *генерализованную форму гипоплазии эмали*. Этому заболеванию сопутствует гипоплазия ногтей. В последующие годы аналогичное состояние неоднократно описывалось различными авторами, что позволило выделить его в самостоятельную нозологическую форму — синдром Хеймлера с аутосомно-рецессивным типом наследования.

**Артрогриппоз и эктодермальная дисплазия.** Наследуется аутосомно-рецессивно. Впервые заболевание описано в 1981 г. у 20-летней женщины как необычная форма эктодермальной дисплазии в сочетании с различными пороками развития. Кожные проявления

синдрома: сухая кожа, гиперкератоз, аномальная дерматоглифика, гипогидроз. Дистрофия волос, ногтей, отставание в росте, лицевая дизморфия. Поражения глаз: двусторонняя ядерная катаракта, эктропион, трихиаз. Аномалии конечностей, сколиоз. Расщелина губы/неба, сахарный диабет. Зубы: олигодентия и аномалии строения эмали.

**Ихтиоз-склерозирующий холангит синдром.** Аутомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией в гене *CLDN1*. Ген локализован в области 3q28-q29, 3q27-q28. Заболевание впервые описано в 2002 г. Включает в себя следующие основные признаки: ихтиоз, гипотрихоз, признаки алопеции, склерозирование желчных протоков и вакуолизацию лейкоцитов. Клинически обширные кожные поражения: распространенный диффузный ихтиоз средней степени выраженности, ксероз, окантоз, папилломатоз и др., поражение печени (гепатомегалия, холестаз). К зубным аномалиям относятся: гиподентия, олигодентия, гипоплазия эмали.

**Скелетных аномалий, эластичной кожи (CUTIS LAXA), краниоосиностоза, аномального строения гениталий и лицевых аномалий синдром.** Синдром описан в 1983 г. у четырех сестер одной семьи. Наследование аутомно-рецессивное. Для заболевания характерно наличие признаков эктодермальной дисплазии, пигментные невусы, дополнительные соски молочных желез, гипотрихоз, гипоплазия эмали зубов, вторичная анодентия, дистрофия ногтей.

**Скрученные волосы (PILI TORTI).** Этот наследственный синдром был описан Ronchese в 1932 г. Наследуется аутомно-рецессивно. Данный признак встречается в составе синдрома Менкеса (ОМИМ 309400), наследующегося как X-сцепленное рецессивное заболевание. Характерное необычное строение волос (сильно скрученные, жесткие, ломкие) и гипоплазия зубной эмали.

**Мукополисахаридоз, тип IVA.** Наследственное системное заболевание с аутомно-рецессивным типом наследования. Характеризуется специфическим фенотипом (низкий рост, лицевые аномалии, редкие волосы, широкий рот). Патология зубов: широко расставленные, серый оттенок цвета эмали, обширный кариес.

**Мукополисахаридоз, тип IVB.** Заболевание связано с дефицитом фермента  $\beta$ -галактозидазы. По клиническим проявлениям и аномалиям зубов сходно с мукополисахаридозом типа IVA.

**Микроцефалия, внутриутробное отставание в росте. Тип Торриелло.** Заболевание известно с 1983 г. Наследуется аутомно-



Рис. 1.22 а-в. Мукополисахаридоз

рецессивно. Характерными признаками являются: пропорциональная карликовость, внутриутробная задержка роста, микроцефалия, катаракта, поражение кистей и стоп (короткие кисти и стопы, отставание костного возраста, клинодактилия, укорочение срединных и проксимальных фаланг). Умственная отсталость. Гипоплазия эмали.

**Стейва–Видеманна синдром (STUVE–WIEDEMANN).** Локализация гена *LIFR*, в области 5p13.1. Аутосомно-рецессивное заболевание, клиническими признаками которого являются: отставание в росте, гипоплазия срединной области лица, микрогнатия, низко посаженные уши, отсутствие корнеальных рефлексов, частые респираторные заболевания, гипертензия легочной артерии. Диагностическими признаками являются различные скелетные нарушения в виде остеопороза, частых переломов, прогрессирующий сколиоз, камптомигия, флексорная контрактура пальцев рук, мышечная гипотония

и др. Стоматологические признаки синдрома: нарушения зубного ряда, испещренная эмаль, хронические абсцессы зубов.

**Рахит D-резистентный, тип II.** Заболевание обусловлено мутацией в гене 25-гидроксивитамин D-3-1-альфа-гидроксилазы CYP27B1. Локализован в 12q14, 12q13.1-q13.3 Сходные по клиническим проявлениям и типу наследования, генетически гетерогенные заболевания с множественными и типичными для рахита признаками. Зубные аномалии выражаются в задержке прорезывания зубов и гипоплазии эмали.

**Рахит D-резистентный, тип II.** Заболевание обусловлено мутацией в гене рецепторе D-витамина (VDR). Ген локализован в 12q12-q14.

**Холла-Риггса-умственная отсталость синдром.** Синдром впервые описан в 1975 г. у детей, рожденных в кровнородственном браке. Наследуется аутосомно-рецессивно. Для синдрома характерны: микроцефалия, умственная отсталость, гипертелоризм, эпикант, широкий, открытый рот. Скелетные аномалии в виде остеопороза, сколиоза, кифоза. Умственная отсталость, эписиндром. Мелкие молочные зубы, гипоплазия эмали.

**Буллезный эпидермолиз и поясно-конечностная мышечная дистрофия.** Ген заболевания локализован в районе 8q24. Вызвано мутацией в плектиновом гене (PLEC1). Аутосомно-рецессивный тип наследования. Низкий рост, анемия, признаки буллезного эпидермолиза и симптомы мышечной дистрофии. Гипоплазия эмали, распространенный кариес.

**Буллезный эпидермолиз генерализованный, атрофический, доброкачественный.** Заболевание может вызываться мутациями в нескольких генах: COL17A1, LAMA3, LAMB3, LAMC2. Гены локализованы в районах 18q11.2, 1q32, 17q11-qter, 1q25-q31, 10q24.3. Ведущими клиническими симптомами являются кожные поражения в виде буллезного эпидермолиза. К зубным аномалиям относятся: кариес, гиподентия, ямчатые дефекты эмали.

**Краниоэктодермальная дисплазия.** Аутосомно-рецессивное заболевание. Характерна долихоцефальная форма черепа, синостоз сагиттальных швов черепа, эпикант, гипетелоризм. Миопия, нистагм. Брахидактилия, клиндактилия, кожная синдактилия. Узкая грудная клетка, гипоплазия эмали.

**Секкеля синдром.** Клинически гетерогенное аутосомно-рецессивное заболевание. Ген локализован в области 3q22-q24. Характеризуется отставанием в росте, умственной отсталостью, микроцефалией, судоро-

рожными приступами, своеобразным строением головы и лица («птицеголовость»). Микрогнатия, низкопосаженные деформированные уши, высокое нёбо, иногда расщелина нёба. Характерны частичная анодентия, гипоплазия эмали, малокклюзия II неправильный рост зубов.



Рис. 1.23. Синдром Секкеля

**Амелогенез несовершенный, гипопластический, с открытым прикусом, аутосомно-рецессивный.** Заболевание обусловлено мутацией в эмалиновом гене (ENAM). Ген локализован в районе 4q21. Rowley et al. (1982), обследовавший 50 больных несовершенным амелогенезом, обнаружил, что одна из клинических форм данного заболевания всегда ассоциирована с нарушением прикуса, что и позволило выделить данное состояние в отдельную нозологическую единицу. Ретрогнатия верхней челюсти. Вертикальная дисгнатия, сниженная минерализация эмали, желто-коричневая окраска эмали. У гетерозигот ямчатые дефекты эмали.

**Ларинго-онихо-кутанный синдром.** Заболевание обусловлено мутацией гена LAMA3, локализованном в 18q11.2. Впервые как новый наследственный синдром описан в 1986 г. у 22 больных из 12 семей, проживавших в одной из Пакистанских провинций. Заболевание характеризуется полиморфной клинической картиной поражений кожи (гранулемы, изъязвления кожи), гранулемы голосовых связок,

необычный тембр голоса, аномалии развития ногтей. Зубы: несовершенный амелогенез.

**Буллезный эпидермолиз с поздним началом и умственной отсталостью.** Аутосомно-рецессивное заболевание. Различные формы буллезного эпидермолиза (БЭ) могут быть подразделены на три основных гистологических группы: эпидермолитический (БЭ), смешанный, дермолитический. В самостоятельную нозологическую единицу заболевание выделено в 1992 г., после того как у болгарских евреев было описано заболевание, характеризующееся проявлениями буллезного эпидермолиза, локализованного на передних поверхностях стоп, признаками дистрофии зубной эмали и ногтей и умственной отсталостью. Кроме того, при данном синдроме иногда встречается подвывих хрусталика, укороченный фильтр, прогнатизм и расщелина нёба.

**Аутоиммунной полиэндокринопатии тип 1 синдром (ОМИМ 240300).** Ген локализован в районе 21q22.3, мутация в аутоиммунном регуляторном гене (AIRE). Данный синдром характеризуется двумя или тремя основными клиническими симптомами: болезнь Аддисона и/или гипопаратирозидизм, а также кандидоз. Часто при этом заболевании присутствует симптом малабсорбции и диареи. Заболевание относится к категории «финских болезней» и встречается в Финляндии с достаточно высокой частотой. Наследуется как аутосомно-рецессивно, так и аутосомно-доминантно. Часто сопутствуют кератоконъюнктивиты, хроническая форма гепатита, гипогонадизм, хронический атрофический гастрит, сахарный диабет. На коже часто витилиго, эктодермальная дистрофия, алопеция. В качестве частого признака патологии фигурирует гипоплазия эмали.

## 5.5. СЦЕПЛЕННЫЕ С X-ХРОМОСОМОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ С НАРУШЕНИЕМ ФОРМИРОВАНИЯ ЭМАЛИ

**Амелогенез несовершенный, гипопластический/гипоматурационный (незрелый), X-сцепленный 1 (ОМИМ 301200).** Локализация гена, кодирующего амелогенин Xq22.3-p22.1. X-сцепленное доминантное заболевание. Характеризуется гипопластическим типом амелогенеза. Ген локализован в районе Xp22.3-p22.1. В 1972 г. MacGibbon (1972) сообщил о сестре и брате, у которых отсутствовала зубная эмаль и были признаки нефрокальциноза. Для данного заболева-

ния характерными признаками являются маленький размер зубов, аномальное строение зубной эмали (тонкая, твердая), с шероховатой поверхностью желто-коричневого оттенка. Отмечается иногда непрорезывание зубов и частичная резорбция альвеолярных отростков. Поражаются как временные, так и постоянные зубы. У мужчин и женщин клиническая картина различна. У мужчин постоянные зубы покрыты крапинками и имеют желто-белый цвет, но с возрастом вследствие адсорбции пятен зубы могут темнеть. По толщине эмаль приближается к нормальной. Эмаль мягкая, и кончиком зонда ее можно проткнуть. Несмотря на то что такие зубы более склонны к скалыванию и стиранию, чем здоровые, потеря эмали происходит медленно. У мужчин временные зубы внешне напоминают матовое белое стекло. Иногда отмечается легкое пожелтение временных зубов. Поверхность их относительно гладкая. У женщин как на временных, так и на постоянных зубах видны перемежающиеся вертикальные полосы матово-белой и нормальной полупрозрачной эмали. Эти полосы бывают разной ширины и хаотически распределены по коронке. Симметрия гомологичных зубов справа и слева отсутствует. Как и при других формах неполноценного амелогенеза, часто отмечается открытый прикус.

**Амелогенез несовершенный, гипопластический/гипоматурационный (незрелый), X-сцепленный 2.** Локализация гена Xq22-q28. По своим клиническим проявлениям напоминает предыдущее заболевание и характеризуется гипопластическим типом амелогенеза. Отличие заключается в районе локализации гена на X-хромосоме, вызывающего данное заболевание.

**Ихтиоз, атрихия и фотофобия.** X-сцепленное рецессивное заболевание. Ведущая клиническая симптоматика этого синдрома с аутогамно-рецессивным типом наследования отражена в самом названии. Заболевание впервые описано в 1909 г. Маклеодом; характерно наличие гипогидроза, фолликулярного ихтиоза, фотофобии. Больные, как правило, низкого роста, с признаками умственной отсталости, подвержены частым респираторным инфекциям. В качестве одного из признаков синдрома отмечается дисплазия эмали.

**SCARF-синдром.** Редкий наследственный синдром с X-сцепленным рецессивным типом наследования. К настоящему времени описаны только два пациента с данной патологией. Некоторые признаки синдрома перекрываются с фенотипом синдрома Ленца–Маджевски. К зубным аномалиям относят гипоплазию эмали зубов.



Рис. 1.24. Ихтиоз Х-сцепленный

**Окуло-церебро-ренальный, синдром Лоу.** Х-сцепленное заболевание, обусловлено мутацией в гене OCRL1. Ген локализован в области Xq26.1. Данное заболевание описано в 1958 г. Характерны аномалии глаз (врожденная катаракта, глаукома, микрофтальмия и др.), почечные аномалии, почечный ацидоз. Множественные скелетные аномалии: сколиоз, гипермобильность суставов и искривление конечностей, флексорные контрактуры пальцев, арефлексия, иногда умственная отсталость. Зубные кисты, гипопазия эмали. Таким образом, разнообразие по своим клиническим проявлениям признаки дисплазии эмали могут встречаться как изолированные формы патологии, так и входить в состав разнообразных наследственных синдромов и заболеваний. Клиническая вариабельность этих форм патологии очень широкая, и аномалии развития эмали часто сопряжены с другими аномалиями зубов. Однако отдельные наследственные заболевания могут характеризоваться специфическими особенностями поражения зубной эмали. В табл. 1.13 представлены данные о некоторых наследственных синдромах со специфическими признаками аномалий развития эмали.

Таблица 9-13. Синдромы с врожденными дисплазиями эмали

| Синдром                                 | Тип дисплазии эмали          |
|---|------------------------------|
| <b>Аутоэтно-доминантные заболевания</b> |                              |
| Амело-оливо-гипогидротический синдром   | Гипокальцификация/гипоплазия |
| Окуло-денто-оссеозная дисплазия         | Гипоплазия                   |
| Трихо-денто-оссеозный                   | Гипокальцификация/гипоплазия |
| Туберозный склероз                      | Ямчатая гипоплазия           |
| ЕЕС-синдром                             | Гипоплазия                   |
| Эктодермальная дисплазия, тип Базан     | Гипокальцификация            |
| <b>Аутоэтно-рецессивные заболевания</b> |                              |
| Синдром Моркно (MPS-IV)                 | Гипоплазия                   |
| Витамин D зависимый рахит               | Грубая шероховатая дисплазия |
| Синдром Кохлшуттера                     | Гипоплазия                   |
| Синдром МакГиббона                      | Аплазия                      |
| Буллезный эндермолиз (AR тип)           | Ямчатая гипоплазия           |
| <b>X-сцепленные заболевания</b>         |                              |
| Амело-церебро-гидротический синдром     | Гипоплазия                   |
| Псевдогипопаратирозизм                  | Ямчатая гипоплазия           |
| Фокальная дермальная гипоплазия         | Гипоплазия                   |

Клинический полиморфизм и генетическая гетерогенность данного состояния выражаются в том, что одни и те же признаки встречаются при разных заболеваниях, с разными типами наследования. Так, гипоплазия эмали обнаруживается при окулоденто-оссеозной дисплазии и ЕЕС-синдроме (аутосомно-доминантный тип наследования), при мукополисахаридозе (синдром Моркио), синдроме Кохлшуттера (аутосомно-рецессивный тип наследования), при амело-церебро-гидротическом синдроме, фокальной дермальной гипоплазии (Х-сцепленный тип наследования).

### **5.6. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ АНОМАЛИЯМИ ЦВЕТА ЗУБОВ**

Изменение цвета коронок молочных зубов (желтый, серо-желтый, темно-коричневый, желто-зеленый, коричнево-зеленый, черно-коричневый, серый, серо-синий, зеленый, голубой, лиловый, черный) наблюдается у детей при гемолитическом синдроме и гемолитических желтухах различной этиологии. Образующийся при гемолизе эритроцитов непрямой билирубин откладывается в тканях зуба и обуславливает окрашивание зубов в различные цвета, может привести к недоразвитию эмали или системной гипоплазии эмали. В отличие от системной гипоплазии, вызванной другими заболеваниями, гипоплазия после гемолитической желтухи, вызванной несовместимостью крови матери и ребенка по резус-фактору, обязательно сочетается с изменением окраски коронок молочных зубов. Изменения цвета зубов могут возникать вследствие генетически обусловленных нарушений в тканях зуба или проникновения в них красящего вещества, например при порфирии.

Наиболее обширные сведения о количестве наследственных заболеваний с изменением цвета зубов приведены в базе данных Австралийской компьютерной системы «POSSUM» и в каталоге ОМИМ. При анализе этих данных становится ясным, что количество таких состояний насчитывает несколько десятков нозологических форм. Изменение цвета зубов регистрируют при моногенных, хромосомных и мультифакториальных заболеваниях. Изменение цвета зубов отмечено при таких хромосомных нарушениях, как частичная дупликация длинного плеча хромосомы 1 и 8, интерстициальная делеция длинного плеча хромосом 2 и 4, делеция длинного плеча хромосомы 13 и др.

Практически всегда аномалии цвета зубов встречаются при моногенных заболеваниях, связанных с нарушением формирования эмали и дентина (глава «Наследственные заболевания и синдромы с нарушением формирования эмали и дентина»).

Некоторые моногенные заболевания и синдромы, сопровождающиеся изменением цвета зубов, приведены в табл. 1.14.

**Синдром Элерса–Данло, тип VII, ауtosомно-рецессивный.** В настоящее время известно о нескольких клинических и генетических вариантах индрома Элерса–Данло. Тип VII впервые был описан в 1998 г. Заболевание связано с наличием мутации в гене ADAMTS2. Ген локализован в 5q23 (хромосома 5, длинное плечо, сегмент 23). Ранее было описано 6 основных типов этого синдрома (тип I и II): классический (тип III), гипермобильный, васкулярный тип (IV), с кифосколиозом (тип VI); описаны и некоторые другие варианты этого синдрома как «неспецифические формы». Для данного варианта синдрома характерными признаками являются: микрогнатия, голубые склеры, миопия, гиперплазия слизистой десен. Зубные аномалии: гиподентия, изменение цвета зубов, аномальная морфология моляров молочных зубов, повышенная стираемость эмали молочных зубов. Аномалии скелета: остеопения, укорочение конечностей, короткие пальцы кистей и стоп.

**Амело-ониho-гипо-гидротический синдром.** Редкий наследственный синдром. Описан в 1975 и 1976 гг. Witkop et al. Для данного синдрома характерно наличие гипокальцифицированной-гипопластичной эмали, изменение цвета зубов (желто-коричневые зубы), поддержка прорезывания постоянных зубов. Поражение кожи в виде себореи, гипогидроза, ксероза. Онихолизис и нормальное состояние волос.

**Дентиногенез несовершенный, тип Шидлса III.** Ауtosомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией гена DSPP с известной локализацией (4q21.3). Основными признаками этого заболевания являются: поражение молочных и постоянных зубов. Янтарно-опицирующая окраска молочных и постоянных зубов, повышенная их стираемость, дефекты эмали, облитерация пульповых камер постоянных зубов, рентгенопрозрачная периапикальная область.

**Дентиногенез несовершенный, тип I.** Заболевание обусловлено мутацией в дентиновом сиалофосфопротеиновом гене (DSPP). По своим клиническим проявлениям заболевание сходно с другими формами несовершенного дентиногенеза. Тип I отличает его ассоциация с симптомами несовершенного остеогенеза (патологическая

Таблица 1-14. Наследственные заболевания и синдромы, сопровождающиеся аномалиями цвета зубов

| Синдром   | Тип наследования | № ОМИМ | Локус       |
|---|------------------|--------|-------------|
| Синдром Элерса-Данло, тип VII аутосомно рецессивный                   | АР               | 225410 | 5q23        |
| Синдром Негели  | АД               | 161000 | 17q11.2-q21 |
| Амело-онихо-гиногидротический синдром                                 | АД               | 104570 |             |
| Амелогенез несовершенный типа Шидлса III                              | АД               | 125500 | 4q21.3      |
| Дентиногенез несовершенный типа I                                     | АД               | 125490 |             |
| Метафизарная дисплазия с гипоплазией верхней челюсти и брахидактилией | АД               | 156510 |             |
| Эннлепсия и желтые зубы, несовершенный амелогенез                     | АР               | 226750 |             |

ломкость костей). Стоматологическими проявлениями являются: несовершенный, врожденный дентиногенез, коричневый цвет зубов (коричнево-голубой опалесцирующий оттенок), широкие, бульбообразные коронки, узкие корни зубов, корневые каналы узкие, склонные к облитерации, отсутствие пульповых камер. Повышенная стираемость зубов.

**Метафизарная дисплазия с гипоплазией верхней челюсти и брахидактилией.** Редкий аутосомно-доминантный синдром, описанный впервые в 1982 г. HALLFLet al. (1982). Характерными признаками являются скелетные аномалии (метафизарная дисплазия), низкий рост, гипоплазия верхней челюсти, короткий фильтр, тонкие губы, ранняя потеря зубов, желтый цвет эмали зубов и признаки дистрофии.

**Негели синдром (Негели–Франческетти–Ядасона синдром).** Заболевание описано впервые в 1927 г. В 1954 г. Франческетти и Ядасон установили аутосомно-доминантный характер наследования заболевания. Локализация гена известна (17q11.2-q21). Для данного синдрома характерно поражение кожи в виде гипогидроза, сглаженного дерматоглифического рисунка, гиперпигментация периоркулярная, периоральная, гиперпигментация груди, шеи, живота. При синдроме Негели патология зубов выражается в изменении их цвета (желтые зубы), сверхкомплектные зубы, аномальная форма зубных коронок, преждевременная потеря зубов, кариез.

## РАЗДЕЛ 6

### АНОМАЛИИ ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ

Прорезывание зубов у человека происходит в определенной последовательности, причем установлены средние сроки прорезывания каждого зуба с учетом их небольших естественных отклонений в ту или другую сторону. Лишь резкие отклонения от естественных сроков прорезывания зубов рассматривают как аномалию. В табл. 1.15 представлена хронология развития и сроки прорезывания временных и постоянных зубов человека.

Первыми в 6–10 мес прорезываются нижние центральные резцы, затем нижние боковые (10–16 мес). Верхние резцы появляются в 8–13 мес; первые моляры – 12–16 мес; клыки – 16–20 мес, вторые моляры – 23–30 мес.

Таблица 1-15. Временная динамика развития молочных зубов

| Зубы                     | Инициация, внутриутробное развитие (нед) | Кальцификация, внутриутробное развитие (нед) | Формирование коронки (мес) | Прорезывание (мес) | Смена (лет) |
|--------------------------|--|--|----------------------------|--------------------|-------------|
| Нижний центральный резец | 6-7                                      | 13-16  | 1-3                        | 6-10               | 5-6         |
| Нижний латеральный резец | 7  | 11-16  | 2-3                        | 10-16              | 6-7         |
| Верхние резцы            | 7  | 11-16  | 2-3                        | 8-13               | 6-7         |
| Клыки                    | 7,5                                      | 15-18  | 9                          | 16-20              | 9-10        |
| 1-моляры                 | 8  | 14,5-17                                      | 6                          | 12-16              | 10-11       |
| 2-моляры                 | 10                                       | 16-23  | 10-12                      | 23-30              | 12          |

Из аномалий развития наиболее часто встречается задержка прорезывания зубов, или ретенция. Помимо генетических факторов, причиной задержки прорезывания зубов могут являться различные хронические заболевания, эндокринная патология, неполноценное питание (авитаминоз) и др.

Реже встречается другая аномалия — раннее прорезывание зубов. При такой аномалии дети уже рождаются с зубами или они прорезываются вскоре после рождения. Такие зубы называются натальными или неонатальными. Натальные и неонатальные зубы затрудняют грудное вскармливание и, как правило, подлежат удалению.

Развитие временных и постоянных зубов протекает однотипно, но в разные возрастные периоды. В период, когда временные зубы завершают период своего развития в челюстях, уже имеются закладки постоянных зубов. В ходе прорезывания постоянных зубов происходит выпадение временных. Выпадение временных зубов обычно протекает симметрично на правой и левой сторонах каждой челюсти; у девочек этот процесс происходит раньше, чем у мальчиков. За исключением вторых моляров, зубы нижней челюсти выпадают раньше, чем соответствующие им зубы верхней челюсти.

Исследования, проведенные на монозиготных близнецах, показали, что процесс выпадения временных зубов на 80% определяется генетическими факторами.

Хронология и периоды формирования постоянных зубов представлена в табл. 1.16.

Преждевременное прорезывание зубов является достаточно частым симптомом при многих наследственных моногенных заболеваниях. В настоящее время, по данным каталога МакКюсика, это состояние встречается примерно при 70 формах патологии. Известны заболевания с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типом наследования и симптомами раннего прорезывания зубов. Поскольку этот признак не является ведущим в клинической картине многих наследственных заболеваний и не всегда учитывается при клиническом описании, можно предположить, что на самом деле количество наследственных состояний, при которых наблюдается преждевременное прорезывание зубов значительно больше. Практически всегда преждевременное прорезывание зубов сопровождается другими аномалиями зубов и пороками развития, затрагивающими многие органы и системы.

Таблица 1-16. Временная динамика развития постоянных зубов

| Зубы                   | Инициация     | Начало<br>кальцификации | Формирование<br>коронки (лет) | Прорезывание<br>(лет) |
|------------------------|---------------|-------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| <b>Нижняя челюсть</b>  |               |                         |                               |                       |
| Центральный резец      | 20–22 нед ВУ* | 3–4 мес                 | 4–5                           | 6–7                   |
| Латеральный резец      | 21–22 нед ВУ  | 3–4 мес                 | 4–5                           | 7–8                   |
| Клык                   | 20–26 нед ВУ  | 5–5 мес                 | 6–7                           | 9–11                  |
| Первый премоляр        | 38–42 нед ВУ  | 1,75–2 года             | 5–6                           | 10–12                 |
| Второй премоляр        | 7,5–8 мес     | 2,25–2,5 лет            | 6–7                           | 11–12                 |
| Первый моляр           | 15–17 нед ВУ  | с рождения              | 2,5–3                         | 6–7                   |
| Второй моляр           | 8,5–9         | 2,5–3 года              | 7–8                           | 11–13                 |
| Третий моляр           | 3,5–4 года    | 8–10 лет                | 12–16                         | 17–25                 |
| <b>Верхняя челюсть</b> |               |                         |                               |                       |
| Центральный резец      | 20–22 нед ВУ  | 3–4 мес                 | 4–5                           | 7–8                   |
| Латеральный резец      | 21–22 нед ВУ  | 3–4 мес                 | 4–5                           | 8–9                   |
| Клык                   | 21–26 нед ВУ  | 4–5 мес                 | 6–7                           | 11–12                 |
| Первый премоляр        | 38–42 нед ВУ  | 1,25–1,75 лет           | 5–6                           | 10–11                 |
| Второй премоляр        | 7,25–8 мес    | 2–2,5 лет               | 6–7                           | 10–12                 |
| Первый моляр           | 3,5–4 нед ВУ  | с рождения              | 2,5–3                         | 6–7                   |
| Второй моляр           | 8,5–9 мес     | 2,5–3 лет               | 7–8                           | 12–13                 |
| Третий моляр           | 3,5–4 лет     | 7–9 лет                 | 12–16                         | 17–25                 |

Примечание. \* ВУ – внутриутробное развитие.

К аномалиям прорезывания зубов относятся:

- натальные (прорезавшиеся к моменту рождения) зубы;
- неонатальные (у новорожденного, прорезавшиеся преждевременно);
- преждевременное прорезывание (раннее прорезывание);
- задержка (персистентная) смены (первичных) (временных) зубов;
- позднее прорезывание;
- преждевременное выпадение первичных (временных) зубов.

## 6.1. НАТАЛЬНЫЕ, НЕОНАТАЛЬНЫЕ ЗУБЫ

Впервые как доминантное состояние описано в 1893 г. (Limrick, 1893). По данным разных авторов, частота натальных/неонатальных зубов у новорожденных 1:1000–3000. По имеющимся данным, некоторые известные исторические личности рождались уже с зубами (король Франции Луи XIV, Ричард III, Ганнибал, Ришелье и др.).

### 6.1.1. Наследственные заболевания и синдромы с натальными/неонатальными зубами

В табл. 1.17 приведен список некоторых известных в настоящее время моногенных заболеваний, сопровождающихся наличием натальных/неонатальных зубов.

**Зубы, имеющиеся при рождении.** Аутосомно-доминантное состояние, когда прослеживается характерное наследование признака без дополнительных аномалий развития.

**Стеатоцитома множественная с натальными зубами.** Кинг и Ли в 1987 г. описали китайскую семью, где в 5 поколениях по меньшей мере у 21 человека отмечались множественные стеатоцитомы в сочетании с неонатальными зубами.

**Эктодермальная дисплазия с неонатальными зубами.** В 1994 г. Turnpenny et al. (1994) описали шотландскую семью с доминантно наследуемой ectoдермальной дисплазией и признаками поражения зубов в виде олигодентии, хотя некоторые пораженные имели неонатальные зубы.

**Пахионихия врожденная, тип 1.** Онихогриппоз, гиперкератоз, ороговение участков кожи, гипергидроз ладоней и подошв, стеатоцитомы. У больных отмечается умственная отсталость различной сте-

Таблица 1-17. Синдромы с натальными/неонатальными зубами

| Синдром  | Тип наследования | № ОМИМ | Локус            |
|--|------------------|--------|------------------|
| Зубы, имеющиеся с рождения                                     | АД               | 187050 |                  |
| Стеатоцитома множественная, с натальными зубами                | А,Г              | 184510 |                  |
| Пахионихия врожденная, тип 1                                   | А,Д              | 167200 | 17q12-q21, 12q13 |
| Пахионихия врожденная, тип 2                                   | А,Д              | 167210 | 17q12-q21, 12q13 |
| Эллиса-ван-Кревельда синдром                                   | АР               | 225500 | 4p16, 4p16       |
| Одонто-трихо-ногте-пальце-ладонный синдром                     | АД               | 601957 | -                |
| Гиперкератоз контрактуры синдром                               | АР               | 275210 | 1p34             |
| Синдром Паллистера-Холла                                       | А,Г              | 146510 | 7p13             |
| Врожденные контрактуры, кривошея и злокачественная гипертермия | АР               | 217150 | -                |
| Синдром Меккеля тип 1  | АР               | 249000 | 17p23            |

пени выраженности, аномалия волос в виде их истончения, алопеция и др., натальные/неонатальные зубы.

**Пахионихия врожденная, тип 2.** По своим клиническим проявлениям очень похожа на синдром врожденной пахионихии тип 1. Отличием является отсутствие очагов лейкоплакии.

**Эллиса-ван-Кревельда синдром.** Ген заболевания локализован на 4-й хромосоме в районе 4p16. Предположительно заболевание связано с мутацией в гене EVC. Заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Характеризуется скелетными дисплазиями, укорочением конечностей, постаксиальной полидактилией, дисплазией ногтей и зубов. Иногда (60%) встречаются сердечно-сосудистые аномалии. Из неврологических проявлений отмечается умственная отсталость и аномалия Денди-Уокера. Среди стоматологических аномалий: неонатальные зубы, задержка прорезывания зубов, частичная олигодентия.

**Одонто-трихо-ногте-дигитально-ладонный синдром.** Mendoza and Valiente (1997) описали предположительно «новый» доминантный синдром эктодермальной дисплазии у двух братьев и их матери. Авторы наблюдали у этих больных натальные зубы, дистрофию волос, патологию пальцев и ладоней, отметили в фенотипе толстые губы, неонатальные зубы, маллокклюзию зубов, аномалии развития кистей и стоп (метакарпальная дисплазия, брахидактилия и др.), дистрофические изменения ногтей и волос.

**Гиперкератоз контрактуры синдром.** Аутосомно-рецессивное заболевание. Локализация гена известна (1p34). Полагают, что заболевание обусловлено мутацией в генах LMNA или ZMPSTE24. Для данного заболевания характерно наличие *неонатальных зубов*, внутриутробное отставание массы тела, микрогнатия, расщелина губы/неба, низко посаженные уши, гипертелоризм, эктропион, атрезия хоан, пороки развития сердечно-сосудистой и мочеполовой системы, скелета, гипоплазия легких, поражение кожи в виде утолщения, гиперкератоза и др.

**Паллистера-Холла синдром.** Аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией гена GLI3. Ген расположен в 7p13. Большинство случаев спорадические. Для данного наследственного заболевания характерно наличие неонатальных зубов. Множественные аномалии развития с поражением ушей (микротия, отсутствие наружного слухового прохода и др.), глаз (микрофтальмия). В ротовой полости отмечаются уздечки слизистой щек, мик-

рогlossия, расщелина губы/нёба. Пороки сердечно-сосудистой системы, скелета, желудочно-кишечного тракта (неперфорированный анус), мочевой системы (дисплазия и эктопия почек). Пороки развития кистей и стоп (полидактилия, синдактилия, олигодактилия).

**Врожденные контрактуры, кривошея и злокачественная гипертермия.** Редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Проявляется с рождения в виде артрогриппоза, расщелин нёба, наличия зубов при рождении. Для данного заболевания характерным является злокачественная гипертермия в ответ на анестезию. Этот признак имеет большое значение в клинической практике. При использовании анестетиков во время стоматологического лечения не исключены осложнения с тяжелыми последствиями.

**Мекеля синдром, тип 1.** Данный наследственный синдром (синоним синдром Грубера, Мекеля–Грубера) – аутосомно-рецессивное заболевание. Локализация гена *MKS1* в районе 17q23. Это широко варьирующее по клиническим проявлениям заболевание включает в себя почечную патологию с пороками развития центральной нервной системы (энцефалоцеле), патологию печени и полидактилию. Характерны микроцефалия, микрогнатия, микрофтальмия, гипо- и гипертелоризм. К стоматологическим признакам относятся: макростомия, расщелина губы/нёба, натальные зубы. Пороки развития внутренних органов (сердца, печени, селезенки). Пороки развития скелета, половых органов и нервной системы (Арнольда–Киари аномалия, Денди–Уокера аномалия, аплазия мозжечка и др.).

## РАЗДЕЛ 7

### ЗАДЕРЖКА ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ

Эта аномалия наблюдается в отношении как временных, так и постоянных зубов и встречается в популяции с частотой (1,5%). В большинстве случаев задержка прорезывания связана с неправильным положением зачатков зубов (ретенция). Чаще всего наблюдается в отношении нижних третьих моляров и верхних клыков. Наряду с генетическими факторами причинами ретенции могут являться разнообразными заболеваниями (рахит, туберкулез, болезни эндокринной системы, аномалии расположения зачатков зубов, аномалии развития челюстей и др.). Эта аномалия является характерной для многих наследственных заболеваний хромосомной и моногенной этиологии.

В табл. 1.18 представлены данные о некоторых моногенных заболеваниях и синдромах с задержкой прорезывания зубов.

**Зубы непрорезавшиеся, с гипоплазией верхней челюсти и вальгусной деформацией коленей.** Аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся аномалиями развития черепа (гипоплазия верхней челюсти и недоразвитие синусов верхней челюсти), деформация коленных суставов, ушных раковин. Зубы: задержка прорезывания временных и постоянных зубов, гипоплазия альвеолярной области.

**Клейдокраниальная дисплазия.** Это заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и с множественными аномалиями скелета, уже рассматривалось ранее в разделе, посвященном наличию сверхкомплектных зубов. Наряду со сверхкомплектными зубами это заболевание характеризуется также задержкой прорезывания временных и постоянных зубов и признаками гипоплазии эмали.

**Пикнодисостоз.** Аутосомно-рецессивное заболевание. Характеризуется низким ростом (взрослые меньше 150 см). Отмечаются микрогнатия, узкое небо, задержка прорезывания постоянных и молочных зубов, гиподентия, кариес, скелетные аномалии (аплазия, гипоплазия ключиц, остеосклероз, сколиоз, спондилолистез, брахидактилия, акроостеолиз), дистрофия ногтей (ногти плоские, бороздчатые).

**Мелника–Нидлса синдром (Мелника–Нидлса остеодисплазия).** X-сцепленное доминантное заболевание, вызвано мутацией гена, кодирующего филамин А (FLNA). Локализация гена Xq28. Заболевание характеризуется задержкой моторного развития, аномалиями лицевой области, микрогнатией, выступающим лбом с низким ростом волос, большими ушами. Часто повторные отиты среднего уха, экзофтальм, гипертелоризм, страбизм. Характерны задержка прорезывания зубов, смещенные зубы. Пороки развития сердечно-сосудистой системы: легочная гипертензия, деформация грудной клетки, укорочение ключиц и лопаток. Скелетные аномалии, аномалии кистей и стоп. Явления акроостеолиза. Патология мочевой системы (гидронефроз, стеноз мочеточников). Нарушение походки.

**Рутхерфурда синдром.** Аутосомно-доминантное заболевание, сопровождающееся патологией глаз (дистрофия радужки) и признаками задержки прорезывания временных и постоянных зубов.

**Псевдопапилледема, глазной гипотелоризм, блефарофимоз и аномалии кистей.** Аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся множественными аномалиями развития (низкий рост,

Таблица 1-18. Наследственные заболевания и синдромы с задержкой прорезывания зубов

| Синдром  | Тип наследования | № ОМИМ  | Локус           |
|--|------------------|---------|-----------------|
| Зубы непрорезавшиеся с гипоплазией верхней челюсти и валы усной деформацией колесней | АР               | 273050  |                 |
| Клейдокраниальная дисплазия  | АД               | 119600  | 6p21            |
| Пикнодизостоз  | АР               | 265800  | 1q21            |
| Синдром Мельника-Нидлса  | X-сц             | 309350  | Xq28            |
| Синдром Рутгерфурда  | АД               | 180900  |                 |
| Псевдо тапилледема, глазной гипотелоризм, блефарофимоз и аномалии кистей             | АР               | 264475  |                 |
| Фиброматоз десен с характерным лицом   | АР               | 228560  |                 |
| SHORT-синдром  | АР               | 269880  |                 |
| Эллис-ван-Кревельда синдром  | АР               | 225500  | 4p16,4p16       |
| Витамин D-зависимый рахит тип II   | АР               | 277440  | 12q12-q14       |
| Синдром Коккейна, тип А  | АР               | 2161400 | 5q12            |
| Синдром Коккейна, тип В  | АД               | 133540  | 10q11           |
| Брахидактилия, тип В1  | АД               | 113000  | 9q22            |
| Лакримоаурикулодентодигитальный синдром  | АД               | 149730  | 5p13 p12,4p16 3 |
| Синдром Дубовица   | АР               | 223370  |                 |
| Синдром Ротмунда-Томсона   | АР               | 268400  | 8q21 3          |

Окончание табл. 1-18

|  |       |        |                       |
|--|-------|--------|-----------------------|
| Витамин D-зависимый рахит тип 1                    | АР    | 264700 | 12q14, 12q13 1-q13.13 |
| Синдром ДЖАПО                                      | АР    | 230710 |                       |
| Синдром МОМО                                       | АД    | 157980 |                       |
| Синдром Винчестера                                 | АР    | 277950 | 16q13                 |
| Краниометафизарная дисплазия аутосомно рецессивная | АР    | 218400 | 6q21-q22              |
| Гемифациальная атрофия прогрессирующая             | АД    | 141300 |                       |
| Недостаточная адгезия лейкоцитов, тип I            | АД    | 116920 | 21q22 3               |
| Эктодермальная дисплазия с кистами надпочечников   | АД    | 129550 |                       |
| Фокальная дермальная гипоплазия                    | X сц. | 305600 |                       |
| Синдром камптодактилии                             | АР    | 211910 |                       |
| Наследственная остеодистрофия Альбрехта            | АД    | 103580 | 20q13.2               |
| Акродизос гоз                                      | АД    | 101800 |                       |
| Синдром Аперта                                     | АД    | 101200 | 10q26                 |
| Синдром Сотоса                                     | АД    | 117550 | 5q35                  |

микрогнатия, низкопосаженные уши, атрезия наружного слухового прохода, гипотелоризм, эпикант, псевдопапиллодема, блефарофимоз, высокое узкое нёбо, патология скелета — кифосколиоз, деформации пальцев рук и ног). Для данного заболевания также характерны множественные аномалии развития зубов (неправильный прикус, темный оттенок зубной эмали, анодентия, иногда сверхкомплектные зубы, задержка прорезывания зубов).

**Фиброматоз десен с характерным лицом.** Синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования. Для данного синдрома характерно наличие макроцефалии, гипертелоризм, синофриз, гипоплазия крыльев носа, фиброматоз десен, задержка прорезывания и отсутствие некоторых временных зубов, задержка прорезывания постоянных зубов.

**Коккейна синдром, тип А.** Тяжелое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное гомозиготным состоянием по мутации гена ERCC8. Ген локализован в 5q12. Синдром Коккейна сопровождается нарушениями со стороны центральной и периферической нервной системы (умственная отсталость, деменция, кальцификация базальных ганглиев, дистрофия структур головного мозга, судороги, дисмиелонизация, атаксия, тремор, периферическая нейропатия) и эндокринной систем (гипогонадизм). Патология органа зрения и слуха: пигментная ретинопатия, атрофия зрительных нервов, страбизм, нистагм, катаракта, микрофтальмия, гипоплазия радужки, микрокорнеа, нейросенсорная глухота. Аномалии зубов: кариес, задержка прорезывания, малокклюзия, отсутствие/гипоплазия зубов.

**Лакримо-ауриколо-денто-дигитальный синдром.** Аутосомно-доминантный синдром. Ген локализован в 5p13-p12,4p16.3. Как следует из его названия, основными составляющими этого синдрома являются: патология слезной системы (алакримия, непроходимость слезно-носового канала, аплазия/гипоплазия слезной точки, аплазия/гипоплазия слезных желез, дакриоциститы), патология слуха (смешанная кондуктивная и нейросенсорная тугоухость), патология зубов (гиподентия, коническая форма зубной коронки, гипоплазия эмали, задержка прорезывания временных зубов).

**Гиперплазия гипофиза, инсулин-резистентный сахарный диабет и соматические аномалии.** Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное гомозиготным состоянием мутации в гене инсулинового рецептора (INSR), для которого характерна патология эндокринной системы (сахарный диабет, диабетический кетоацидоз),



Рис. 1.25 а, б. Синдром Коккейна

увеличение гениталий, темная окраска кожи, гипертрихоз. При данной патологии встречаются признаки дисплазии зубов и задержка прорезывания временных зубов.

**Брахидактилия, тип В1.** Аутосомно-доминантное заболевание. Ген идентифицирован (ROR2). Клиническая картина полиморфна. Одно из редких доминантных заболеваний, когда описаны случаи гомозиготного состояния по доминантной мутации. Ведущей симптоматикой являются признаки поражения скелета: сколиоз, патология ребер, конечностей, кистей (гипоплазия/аплазия фаланг пальцев, гипоплазия/отсутствие метакарпальных костей, симфалангизм, синдактилия, камптодактилия и др.) и стоп (гипоплазия/аплазия дистальных фаланг). Характерным признаком является задержка прорезывания постоянных зубов.

**Дубовица синдром.** Аутосомно-рецессивный синдром, для которого характерными признаками являются: низкий рост (в среднем 44 см) и вес (в среднем 2,3 кг) при рождении, с последующим отставанием в темпах развития. Микроцефалия, маленькое лицо, асимметрия лица, микрогнатия, оттопыренные, низко расположенные уши. Глазные аномалии: телекант, птоз, блефарофимоз, страбизм, микрофтальмия, тапеторетинальная дегенерация сетчатки, гипоплазия и колобомы радужки. Патология скелета, кожи (экзема и др.). У 10–15% пациентов отмечается умственная отсталость. Иногда лимфомы, нейробластомы, апластическая анемия. Склонность к частым хроническим инфекционным заболеваниям, что связано с



Рис. 1.26 а, б. Синдром Дубовица

иммунологическими проблемами в виде гипогаммаглобулинемии и снижения уровня IgA. Отмечаются задержка прорезывания зубов, неправильный их рост, кариес.

**Мукополисахаридоз, тип II.** X-сцепленное рецессивное заболевание, обусловленное мутацией в идуронат-2-сульфатазном гене. Ген локализован в районе Xq28. Для данного заболевания характерными признаками являются: низкий рост (взрослые 120–150 см), макроцефалия, снижение слуха, склонность к хроническим отитам, пигментный ретинит, птоз, макроглоссия, гепатомегалия, пупочные и паховые грыжи, кифоз, гипертрихоз, гидроцефалия, иногда судорожные припадки. Зубы: широко расставленные, поздно прорезывающиеся.

**Краниометафизарная дисплазия, аутомно-рецессивная.** Макроцефалия, тугоухость, атрофия зрительных нервов, множественные скелетные аномалии (гиперостоз швов черепа, небольшая нижняя челюсть, гиперостоз лицевых костей черепа, облитерация параназальных синусов и мастоидиты, деформация конечностей), склероз метакарпальных костей и фаланг. Зубы: задержка прорезывания постоянных зубов.

**Гемифациальная атрофия прогрессирующая.** Семейных случаев не описано. Все известные случаи являются изолированными. Характеризуется односторонним поражением лица, с липоатрофией мышечной атрофией на пораженной стороне лица, одностороннее поражение органа зрения и слуха. Зубы: задержка прорезывания на одной стороне, нарушение прикуса. Чаще в процесс вовлечена левая половина лица.

**Амело-онихо-гипо-гидротический синдром.** Аутосомно-доминантное заболевание. Основными признаками синдрома являются: поражение кожи (себорейный дерматит, гипогидроз, ксероз), поражение ногтей (онихолизис) и зубов (гипокальцифицированная-гипопластичная эмаль), желто-коричневый цвет зубов, задержка прорезывания постоянных зубов.

**SHORT-синдром.** Название синдрома — акроним английских слов, описывающих основные клинические проявления заболевания (**S**hort stature — низкий рост, **H**yperextesibility — гиперподвижность суставов/грыжи, **O**cular depression — снижение остроты зрения, **R**ieger anomaly — аномалия Ригера, **T**eething delay — прорезывание зубов). Аутосомно-доминантное заболевание с вышеперечисленными симптомами, липоатрофией лица, нормальным интеллектом, инсулин-резистентным диабетом, гипергликемией, нейросенсорной тугоухостью. Патология глаз: миопия, катаракта, глаукома, мегалокорнеа, телекант. Скелетные аномалии: гипермобильность суставов. Отставание костного возраста, большие эпифизы, тонкие диафизы, клинодактилия пальцев рук. Разнообразные варианты патологии зубов: гиподентия, нарушение прикуса, задержка прорезывания зубов.

**Рахит витамин D-зависимый, тип II.** Аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутацией витамин D рецепторном гене (VDR). Заболевание с ранним началом (начинается в первые 6 мес. жизни). Некоторые пациенты могут быть вылечены с помощью больших доз витамина D и кальция. Характерными признаками являются: отставание в росте, признаки поражения скелета, ребер «четки». В крови снижение паратиреоидного гормона. Задержка прорезывания зубов, гипоплазия эмали, ранний кариес (с 2 года жизни).

**Витамин D-зависимый рахит, тип I.** Заболевание вызвано мутацией в 25-гидроксивитамин D-3-1-альфа — гидроксилазном гене (CYP27B1). Тип наследования: аутосомно-рецессивный. Характерная клиническая картина формируется во втором году жизни. Помимо типичных фенотипических проявлений, лабораторным подтверждением заболевания является определение в сыворотке крови уровня 1,25-дигидроксивитамина D-3. диагностическими лабораторными показателями являются также гипокальциемия, гипофосфатемия, снижение уровня паратиреоидных гормонов, генерализованная аминоацидурия. Частота этого наследственного заболевания очень высокая (носительство гена 1 на 26) среди канадских французов, проживающих в одном из округов Квебека. Хороший терапевтический

эффект оказывает применение 1,25-дигидроксивитамина D-3 или 1-альфагидроксивитамина D-3.

**DGAP0-синдром.** Название синдрома — акроним английских обозначений ведущих клинических признаков (**G**rowth retardation — отставание в росте, **A**lopecia — алопеция, **P**seudoanodontia — псевдоадентия, **O**ptic atrophy — атрофия зрительных нервов). При данном заболевании псевдоадентия сочетается с задержкой прорезывания зубов.

**Эктодермальная дисплазия с кистами надпочечников.** Аплазии участков кожи, гипогидроз, ониходисплазия. Эндокринопатия: кисты надпочечников, алактия. Гипоплазия молочных желез и сосков. Зубные аномалии: задержка прорезывания зубов, малые аномалии развития зубов.

**Паллистера–Киллиана синдром.** Этиология заболевания: мозаицизм соматических клеток. При лабораторном исследовании обнаруживается мозаицизм (тетрасомия 12p) в фибробластах кожи. При исследовании лимфоцитов обнаруживаются изохромосомные варианты. Тяжелая патология, вызывающая часто внутриутробную гибель плода. Множественные аномалии развития лица, ушей, глаз, полости рта (макроглоссия, расщелина нёба и др.), сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, скелета. Стоматологические проблемы выражаются в задержке прорезывания зубов.

**Миллера–Дикера лиссэнцефалия синдром.** Аутосомно-доминанное заболевание, вызванное мутацией в лиссэнцефальном гене 1 (LIS1). При лабораторном исследовании обнаруживается микроделеция хромосомы 17 (район p13.3). Основным способом лабораторной диагностики является флюоресцентная гибридизация *in situ* критического района хромосомы 17. Для заболевания характерными признаками являются: интра- и постнатальная задержка развития, тяжелая неврологическая симптоматика (пороки развития мозга: агирия, отсутствие/гипоплазия мозолистого тела, кальцификаты в головном мозгу, ранняя гипотония и позже мышечный гипертонус, отставание в моторном и психическом развитии, умственная отсталость, прогрессирующая спастическая параплегия, судороги и др.). Наряду с неврологической симптоматикой отмечаются множественные аномалии кистей (полидактилия, клинодактилия, камптодактилия и др.). Характерна задержка прорезывания зубов.

**Винчестера синдром.** Аутосомно-рецессивное заболевание, вызвано мутацией в матриксе металлопротеиназы-2 гене (MMP2).

Проявляется в раннем возрасте. Признаки заболевания: низкий рост, гипертрофия десен, контрактуры суставов, артралгии, признаки остеопороза, кифосколиоз, компрессия тел позвонков, патология кистей (остеолизис карпальных костей), стоп (остеолизис тарсальных костей, анкилоз мелких суставов), гипертрихоз. Задержка прорезывания зубов.

**Камптодактилии синдром, Гвадалахара тип 1.** Ауtosомно-рецессивное заболевание, интра- и постнатальное отставание в весе и росте. Микроцефалия, маленькие, низко посаженные, гипопластичные уши. Телекант, микрокорнеа, синофриз, гипертелоризм. Длинная шея. Задержка костного возраста и другие аномалии скелета (деформация грудной клетки, конечностей, брахидактилия, камтодактилия 2–5 пальцев), пигментные невусы, судорожные припадки. К аномалиям развития зубов относятся: олигодентия, шиповидная форма зубной коронки, задержка прорезывания зубов.

**МОМО-синдром** (макростомия, ожирение, микроцефалия, и аномалии органа зрения). Редкий наследственный синдром, вероятнее всего, обусловленный мутацией *de novo*. Предположительный тип наследования: ауtosомно-доминантный. Для данного синдрома характерны большой вес и рост при рождении, ожирение, макрокrania, аномалии органа зрения (колобома сетчатки, нистагм), умственная отсталость. Аномалии зубов в виде нарушения прикуса, гауродонтизма, задержки прорезывания зубов.

**Сотоса синдром.** Точный тип наследования не установлен. Практически все случаи изолированные (известно только несколько семейных случаев). Характеризуется увеличенной длиной и весом тела при рождении (средняя длина 55,2 см, вес 3900 гр). Во взрослом состоянии вес и длина тела чаще нормальные (рост мужчины в среднем 184,3 см, женщины — 172,2 см). Микроцефалия, долихоцефалия. Нарушение слуха (кондуктивная тугоухость), патология глаз (нистагм, страбизм, гиперопия), высокое арковидное нёбо. Встречается патология сердечно-сосудистой системы, скелета (разболтанность суставов, вальгусная деформация, большие кисти и стопы). Патология центральной нервной системы (задержка развития, переменная степень умственной отсталости, неонатальная гипотония, гиперрефлексия, судороги, поведенческие проблемы, выраженная задержка развития речи, частичная или полная агенезия мозолистого тела, расширенные желудочки головного мозга). Задержка прорезывания временных зубов.



Рис. 1.27. Синдром Сотоса

**Наследственная остеодистрофия Альбрехта.** Это гетерогенное по своим проявлениям наследственное аутосомно-доминантное заболевание характеризуется низким ростом, ожирением, катарактой, брахидактилией, умственной отсталостью. Отмечаются гипофосфатемия, гипокальцемиия, различные эндокринные аномалии. К стоматологическим признакам относятся: врожденная гипоплазия эмали, задержка прорезывания зубов, ана-/олигодентия. Ген заболевания локализован в районе 20q13.2.

**Акродизостоз.** Аутосомно-доминантное заболевание. Низкий рост, укорочение конечностей за счет дистальных отделов. Брахицефалия, гипоплазия верхней челюсти, прогнатизм. Запавшая переносица, короткий маленький нос с открытыми вперед ноздрями, снижение слуха, гипертелоризм, страбизм, голубой цвет радужек, множественные скелетные нарушения: деформации плечевой, лучевой, локтевой костей. Кисти широкие, с укороченными пальцами. Иногда гипогинетализм, гипогонадизм. В 90% умственная отсталость (коэффициент интеллекта 24–85). Задержка прорезывания зубов.

**Апера синдром.** Аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией в гене рецепторе фактора роста фибробластов-2 (FGFR2),

Нормальные длина и вес при рождении. Характерные аномалии черепно-лицевой области (краниосиностоз, акробрахицефалия, большой поздно закрывающийся родничок, высокий лоб, прогнатизм, гипертелоризм, опущенные вниз глазные щели, атрезия, стеноз хоан, узкое нёбо, иногда расщелина нёба). Аномалии развития скелета, аномалии почек, патология центральной нервной системы (различная степень умственной отсталости, агенезия мозолистого тела, вентрикуломегалия, аномалии лимбической системы). Зубные аномалии: аномальный прикус, задержка прорезывания зубов.



Рис. 1.28 а, б. Синдром Апера

## РАЗДЕЛ 8 НАСЛЕДСТВЕННЫЕ АНОМАЛИИ НАРУШЕНИЯ ПРИКУСА

Нарушение прикуса может наблюдаться как изолированная аномалия, являться следствием мультифакториальной патологии или внешнесредовых воздействий, либо входить в состав некоторых наследственных заболеваний и синдромов. Как отдельный фенотипический признак аномалии прикуса встречаются в популяции с высокой частотой (табл. 1-19).

Таблица 1-19. Популяционные частоты аномалий прикуса (Дистель В.А., 2001)

| Аномалии прикуса | Частота% |
|------------------|----------|
| Прогнатия        | 10,0     |
| Прогения         | 3,2      |
| Глубокий         | 10,7     |
| Косой            | 3,2      |

Наследственные заболевания и синдромы с нарушением прикуса представлены в табл. 1-20.

В настоящее время как составляющая часть наследственного моногенного синдрома нарушения прикуса фигурируют более чем при 10 формах аутосомно-рецессивных заболеваний, при 12 формах заболеваний с аутосомно-доминантным типом наследования и при 5 формах X-сцепленных заболеваний.

## 8.1. АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЕ СИНДРОМЫ С НАРУШЕНИЕМ ПРИКУСА

**Нарушение прикуса из-за выступающих вперед верхних передних зубов.** Заболевание описано у 19 человек в 8 ядерных семьях у трех поколений. Наблюдается нарушение прикуса, выступающие вперед верхние передние зубы. Тип наследования: аутосомно-доминантный.

**Максилло-назальная дисплазия тип Биндера (Биндера синдром).** Синдром описан как самостоятельная нозологическая единица в 1962 г. Binder (1962) описал заболевание как аплазия верхней челюсти, короткий нос с широкой переносицей, *аномалия прикуса*. Характерной чертой синдрома является гипоплазия срединной части лица. За 20-летний период в Мельбурне (Австралия) было зарегистрировано более 100 пациентов с этим заболеванием. Иногда отмечается гипоплазия терминальных фаланг пальцев, искривление и расщепление ребер. Тип наследования: предположительно аутосомно-доминантный, но не исключена мультифакториальная природа заболевания.

Таблица 1-20. Наследственные заболевания и синдромы с нарушением прикуса

| Синдром  | Тип наследования | № ОМИМ | Локус                                     |
|--|------------------|--------|---|
| Нарушение прикуса из-за выступающих вперед верхних передних зубов                                | АД               | 154300 |   |
| Нарушение прикуса и низкий рост  | АР               | 248350 |   |
| Максилло-назальная дисплазия тип Биндера (синдром Биндера)                                       | АД               | 155050 |   |
| Миастенический синдром врожденный, ассоциированный с недостаточностью ацетилхолинового рецептора | АР               | 608931 | 17p12-p11,<br>17p13-p12,<br>11p11 2-p11 1 |
| Эктопия хрусталика, краниофациальный дизморфизм  | АР               | 601552 |   |
| Аурикуло-кондиллярный (мышечковый) синдром   | АД               | 602483 |   |
| Синдром Гаррода  | АР               | 601095 |   |
| Остеонетроз с почечным канальцевым ацидозом  | АР               | 259730 | 8q22                                      |
| Синдром камптодактилии, тип I Гвадалахара  | АР               | 211910 |   |
| Синдром Секкеля I  | АР               | 210600 | 3q22-q24                                  |
| Гипоспадия, гипертелоризм, колобома верхнего века и смешанный тип тугоухости                     | АР               | 603463 |   |
| Одонто-трихо-ногте-пальце ладонный синдром (OTUDP-синдром)                                       | АД               | 601957 |   |
| Симпсона-Голаби-Бехмеля синдром, тип I (SGBS-синдром)  | Хсц.р            | 312870 | Xq26                                      |
| Фронтметафизарная дисплазия  | Хсц.р            | 305620 | Xp22 2-p22.1                              |

Окончание табл. 1-20

|  |    |        |       |
|--|----|--------|-------|
| Синдром МОМО   |    |        |       |
| Гипоспадия, гипертелоризм, колобома верхнего века и смешанный тип тугоухости | АР | 603463 |       |
| Синдром Коккейна, тип Б  | АД | 135540 | 10q11 |
| Акроosteолиз с остеопорозом и аномалиями черепа и нижней челюсти             | АД | 102500 |       |
| Акродизостоз   | АД | 101800 |       |
| Синдром Апера  | АД | 101200 | 10q26 |

Продолжение табл. 1-20

|   |        |        |              |
|---|--------|--------|--------------|
| Фокальная дермальная дисплазия  | Хсц.р  | 305600 |              |
| Синдром Коффина–Лоури   | Х-сц.д | 303600 | Xp22.2 p22.1 |
| Микрофтальмия синдромальная 2 (окуло-фацио-кардиодентальный синдром)                              | Х-сц.д | 300166 | Xp11.4       |
| Синдром SHORT   | АД     | 269880 |              |
| Склеростеоз (кортикальный гиперостеоз с синдактилией)   | АР     | 269500 | 17q12-q21    |
| Псевдопапилледема, глазной гипотелоризм, блефарофимоз и аномалии кистей (акроотокулярный синдром) | АР     | 264475 |              |
| Умственная отсталость, Буэнос–Айрес тип (Мутчник, синдром)  | АР     | 249630 |              |
| Франк–Тер–Хаара синдром (синдром Мелника–Нидлса)  | АР     | 249420 |              |
| Синдром Халлерманна–Штайфа  | АР     | 234100 |              |
| Синдром Горлина–Чаудри–Мосса  | АР     | 233500 |              |
| Фациодинитогенитальный синдром, рецессивный   | АР     | 227330 |              |
| Синдром Коккейна, тип А   | АР     | 216400 |              |
| Трихо-рино-фалангеальный синдром  | АД     | 190350 |              |
| Синдром Шпринтзен–Гольдберг краниосиностоз (краниосиностоз с арахнодактилией и грыжами)           | АД     | 182212 | 15q21.1      |
| Синдром Нунан 1   | АД     | 163950 | 12q24.1      |

Аурикуло-кондиллярный (мышелковый) синдром. Uusraa (1978) сообщил о заболевании у матери и двух ее сыновей. Патология выражалась в пороках развития наружного уха и гипоплазии нижней челюсти. В дальнейшем появилась информация о клинической вариабельности данного синдрома (без существенного нарушения органа слуха). У 25% пациентов отмечается макроцефалия. Практически всегда микрогнатия, микростомия (52%), глоссоптоз (46%), аномалия нёба (63%), аномалии зубной коронки, нарушение прикуса. Из-за орофациальных аномалий: нарушение процесса дыхания, апноэ. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

**Одонто-трихо-ногте-пальце-ладонный синдром (OTUDP-синдром).** Тип наследования: аутосомно-доминантный. Как «новый» вариант эктодермальной дисплазии предствлен Mendoza and Valiente (1997). Заболевание было описано у двух братьев их матери и у 18 родственников в пяти поколениях. Авторы наблюдали натальные (при рождении) зубы, дистрофию волос, нарушение прорезывания постоянных зубов, дистрофия ногтей, деформация пальцев, брахидактилию, укорочение метакарпальных и метафизарный костей. Прогнатизм, нарушение прикуса.

**SHORT-синдром.** Название синдрома — акроним английских слов, описывающих основные клинические проявления заболевания (**S**hort stature — низкий рост, **H**yperextesibility — гиперподвижность суставов/грыжи, **O**cular depression — снижение остроты зрения, **R**ieger anomaly — аномалия Ригера, **T**eething delay — прорезывание зубов). Аутосомно-доминантное заболевание с вышперечисленными симптомами, липоатрофией лица, нормальным интеллектом, инсулин-резистентным диабетом, гипергликемией, нейросенсорной тугоухостью. Патология глаз: миопия, катаракта, глаукома, мегалокорнеа, телекант. Скелетные аномалии: гипермобильность суставов. Отставание костного возраста, большие эпифизы, тонкие диафизы, клинодактилия пальцев рук. Разнообразные варианты патологии зубов: гиподентия, нарушение прикуса, задержка прорезывания зубов.

**Шпринтзен–Гольдберга краниосиностоз (краниосиностоз с арахнодактилией и грыжами).** Заболевание вызвано мутацией в фибриллинном 1 гене *FBN1*, локализованном в 15q21.1, наблюдается как «новый» наследственный синдром, описано в 1982 г. Shprintzen and Goldberg. Наряду с проявлениями краниосиностоза (микроцефалия, долихоцефалия) отмечаются экзофтальм, телекант, гипертелоризм,

страбизм, миопия, птоз, гипоплазия верхней и нижней челюсти, гипертрофия мягких тканей, низко посаженные уши, множественные грыжи, арахнодактилия, камптодактилия. В детстве: гипотония, отставание в развитии, умственная отсталость, псевдорасщелина нёба. Нарушение прикуса.

**Нунап 1 синдром.** Заболевание связывают с наличием мутации в 11 гене протеин-тирозин-фосфатаза нерцепторный тип (PTPN11), локализованном в 12.q24.1. Частота заболевания 1:1000–2500 новорожденных. Тип наследования: аутосомно-доминантный. Для данного заболевания характерными признаками являются: гипертелоризм, опущенные вниз наружные углы глаз, низкий рост, короткая шея, широкая плоская шея и грудная клетка, аномалии сердечно-сосудистой системы, снижение слуха, моторная неловкость, аномалии пальцев, гипогонадизм, крипторхизм и др. К патологии рта и зубов относятся: высокое, арковидное нёбо, микрогнатия, нарушение прикуса.

**Акроosteолиз с остеопорозом и аномалиями черепа и нижней челюсти.** Аутосомно-доминантный тип наследования. Низкий рост, низко посаженные уши, кондуктивная тугоухость, синофриз, эпикант, телекант, широкий нос, короткая шея, пупочные грыжи, гипоспадия, крипторхизм. Остеопения, патологические переломы, маленькая нижняя челюсть. Гирсутизм, акроosteолизис на кистях и стопах, гидроцефалия. Ранняя потеря зубов, нарушение прикуса.



Рис. 1.29 а, б. Синдром Нунап

**Трихо-рино-фалангеальный синдром.** Заболевание вызвано доминантной мутацией в гене TRPS1. Клинические проявления: грушевидный нос, редкие волосы, конические эпифизы. Низкий рост, микрогнатия, большие оттопыренные уши, деформация проксимальных межфаланговых суставов, укорочение метакарпальных и метатарзальных костей, преждевременный синостоз ростковых зон. Зубные аномалии: маленькие кариозные зубы, нарушение прикуса, задержка прорезывания зубов.



Рис. 1.30. Трихо-рино-фалангеальный синдром

**Коккейна синдром, тип В.** Заболевание вызвано мутацией гена (ERCC6), локализованного в 10q11. Клинически сходное заболевание с синдромом Коккейна, тип А. Однако синдром Коккейна, тип А, обусловлен мутацией другого гена (ERCC6), локализованного в 5q11. К зубным аномалиям синдрома относят: кариес, задержку прорезывания и формирования зубов, отсутствие и гипоплазию зубов, аномалии прикуса.

**Акродизостоз.** Заболевание было впервые описано Maroteaux and Malamut (1968). Авторы отметили у пациентов признаки акродизостоза (специфическое лицо с коротким носом, открытым ртом и прогнатизмом). Данные аномалии сочетались с маленькими кистями и стопами. Аутосомно-доминантное заболевание. Низкий рост, укорочение конечностей за счет дистальных отделов. Брахицефалия, гипоплазия верхней челюсти, прогнатизм. Запавшая переносица, короткий маленький нос с открытыми вперед ноздрями, снижение слуха, гипертелоризм, страбизм, голубой цвет радужек, множественные скелетные нарушения: деформации плечевой, лучевой, локтевой костей. Кисти широкие с укороченными пальцами. Иногда гипогинетализм, гипогонадизм. В 90% умственная отсталость (коэффициент интеллекта 24–85). Аномалии зубо-челюстной системы выражались в виде нарушения прикуса, задержки прорезывания зубов, гиподентии.

**Апера синдром (акроцефалосиндактилия, тип 1).** Аутосомно-доминантное заболевание, вызванное мутацией в гене рецептора фактора роста фибробластов-2 (FGFR2). Ген локализован в районе 10q26. Впервые заболевание описано в 1906 г. Примерная частота 1:160 000. Исследования, выполненные в Италии, Дании Испании и в 4 штатах США, показали, что частота синдрома Апера 15,5:100 тыс. новорожденных, в Венгрии — 9,9:100 тыс. Средняя частота мутирования гена  $7,8 \times 10^{-6}$  за поколение. Характерными признаками являются нормальная длина и вес при рождении. Специфические аномалии черепно-лицевой области (краниосиностоз, акробрахицефалия, большой, поздно закрывающийся родничок, высокий лоб, прогнатизм, гипертелоризм, опущенные вниз глазные щели, атрезия, стеноз хоан, узкое нёбо, иногда расщелина нёба). Среди всех случаев краниосиностоза синдром Апера составляет 4,5%. Аномалии развития скелета, аномалии почек, патология центральной нервной системы (различная степень умственной отсталости, агенезия мозолистого тела, вентрикуломегалия, аномалии лимбической системы). Зубные аномалии: аномальный прикус, задержка прорезывания зубов. Среди всех случаев заболевания средний возраст матерей составлял 28,9 лет, отцов — 34,1. В 20% случаев рождения детей с синдромом Апера возраст отцов был старше 35 лет. Соотношение пораженных мужчин и женщин 1:1.

## 8.2. АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЕ СИНДРОМЫ С НАРУШЕНИЕМ ПРИКУСА

**Нарушение прикуса и низкий рост.** Say et al. (1973) описали родных брата и сестру, рожденных в кровнородственном браке. У пациентов отмечались треугольная форма лица, нарушение прикуса и короткий рост (девочка 14 лет была ростом 146 см, мальчик 6 лет — 107 см). Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

**Миастенический синдром врожденный, ассоциированный с недостаточностью ацетилхолинового рецептора.** Ген локализован в районе 17p12-p11, 17p13-p12, 11p11.2-p11.1 Тип наследования: аутосомно-рецессивный. Полагают, что заболевание обусловлено мутацией в эpsilon (CHRNE) и бета CHRNB1 субединиц ацетилхолинового рецептора (AChR). Заболевание может также вызываться мутацией в гене RAPSN. Врожденный миастенический синдром, нейромышечное заболевание. Заболевание и типы мутаций были установлены при исследовании цыганских семей, проживавших в Индии и Пакистане. Частота носительства мутантного гена в этой этнической группе составляет 3,7%. Заболевание практически не прогрессирует, характерно выраженное поражение периферической нервной системы. Гипотония, дизартрия. Специфическими фенотипическими признаками синдрома являются: удлиненное лицо, прогнатизм, птоз, офтальмопарез, страбизм, высокое арковидное нёбо, нарушение прикуса, нарушение дыхания из-за слабости дыхательной мускулатуры. У некоторых больных признаки множественного артрогрипоза. При мышечной биопсии отмечается атрофия мышечных волокон 2-го типа. В качестве одного из постоянных признаков является аномалия прикуса.

**Эктопия хрусталика, краниофациальный дизморфизм.** Аутосомно-рецессивное заболевание. До настоящего времени оно описано в нескольких ливанских семьях. Характерные признаки патологии выявляются в виде краниофациальных аномалий, антимонголоидного разреза глаз, нарушения прикуса, эктопии хрусталика, частичной атрофии радужек. Ген не идентифицирован, его локализация неизвестна.

**Гаррода синдром.** Harrod et al. (1977) сообщили о двух братьях с необычным синдромальным поражением в виде умственной отсталости, характерными чертами лица, с большими оттопыренными ушами, гипотелоризмом, длинным носом, маленьким ртом, арахнодактилией, гипогенетализмом, наличием микрокист в корковом слое почек и другими аномалиями развития. Информация о клинических

проявлениях синдрома была дополнена описанием 46-летнего пациента с аналогичными признаками и патологией соединительной ткани (мегаколон, варикозное расширение вен). Высокое нёбо, нарушение прикуса. Тип наследования: предположительно аутосомно-рецессивный.

**Остеопетроз с почечным канальцевым ацидозом.** Локализация гена 8q22. Sly et al. (1972) описали трех сестер 22, 17 и 15 лет, рожденных от нормальных неродственных между собой родителей. Заболевание характеризуется низким ростом, гепатоспленомегалией, остесклерозом, гипертелоризмом, нарушениями прикуса, анемией. Интеллект нормальный, иногда умственная отсталость. При лабораторных исследованиях отмечается почечный канальцевый ацидоз, периодически гипокалемия.

**Камптодактилии синдром, тип I, Гвадалахара.** Тип наследования: аутосомно-рецессивный. Низкий рост, задержка внутриутробного развития, микроцефалия, брахицефалия, плоское лицо, гипоплазия срединной части лица, эпикант, телекант, микрокорнея, гипертелоризм, синофриз. Короткий нос, ноздри повернуты вперед, маленький рот с опущенными вниз углами рта, высокое арковидное нёбо, длинная шея. Деформация грудной клетки и другие аномалии скелета. Брахидактилия, камптодактилия, синдактилия. Судорожные приступы, умственная отсталость. Задержка прорезывания зубов, аномалии прикуса.

**Секкея синдром.** Клинически гетерогенное аутосомно-рецессивное заболевание. Ген локализован в области 3q22-q24. Характеризуется отставанием в росте, умственной отсталостью, микроцефалией, судорожными приступами, своеобразным строением головы и лица («птицеголовостью»). Микрогнатия, низко посаженные деформированные уши, высокое нёбо, иногда рещелина нёба. Характерна частичная анодентия, гипоплазия эмали, малокклюзия II неправильный рост зубов.

**Гипоспадия, гипертелоризм, колобома верхнего века и смешанный тип тугоухости.** Редкое аутосомно-рецессивное заболевание, выявлено у двух потомков, рожденных в двоюродном браке. Характеризуется низким ростом, прогнатизмом, гипоплазией средней части лица, гипертелоризмом; смешанный тип тугоухости, колобома верхнего века. Гипоспадия, нарушение прикуса.

**Склеростеоз (кортикальный гиперостеоз с синдактилией).** Заболевание вызвано мутацией в гене, кодирующем склерозин

(SOST). Ген локализован в 17q12-q21. Аутосомно-рецессивный тип наследования. Характерны большой рост, прогнатизм, гипоплазия срединной части лица, вторичная глухота (из-за гиперостоза черепа), гипертелоризм, птоз, страбизм, нистагм, атрофия зрительных нервов. Скелетные аномалии как следствие гиперостоза. Нарушение прикуса.

**Псевдопапилледема, глазной гипотелоризм, блефарофимоз и аномалии кистей (acro-oto-окулярный синдром).** Тип наследования аутосомно-рецессивный. К настоящему времени имеется описание только четырех пациентов с данным заболеванием. Первая клиническая характеристика заболевания получена при исследовании трех пациентов из двух инбридных бразильских семей. Последнее описание подобного заболевания было в 1997 г. Низкий рост, низкий вес при рождении, *микрогнатия*, низкопосаженные уши и смешанная форма тугоухости. Псевдопапилледема, гипертелоризм, эпикант, блефарофимоз. Высокое узкое небо. Скелетные аномалии: кифосколиоз, аномалии кистей, гипоплазия тенара, гипотенара, кератоз ладоней, укороченные пальцы, частичная синдактилия, укорочение метакарпальных костей. Аномалии стоп: сандалевидная щель, укорочение III–IV пальцев. Множественные пигментные невусы. Зубные аномалии: нарушение прикуса, темноокрашенные зубы, анодентия, сверхкомплектные зубы, аномалии прорезывания зубов.

**Умственная отсталость, Буэнос-Айрес тип (Мутчник синдром).** Аутосомно-рецессивное заболевание. Mutchinick (1972) описал двух пациентов с умственной и физической отсталостью, характерным лицом, пороками развития сердца и почек. В последующем в медицинской литературе появились описания нескольких случаев подобных заболеваний в Японии и Германии. Характерна микроцефалия, прогнатизм, низко посаженные уши, страбизм, миопия, гипертелоризм, птоз. Большой рот, тонкая верхняя губа, высокое арковидное небо, нарушение прикуса, кариес.

**Франк-Гер-Хаара синдром (синдром Мелника-Нидлса).** Впервые заболевание было описано у 18-летней арабской девушки, рожденной в кровнородственном браке (1973). Клиническая картина складывается из следующих аномалий: генерализованная костная дисплазия, аномалии скелета (аномалии кистей и стоп, грудной клетки и др.). Характерны: большие глаза, экзофтальм, глаукома, гипертелоризм, микрогнатия, нарушение прикуса, склероз сосцевидного отростка, врожденный порок сердца.

**Фацио-дигито-генитальный синдром, рецессивный.** Аутосомно-рецессивное заболевание. Пророрционально низкий рост, брахицефалия, гипертелоризм, выступающая переносица, повернутые вперед ноздри, широкий рот, высокое узкое нёбо, нарушение прикуса. Деформация грудной клетки, маленькие широкие кисти, клинодактилия V пальцев.

**Халлермана–Штрайфа синдром.** Частичная анодентия, наличие неонатальных зубов, малокклюзия, иногда наличие сверхкомплектных зубов. При исследовании полости рта высокое узкое арковидное нёбо, микростомия, тонкие губы и оттопыренная нижняя губа. Характерен комплекс пороков развития. Отмечается низкий вес при рождении, отставание в росте и физическом развитии. Брахицефальная форма черепа, низко посаженные уши, микрофтальмия, катаракты, нистагм, колобомы радужки и диска зрительного нерва, множественные скелетные аномалии. Атрофия кожи, наличие телеангиоэктазов, признаков ксероза. Волосы тонкие, светлые. У 15% больных отмечаются признаки умственной отсталости разной степени выраженности.

**Горлина–Чаудри–Мосса синдром.** Аутосомно-рецессивное заболевание. Характеризуется низким ростом, брахицефалией, гипоплазией срединной части лица, кондуктивной тугоухостью, патологией органа зрения (микрофтальмия, гиперопия, гипертелоризм, птоз). Узкое арковидное нёбо. Скелетные аномалии: краниосиностоз, гипоплазия верхней челюсти и костей носа. Гипертрихоз, гипоплазия дистальных фаланг кистей и стоп. Зубные аномалии: аномалии прикуса, гиподентия, микродентия.

**Коккейна синдром, тип А.** Аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное гомозиготным состоянием мутантного гена ERCC8. Ген локализован в 5q12. Характерны нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы (умственная отсталость, деменция, кальцификация базальных ганглиев, дистрофия структур головного мозга, судороги, дисмиелонизация, атаксия, гремор, периферическая нейропатия); эндокринной системы (гипогонадизм). Патология органа зрения и слуха (пигментная ретиноагния, атрофия зрительных нервов, страбизм, нистагм, катаракта, микрофтальмия, гипоплазия радужки, микрокорнеа, нейросенсорная глухота). Аномалии зубов: кариес, задержка прорезывания, малокклюзия, отсутствие/гипоплазия зубов.

### 8.3. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ С НАРУШЕНИЕМ ПРИКУСА, X-СЦЕПЛЕННЫЕ

**Симпсона–Голаби–Бехмеля синдром, тип 1 (SGBS-синдром)**  
Локализация гена Xq26. Заболевание обусловлено мутацией гена GPC3. Характеризуется пре- и постнатальным большим весом, широким лицом, макроцефалией, врожденным пороком сердца и другими врожденными аномалиями. По своим клиническим проявлениям напоминает синдром Беквита–Видеманна (имеются преаурикулярные ямки, насечки на мочках ушей, гепатомегалия спленомегалия и др.). Снижение слуха. Диафрагмальные и пупочные грыжи. Скелетные нарушения (сколиоз, брахидактилия, синдактилия и др.). Макростомия, макроглоссия, подслизистая расщелина губы, расщелина нёба, нарушение прикуса.

**Фронтотетафизарная дисплазия.** X-сцепленный рецессивный тип наследования. Ген локализован в районе Xp22.2-p22.1. Наследственный синдром с множественными аномалиями развития зубов (частичная анодентия, нарушение прорезывания зубов, нарушение прикуса). Множественные аномалии скелета, патология кистей и стоп.

**Фокальная дермальная дисплазия.** X-сцепленный доминантный тип наследования. Множественные аномалии развития: микроцефалия, асимметрия лица, оттопыренные, низкопосаженные уши, снижение слуха, страбизм, колобомы радужки, микрофтальмия (15%) анофтальмия, эктопия хрусталиков (6%), аниридия (3%), атрофия зрительных нервов, нистагм. Аномалии развития скелета, уrogenитальной системы кожи (очаги атрофии, телеангиоэктазы, ленейная гиперпигментация и др.), умственная отсталость (15%), гидроцефалия, агенезия мозолистого тела, аномалия Арнольда–Киари. Большинство случаев спорадические (95%). Все пораженные – лица мужского пола как результат вновь возникшей мутации. Множественные аномалии развития зубов: гиподентия, олигодентия, гипоплазия эмали, нарушение прорезывания зубов, нарушение прикуса.

**Коффина–Лоури синдром.** Впервые синдром описан в 1966 г. Тип наследования: X-сцепленный доминантный. Минимальными диагностическими признаками являются: антимоноголоидный разрез глаз, луковичеобразный нос, низкий рост, конусовидные пальцы, умственная отсталость. Синдром характеризуется специфическими черепно-лицевыми признаками: микроцефалия, выступающие надбровные дуги, гипертелоризм, антимоноголоидный разрез глаз

открытые вперед ноздри, переорбитальная полнота тканей, широкая спинка носа, оттопыренные уши. Множественные признаки патологии соединительной ткани и скелета (гипермобильность суставов кистей и стоп, деформация грудной клетки, сколиоз, кифоз и др.). К стоматологическим проявлениям синдрома относятся: большой приоткрытый рот, узкое высокое нёбо, гиподентия, нарушение прикуса, широко расставленные зубы, большие спелинные резны (макродентия).

**Микрофтальмия синдромальная 2 (окуло-фацио-кардиодентальный синдром).** Заболевание вызвано мутацией в BCL6 корепрессорном гене, локализованном в Хр11.4. Тип наследования: Х-сцепленный доминантный. Впервые описание заболевания выявлено в 1993 г. В последующем было описано еще несколько случаев патологии, включавшей в себя характерные лицевые аномалии (узкое длинное лицо), нейросенсорную глухоту, глазные аномалии (микрокорнеа, врожденная катаракта, вторичная глаукома, птоз, блефарофимоз и др.). Пороки сердечно-сосудистой системы, умственная отсталость средней степени. Множественные аномалии развития зубов (нарушение прорезывания, персистенция временных зубов, олигодентия сверхкомплектные зубы, сращение зубов, дилацерация корней зубов, нарушение прикуса).

#### **8.4. ПРОБЛЕМЫ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ В СТОМАТОЛОГИИ**

Аномалии развития зубов, неблагоприятно отражаясь на эмоциональном состоянии людей, тем не менее, не входят в круг угрожающих жизни заболеваний и существенно не влияют на репродуктивное поведение. Благодаря этому можно наблюдать значительное количество семейных случаев стоматологических наследственных заболеваний, где наличие патологии регистрируется на протяжении нескольких поколений. Это создает благоприятные условия для изучения генетической этиологии таких болезней. Знание нормы и патологии очень важны для разработки новых подходов в лечении стоматологических заболеваний, в частности на основе развивающихся исследований в области клеточных технологий. Уже в ближайшее время можно рассчитывать на применение этих научных достижений в стоматологической практике. Вся логика исследований в этой

области говорит о том, что перспектива использования современных восстановительных медико-генетических технологий реальна не только на экспериментальных животных, но и у человека. В частности, очень перспективным направлением является использования для этих целей стволовых клеток. Как известно, эти мультипотентные клетки можно получать из стромы костного мозга, а также из тканей эмбриональных зубов или интактных зачатков зубов. Кроме того, было показано, что популяции стволовых клеток, существующие в молочных зубах и со временем утрачивающиеся, обладают потенциалом образовывать минерализованные зубные структуры, в частности дентин и кость, а также регенерировать нервную ткань.

Следует учитывать, что до тех пор, пока агенезия одного или более зубов не является составной частью наследственного синдрома или тяжелого заболевания, генетический и медицинский прогноз для пациента и его семьи относительно благоприятен, даже несмотря на то, что отдельные наследственные формы патологии зубов иногда с вовлечением многих зубов приводят к значительным эстетическим, эмоциональным и финансовым проблемам.

Часто врожденные аномалии зубов сопряжены с дополнительными стоматологическими проблемами в виде нарушения прикуса из-за неправильного расположения зубов, слабого роста альвеолярных отростков, отсутствия зубов и наличия пустого пространства в пределах зубных дуг. Хотя клиницисты давно знакомы с гиподентией и олигодентией, возможности ранней диагностики, профилактики и лечения этих состояний всегда были крайне ограничены. Стратегия лечения в каждом случае определяется числом и типом отсутствующих зубов, индивидуальными пропорциями скелета и эстетическими соображениями. Терапия, как правило, включает в себя много этапов, каждый из которых является часто сложным и длительным и требует участия по меньшей мере двух-трех специалистов разного стоматологического профиля.

Ортодонтические подходы наиболее адекватны для восстановления позиции существующих зубов и консолидации пространства для постоянного или съемного протеза. Однако при утрате нескольких зубов, наблюдаемой при олигодентии моляров, ортодонтическая коррекция дополняется процедурами наращивания кости, направленными на увеличение костной массы и проводимыми еще до установки имплантата. Олигодентия моляров сопровождается самыми тяжелыми последствиями для зубов, если не считать синдромных

форм адонтии. Надежных мер профилактики агенезии зубов нет, а ее пренатальная диагностика невозможна или рассматривается многими специалистами как необоснованная. Теоретически многие аномалии зубов можно выявлять пренатально при помощи ультразвука. Но представляется весьма сомнительным, чтобы супружеская пара решилась на радикальные меры в отношении беременности при изолированных пороках развития зубов, а это делает профилактический подход для части стоматологических заболеваний спорным. Что касается тяжелой, сочетанной патологии, когда поражения зубов составляют часть синдрома, то вопрос о целесообразности пренатальной диагностики и последующего решения относительно пролонгирования беременности должен решаться индивидуально исходя из тяжести поражения, перспектив и эффективности терапевтического или хирургического лечения.

## Глава 2

### Врожденные пороки развития челюстно-лицевой области

*Акуленко Лариса Вениаминовна*

#### 2.1. РАСЩЕЛИНЫ ГУБЫ И НЁБА (ТИПИЧНЫЕ РАСЩЕЛИНЫ ЛИЦА)

##### 2.1.1. Распространенность, этиология и патогенез

Типичные расщелины лица являются наиболее распространенными среди всех видов ВПР, их удельный вес составляет 86,9%.

К типичным расщелинам челюстно-лицевой области относят:

- а) расщелины верхней губы;
- б) расщелины нёба.

Популяционная частота типичных расщелин лица (верхней губы и нёба) составляет 1:1000–1:700 новорожденных в год. Среди новорожденных с типичными расщелинами лица преобладают мальчики (0,79 мальчиков и 0,59 девочек на 1000 новорожденных). У мужчин, как правило, более тяжелые формы патологии.

В большинстве случаев расщелины губы и нёба не являются изолированными пороками развития. Практически каждая пятая типичная расщелина является компонентом тяжелого синдрома. О наличии синдрома свидетельствуют дополнительные фенотипические или морфологические изменения. Так, если в 1970 г. насчитывали 15 синдромов, в фенотипическую картину которых входили типичные орофациальные расщелины, в 1972 г. — 72 синдрома, в 1976 г. — 117 синдромов, то в 2006 г. этот список включает уже более 600 синдромов.

Врожденные расщелины нёба могут быть разнообразной формы и протяженности. Щелинный дефект самой легкой степени имеет вид вдавливания слизистой, иногда могут быть разъединены только мышцы и кость при сохранении слизистой. Расщелины нёба часто являются продолжением боковой расщелины верхней губы и альвеолярного отростка, располагаясь между лобным и верхнечелюст-

ным отростками. Такие расщелины могут распространяться по всей длине нёба или занимать отдельные его участки, поэтому принято различать неполные и полные расщелины нёба.

Неполные расщелины называют несквозными — они могут захватывать только язычок или язычок и мягкое нёбо или частично твердое нёбо и оканчиваться позади резцового отверстия.



**Рис. 2.1.** Неполная расщелина нёба



**Рис. 2.2.** Полная расщелина нёба

Расщелины, при которых щель с твердого нёба распространяется на альвеолярный отросток и верхнюю губу, называют полными, или сквозными, расщелинами. Расщелина нёба на протяжении от резцового отверстия до задней носовой ости может быть одно- или двусторонней.

При односторонней расщелине сошник на одной стороне соединяется с нёбным отростком, на другой имеется щель, через которую сообщаются носовая и ротовая полости. Если левая половина нёбной пластинки соединена с сошником, то будет правосторонняя расщелина, если правая — то левосторонняя.

При двусторонней расщелине обе носовые полости сообщаются с полостью рта, а нижний край сошника остается свободным посредине расщелины и располагается на уровне несросшихся нёбных пластинок, реже выше их.



**Рис. 2.3.** Односторонняя расщелина нёба



**Рис. 2.4.** Двусторонняя расщелина нёба

### 2.1.2. Классификация и характеристика типичных расщелин лица

По морфологической характеристике расщелин выделяют.

#### 1. Расщелины верхней губы:

а) врожденная скрытая расщелина верхней губы (одно- или двусторонняя);

б) врожденная неполная расщелина верхней губы без деформации костно-хрящевого отдела носа (одно- или двусторонняя) и с деформацией костно-хрящевого отдела носа (одно- или двусторонняя);

в) врожденная полная расщелина верхней губы (одно- или двусторонняя).

#### 2. Расщелины нёба:

а) врожденные расщелины мягкого нёба скрытые, неполные и полные;

б) врожденные расщелины мягкого и твердого нёба скрытые, неполные и полные;

в) врожденные полные расщелины мягкого и твердого нёба и альвеолярного отростка (одно- и двусторонние);

г) врожденные расщелины альвеолярного отростка и переднего отдела твердого нёба неполные (одно- или двусторонние) и полные (одно- или двусторонние).

Расщелины нёба встречаются в сочетании с расщелинами верхней губы, при этом разные формы расщелин губы могут сочетаться с различными формами расщелин нёба. Первые две группы расщелин нёба из приведенной классификации некоторые авторы рассматривают как расщелины вторичного нёба, четвертую группу в сочетании с расщелиной верхней губы — как расщелину первичного нёба, третью группу — как расщелины первичного и вторичного нёба.

При расщелинах губы и нёба наблюдаются резкие изменения костного скелета лица, а также неправильное расположение межчелюстной кости и расположенных в ней зубов. Иногда количество зачатков бывает уменьшено или они отсутствуют (анодентия). Деформация зубной дуги и нёбных пластинок может сочетаться с недоразвитием верхней челюсти (микрोगнатией).

Сужение верхней челюсти чаще бывает врожденным и по мере роста ребенка степень его увеличивается. Врожденная деформация верхней челюсти при расщелине нёба может сочетаться с деформацией нижней.

В прошлом, когда расщелины губы и нёба вызывали гибель детей в первые годы жизни, практически все имеющиеся в популяции новорожденные с аутосомно-доминантными синдромами появлялись в результате новых мутаций. В настоящее время в связи со значительным улучшением хирургической техники и проведением целой системы реабилитационных мероприятий повышается число оперированных лиц с аутосомно-доминантными синдромами, вступающих в брак и передающих мутантных ген своим детям.

С генетической точки зрения типичные ВПР орорациальной области весьма гетерогенны. В основе их происхождения могут лежать как моногенные, так и хромосомные и полигенные дефекты.

Для аутосомно-доминантных мутаций характерно увеличение среднего возраста родителей, особенно отцов. Средний возраст отцов детей с различными аутосомно-доминантными синдромами составляет  $32,7 + 7,4$  года, что на 5 лет выше среднего возраста отцов детей в общей популяции. Кровное родство родителей, определяемое по коэффициенту инбридинга или по «брачной дистанции» (расстоянию от места рождения мужа до места рождения жены), при аутосомно-дополнительных синдромах не имеет значения.

При аутосомно-рецессивных синдромах ребенок с пороком рождается от двух здоровых родителей, гетерозиготных носителей аномального гена. Риск для другого ребенка в этой семье составляет, как

и для первого, 25%, тогда как риск для детей пробанда с расщелиной минимальный. Естественно, что возраст родителей и номер пробандовой беременности при таких синдромах не имеет значения. В то же время «брачная дистанция» значительно уменьшена. В ряде случаев родители больного ребенка являются кровными родственниками. Частота новых рецессивных мутаций ничтожно мала, практически всегда родители ребенка с таким синдромом гетерозиготны.

Наиболее редко встречаемыми моногенными формами расщелин губы и нёба являются сцепленные с полом синдромы. Чаще встречаются X-сцепленные мутации, при которых женщина является непораженной носительницей мутантного гена. В этом случае в родословной соответствующие дефекты обнаруживаются у мужчин. При X-сцепленном доминантном наследовании синдром выявляется у гетерозиготных женщин, а поражение гемизиготных мужчин настолько резко выражено, что, как правило, несовместимо с внеутробным существованием.

Расщелины губы и нёба могут возникать как один из компонентов множественных пороков развития при хромосомных аномалиях. Общими признаками всех синдромов хромосомной этиологии служат пренатальная гипоплазия, симметричность поражений и олигофрения. Такие дети с расщелиной губы и нёба являются клинически наиболее тяжелыми. Расщелины губы и нёба неспецифичны для какого-либо одного хромосомного синдрома. Они возникают при аномалиях 50% хромосом (1; 3; 4; 5; 7; 10; 11; 13; 14; 18; 21 и X), причем как при делециях, так и транслокациях. Это не означает, что любой ребенок, например с синдромом Дауна, имеет расщелину губы и нёба, но частота возникновения расщелины при синдроме Дауна в 10 раз превышает эту частоту в общей популяции.

Для мультифакториально наследуемых расщелин губы и нёба характерны общие для всех мультифакториальных заболеваний признаки. Для возникновения таких форм необходимо наличие генетической подверженности (предрасположенности) и воздействие каких-либо неблагоприятных факторов среды, способствующих реализации подверженности в порок развития. Неблагоприятные условия среды вне зависимости от определенного генетического фона не способны вызвать появление таких синдромов. Характерным признаком такого наследования является различие «порога подверженности» для мужчин и женщин (формирование порока происходит лишь тогда, когда «концентрация генов» превосходит какую-то

определенную величину — «порог»). Суммарный эффект генов, способный вызвать расщелину (как и любой другой порок) у представителей одного пола, например у мужчин, оказывается недостаточным, чтобы вызвать его у лиц женского пола. В связи с этим частота пораженных девочек и мальчиков при расщелине губы и нёба мультифакториальной природы различна, тогда как при моногенных формах (за исключением X-сцепленных, которых, как правило, крайне мало). Этот показатель у мужчин и женщин одинаков.

При мультифакториальных расщелинах губы и нёба у родителей могут быть обнаружены микропризнаки — проявление действия аномальных генов. К истинным микропризнакам, встречающимся у родителей детей с мультифакториальной расщелиной губы и нёба, относятся:

- 1) при расщелине губы — короткое нёбо, асимметрия крыла носа, девиация оси носа, прогнатия, атипичная форма зубов;
- 2) при расщелине нёба — короткое нёбо, атипичная форма зубов, диастема, прогения, расщепления язычка.

Анализ указанных микропризнаков свидетельствует о возможном различии генетической этиологии расщелин губы и расщелин нёба, поскольку для расщелин губы характерны такие микропризнаки, как прогнатия и девиация оси носа, а для расщелины нёба — прогения, диастема и расщепление язычка.

Наконец, описана группа синдромов с расщелиной губы и нёба, возникновение которых связано с конкретными средовыми факторами. Эти синдромы можно разделить на две группы:

- синдромы, возникающие в результате тератогенных воздействий (например, талидомидный или фетально-алкогольный);
- синдромы, которые возникают в результате неспецифических воздействий различных факторов, реализующихся через общий патологический механизм (например, через «сосудистый фактор», ведущий к гипоксии и некрозу).

В настоящее время описаны шесть специфических тератогенных синдромов с расщелиной губы и нёба:

- 1) фетально-алкогольный;
- 2) талидомидный;
- 3) аминоптериновый;
- 4) гидантоиновый;
- 5) синдром амнеотической связки;
- 6) триметадионовый.

Для неспецифических синдромов характерно воздействие тех же факторов, которые являются «факторами риска» реализации наследственного предрасположения при мультифакториальных расщелинах губы и нёба. К ним относятся:

- повышение температуры тела беременной;
- витаминная недостаточность;
- дефицит микроэлементов (меди);
- прием лекарственных препаратов с мутагенной активностью, а также стероидных гормонов, андрогенов, эстрогенов, инсулина, адреналина;
- инфекционные заболевания матери;
- сахарный диабет;
- гинекологические заболевания.

Чрезвычайно важное значение имеет описание фенотипа больного ребенка.

### **2.1.3. Наиболее распространенные моногенные синдромы с расщелиной губы и нёба**

#### **Аутосомно-доминантные синдромы**

**Синдром Гольденара** — расщелина губы и нёба, множественные базально-клеточные карциномы, кисты челюсти, аномалия скелета.

**Синдром Горлина** — расщелина губы и нёба, односторонняя дисплазия ушной раковины, односторонняя гипоплазия нижнечелюстной ветви, различные эпibuльбарные дермоиды, аномалии позвоночника, пороки сердца, аномалии почек и гениталий.

**Синдром Фрера–Майя** — расщелина губы и нёба, макроцефалия, гипертелоризм, плоский нос, перекрученный завиток, мезомелия, клинодактилия, аномалии позвоночника и гениталий.

**Синдром акроosteолизиса** — расщелина нёба, «растворение» концевых фаланг с утолщением пальцев, низкий рост, кифоз, вальгусная деформация голени, микрогнатия, долихоцефалия, преждевременное выпадение зубов.

**Синдром Ван-дер-Вуда** — расщелина губы и нёба, губные ямки.

**Синдром ключично-черепной дисплазии** — расщелина нёба, широкий свод черепа, незаращенные роднички, маленькое лицо, червеобразные кости, лишние зубы, отсутствие или гипоплазия ключиц, другие аномалии скелета.

### Аутсомно-рецессивные синдромы

**Синдром Юберга–Хайворда** – расщелина губы и нёба, микроцефалия, гипопластичные дистально расположенные большие пальцы рук, короткие лучевые кости.

**Синдром Меккеля** – расщелина губы и нёба, полидактилия, поликистоз почек, энцефалоцеле, пороки сердца и другие аномалии.

**Синдром Бикслера** – расщелина губы и нёба, гипертелоризм, микроотия, атония почек, врожденные пороки сердца, отставание в росте.

**Криптофальм** – расщелина губы и нёба, криптофальм, ненормальная лобная линия роста волос, различная синдактилия на руках и ногах, колобома крыльев носа, аномалии мочеполовой системы.

**Цереброкостомандибулярный синдром** – расщелина нёба, микроцефалия, дефект ребер.

**Синдром Кристиана** – расщелина нёба, краниосиностозы, микроцефалия, артрогрипоз, приведенный большой палец руки.

## 2.2. НЕТИПИЧНЫЕ РАСЩЕЛИНЫ ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

### 2.2.1. Распространенность, этиология и патогенез

Нетипичные расщелины черепно-лицевой области представлены огромным количеством видов, большинство из которых могут быть отнесены к одной из трех групп:

- 1) черепно-лицевые расщелины;
- 2) боковые лицевые расщелины;
- 3) орбито-верхнечелюстные расщелины.

В популяции нетипичные расщелины распространены намного реже по сравнению с расщелинами губы и нёба. Их частота, по данным разных авторов, варьирует от 1,9 до 6,8 на 100 тыс. новорожденных.

Нетипичные расщелины черепно-лицевой области могут быть как изолированными, так и компонентами наследственных синдромов, как односторонними, так и двусторонними, как полными, так и неполными.

Нетипичные расщелины черепно-лицевой области считаются пороками экзогенной природы, хотя их происхождение связывают с воздействием тех же факторов, которые являются факторами реали-

зации наследственного предположения при мультифакториальных расщелинах губы и нёба:

- воздействие радиоактивного излучения во время беременности;
- материнский метаболический дисбаланс (повышение температуры тела, дефицит витаминов и микроэлементов, в частности меди, маловодие, эндокринопатии, в частности сахарный диабет и дисфункции щитовидной железы);
- инфекционные заболевания во время беременности;
- прием лекарственных препаратов с мутагенной активностью (противосудорожных, антиметаболитов, транквилизаторов, стероидных гормонов и др.).

В свете современных представлений патогенез нетипичных расщелин черепно-лицевой области связывают с системными нарушениями в границах 1 и 2 жаберных дуг в период эмбрионального развития. Как известно, в течение первых 4 нед эмбриогенеза жаберная дуга раздваивается и формирует скулу и верхнюю челюсть. К 6-й неделе отростки нижней челюсти соединяются, образуя нижнюю челюсть. Отростки верхней челюсти встречаются с шаровидными отростками, формируя верхнюю губу и ноздри. В этот же период на хвостовой границе 1-й жаберной дуги и головной границе 2-й жаберной дуги появляются три бугорка, формируя внешнее ухо. Из 1-й жаберной дуги формируются козелок и голень завитка ушной раковины, наковальня и молоточек среднего уха. Из 2-й жаберной дуги формируются стремя и остальные составляющие внешнего уха. К 8-й неделе лицевые расщелины эмбриона закрываются, оформляются губы и рот. Отростки верхней челюсти и боковые отростки носа оформляются и появляются носослезные бороздки. Любой из перечисленных выше экзогенных факторов может повлиять на процесс срастания или развития эмбриональных структур, что в конечном итоге приводит к формированию расщелин.

В последние годы высказываются предположения о том, что формирование расщелин лица обусловлено нарушениями генетических механизмов апоптоза поверхностных эпителиальных клеток, которые приводят к изменениям соотношения эпителиального барьера и мезенхимы. Мезенхима, свободно проникая в пространство между отростками, нарушает развитие сосудистой сети внутри и между ними и препятствует, таким образом, их сращению.

Однако истинные механизмы формирования лицевых расщелин еще до конца не изучены. Это обстоятельство затрудняет создание системы терминологии и классификации нетипичных расщелин черепно-лицевой области, что, в свою очередь, создает проблемы во взаимопонимании между специалистами, занимающимися лечением, профилактикой и реабилитацией этой категории больных.

В литературе описан ряд врожденных деформаций черепно-лицевой области и синдромов, проявляющихся нетипичными расщелинами, в частности:

- косая расщелина лица;
- поперечная расщелина лица (или макростом),
- синдром срединной расщелины лица (фронтоназальная дисплазия);
- срединная расщелина носа;
- синдром Пьера–Робена;
- синдром Гольденхара (фацио-аурикуло-вертебральный синдром);
- синдром Тричера–Коллинза (нижнечелюстно-лицевой дизостоз);
- синдром Франческетти–Коллинза (челюстно-лицевой дизостоз);
- синдром Кроузона (черепно-лицевой дизостоз);
- черепно-ключичный дизостоз.



Рис. 2.5. Косая расщелина лица



Рис. 2.6. Поперечная расщелина лица (или макростом)



Рис. 2.7 а, б. Синдром Пьера-Робена



Рис. 2.8. Синдром Гольденхара



Рис. 2.9 а, б. Синдром Франческетти-Коллинза



Рис. 2.10 а, б. Синдром Кроуэона



Рис. 2.11. Черепно-ключичный дизостоз

### 2.2.2. Клинико-анатомические характеристики нетипичных расщелин черепно-лицевой области

Общей чертой для всех нетипичных ВПР черепно-лицевой области является дисплазия и/или недоразвитие тканей и органов лица, влекущее за собой функциональные и эстетические нарушения.

*Косая расщелина лица* — тяжелая врожденная патология, возникающая в результате несращения (полного или неполного) носолобного и верхнечелюстного бугров в период эмбрионального развития. Расщелина может быть полной и неполной, одно- и двусторонней. Чаще встречаются неполные косые расщелины лица.

Клинически расщелина начинается от верхней губы (справа или слева от филтрума) и далее продолжается по направлению к нижнему веку и верхненаружному краю орбиты. Если расщелина неполная, она затрагивает только ткани верхней губы, а далее, по ходу расщелины, определяется недоразвитие мягких и твердых тканей лица в виде втянутой борозды от верхней губы до нижнеглазничного края орбиты. Как правило, наблюдается колобома век и, как результат, ложный экзофтальм. Косая расщелина лица часто сочетается с другими формами патологии лица: расщелиной нёба, гипертелоризмом, аномалией ушных раковин и др.

*Поперечная расщелина лица (макростомия)* бывает одно и двусторонней. Она — результат несращения верхнечелюстного и нижнечелюстного бугров в период эмбрионального развития. Клинически патология проявляется в виде макростомы различной степени выраженности, при этом расщелина начинается от угла рта и продолжается далее по направлению к мочке уха. Макростомия может быть как изолированным пороком развития, так и симптомом некоторых врожденных синдромов.

*Синдром срединной расщелины лица (фронтоназальная дисплазия)*. Тип наследования не определен. Популяционная частота тяжелых форм составляет 1:100 000 новорожденных.

Клиническими проявлениями синдрома являются: гипертелоризм и дефекты срединных структур черепа, варьирующие от скрытой расщелины костей черепа до мозговой грыжи. Отмечается клиновидный рост волос на лбу («мыс вдовы»). В зависимости от степени выраженности расщелин костей черепа различают три формы дисплазии.

1. Гипертелоризм, широкое основание носа и открытая расщелина носа и губы, иногда с раздвоением его кончика.

2. Гипертелоризм, широкое основание носа и открытая расщелина носа и губы; возможна расщелина нёба.

3. Тотальная расщелина носа, отсутствие крыльев носа, деформация глазниц.

В ряде случаев встречается брахицефалия, микрофтальмия, эпикант, колобомы век, врожденная катаракта, преартикулярные кожные выросты, низко расположенные ушные раковины, иногда проводящая глухота, клинодактилия, камптодактилия, крипторхизм, липомы и дермоиды.

*Срединная расщелина носа* образуется в результате нарушения слияния носовых пластинок носолобного бугра в период эмбрионального развития. Клинически патология проявляется в виде раздвоения кончика носа и небольшой бороздки, идущей вверх по спинке носа, вследствие расхождения крыльных хрящей. Кончик носа широкий, плоский, перегородка носа укорочена. Иногда скрытая расщелина распространяется на кости носа и лба. Переносица у этих больных широкая, уплощенная, а через кожу можно пальпировать костную расщелину. Глазницы у этих больных расположены широко (гипертелоризм). У всех больных имеется типичное клиновидное разрастание волос по средней линии лба. Срединные расщелины носа могут сочетаться с аномалиями зубов верхней челюсти, расщелиной верхней губы, врожденными свищами губ и другой врожденной патологией.

*Синдром Пьера–Робена.* Клинически патология проявляется в виде триады симптомов: расщелина нёба по средней линии, микрогения или недоразвитие нижней челюсти и глоссоптоз. Все симптомы выявляются сразу же после рождения ребенка. Степень выраженности этих симптомов может быть различной — от легкой до тяжелой. У новорожденных возможно развитие дислокационной асфиксии при положении ребенка на спине. Это наиболее тяжелое функциональное нарушение может привести к гибели ребенка. Характерны также цианоз и приступы асфиксии во время кормления ребенка. Обычно у этих детей имеется склонность к рвоте и, как следствие, дистрофия и высокая летальность.

*Синдром Гольденхара (фацио-аурикуло-verteбральный синдром).* Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Локализация гена не установлена. Характерными признаками являются: эпibuльбарные дермоиды (односторонние), субконъюнктивальные липодермоиды или липомы, колобомы верхнего века, дефекты глазодвигательных мышц, антимонолоидный разрез глаз, микрокорнеа, колобома радужки, микрофтальм, косоглазие, анофтальмия, атрезия радужки и катаракта. Ушные раковины уменьшены в размерах, деформированы, аномально расположены, атрезия слухового прохода, аномалии

среднего уха, гипоплазия верхней и нижней челюстей, гипоплазия отростков нижней челюсти, макростомия, открытый прикус, высокое арковидное нёбо, расщелина нёба, расщелина язычка и добавочные уздечки. В 40% случаев выявляются аномалии позвонков, сколиоз, *spina bifida*, аномалии ребер, косолапость. В 30% случаев наблюдаются пороки сердца, умственная отсталость, гипоплазия или аплазия легких, затылочная мозговая грыжа аномалии почек, конечностей, пренатальная гипотрофия.

*Синдром Тричера–Коллинза (нижнечелюстно-лицевой дизостоз).* Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ген локализован в хромосоме 5q32-5q33. Клинические симптомы: дисплазия ушей, аурикулярные ямки/фистулы, аурикулярные выросты мягких тканей (папилломы), отсутствие слухового прохода, кондуктивная и нейросенсорная глухота, отсутствие ресниц, колобома век, антимонголоидный разрез глаз, атрезия/стеноз хоан, уплощенная скуловая кость, микрогнатия, макростомия, расщелина нёба, врожденный неклассифицированный порок сердца, трахео-пищеводная фистула, ректо-вагинальная фистула, атрезия ануса.

*Синдром Франческетти–Коллинза (челюстно-лицевой дизостоз).* Болезнь часто (в 48,5% описанных случаев) носит семейный (наследственный) характер. Его распространенность составляет 1:10 тыс. новорожденных. Характерными признаками синдрома являются колобома верхнего века и отсутствие  $\frac{2}{3}$  ресниц нижнего века; отсутствие подглазничной впадины у  $\frac{1}{3}$  пациентов и выход сосудисто-нервного пучка непосредственно в подкожные ткани; отсутствие скуловой кости, расщелина и гипоплазия жевательной и височной мышц, недоразвитие нижней челюсти; антимонголоидный разрез глаз (глазки «домиком»); аномалии зубов и прикуса; недоразвитие ушных раковин; атрезия наружных слуховых проходов с частичной или полной глухотой; возможны макростома и ушные придатки; иногда дополнительно встречаются срединная расщелина нёба, расщелина верхней губы.

*Черепно-лицевой дизостоз (синдром Кроузуна).* В развитии заболевания существенную роль играет наследственный фактор. Мозговой череп почти нормален или несколько уменьшен и деформирован. Швы облитерированы, зарощены. Основание черепа укорочено. Имеется резкое недоразвитие верхней челюсти, глазниц, скуловых костей. В результате этого определяется ложный экзофтальм, причём глаза выпячены вперед и в стороны, т.е. расходятся.

Из-за резкого недоразвития верхней челюсти выявляются скученность, ретенция, дистопия и другая патология со стороны зубов и зубного ряда верхней челюсти, а также ложная прогения. Иногда наблюдаются аномалии внутреннего и среднего уха.

*Черепно-ключичный дизостоз.* Заболевание может иметь наследственный характер. Клинически характеризуется увеличением мозговой и уменьшением лицевой части черепа. У больного лоб большой и широкий, а лицо маленькое. Кости среднего отдела лица, особенно верхняя челюсть, недоразвиты. Поскольку нижняя челюсть имеет нормальные размеры, формируется ложная прогения. Для патологии характерны множественные пороки развития постоянных зубов (адентия, ретенция и др.). Кроме этого, у больных имеется недоразвитие или аплазия ключиц. В связи с этим плечевой пояс имеет патологическую подвижность — больной может сблизить впереди туловища оба плеча.

Черепно-лицевые расщелины, встречающиеся при вышеуказанных клинических синдромах, представлены огромным количеством видов, отличающихся различной степенью тяжести. До конца 1960-х годов список названий расщелин черепно-лицевой области включал целый ряд терминов, часто относящихся к одному и тому же ВПР.

С конца 60-х годов прошлого века началось бурное развитие и внедрение в практику хирургических методов лечения врожденной черепно-лицевой патологии, что потребовало систематизации накопленного клинического материала и разработки рабочей классификации, способной удовлетворить хирурга-стоматолога в правильном выборе хирургического и другого лечения этих больных. Был предложен целый ряд классификаций: Американской Ассоциации реабилитации Расщелин Нёба (ААРРН), Бу-Чай и Мориана; Карфика; аномалий средней части лица и др., однако ни одна из этих классификаций не соответствовала требованиям универсальной рабочей классификации, которая учитывала бы весь спектр разнообразия этих редких аномалий.

Наконец, в 1973 г. на II Международном конгрессе по расщелинам нёба П. Тесьер предложил уникальную классификацию черепно-лицевых расщелин, которая получила признание специалистов во всем мире. Опираясь на собственный клинический опыт и анализ существующих концепций, автор создал анатомическую классификацию черепно-лицевых расщелин, построенную по принципу соотношения расщелины и глазницы, с учетом состояния костных

Таблица 2-1. Анатомическая классификация черепных и лицевых расщелин (ЧЛР), по Tessier P.

| Нумерация ЧЛР | Топографическое название ЧЛР              | Деформации костей черепа и мягких тканей   | Дифференциальный диагноз         |
|---------------|---|--|----------------------------------|
| № 0           | Центральная черепно-лицевая расщелина     | Расщелина проходит через среднюю линию лица, лобную кость, верхнюю челюсть, среднюю линию носа, формируя раздвоение черепа, центральное энцефалоцеле, раздвоение перегородки носа, расщелину носа и губы   | Со всеми случаями гипертелоризма |
| № 1           | Парацентральная черепно-лицевая расщелина | Расщелина проходит через лобную кость, обонятельные каналы решетчатой пластинки и решетчатой кости, формируя гипотелоризм, между носовой костью и лобным отростком верхней челюсти. На мягких тканях расщелина проходит через купол хрящей крыльев носа и в некоторых случаях — через альвеолы и губу, как при «заячьей губе»                      | С расщелиной № 13                |
| № 2           | Парацентральная черепно-лицевая расщелина | На костях черепа расщелина проходит через боковую массу этмоидальной кости, формируя гипертелоризм. Точную локализацию расщелины на лобной кости трудно определить из-за утолщения последней и увеличения лобных назоух. На мягких тканях расщелина проходит между хвостом и основой крыльев носа, а на губе проявляется как обычная «заячья губа» | С расщелинами: № 1, № 3, № 12    |

Продолжение табл. 2-1

|     |  |   |                              |
|-----|--|---|------------------------------|
| № 3 | Боковая «средняя» расщелина верхней челюсти и глазницы | Расщелина проходит через слезную часть нижнего века по наклонной через слезные каналы. Часто полностью отсутствует лобный отросток верхней челюсти и центральная стенка гайморовой пазухи, укорочен нос и искривлены крылья носа. Расщелина распространяется вокруг основания крыльев носа, носогубной ямки, проходя через альвеолы и губу, как при «заячьей губе»  | С расщелинами № 10, № 11     |
| № 4 | Центральная расщелина верхней челюсти и глазницы       | Расщелина проходит вертикально через слезную часть нижнего века, подглазничное отверстие и дно глазницы (ближе к середине подглазничного нерва), гайморову пазуху и щеку (создавая экстропию гайморовой пазухи), продолжается через губу по средине между выступом фильтра и губной ямкой. Основным отличием данной расщелины от № 3 является наличие перегородки между носовой впадиной и гайморовой пазухой | С расщелинами № 2, № 3, № 12 |
| № 5 | Боковая расщелина глазницы и верхней челюсти           | Расщелина проходит между средней и боковой третью нижнего века. На щеке выглядит как глубокая морщина, а на губе проходит ближе к губной складке. На костях черепа расщелина проходит через подглазничное отверстие, дно глазницы и верхнюю челюсть сбоку от подглазничного нерва и гайморовой пазухи, продолжается через альвеолы позади коренного зуба в области находящейся перед коренным зубом           | С черепной расщелиной № 9    |

Продолжение табл. 2-1

|     |   |   |                        |
|-----|---|---|------------------------|
| № 6 | Верхнечелюстно-скуловая расщелина с колободом нижнего века (относится к синдрому Франческетти-Коллинза) | Расщелина проходит между верхней челюстью и скуловой костью, открывает глазницу. Следствием этого является короткая верхняя челюсть, высокое нёбо и атрезия хоан. На щеке наблюдается вертикальная склеродермичная морщина (в форме шрама), направленная к углу рта или угла нижней челюсти. Эта расщелина часто сочетается с расщелиной № 5  | С расщелинами № 7, № 8 |
| № 7 | Височно-скуловая расщелина (относится к синдрому Франческетти-Коллинза)                                 | Является наиболее ярко выраженной боковой черепно-лицевой расщелиной. Лицевые деформации включают макростому (за счет расширения расщелины к углу рта) и предущные полипы. Отсутствуют скуловая дуга, мышелок, клювовидный отросток. Верхняя челюсть короткая, альвеолы иногда гипопластичны. В области большого коренного зуба и между бугром верхней челюсти и крыловидным отростком наблюдается неполная расщелина. Аномалии мягких тканей включают врожденные пороки уха и гиноплазию или отсутствие височной мышцы | С расщелинами № 6, № 8 |
| № 8 | Лобно-скуловая расщелина  | Является черепной копией лицевой расщелины № 6. Встречается как при синдроме Франческетти-Коллинза, так и при синдроме Голденхара   | С расщелинами № 6, № 7 |
| № 9 | Верхняя боковая расщелина глазницы  | Расщелина проходит в боковой трети верхнего века и над боковым углом глазницы. Считается, что эта расщелина является копией лицевой расщелины № 5   | С расщелиной № 5       |

Окончание табл. 2-1

|      |  |  |                          |
|------|--|--|--------------------------|
| № 10 | Верхняя «центральная» расщелина глазницы с расщелиной в средней трети надбровной дуги сбоку от надбровного нерва | Расщелина расширяется к верхней стенке глазницы и лобной кости, формируя энцефалоцеле. Наблюдается колобома средней трети верхнего века, иногда доходящая до полной аблефарии. Бровь разделена на две части, боковая часть под углом идет вверх и соединяется с линией волос, средняя часть отсутствует. Является направленной на север конией расщелины № 4. При обоих вариантах могут наблюдаться различные врожденные пороки глаза и колобомы радужки | С расщелиной № 4         |
| № 11 | Верхняя «средняя» расщелина глазницы с колобомой средней трети века  | Колобома средней трети верхнего века, иногда расширяющаяся через бровь. Поражения костей черепа определены не полностью. Считается, что эта расщелина является черепной копией расщелины № 3   | С расщелиной № 3         |
| № 12 | Расщелина середины центрального угла глазницы  | Уплотнение лобного отростка верхней челюсти. Приходит через боковую массу этмоидальной кости, расширяясь через уплощенную лобную кость. Лобная пазуха увеличена. На мягких тканях колобома верхней стенки брови  | С лицевой расщелиной № 2 |
| № 13 | Направленная на север парацентральная черепно-лицевая расщелина  | Находится между носовой костью и лобным отростком верхней челюсти. Проходит через лобную кость (энцефалоцеле), вдоль обонятельного канала. Часто бывает двусторонней, являясь причиной гигантского гипертелоризма. На мягких тканях проходит по центру брови, которая не разделена   | С лицевой расщелиной № 1 |
| № 14 | Черепно-лицевая дисплазия  | Является черепным окончанием расщелины № 0   | С лицевой расщелиной № 0 |

структур и мягких тканей. Классификация Тесьера включает систему нумерации черепных и лицевых расщелин, где каждому пороку присвоен соответствующий номер. Всего определено 15 локализаций расщелин (от 0 до 14) с использованием глазицы как точки отсчета. Данную классификацию можно представить в виде таблицы, в которой отражены ее ключевые моменты.

Таким образом, классификация Тесьера систематизировала все описанные в литературе нетипичные ВПР, существующие как изолированные ВПР, так и входящие в симптомокомплекс синдромов.

Обобщая литературные данные, представляется возможным сопоставить ранее существующую терминологию расщелин черепно-лицевой области с классификацией П. Тесьера (табл. 2.2).

**Таблица 2.2. Обобщенная терминология расщелин черепно-лицевой области из разных классификаций**

| Название порока или синдрома                | Формы расщелин по классификации Тесьера |
|---|---|
| Срединная расщелина носа                    | № 0, 1, 2, 12, 13, 14                   |
| Срединная расщелина лица                    | № 0, 1, 2, 12, 13, 14                   |
| Косая расщелина лица                        | № 3, 4, 5, 11                           |
| Поперечная расщелина лица                   | № 7, 8                                  |
| Синдром Goldenhar                           | № 8                                     |
| Синдром Тричера–Коллинза–Франческетти       | № 6, 7, 8                               |
| Синдром Пьера–Робена                        | –                                       |
| Синдром Кроузона (черепно-лицевой дизостоз) | –                                       |
| Черепно-ключичный дизостоз                  | –                                       |

### **2.3. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ОРОФАЦИАЛЬНЫМИ РАСЩЕЛИНАМИ**

Лечение расщелин губы и нёба, как и многих других врожденных пороков развития, — хирургическое. В настоящее время для определения метода хирургического вмешательства стоматолог ориентируется только на глубину дефекта тканей. Однако исходя из общих

генетических закономерностей можно ожидать разных исходов операций и особенностей течения послеоперационного периода у детей с различными по этиологии расщелинами. Так, например, у больных с хромосомными аномалиями, как правило, отмечаются дефекты иммунитета и регенерации, что может увеличить число ранних и поздних послеоперационных осложнений и ухудшать прогноз операции. У детей с моногенными формами порока может возникать более грубая деформация лица после пластики, так как действие мутантного гена будет продолжаться и после оперативного лечения, нарушая дальнейшее развитие тканей. Необходима разработка методов оперативной коррекции дефекта с учетом этиологической природы расщелины.

В настоящее время сроки и объем хирургического вмешательства при типичных расщелинах определяются хирургом-стоматологом согласно рекомендациям других специалистов.

Хейлопластика проводится в родильном доме в первые 2–3 дня жизни или на 15–16-й день после рождения ребенка, а в условиях стационара — в возрасте 3–4 мес. При двусторонней расщелине верхней губы оперативное вмешательство проводится в два этапа с перерывом в 3–4 мес.

С трех лет ребенок активно учится у ортодонта и логопеда. Пластика нёба проводится в зависимости от вида расщелины и тяжести сопутствующей патологии в возрасте 5–7 лет. Медицинская реабилитация проводится до 14–16-летнего возраста. Окончательные корригирующие хирургические вмешательства проводятся в 14–16-летнем возрасте, после чего дети снимаются с диспансерного учета.

Мнения о сроках оперативного вмешательства при нетипичных расщелинах лица крайне противоречивые. Опыт многих клиник СНГ позволил обосновать сроки хирургических вмешательств и разработать методы и приемы помощи данному контингенту больных (табл. 2.3).

## **2.4. ПРОБЛЕМЫ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ОРОФАЦИАЛЬНЫМИ РАСЩЕЛИНАМИ**

За небольшим исключением дети с врожденными орофациальными расщелинами психически нормальны. Отмечаемая задержка психического развития во многом объясняется социальной дезадап-

Таблица 2.3. Алгоритм лечения с нетипичными расщелинами лица

| Возраст       | Характер медико-социальной помощи   |
|---------------|---|
| 0–1 мес       | Консилиум специалистов в составе: педиатра, челюстно-лицевого хирурга, нейрохирурга, ортодонта, ортопеда с целью определения алгоритма предоперационной программы   |
| До 1 года     | Ортопедическое лечение, хейлоринопериостео-пластика, пластика расщелин (поперечной, косой, расщелин носа), физиотерапевтическое лечение с повторением курса через 2 мес, лечение сопутствующих заболеваний специалистами  |
| 1–3 года      | Велопластика, ортодонтическое лечение, санация ЛОР-органов и полости рта, уранопластика, краниопластика, все виды реконструкции нозоорбитальной области, устранение дефектов нижней челюсти при синдромах 1 и 2-й жаберных дуг, дистракция, физиотерапевтическое лечение, занятия с логопедом |
| 3–6 лет       | Уранопластика, ортодонтическое лечение, занятия с логопедом, реконструктивная ринохейлопластика, физиотерапевтическое лечение   |
| Любой возраст | Устранение анатомических дефектов   |

тацией за счет отличного от окружающих внешнего вида, нарушением речи в связи с частичным поражением речевого аппарата и может быть успешно устранена с помощью раннего хирургического вмешательства и дальнейшей комплексной реабилитации. Она включает в себя как реабилитационные мероприятия, предоставляемые инвалиду бесплатно в соответствии с федеральной базовой программой реабилитации инвалидов (постановление Правительства Российской Федерации от 11.12.1992 г. № 970 и ст. 13 Федерального закона «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации»), так и мероприятия, в оплате которых принимают участие сам инвалид либо другие лица или организации независимо от организационно-правовых форм и форм собственности.

Объем реабилитационных мероприятий, предусматриваемых индивидуальной программой реабилитации инвалида, должен быть больше установленного федеральной базовой программой реабилитации инвалидов.

Наиболее актуальным вопросом в решении проблемы реабилитации данного контингента больных на сегодня является создание концепции помощи этим больным, так как эта помощь включает ряд специфических организационных, медико-технических и социальных аспектов. Необходимо обоснование сроков оперативных вмешательств, места их проведения — центров по оказанию специализированной помощи, структуры центров, последовательности оказания комплексной помощи, ранней медико-педагогической и социальной реабилитации.

Нарушение социальной адаптации ребенка с патологией черепно-лицевой области не всегда удается исправить в старшем возрасте. Так, по данным Украинского центра по лечению детей с врожденными и приобретенными заболеваниями челюстно-лицевой области МЗ Украины (Харьков Л.В., Биндер Б.С., 2001), у детей от 3 до 15 лет наблюдались:

- робость, застенчивость, неуверенность в себе — 66,6%;
- раздражительность, возбудимость — 30,3%;
- обидчивость — 37,7%;
- отгороженность, стремление к одиночеству — 27,2%;
- чрезмерная зависимость от матери — 75,5%;
- и у всех исследуемых детей, независимо от пола, образовалась фиксация на эстетическом моменте.

Отмечается, что в возрасте от 10 лет отношения со сверстниками становятся более драматичными, причем чем старше ребенок, тем более выражены эмоциональные реакции и установки, ведущие к расстройствам поведения, социально-психологической дезадаптации.

Влияние рождения ребенка с врожденной патологией лица или черепа на жизнь его родителей несомненно. Анализ материалов многочисленных исследований психологов и социологов показал, что в семьях, имеющих детей с внешними пороками развития, психологические проблемы оказываются более выраженными и требуют более длительной помощи, чем в семьях с другими пороками развития детей.

Родители воспринимают такую ситуацию как семейную катастрофу, рушатся планы, связанные с рождением ребенка, ломаются представления о дальнейшей жизни. Возникают неровные, часто конфликтные отношения в семье, что приводит к тому, что 60% таких детей воспитываются одним родителем. Кроме того, частые болезни ребенка, подготовка к нескольким пластическим операциям, ортодонтическое лечение, логопедические занятия требуют постоянных материальных затрат, физических и душевных усилий.

Качественные изменения, имеющие место в данных семьях, проявляются на нескольких уровнях: психологическом, соматическом и социальном.

Ужас, шок, недоумение, желание отказаться от своего ребенка возникают на первых порах у всех мам. Глубокий стресс усугубляется растерянностью и незнанием, что дальше делать, как развивать и воспитывать ребенка. Многолетнее лечение усугубляет психологические проблемы родителей. Многие из них ощущают чувство вины, тревоги, болезненно реагируют на внимание к внешности малыша со стороны окружающих. Неизбежное выяснение причины дефекта приводит к само- и взаимобвинениям и в конечном итоге к развалу семьи.

Постоянные переживания, вызванные рождением ребенка с аномалией, часто превышают уровень переносимых нагрузок. Это проявляется в различных соматических заболеваниях родителей, в астенических и вегетативных расстройствах, что, в свою очередь, сказывается на развитии, воспитании и нервно-психическом состоянии детей. Кроме того, семья с ребенком-«уродом» часто находится в изоляции, так как родители ограничивают контакты с друзья-

ми, родственниками из-за личностных установок самих родителей. Плюс долговременные материальные тяготы, вызванные не только затратами на лечение, но и вынужденным отказом одного из супругов от рабочей деятельности.

Кризисная ситуация, возникшая в отношениях современного общества в изменившихся социально-экономических условиях, и семьи, имеющей и воспитывающей ребенка-инвалида, привела к необходимости поиска новых ценностных ориентиров. В масштабах государства предпринимаются попытки усовершенствовать систему помощи детям с особыми потребностями и их семьям, создать реальные условия для реабилитации таких детей и их семей.

Система ранней и сверхранней коррекции челюстно-лицевой патологии разработана в России ведущими специалистами в этой области. Комплексный подход к реабилитации детей с врожденной патологией черепно-лицевой области позволяет добиться стабильного результата в 70–75% случаев, снизить сроки инвалидности с 16 до 2–5-летнего возраста, что избавляет ребенка от серьезной психологической травмы, позволяет большинству этих детей посещать общеобразовательные школы, открывает им возможность дальнейшего профессионального совершенствования, значительно снижает риск падения социального и материального уровня их семей.

Наряду с этим общество освобождается от необходимости принимать специальные меры по решению социальных и финансовых проблем данных больных, что, по минимальным оценкам экспертов, позволит сберечь до 300 млн рублей в год, поскольку общее число детей в Российской Федерации с заболеваниями челюстно-лицевой и краниофациальной области составляет около 200 тыс. человек и при условии, что инвалидность можно снять уже по достижении 5–6-летнего возраста, срок инвалидности у каждого больного сокращается в среднем на 12 лет.

У больных с врожденными расщелинами нёба и губы вследствие отсутствия перегородки между ротовой и носовой полостью и укорочения нёба наступают расстройства речи, выражающиеся в появлении открытой гнусавости с неясным и неправильным произношением звуков. Расстройство образования звуков ухудшается, если у больных имеется недостаточность развития артикуляционного аппарата.

Образование взрывных звуков (б, п, д, т) невозможно вследствие отсутствия достаточного напора струи воздуха. Другие звуки (г, к, р)

не удаются, так как отсутствует опора в небе для контакта с языком. Деформация альвеолярного отростка, неправильное расположение и дефекты зубов нарушают образование губно-зубных (в, ф) и зубно-зубных звуков (с, з).

Стараясь добиться понятного звукопроизношения, люди с расщелинами привыкают к необычным компенсаторным мышечным установкам, например к образованию звука в глотке.

Нарушение артикуляции сказывается в том, что язык бывает пассивным, малоподвижным, большинство движений, необходимых для произношения звуков речи, в нем отсутствует.

Недостаточность речевого аппарата сопровождается также запаздыванием развития голосообразовательной координационной работы в центральной нервной системе, поэтому такие дети начинают говорить на 1–2 года позже детей, не имеющих такого дефекта.

У больных с врожденными расщелинами нёба речь нередко сопровождается целым рядом компенсаторных движений отдельных участков мышц лица: крыльев носа, носо-губных складок, лобных мышц, мышц, сморщивающих брови. Этими движениями они как бы стремятся задержать прохождение струи воздуха.

Часто больные не слышат свою искаженную речь, вернее, привыкают к ней. Несомненно, гнусавость, невнятность речи создают затруднения для нормального общения больного ребенка с коллективом. Иногда окружающие ребенка сверстники своим отрицательным и невоздержанным отношением к дефекту речи, насмешками заставляют больного замыкаться в себе. Душевные переживания вызывают у ребенка реактивное состояние.

Изучение вопроса о состоянии психики у детей с врожденными расщелинами нёба и губы показало, что у небольшой группы больных имелись отдельные симптомы органического поражения нервно-психической сферы врожденного характера. У ряда больных были обнаружены незначительные нарушения со стороны центральной нервной системы с психогенными наслоениями. Отмечалось некоторое снижение памяти, внимания, интеллектуальных процессов. Ходить и разговаривать больные начинают с 4 лет и позже.

У значительной группы больных с врожденными расщелинами в связи с имеющимся дефектом речи отмечаются психогенные нарушения вторичного порядка, а у некоторых они сопровождаются явлениями вегетативной патологии — выраженной потливостью, учащением пульса, нарушениями сна. Особенно отрицательно отражается

на развитии психики, в частности на интеллекте ребенка, отсутствие педагогической помощи, благоприятных условий жизни.

Дефекты громкой речи оказывают значительное влияние на письмо у большинства больных. Даже проучившись 7–10 лет в школе, они пишут с пропусками и перестановками букв.

Нарушение артикуляции и звукопроизношения отрицательно сказывается и на речевой памяти, способности удерживать в памяти слова.

Следовательно, нарушения речи являются одним из ведущих моментов, способствующих возникновению психогений у детей с врожденными расщелинами губы и нёба. С этой точки зрения ранние операции и создание условий, в которых ребенок не чувствовал бы своего дефекта, являются профилактикой всевозможных осложненных неврогенного характера.

## 2.5. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ ОРОФАЦИАЛЬНЫХ РАСЩЕЛИН

Основными причинами рождения детей с расщелинами лица являются наследственные факторы и воздействие на организм будущей матери химических, психических, биологических, физических факторов, а также механических травм в I триместре беременности. Исходя из этого в профилактике врожденных расщелин лица выделяются следующие направления:

- медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика орофациальных расщелин;
- просветительская деятельность среди широкого круга врачей (гинекологов, педиатров, стоматологов), направленная на ознакомление с причинами и механизмами развития аномалий челюстно-лицевой области и показаниями для медико-генетического консультирования;
- просветительская деятельность среди населения, направленная на пропаганду здорового образа жизни, особенно среди лиц репродуктивного возраста и борьбу с абортами;
- формирование групп повышенного генетического риска и периконцепционную профилактику врожденных пороков развития (оздоровление супругов перед наступлением беременности и в I триместре беременности, профилактика инфекционных заболеваний, стрессовых ситуаций и травматизма во время беременности);

- при заболеваниях женщин в ранних сроках беременности – рациональная медикаментозная терапия, исключающая применение препаратов цитостатического и цитолитического действия.

Часть группы риска можно выявить при обычном стоматологическом осмотре беременных и ориентировать врача-акушера в консультации на необходимость для женщины, обладающей теми или иными микропризнаками врожденной патологии, пройти медико-генетическое консультирование и при необходимости пренатальную диагностику.

### **2.5.1. Принципы медико-генетического консультирования в отношении орофациальных расщелин**

При любой форме орофациальной расщелины у ребенка или у кого-либо из супругов, планирующих беременность, необходимо медико-генетическое консультирование. Цель медико-генетического консультирования в таких случаях: оценка рекуррентного (повторного) риска данных пороков развития у планируемого потомства и определение показаний для пренатальной диагностики. Риск повторения патологии можно рассчитать только при установлении точного генетического диагноза.

От 15 до 20% орофациальных расщелин входит в состав моногенных синдромов с различным типом наследования. Расчет рекуррентного риска при моногенной патологии осуществляется исходя из типа наследования синдрома. В таких случаях риск для потомства оценивается как высокий (25–50%).

Следует иметь в виду, что у 3% лиц с орофациальными расщелинами выявляются различные хромосомные аномалии, наиболее частые из которых: трисомия 13, трисомия 18, синдром кошачьего крика (5p).

В большинстве случаев орофациальные расщелины по своей природе являются мультифакториальными и в 3–5% случаев эти пороки развития формируются в результате воздействия тератогенных факторов. Эмпирический риск повторения мультифакториальных расщелин зависит от количества членов семьи с аналогичной аномалией, их пола, степени родства с пациентом, степени расщепления. В табл. 2.4 представлен эмпирический риск повторяемости орофациальных расщелин мультифакториальной природы, рассчитанный по данным Н.С. Демиковой (1983).

Таблица 2.4. Эмпирический риск для родственников пробанда с расщелиной губы и нёба и изолированной расщелиной нёба (Демикова Н.С., 1983)

| Степень родства   | Повторный риск в%     |                              |
|---|-----------------------|------------------------------|
|   | Расщелина губы и нёба | Изолированная расщелина нёба |
| Дети  | 3-4                   | 7                            |
| Родные сибсы  | 3-5                   | 2                            |
| Дяди, тети, племянники, племянницы                                | 1                     | 1                            |
| Двоюродные сибсы  | 0,5                   | 0,5                          |
| Сибсы, при наличии 1-го пораженного родителя                      | 17                    | 17                           |
| Сибсы, при наличии 2-х здоровых родителей и 2-х пораженных сибсов | 10                    | 10                           |

Одной из важных задач медико-генетического консультирования является разъяснение семье сущности генетического риска и помощь в принятии решения, как о планировании потомства, так и о пролонгации беременности. Следует отметить, что орофациальные расщелины — это пороки развития, при которых прогноз для жизни и здоровья принципиально зависит от наличия сочетанных аномалий. При своевременном выявлении грубых сочетанных пороков развития или патологии хромосом, вынашивание беременности становится **нецелесообразным**.

Что же касается изолированных орофациальных расщелин, то следует иметь в виду, что они относятся к курабельным формам патологии, не связанным с физической и умственной задержкой развития. В тех случаях, когда диагноз расщелины лица поставлен до родов и путем комплексного обследования плода исключена сочетанная анатомическая и хромосомная патология, перед семьей неизбежно встает вопрос: что делать? Это крайне сложный для медико-генетического консультирования вопрос, поскольку проблема вынашивания или прерывания беременности при данных пороках является не столько медицинской, сколько социальной и финансовой.

При изолированной расщелине, рекомендуя семье пролонгирование беременности, не следует забывать, что коррекция костного дефекта после рождения, как правило, проводится в несколько этапов в течение нескольких лет. Кроме того, следует помнить о возможных материальных затратах на пластические операции. При медико-генетическом консультировании нужно очень подробно объяснить семье с какими проблемами она столкнется уже в первые годы жизни ребенка. Ребенок, рожденный с этой патологией, не способен создавать внутриротовое отрицательное давление, он не может полноценно кормиться грудью и, следовательно, не может нормально набирать вес. Кроме того, при затрудненном глотании происходит выброс пищи через нос. Из-за прямого сообщения полости рта и полости носа поступающий в организм воздух не увлажняется, не согревается и, как следствие, присоединяется вторичная инфекция, возникают воспалительные явления в дыхательных путях новорожденного. ЛОР-органы также вовлечены в процесс воспаления и как вторичное осложнение развивается отит, мастоидит и другая патология со стороны среднего и внутреннего уха.

В конечном итоге медико-генетического консультирования окончательное решение о судьбе беременности должна принимать семья.

### 2.5.2. Пренатальная диагностика орофациальных расщелин

Расщелины губы и нёба в 30% случаев могут быть выявлены во время беременности. Точность пренатальной диагностики лицевых расщелин принципиально влияет на тактику ведения беременности и позволяет заранее планировать квалифицированную помощь новорожденному.

Основными методами пренатальной диагностики орофациальных расщелин являются:

- ультразвуковое исследование;
- фетоскопия;
- фетоамниография.

#### Ультразвуковое исследование плода

Ультразвуковое исследование является высокоинформативным методом пренатального скрининга на выявление орофациальных расщелин. Чувствительность этого метода в отношении данной патологии составляет 77,6%.

Ультразвуковая оценка структур лица плода должна осуществляться в скрининговом режиме во время проведения второго обязательного эхографического обследования, т.е. на сроке беременности 20–24 нед.

Наиболее информативной методикой пренатальной ультразвуковой диагностики орофациальных расщелин является мультиплоскостное сканирование структур лица плода во фронтальной, горизонтальной и сагиттальной плоскостях. Эффективность применения этой методики составляет 100%.

Для обеспечения высокой точности пренатальной ультразвуковой диагностики расщелин лица необходимо, наряду с изучением стандартного сечения через носогубный треугольник, использовать сагиттальное сканирование с целью исключения эхографического признака «выпячивания» верхней челюсти и горизонтальную плоскость на уровне верхней губы и нёба для получения изображения носогубного треугольника.

Расщелины лица, диагностированные в пренатальном периоде, в 57% случаев сочетаются с другими пороками. Среди сочетанных пороков в 30% случаев наблюдаются пороки сердца и центральной нервной системы.

У каждого пятого плода с орофациальной расщелиной выявляется аномальный кариотип. Поэтому, кроме ультразвукового исследо-

вания плода, необходимо проведение пренатального кариотипирования для исключения хромосомных дефектов.

### **Фетоскопия**

Фетоскопия проводится под контролем ультразвука на 16–22 нед беременности при помощи селфоскопа. Данная методика позволяет увидеть лицо плода и при наличии расщелины предложить семье принять решение о пролонгировании или прерывании беременности.

### **Фетоамниография**

Фетоамниография производится на сроках беременности 20–36 нед. Под контролем ультразвука проводится трансабдоминальный амниоцентез и в сосуды плаценты вводится раствор рентгенконтрастного вещества (миодила или верографина). В процессе рентгенологического исследования при наличии расщелины отсутствует смыкание концевых участков контрастированных сосудов лица плода. Оба метода применяются только при наличии высокого риска рождения ребенка с расщелиной губы и нёба в сочетании с такими аномалиями, как олигофрения и др.

# Глава 3

## Стоматологические заболевания мультифакториальной природы

Тактаров Владимир Германович

### 3.1. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КАРИЕСА

Кариесом зубов (*Caries dentis*) принято считать патологический процесс, проявляющийся после прорезывания зубов, при котором происходят деминерализация и размягчение твердых тканей зубов с последующим образованием дефекта в виде полости. Общепризнанным в настоящее время механизмом возникновения кариеса является прогрессирующая деминерализация твердых тканей зубов под воздействием органических кислот (молочной и мочевой), образование которых связано с жизнедеятельностью некоторых видов облигатных микроорганизмов полости рта *Streptococcus*, *Gemella*, *Granulicatella* и *Veillonella*, в первую очередь — *Streptococcus mutans* (сепомун С), *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus sorbinus* и *Lactobacillus fermentum*.

В возникновении кариозного процесса принимают участие множество этиологических факторов, что позволяет считать кариес полиэтиологическим заболеванием. Таким образом, для понимания механизмов развития кариеса важно различать внешнесредовые и наследственные факторы. Также стоит отметить, что для практической стоматологии важно выделять не только группу больных с повышенным риском возникновения кариеса (кариес-подверженных), но и лиц невосприимчивых (кариес-резистентных). Очевидно, что в отношении последних профилактические мероприятия будут носить совершенно иной характер. Этот пример иллюстрирует подходы и возможности медицинской генетики, подчеркивает, что врачи-генетики изучают не патологию как таковую, а взаимодействие факторов внешней среды с наследственными факторами, проявляющимися вариabильным рядом признаков, которые в одном случае способствуют развитию той или иной патологии, а в другом могут быть причиной повышенной адаптогенности.

Каковы механизмы врожденной устойчивости (и подверженности) зубов к кариозному поражению? Необходимо обратиться к известному биогенетическому закону Геккеля–Мюллера, в соответствии с которым индивидуальное развитие — онтогенез — есть краткое повторение филогенеза (эволюционного развития), вернее, эмбриональных стадий в эволюции вида. Соответствует этому закону и порядок прорезывания и смены временных и постоянных зубов.

Итак, в норме прорезывание зубов у человека в детстве происходит в строго определенной последовательности, причем установлены средние сроки прорезывания каждого зуба с учетом их небольших естественных отклонений в ту или иную сторону. *Сроки и порядок прорезывания зубов у ребенка служат показателем его нормального развития.* Первыми в полости рта появляются временные нижние центральные резцы. Это происходит у ребенка на 6-м месяце, после чего сразу же прорезываются нижние боковые резцы и верхние центральные (7 мес). Остальные временные зубы прорезываются между 16-м и 30-м месяцами (табл. 3-1).

Они функционируют в течение последующих 4 лет и начинают выпадать на 6-м году. Резкие отличия времени прорезывания от этих сроков или порядка их прорезывания часто сопровождают различную наследственную патологию. Например, при синдроме Дауна сроки прорезывания временных зубов могут затягиваться вплоть до 4–5-летнего возраста.

Таким образом, отклонения от нормальных сроков и порядка прорезывания зубов в анамнезе пациента с высокой вероятностью могут свидетельствовать о нарушении нормального развития — *дисонтогенезе*. Причины его могут быть, разумеется, самые разные. Так, патогенное действие средовых факторов можно рассматривать как фенкопирование, в других же случаях речь идет о различных моногенных и хромосомных синдромах.

Из аномалий прорезывания зубов наиболее часто встречается задержка прорезывания — *ретенция* (лат. *retentio* — задержка). Она может распространяться на все зубы или отдельные их группы. Ретенция может быть связана с системными ненаследственными факторами — эндокринопатиями (гипотиреоз, гипопизарная недостаточность), инфекционными заболеваниями (туберкулез), авитаминозами (рахит, в том числе и наследственно-обусловленный), алиментарными нарушениями, а также вызываться локальными факторами — отсутствием места, наличием кист, неправильным располо-

Таблица 3-1. Средние сроки прорезывания и выпадения временных зубов (по Боровскому Е.В. и соавт., 1989; Carlson В.М., 1994)

| Группы зубов      | Сроки прорезывания, мес | Сроки выпадения, годы |
|-------------------|-------------------------|-----------------------|
| Центральные резцы | 6-8                     | 6-7                   |
| Боковые резцы     | 8-12                    | 7-8                   |
| Клыки             | 14-20                   | 10-12                 |
| Моляры первые     | 12-16                   | 9-11                  |
| Моляры вторые     | 20-30                   | 10-12                 |

жением зубов. В этом случае также можно говорить о фенокопиях. В то же время ретенция типична для огромного числа наследственных синдромов. Дифференциальную диагностику лучше проводить врачу-генетику.

Реже наблюдается преждевременное прорезывание зубов. Оно может служить как проявлением эндокринопатий (преждевременного полового развития или гипертиреоза), так и развиваться в рамках некоторых наследственных болезней. Иногда дети рождаются с прорезавшимися нижними центральными резцами (или они прорезываются вскоре после рождения). Такие зубы называются натальными или соответственно неонатальными и их сразу же удаляют.

Укороченные зубы могут развиваться, если процесс прорезывания зуба затормаживается вскоре после появления коронки в полости рта. Задержка прорезывания обуславливается анкилозом корня зуба (его прикреплением к кости дна альвеолы). Причины могут быть самые разные. Такой зуб значительно короче соседних, у которых процесс прорезывания прошел нормально. Чрезмерное прорезывание с перемещением коронки за жевательную плоскость характерно для зуба, потерявшего свой антагонист.

Следствием биогенетического закона является также давно отмеченная закономерность — филогенетически более древнего происхождения группы зубов (они в норме прорезываются в первую очередь!) более устойчивы к действию ряда патогенных факторов, в том числе и к кариесогенным. И, напротив, более поздно появляющиеся зубы (в группе постоянных зубов — премоляры) поражаются в первую очередь. Они наиболее дифференцированы морфологически и развиваются (наряду с 3-ми молярами) позже всего (табл. 3-2).

Для практического стоматолога важно знать о высокой распространенности заболевания и интенсивности поражения кариесом временных и постоянных зубов у пациентов при различных наследственных синдромах, особенно это относится к случаям так называемого первично-множественного кариеса или кариесной атаки. Так, первично-множественный кариес часто ассоциирован с буллезным эпидермолизом, мозаичной формой трисомии по 9-й хромосоме, синдромом Коккейна. В то же время при классической или мозаичной форме синдрома Дауна (трисомия по 21-й паре хромосом) кариозные поражения совершенно не типичны и преобладает поражение тканей пародонта (до 90% обследованных). Ассоциация с мутациями в генах при различных хорошо изученных синдромах поможет, несомненно,

Таблица 3-2. Средние сроки прорезывания постоянных зубов (по Боровскому Е.В. и соавт., 1989; Carlson В.М., 1994)

| Группы зубов      | Сроки прорезывания, годы |
|-------------------|--------------------------|
| Центральные резцы | 7–8                      |
| Боковые резцы     | 8–9                      |
| Клыки             | 12–13                    |
| Премоляры первые  | 9–11                     |
| Премоляры вторые  | 11–12                    |
| Моляры первые     | 6–7                      |
| Моляры вторые     | 12–13                    |
| Моляры третьи     | 18–30                    |

понять механизмы кариозного поражения и выработать эффективные меры профилактики.

В целом же в нормальной популяции в настоящее время общепризнанной является мультифакториальная этиология кариеса зубов. Какие наследственные признаки способствуют резистентности зубов к кариесу?

Известно, что на резистентность зубов к кариесу влияют многие генетические факторы. Как уже отмечалось, в известной степени резистентность зависит от морфологических признаков зубов (наличие и строение бороздок, ямок, размеры зуба, его дифференцированность). У лиц, резистентных к кариесу, более архаичное строение жевательной поверхности первого верхнего моляра, а у больных с множественным кариесом сильнее выражены эволюционно сравнительно «молодые» вариабельные особенности строения верхних моляров. Известно, что так называемые *тавродонтные* зубы (греч. *taurus* – бык), являющиеся своеобразным атавизмом и иногда встречающиеся у пациентов в разных группах постоянных зубов, кариесом практически никогда не поражаются. Таким образом, влияние наследственности на конституцию зуба и его предрасположенность к кариесу можно считать доказанной.

Для изучения генетических аспектов кариеса зубов широко применялся близнецовый метод: изучали соотносительную роль наследственности и среды в возникновении кариеса зубов при сопос-

тавлении конкордантности (частоты встречаемости признака) в близнецовых парах у одно- и разнояйцовых близнецов. Анализ распределения признака кариесрезистентности зубов при исследовании близнецовых пар также подтвердил гипотезу о мультифакториальной природе данного заболевания. Интересные данные получены при определении роли генетического фактора в развитии кариеса зубов у моно- и дизиготных близнецов в противомикробной резистентности к *Streptococcus mutans*. При оценке интенсивности процесса и состояния противомикробной активности цельной крови было установлено достоверное влияние противомикробной резистентности на формирование кариеса. Таким образом, было доказано, что интенсивность кариеса и уровень противомикробной активности крови генетически детерминированы. Точнее, влияние генотипа на развитие кариеса в большей мере опосредуется через действие на уровень противомикробной резистентности организма.

Изучен признак поражения кариесом и классическим клинико-генеалогическим методом. Как клинико-генеалогический анализ, так и результаты использования близнецового метода показали наследственное влияние на локализацию кариозных поражений постоянных зубов; факторы питания и внешней среды обуславливали интенсивность кариеса. С другой стороны, было отмечено, что фтор и другие экзогенные факторы не влияют на локализацию поражения. С увеличением возраста (до периклимактерического периода) возрастает роль случайных средовых факторов.

Как и для многих других заболеваний мультифакториальной природы, для кариеса характерен клинический полиморфизм. Отмечается популяционное многообразие его клинической картины, четко выраженные индивидуальные количественные характеристики процесса. Следует помнить, что наследственность влияет как на резистентность зубов к кариесу, так и на их предрасположенность к кариозному процессу, выраженность которого генетически детерминирована.

При изучении групп генов, отвечающих за патогенетические механизмы кариозного процесса, исследователи выдвинули гипотезу о влиянии наследственности на резистентность зубов к нему. После того как изучили распределение признака в семьях, отличающихся «накоплением» случаев кариесной атаки, была построена математическая модель. Неполная пенетрантность и высокий коэффициент наследуемости дали в этом случае основание предположить, что в

генетическую систему, детерминирующую резистентность зубов к кариесу, вовлечен более чем один ген. Определенный ген (главный) контролирует возможность развития данного признака. Он предположительно рецессивен по отношению к гену, детерминирующему предрасположенность к кариесу.

Классическими методами изучения заболеваний, имеющих мультифакториальную природу, наряду с близнецовым и клинико-генеалогическим методами широко используют дерматоглифический метод и поиск ассоциаций заболевания с различными клиническими и параклиническими признаками. В последнее десятилетие изучение наследственной предрасположенности к кариесу зубов велось и в отношении ассоциации генетических маркеров клеток крови (антигены системы АВО, MN, Льюис, Rh, HLA и некоторые другие) с интенсивностью кариеса. Установлена ассоциация между интенсивностью кариеса зубов и рядом антигенов. Интенсивный кариозный процесс одинаково часто наблюдается у больных с различными группами крови. Предполагают, что агглютинины крови, для которых установлена связь с интенсивностью кариеса зубов, самостоятельно не имеют значения в его развитии, а действуют синергично с другими защитно-приспособительными механизмами гомеостаза.

Изучены генетические аспекты кариеса зубов и при использовании дерматоглифики как одного из генетических маркеров. Оказалось, что некоторые дерматоглифические показатели у мужчин и женщин с различной интенсивностью поражения зубов кариесом имеют неодинаковую выраженность, а в некоторых случаях и разную направленность. В настоящее время еще недостаточно разработаны генетические аспекты дерматоглифики. Дерматоглифический анализ представляет собой хороший вспомогательный метод выявления врожденной, точнее наследственной компоненты заболевания, но определенные трудности связаны с отсутствием патогномичности в строении кожных узоров, а также с тем, что при различных заболеваниях могут быть однотипные изменения. В настоящее время собран большой материал по наследованию дерматоглифических показателей, но он не подтверждает гипотезы ни доминантного, ни рецессивного, ни сцепленного с полом наследования. Это служит дополнительным подтверждением гипотезы о полигенном наследовании.

Несомненно, что резистентность зубов к кариесу во многом зависит от иммунного статуса. Имеются существенные особенности

гуморального иммунитета у пациентов группы риска. Слюнные железы вырабатывают иммуноглобулины класса А (IgA), продукция которых не отражает их содержание в сыворотке крови. Иногда их обозначают как sIgA. Колебания уровня IgA и других иммуноглобулинов в слюне человека являются важным фактором, определяющим возможность возникновения и развития патологического процесса в полости рта. Следовательно, кариес-резистентность зубов также ассоциирована с вариабельностью паротидной слюны и составом белков ротовой жидкости.

У детей при кариесе зубов (декомпенсированная форма) было обнаружено, что содержание в слюне sIgA уменьшено более чем в 2 раза. Иммуноглобулины смешанной слюны играют определенную роль в развитии кариеса зубов, так как секреторные иммуноглобулины оказывают антибактериальное действие, препятствуя тем самым образованию зубного налета и проникновению антигенов в ткани зубов. Отмечают также зависимость между течением кариозного процесса и состоянием секреторного иммунитета. Острое течение кариеса сопровождается повышением уровня sIgA, при этом уровни IgG и IgM уменьшаются.

Отличаются также и многие значения *клеточного иммунитета*. У лиц с высокой частотой кариеса выявлены изменения средних значений ряда показателей Т- и В-клеточных систем иммунитета как в плазме крови, так и местно — в слюне. Иммунный статус (иммунологические клеточные показатели, секреция иммуноглобулинов слюны) у кариес-резистентных и кариес-восприимчивых пациентов четко различается, что дает возможность применять такие исследования для прогнозирования течения кариозного процесса и выбора лечебно-профилактических мероприятий.

Наследственная предрасположенность к кариесу, связанная с особенностями врожденного иммунитета, может проявляться уже в период закладки и развития органа и также зависит от общего состояния иммунной системы. По данным исследователей, 3–4% населения Европы резистентны к кариесу. Предполагают, что иммунной основой этой резистентности является, с одной стороны, высокий титр сывороточных антител, с другой — Т-лимфоциты пациентов имеют более высокий потенциал пролиферации при стимуляции антигенами *Streptococcus mutans*.

Кроме того, при изучении наследственного полиморфизма белков слюны человека, была доказана ведущая роль генетических факторов,

при этом предполагается аутосомно-доминантное наследование ряда белков слюны. Так, подчеркивается, что размер зубной бляшки зависит от кислотных белков слюны, которые играют определенную роль в повышении сопротивляемости зубов к кариесу. Популяционное и семейное изучение с помощью лабораторного электрофореза белков слюны (они разделяются на кислотные и основные), так называемый сиалофорез, показало, что выработка многих из них находится под генетическим контролем множественных аллелей. Взаимосвязь между некоторыми наследственно-обусловленными факторами в слюне человека и индивидуальной восприимчивостью к заболеваниям зубов значительна. Ксеростомия (греч. *ксерос* – сухой), возникающая при ряде наследственных заболеваний при поражении слюнных желез (классический пример – муковисцидоз), доказано, приводит к первично-множественному кариесу.

Многие специалисты, как стоматологи, так и генетики из разных стран, предлагают проводить диспансеризацию семей, члены которых имеют высокий уровень поражения кариесом (создание клинического Регистра).

Интересны подходы медицинской генетики, с помощью которых предлагается решение проблемы профилактики и лечения кариеса. С одной стороны, уже созданы (Япония) промышленные наборы для лабораторной экспресс-диагностики патогенных штаммов *Streptococcus mutans*, при этом предлагаются как наборы аллель-специфичной ПЦР кислот-продуцирующего стрептококка, так и микрочиповые системы детекции DIAGNOdent. С другой стороны, предпринимаются попытки разработать протоколы клинических испытаний для лечения кариеса, когда наряду с контаминацией ротовой полости (бальзамы, элексиры, зубные пасты) культурой микробов-антагонистов патогенных штаммов стрептококков – бактерий *Streptococcus gordonii*, *Kaempferia pandurata* и *Prevotella spp.* предлагают использовать культуры искусственно полученных мутантных *Streptococcus mutans*, отличающихся отсутствием кислот-продуцирующих свойств. Эффективность подобного подхода покажет уже ближайшее будущее.

## 3.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНЕЙ ПАРОДОНТА

### 3.2.1. Воспалительные заболевания десен

Воспалительные заболевания десен были известны давно и описаны как «болезнь Риггса» и «альвеолярная пиорея» еще в XIX в. Научный этап связывают с именем В. Gottlieb, который выделил три основные клинические формы заболевания:

1-я форма: воспалительные заболевания пародонта, вызванные плохим уходом за полостью рта — *schmutz-pyorrhoe*;

2-я форма: заболевания пародонта, обусловленные влиянием системных факторов — *paradental-pyorrhoe*;

3-я форма: заболевания пародонта, возникающие по неустановленным причинам и характеризующиеся отсутствием воспаления — *periodontosis*, или *alveolar atrophy*.

Позднее заболевания пародонта были разделены на *parodontitis simplex* — группу поражений, которые вызываются действием местных факторов, и на *parodontitis complex* — те формы, при которых системные заболевания играют ведущую роль. По форме течения выделяют также *острый*, *хронический* и отдельно «*ювенильный*» пародонтит. Вероятно, наличие вплоть до настоящего времени большого числа самых различных классификаций вызвано отсутствием единого взгляда на этиопатогенез данной, безусловно, чрезвычайно важной группы заболеваний. Однако даже на этом фоне следует упомянуть о весьма важной нозологической форме заболевания пародонта, ставшей особенно актуальной в последнее время. обозначенной термином «*быстро прогрессирующий пародонтит*». Он принят для описания высокоактивного очагового поражения пародонта с рентгенологическими признаками активной деструкции костной ткани. Именно в понимании механизмов развития, лечения и профилактики данной распространенной патологии генетика может сыграть решающую роль.

Единой теории этиопатогенеза пародонтита до настоящего времени нет. Общеизвестно лишь, что в этиологии и патогенезе заболеваний пародонта большое значение имеют как общие, так и местные факторы. Наиболее важным этиологическим фактором при гингивите и пародонтите большинство авторов считают микрофлору зубной бляшки. Результаты многочисленных бактерио-

логических исследований и культур поддесневого зубного налета и жидкости пародонтальных карманов свидетельствуют о комплексном составе микрофлоры при болезнях пародонта. Встречаются различные виды стрептококка с максимальным — почти до 85% — включением анаэробов, гемолитический стафилококк, нейссерии, вейлонеллы, трихомонады, фузобактерии, актиномицеты, бактероиды, простейшие. Наиболее вероятными патогенными кандидатами являются грамотрицательные микроорганизмы (все анаэробы), такие как *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Capnocytophagus*, *Bacteroides forsythus*, *Treponema denticola*, *Weilonella recta*. Важными факторами вирулентности этих микроорганизмов являются протеолитические ферменты, эндотоксины, которые разрушают иммуноглобулины классов А, G и М, а также компоненты комплемента. Эндо- и экзотоксины стимулируют формирование антител, нарушают клеточный состав в тканях пародонта и способствуют развитию воспалительной реакции.

На сегодняшний день выделяют три возможных механизма вторичных системных эффектов инфекционных агентов ротовой полости:

- а) метастатическое распространение бактериальной флоры ротовой полости является результатом транзиторной бактериемии;
- б) метастатическое поражение — эффект циркуляции микробных токсинов ротовой полости;
- в) метастатическое воспаление вызвано снижением иммунологической реактивности организма под действием микроорганизмов ротовой полости.

В свою очередь, пародонтит как инфекционно-пусковой процесс в системных заболеваниях этиопатогенетически также оценивается следующими факторами:

- а) общие факторы, регулирующие метаболизм тканей полости рта, от которых зависит ответная реакция на патогенные воздействия;
- б) субгингивальные бляшки — резервуар грамм-негативных бактерий;
- в) ткани пародонта — источник воспалительных медиаторов.

Необходимо обратить особое внимание на вопросы *иммуногенетики* пародонтита. Иммунный статус играет большую роль в развитии воспалительных заболеваний пародонта. Развитие и течение воспалительного процесса в пародонте, склонность к генерализации процесса зависят не столько от видового и количественного состава

микробиоты, сколько от нарушений неспецифической защиты и иммунного ответа макроорганизма.

Иммуногенетические аспекты воспаления пародонта изучены достаточно подробно. Исследования некоторых авторов выявили врожденное ослабление специфических факторов местного иммунитета полости рта. Разрушение компонентов соединительной ткани является первичным фактором в индуцировании усиленной реакции аутоантител. У больных отмечается нарушение иммунологической регуляции, гиперреактивность В-системы иммунитета, активация Т-хелперов и дефицит Т-супрессоров, повышение IgA, IgA M и IgA G в плазме крови. Изменения пародонта воспалительного характера можно отнести к аутоиммунным заболеваниям, обусловленным повреждающим действием циркулирующих иммунных комплексов и клеточной гиперреактивностью к антигенам десны. Существенную роль играет система цитокинов, многие из которых картированы молекулярно-генетическими методами и доступны для клинической диагностики.

Исследователями и врачами-клиницистами предложена схема исследования генетической эпидемиологии распространенных стоматологических заболеваний (в том числе и пародонтита) с учетом использования анализа данных близнецов и полусибсов. Данная методика поможет планированию профилактики этих заболеваний на уровне семьи. Была описана и соответствующая генетическая модель нового типа для проверки генетической и средовой составляющей хронических семейных болезней у монозиготных близнецов, их супругов и их детей, которые являются с точки зрения генетики полусибсами. Этот метод может быть пригоден также для выявления материнских эффектов и ассортативного характера вступления в брак в качестве двух негенетических механизмов, которые, возможно, в конечном итоге могут влиять на частоту заболевания. Изучение особенностей внутрисемейного распределения заболеваний пародонта может помочь совершенно по-новому рассмотреть проблему этиопатогенеза и дифференциальной диагностики данной экономически и социально-значимой группы болезней.

### 3.2.2. Невоспалительные заболевания десен наследственного генеза

Группа невоспалительных заболеваний пародонта представлена многочисленными, однако редко встречающимися синдромами, большинство из которых, к счастью, достаточно редки. Тем не менее с учетом большого числа уже описанных форм встретиться с подобной нозологией может врач-стоматолог самого разного профиля. Этиология, а часто и патогенез большинства из них также изучены слабо. Так, подробно описан *десмодонтоз* или *синдром Готтлиба* (популяционная частота от 0,8 до 10% населения Европы). Отечественные специалисты относят десмодонтоз к заболеваниям первично-дистрофического характера, развивающегося с первичным и преимущественным разрушением периодонта. Зубы приобретают патологическую подвижность с быстрой потерей альвеолярной кости. Выделяют генерализованную (изменения как во временных, так и в постоянных зубах) и локализованную (поражается преимущественно область резцов и первых моляров) формы. В начале болезни десна не изменена, отсутствует над- и поддесневой зубной камень, затем образуются пародонтальные карманы. Воспаление развивается вторично. Потеря зубов происходит безболезненно, кариес зубов встречается редко, часто наблюдается гипоплазия эмали. После удаления зубов заживление лунки хорошее. Отечественными авторами описана также *юношеская форма* заболевания, которая проявляется в возрасте 11–15 лет у практически здоровых подростков. Тип наследования окончательно не выяснен; предполагается как аутосомно-доминантная, так и X-сцепленная передача признака. Окончательное заключение о типе наследования и дифференциальной диагностики может дать только врач-генетик. Стоматологу же в практической работе в случае очевидного семейного «накопления» можно рекомендовать ориентироваться на общегенетическую закономерность — наследственные формы заболевания пародонта, которые проявляются в пубертатный период, имеют, как правило, аутосомно-доминантное наследование с почти полной пенетрантностью и различной экспрессивностью, но формы этой болезни могут быть и рецессивными.

Доказано, что у больных пародонтозом, осложненным воспалением, или генерализованным пародонтитом существенно отличается распределение HLA-антигенов, а также их внутри- и межлокусных сочетаний от аналогичных показателей у здоровых лиц. Это свидетельствует о причастности системы HLA к формированию генети-

ческой предрасположенности к данным заболеваниям. Своеобразие HLA-антигенного типа является одним из факторов, определяющим развитие как пародонтоза, так и с высокой степенью вероятности генерализованного пародонтита. Важно помнить о необходимости применения клинико-генеалогического метода для ранней диагностики и лечения наследственных форм болезней пародонта.

Дифференцировать *десмодонтоз* следует от других заболеваний пародонта, протекающих с *прогрессирующим лизисом тканей*. Обычно дифференциальную диагностику проводят с посттравматическим остеоллизом костной ткани (фенокопия!), поражением пародонта при *синдроме Дауна, гипофосфатазии, акаталазии, циклической нейтропении, гистиоцитозов X и синдрома Папийона–Левевра*. Наследственные формы встречаются у 8% населения и примерно у 20% больных пародонтозом. Клинические симптомы проявляются обычно в возрасте 9–30 лет. Соотношение мужчин и женщин 1:2. В одних и тех же родословных у мужчин заболевание проявляется раньше и протекает тяжелее. В семьях с двумя пораженными пародонтозом родителями отмечена тенденция к более ранней и тяжелой болезни у гомозиготных сибсов по сравнению с гетерозиготными.

*Наследственные формы фиброматоза десен*. Фиброматоз десен в стоматологической практике представляет крайне интересное, «модельное» заболевание, которое позволяет хорошо проиллюстрировать ряд фундаментальных положений клинической генетики. Фиброматоз десен — сравнительно редкое заболевание, которое может проявиться уже на первом году или десятилетии жизни ребенка. Чаще фиброзные разрастания ограничиваются определенной группой зубов, однако возможен и генерализованный фиброматоз десен. При этой патологии коронки зубов закрываются на  $\frac{2}{3}$  или полностью, разрастания несколько бледнее окружающей слизистой оболочки, плотной консистенции, безболезненные. В зависимости от сроков проявления заболеваний задерживается прорезывание временных или постоянных зубов, могут нарушиться речь и соотношение челюстей. В то же время хорошо известна лекарственная **фенокопия** данного заболевания — фиброзная гиперплазия десен вследствие приема лекарственных противосудорожных препаратов (дифенилгидантоинового ряда). Очевидно, что в этом клиническом случае прогноз заболевания при соответствующем лечении и подборе другого антисудорожного препарата гораздо более оптимистичен.

Фиброматоз десен — заболевание доброкачественное, характеризующееся медленным прогрессирующим течением и невоспалительным фиброзным увеличением десен верхней и нижней челюсти. Лечение фиброзного поражения хирургическое, возможны рецидивы. При локализации процесса у временных зубов их удаляют.

В литературе описаны случаи поражения сибсов, а также семейные и спорадические случаи заболевания. Тип наследования при семейных случаях: предположительно аутосомно-доминантный, возможны и рецессивные формы с различной пенетрантностью. В то же время некоторые исследователи считают, что в данной группе заболеваний встречаются и мультифакториальные формы.

С точки зрения понимания этиопатогенеза представляют клинический интерес и крайне редко встречающиеся случаи *гиалинового фиброматоза* десен у детей. В симптомокомплекс, наряду с гипертрофией десен, входит поражение кожи, сгибательные контрактуры суставов и их остеолиз. Популяционная частота и тип наследования не установлены.

Во всех случаях семейного «накопления» заболеваний пародонта в анамнезе у пациентов на стоматологическом приеме необходимо прибегнуть к консультации врача-генетика, что поможет провести дифференциальную диагностику и выбрать правильную тактику лечения. Следует всегда помнить, что стоматологические заболевания с наследственной составляющей характеризуются длительным, упорным течением, со склонностью к рецидивам, а часто и к прогредиентному течению с системным поражением организма. Медико-генетическое консультирование позволит избежать инкурабельности и предупредить возможное недовольство пациента и членов его семьи при затяжном лечении.

### 3.2.3. Остеопороз и заболевания пародонта

Вопросы лечения и профилактики болезней пародонта остаются одной из актуальных проблем современной стоматологии. Распространенность этой патологии неуклонно увеличивается. По результатам анализа данных ВОЗ, собранных в 35 странах у лиц в возрасте 31–44 лет, в 7 странах отмечена очень высокая (свыше 75%), в 13 странах — высокая (40–75%) и в 15 странах — умеренная (менее 40%) распространенность заболеваний пародонта.

Заболевания пародонта встречаются уже в детском возрасте, а к 30 годам почти у половины населения обнаруживаются выра-

женные клинические проявления этой патологии, тем более что остается нерешенной проблема эффективного лечения поражений пародонта. Выявление патологии пародонта не представляет особых трудностей, особенно в развившейся стадии болезни. В то же время определение характера клинического течения, дифференциальная диагностика нозологических форм поражений пародонта, прогноз развития заболевания, взаимосвязи его с общим состоянием больного и с изменениями в зубо-альвеолярном комплексе и костной системе в целом — задача более сложная, требующая дальнейшего пристального изучения.

Клинические наблюдения давно установили сочетание сердечно-сосудистой патологии (атеросклероза, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни), ревматизма, сахарного диабета, язвы желудка и двенадцатиперстной кишки с различными формами пародонтита. Иногда пародонтит выступает предвестником развития сахарного диабета, гипертонической болезни, атеросклероза. Вероятно, это вызвано тесной функционально-физиологической взаимосвязью пародонта с сердечно-сосудистой, центральной нервной, эндокринной системами, желудочно-кишечным трактом, что оборачивается соответствующими патогенетическими причинно-следственными отношениями.

Особый интерес в этом отношении вызывает остеопороз. Остеопороз — распространенное системное заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой и нарушениями микроархитектоники костной ткани, что приводит к увеличению ломкости костей и риска переломов. В последние десятилетия данная проблема приобрела особое значение вследствие резкого увеличения в европейской популяции числа пожилых и старых людей, в частности женщин в постменопаузальном периоде жизни. Заболевания костно-мышечной системы включают более 150 болезней и синдромов, однако медико-социальная и экономическая нагрузка на общество в первую очередь связана с остеопорозом, болями в нижней части спины, ревматоидным артритом и костно-мышечными травмами. По данным ВОЗ от 2005 г., количество койко-дней в год для женщин в постменопаузальном периоде с остеопоротическими переломами превышает данный показатель для таких заболеваний, как рак молочной железы, острый инфаркт миокарда, хронические заболевания легких, сахарный диабет.

Все большее внимание к проблеме остеопороза проявляют стоматологи. Для практических врачей достаточно остро стоит проблема выбора адекватной терапии генерализированного пародонтита. В комплексе тканей пародонта альвеолярная кость является одной из составляющих, и именно ей придается особое значение. При генерализированном пародонтите происходит резкая убыль костной ткани, в то время как главной задачей пародонтолога является замедление ее разрушения для предотвращения потери зубов. Если еще 10–15 лет назад к возможностям проведения фармакологической остеотропной терапии при патологии пародонта относились скептически, то за последние 5–6 лет почти в каждом номере ведущих специализированных стоматологических журналов рассматриваются данные вопросы.

Исследования связи минерального обмена с заболеваниями пародонта хотя и многочисленны, но довольно противоречивы, что определяет необходимость дополнительного изучения и детального анализа с применением современных методов исследования. Состояние минерального обмена при так называемых быстропрогрессирующих формах пародонтита практически не изучалось.

Таким образом, параллелизм в развитии пародонтоза и системных заболеваний, в том числе связанных с нарушением минерального обмена, наблюдается в генетических и социально обусловленных факторах риска: возраст, остеопороз, масса тела, тип питания, ятрогении, иммунорезистентность, курение и некоторые другие. Врачи-пародонтологи и специалисты в области соматических заболеваний много спорят о том, что первично: патология пародонта или системный патологический процесс? Ответить на этот вопрос можно только с позиций анализа взаимодействия центральных и локальных регуляторных механизмов. Необходимо остановиться на этом подробнее.

Хотя роль общих факторов в развитии воспалительных заболеваний пародонта совершенно очевидна, и исследования последних лет позволили расширить и углубить представления о патогенетических механизмах становления прогрессирования изменений пародонта, более тонкие механизмы воздействия большинства из них остаются непонятыми.

Принято считать, что воспалительный процесс начинается с реакции моноцитов и макрофагов — клеток, инициирующих острофазовый ответ (ОФО) на липополисахариды (ЛПС) бактериальной стенки. Роль полиморфно-ядерных лейкоцитов, тромбоцитов, Т-лим-

фоцитов, эндотелиальных клеток, тучных клеток и фибробластов в этом механизме выяснена недостаточно. Макрофаги выделяют множество медиаторов воспаления, таких как свободные радикалы и реактивные формы кислорода, простагландины, разнообразные регуляторные цитокины.

После выделения цитокинов первой волны, таких как интерлейкин 1 $\beta$  (ИЛ-1Я), фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкин 6 (ИЛ-6), в результате воспалительного стресса в *organum vasculosum lamina terminalis* головного мозга происходит множество изменений, включая экспрессию рецепторов цитокинов. ИЛ-1Я, ФНО $\alpha$  и ИЛ-6, в свою очередь, инициируют вторую фазу реакций в ОФО на воспаление. Они также секретируют макрофаг-ингибирующий фактор (МИФ), который способствует ретенции моноцитов и макрофагов в пределы воспалительного очага и противодействует противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектам кортикостероидов на продукцию цитокинов макрофагами и Т-клетками. ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$  и ИЛ-6 также активизируют нейроэндокринные механизмы секреции. ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  активизируют механизмы выделения цитокинов второй волны [ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17 и ИЛ-18, интерферон- $\alpha$  и - $\beta$ , колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов, фактор роста фибробластов (ФРФ)], которые усиливают гомеостатические сигналы, необходимые для последующих клеточных реакций цитокинового каскада. Эти цитокины также инициируют выделение семейства хемотактических пептидов, таких как ИЛ-8 и МИФ, которые осуществляют контроль клеточной миграции к воспалительному очагу и эмулируют продукцию фермента матрикса — металлопротеиназы. Кроме того, ИЛ-8, ФНО $\alpha$ , и ИЛ-10 активизируют эндотелиальные клетки, репрессируют межклеточные адгезивные молекулы ICAM-1 и ICAM-2, L-селектин, E-селектин, P-клеточную адгезивную молекулу и P-селектин, которые являются необходимыми для возрастающей миграции клетки к воспалительному очагу. Указанные метаболические изменения в сочетании с вазодилатацией, ускоренным кровотоком, повышенной проницаемостью в зоне воспалительного очага проявляются отеком ткани, гиперемией и гипертермией, т.е. классическими признаками воспаления — *tumor, rubor, color*. К другим медиаторам воспаления, секретруемым в очаге воспаления, относят кинины, высвобождаемые базофилами и тучными клетками, простагландины (I<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, E, F<sub>2 $\alpha$</sub> ), тромбоцит-активирующий фактор, нейропептиды (генно-регулятор-

ный пептид кальцитонина и субстанция Р), выделяемые эозинофилами и нервными окончаниями, а также пролактин из Т- и В-клеток, АКТГ, реактивные формы кислорода и оксид азота. Брадикинин, субстанция Р и простаноиды могут также стимулировать проводящие пути болевой реакции на воспаление. Кортикостероиды, синтезирующиеся в надпочечниках под действием АКТГ, образованного в аденогипофизе, уменьшают воспаление, замыкая таким образом нейроэндокринную и иммунную системы в реципрокную регуляторную цепь.

Прогрессирующую деструкцию костной ткани (КТ) у больных с заболеваниями пародонта связывают именно с комбинацией цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$  и простагландинами E<sub>2</sub>. Данные цитокины способны активизировать остеокластогенез и резорбцию КТ остеокластами. Усиленная миграция макрофагов под воздействием цитокинов и их постоянное присутствие в тканях усугубляет деструктивные процессы в пародонте. Макрофаги способны разрушать собственные ткани пародонта и продуцировать большое количество цитокинов. Выявлены повышенные уровни ИЛ-1 $\beta$  в воспаленных тканях десны и в жидкости из десневого кармана (ЖДК), собранной в участках пораженного пародонта. Уровень ИЛ-1 $\beta$  снижается после успешного лечения генерализованного пародонтита. ИЛ-1 $\beta$  относится к наиболее мощным агентам, индуцирующим резорбцию КТ. ИЛ-1 $\beta$  способствует деградациии соединительной ткани путем индукции экспрессии гена металлопротеиназы.

Большинство исследований показали, что подобно ИЛ-1 $\beta$ , экспрессия ИЛ-6 увеличена в участках воспаления пародонта. ИЛ-6 был идентифицирован в ЖДК, собранной в местах поражения пародонта; сообщено о наличии корреляции между концентрацией ИЛ-6 и клинической выраженностью болезни. Уровни ИЛ-6 в ЖДК, собранной в участках воспаленного пародонта, свидетельствовали о прогрессировании заболевания по сравнению с пробами из стабильных периодонтальных участков. R.A. Reinhardt et al. (1999) не выявили достоверных различий в средних концентрациях ИЛ-6 между стабильными и прогрессирующими участками, хотя H.J. Lee et al. (1995) отмечали достоверно увеличенные уровни ИЛ-6 в «активных» областях.

Концентрация ИЛ-6 также увеличена в воспаленной ткани десны по сравнению с нормальной тканью, однако только у людей молодого возраста, но не у детей или людей пожилого и старческого возраста. Иммуногистохимический анализ десневой ткани засвидетельствовал

повышенную экспрессию ИЛ-6 в воспаленном участке и в ткани после проведенного успешного лечения пародонтита в сравнении с гингивитом. Также сообщается о существенной экспрессии ИЛ-6 в нормальной ткани. Успешная терапия пародонтита привела к снижению концентраций ИЛ-6 в экстракте десневой ткани, но, что удивительно, увеличила уровни ИЛ-6 в ЖДК.

Однако У. Tokoro et al. (1996) сообщили о том, что выраженность проявления ИЛ-6 в пораженных участках при заболеваниях пародонта не была тесно связана со степенью разрушения ткани.

Существуют доказательства того, что ИЛ-6 действует как фактор резорбции КТ. ИЛ-6 секретируется остеобластами человека в ответ на воздействие резорбирующих кость агентов, включая ИЛ-1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ , липополисахариды и *in vitro* действует как мощный индуктор образования остеокластов. ИЛ-6 способствует резорбции кости самостоятельно и в синергизме с другими факторами резорбции типа ИЛ-1 $\beta$ , хотя его активность существенно менее выражена. Также показано, что ИЛ-6 вызывает зависимое от дозы ингибирование формирования КТ *in vitro*. Трансплантация активно секретирующих ИЛ-6 клеток мышам *in vivo* вызвала гиперкальцемию, в то время как введение ИЛ-6 нейтрализующих антител снижало содержание кальция в сыворотке к нормальным показателям.

В некоторых наблюдениях установлено, что ИЛ-6 может также играть определенную роль в патологических состояниях, сопровождающихся потерей КТ. Повышенные уровни ИЛ-6 выявлены в синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом. Клетки костного мозга пациентов с миеломной болезнью продуцируют повышенные количества ИЛ-6. Повышенные уровни ИЛ-6 также были выявлены в плазме и сыворотке пациентов с болезнью Педжета. В некоторых исследованиях установлена связь между ИЛ-6 и потерей КТ, связанной со снижением функции гонад (Manolagas S. K., 1995). Дефицитные по отношению к ИЛ-6 мыши были защищены от изменений в костной массе или ремоделировании КТ, вызванных эстрогенным дефицитом.

Следует подчеркнуть, что не все экспериментальные исследования подтверждают данные, что ИЛ-6 является цитокином, вызывающим резорбцию КТ. В ранее упомянутом исследовании показано, что ИЛ-6 не играет существенной роли в остеокластогенезе и вызванной остеокластами резорбции КТ у мышей с неизменной функцией яичников, так же как дефицитные по отношению к ИЛ-

6 мышцы с нормальными уровнями эстрогенов имеют нормальное число остеокластов и обычную активную резорбцию КТ. Это согласуется с исследованиями A. Al-Humidan et al. (1991), которые также предположили, что ИЛ-6 может действовать как локальный ингибитор резорбции кости. Очевидно, что необходим поиск новых экспериментальных моделей.

Определено множество ферментативных проводящих путей деградации внеклеточного матрикса периодонтальной ткани. Они включают матриксные металлопротеиназы (ММП), семейство более чем десяти металлосодежащих ферментов. ММП входят в состав всех известных внеклеточных матричных белков, включая внутритканевую коллаген. Активность ММП, в свою очередь, регулируется специфическими ингибиторами, известными под названием тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП). В ответ на это активированные клетки стромы секретируют тканевую ингибитор металлопротеиназы, который подавляет металлопротеиназа-вызванную деградацию матрикса в процессе воспаления.

Большинство исследователей в отношении роли цитокинов в патогенезе заболеваний пародонта сосредоточилось на ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  из-за их выраженного индуктивного влияния на экспрессию гена фибробластами. Влияние ИЛ-6 на экспрессию ММП и ТИМП исследовано только в тканях, не входящих в состав пародонта. Совершенно противоположно к ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ , показано, что ИЛ-6 увеличивает продукцию ТИМП фибробластами кожи, синовиальными и цервикальными фибробластами без какого-либо влияния на секрецию ММП. Эти работы предполагают, что ИЛ-6 может обладать защитным действием в отношении катаболического влияния ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ . Кроме того, ИЛ-6 стимулирует синтез коллагена и гликозаминогликана фибробластами кожи и рассматривается как кофактор, способствующий развитию фиброза легких. Также показано, что ИЛ-6 стимулирует пролиферацию культуры клеток кератиноцитов человека. Увеличенная экспрессия ИЛ-6 наблюдается также при других пролиферативных заболеваниях полости рта. Усиленный синтез коллагена фибробластами, вызванный цитокинами, включая ИЛ-6, был предложен как патологический механизм, лежащий в основе вызванного фиброматоза десен — состояния, которое характеризуется гиперплазией десны. M.S. Williamson et al. (1994) сообщили о повышении синтеза мРНК гена ИЛ-6 в десневых тканях пациентов, среди которых определялось циклоспорин-индуциро-

ванное разрастание десны. S. Meghji et al. (1996) считают, что ИЛ-6 принимает участие в формировании эпителия кисты одонтогенных кист. Предполагают, что ИЛ-6 может быть патогенным фактором в развитии подслизистого фиброза полости рта. Кроме того, в недавно проведенных исследованиях отмечена увеличенная продукция ИЛ-6 кератиноцитами и мононуклеарными инфильтратами, полученными из слизистой полости рта при красном плоском лишае полости рта.

Исходя из вышеизложенного становится ясно, что такие цитокины, как ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$ , каждый из которых обладает катаболическими свойствами, а уровни повышаются при заболеваниях пародонта, вовлечены в деструктивный процесс, которым и характеризуется пародонтит. Роль ИЛ-6 полностью не выяснена. Результаты исследований (далеко не всех) свидетельствуют о повышенных уровнях ИЛ-6 на пораженных болезнью участках пародонта, что позволяет считать, что этот цитокин обладает способностью резорбировать КТ. Противоречит этому факту то, что ИЛ-6, по-видимому, способствует формированию мягких тканей. Его экспрессия наблюдают при патологических состояниях соединительной ткани.

Какие клинические и параклинические данные могут подтверждать наличие патогенетической связи между развитием остеопороза и возникновением генерализованного пародонтита? Главный компонент органического вещества — коллаген, составляющий 70–75% всего органического матрикса. В соединительной ткани существует динамическое равновесие между биосинтезом и катаболизмом коллагена. В тех случаях, когда имеется врожденная или приобретенная неполноценность метаболизма коллагена, либо постоянное действие патогенного фактора, распад коллагена преобладает над его продукцией. На обмен коллагена оказывает также влияние обеспеченность организма витамином D, кальцием, фосфором. Разрушение коллагена является одним из звеньев в патогенезе заболеваний пародонта.

Ювенильный пародонтит сопровождается деструктивными изменениями и быстрым развитием заболевания. Возбудителем при раннем развитии пародонтита являются *Actinobacillus actinomycetemcomitans* и *Porphyromonas gingivalis*, которые выделяют из содержимого пародонтальных карманов. Данные микроорганизмы вырабатывают протеолитические ферменты — коллагеназы, разрушающие ткани пародонта. Также *Actinobacillus actinomycetemcomitans* вырабатывает лейкотоксин, вызывающий лизис полиморфноядерных лейкоцитов.

Клиническая картина локализованного ювенильного пародонтита характеризуется поражением тканей пародонта области первых моляров и резцов с потерей костной ткани и снижением зубодесневового прикрепления. Широкомасштабное клиническое исследование, проведенное в США, показало, что распространенность ювенильных пародонтитов среди черного населения в 15 раз выше по сравнению с белыми, а у представителей латиноамериканских сообществ встречается в 2,4 раза чаще, чем у лиц нелатиноамериканского происхождения. Данный факт свидетельствует о роли генетического фактора в развитии локализованного ювенильного пародонтита. Установлена взаимосвязь между полиморфизмом гена рецептора витамина D (BDR) и изменениями в тканях пародонта, альвеолярного гребня у подростков. BDR участвует в поддержании гомеостаза кальция. В костной ткани экспрессия BDR под воздействием кальцитриола оказывает стимулирующее влияние на моделирование альвеолярного гребня, процессы синтеза остеокальцина и остеопонтинна остеобластами. Ген, контролирующий экспрессию рецепторов 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub>, является генетической детерминантой деструктивных процессов в альвеолярном гребне. Наличие аллеля Taq I RFLP (t) гена BDR выявлено у больных с локализованным ювенильным пародонтитом. Очевидно, что такое видоизменение гена BDR способствует развитию остеопатии.

Вышеизложенными причинами можно объяснить неравномерное волнообразное течение пародонтита, характеризующееся чередованием попеременно периодами спонтанного затихания и резкого обострения заболевания при идентичном состоянии пародонта и гигиены полости рта.

Интерес представляют также данные по особенностям состояния тканей пародонта у подростков в условиях гипогонадизма. Проведенные исследования показали, что функциональная недостаточность гонад у девочек пубертатного возраста приводит к нарушению метаболизма КТ, снижению ее прочности, существенному ухудшению функционального состояния тканей пародонта. Авторами проведены исследования по изучению структурно-функционального состояния костной системы у детей с заболеваниями пародонта. У детей с нарушением формирования пика костной массы, низкой минеральной плотностью костей скелета диагностировали гингивит и начальные признаки пародонтита. В случае диагностирования гингивита остеопороз вершин межзубных перегородок у подрост-

ков сочетался с низкой минеральной плотностью костной системы. Зубочелюстные деформации, нарушения прикуса, скученность зубов также отмечены у детей с нарушениями формирования пика костной массы.

Развитие нарушений фосфорно-кальциевого обмена при атипичных формах пародонтита в разных возрастных группах нуждается в дальнейшем изучении, причем для понимания возможных направлений исследований интересны новые данные, полученные молекулярными генетиками.

Так, аргентинские исследователи в 2006 г. обследовали группу из 23 девушек с синдромом Тернера (отсутствие одной X-хромосомы). Было обнаружено изменение плазменного уровня кальция и фосфора, диагноз остеопороза, ассоциированный с аутоиммунным тиреоидитом, что подтверждено параклиническими методами. Проявления АФП выявлены в темпоральной группе зубного ряда и сопровождалась рядом аномалий (высокая бифуркация, редукция корней).

Генерализованная АФП описана также при хромосомной аномалии, связанной с тетраплоидным/диплоидным мозаицизмом (92,XXУУ/46,ХУ), у 13-летнего пациента — генерализованная максиллярная и мандибулярная альвеолярная деструкция сопровождалась рядом дополнительных признаков (микрोगнатия, аномалии глаз).

Наиболее интересные данные приводят Li Y. et al. (2006), локализовавшие мутацию гена просталандин-эндонпероксид-синтетазы 2 (циклооксигеназы 2) в хромосоме 1q25 у 30-летнего пациента. Локализованный агрессивный пародонтит был диагностирован у всех родственников пациента, имеющих данную мутацию в гомозиготном состоянии.

Вероятнее всего, БПП представляет собой неоднородную, гетерогенную группу заболеваний со схожими клиническими проявлениями, так как другими авторами ювенильная форма БПП связывается с мутацией в гене катепсина С в локусе хромосомы 11q14, клинически манифестирующей синдромом Papillon-Lefevre. Интересно сочетание при этом достаточно редком синдроме остеолита альвеолярной кости с нарушениями системного минерального обмена и ладонно-подошвенным гиперкератозом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Айала Ф., Кайгер Дж.* Современная генетика: В 3-х т.: Пер. с англ. — 1987.
2. *Алтухов Ю.П.* Генетико-демографический кризис в современной России. РАН. Доклад на Рождественских чтениях, 2002.
3. *Антоненко В.Г., Иванов В.И.* Генетические аспекты изучения САИН 22 // Вестник РАМН. 2000. № 5. С. 46–50.
4. *Балахонов А.В.* Ошибки развития. — Издательство ЛГУ. 1990.
5. *Бахарев В.А., Каретникова Н.А.* Возможности диагностики наследственных заболеваний и врожденных пороков развития плода во время беременности // Вестник акушера-гинеколога. № 3. 1992. С. 26–43.
6. *Беккер С.М.* Патология беременности. — Медицина, Ленинградское отделение, 1964.
7. Большая энциклопедия лекарств. 2 тома. — Ремедиум, Москва, 2001.
8. *Бочков Н.П.* Генетика человека. — Медицина, Москва, 1978.
9. *Бочков Н.П.* Клиническая генетика. Учебник для вузов. — ГЭОТАР-МЕД, Москва, 2002.
10. *Бочков Н.П.* Клиническая генетика: 3-е изд. — ГЭОТАР-МЕД, Москва, 2004
11. *Бочков Н.П., Захаров Н.П., Иванов В.И.* Медицинская генетика. — Медицина, Москва, 1984.
12. *Виссарионов С.А., Блохина С.И.* Пути оптимизации лечебной программы для детей с врожденными расщелинами лица и нёба. Материалы 2-го съезда Стоматологической ассоциации. — Екатеринбург, 1995, с. 152–153.
13. *Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н.* Медицинская цитогенетика. — Медприктика-М. Москва, 2006.
14. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. Под ред. Ю.Е. Вельтищева, С.Ю. Каганова, В. Таля. — Медицина, Москва, 1986.
15. *Волков М.В.* и др. Наследственные системные заболевания скелета. — Медицина, Москва, 1982.
16. Генетика. Учебник для вузов. Под ред. акад РАМН В.И. Иванова. — ИКЦ «Академкнига», Москва, 2006.

17. Генетика. Под ред. Иванова В.И. — Академкнига, Москва, 2006.13. Гинтер Е.К. Медицинская генетика. — Медицина, Москва, 2003.
18. Геномика — медицине. Под ред. Иванова В.И., Киселева Л.Л. — Академкнига, Москва, 2005.14. Гулюк А.Г. Прогноз и профилактика ранних послеоперационных осложнений уранопластики. Дис. канд. мед. наук. — Одесса, 1985, с. 205.
19. *Дмитриева В.С., Ландо Р.Л.* Хирургическое лечение врожденных послеоперационных дефектов нёба. — Москва, 1968, с. 124.
20. Дородовое консультирование. Под ред. Дж. М.Г. Харлея. Перевод с английского. — Медицина, Москва, 1985.
21. *Дурнев А.Д., Середин С.Б.* Мутагены. — Медицина, Москва, 1998.
22. *Захаров А.Ф., Бенюш В.А., Кулешов Н.П., Барановская Л.И.* Хромосомы человека. Атлас. — Медицина, Москва, 1982.
23. *Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е.* Детская нефрология. — Медицина, Ленинград, 1989.
24. *Казанцева Л.З.* и др. Клиника, диагностика и возможности медицинской коррекции синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, и синдрома Ретта у детей. Методические рекомендации. Издание МНИИ педиатрии и детской хирургии. — Москва, 1994.
25. *Каламкаргов Х.А., Ратухина Н.А.* Деформации лицевого черепа. — Медицина, Москва, 1981, с. 240.
26. *Кирющенко А.П., Тараховский М.Л.* Влияние лекарственных средств на плод. — Медицина, Москва, 1990.
27. *Козлова С.И.* и др. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. — Медицина, Москва, 1996.
28. *Колосов А.Е., Захарьян А.Г.* Наследственные опухоли у взрослых и детей. ИПП «Информационный центр». — Киров, 1998.
29. *Кручинский Г.В.* Редкие врожденные синдромы лица и челюстей. — Минск, 1974, с. 64.
30. *Лаврентьев А.А.* Пластика переднего отдела нёба при различных формах расщелин. Хирургия лица и челюстей. — Калинин, 1978, с. 81–83.
31. *Лазюк Г.И.* Тератология человека, 1991.
32. *Лазюк Г.И., Лурье И.В., Черствой Е.Д.* Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. — Медицина, Москва, 1983.

33. *Лазюк Г.И., Лурье И.В., Черстова Е.Д.* Генные синдромы множественных врожденных пороков развития. Арх. Патологии. — 1977, 3, с. 3–11.
34. *Ленц В.* Медицинская генетика. Перевод с немецкого. — Медицина, Москва, 1984.
35. *Леонов А., Карякина И., Ткаченко А.* Основные принципы раннего хирургического лечения детей с врожденными расщелинами лица. Материалы 2-го Международного Конгресса стоматологов. — Тбилиси, 2000, с. 182–185.
36. *Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.Б.* Генетика для врачей. — Медицина, Москва, 1990.
37. *Митьков В.В., Медведев М.В.* Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. — Москва, 1996.
38. *Мутовин Г.Р.* Основы клинической генетики. — Высшая школа, Москва, 2001.
39. *Мясников А.Л.* Основы диагностики и частной патологии (пропедевтика) внутренних болезней. — Медгиз, Москва, 1952.
40. *Назаренко Л.П., Салюкова О.А.* Клинико-генеалогический анализ и области его применения. «Печатная мануфактура». — Томск, 2004.
41. Наследственные болезни нервной системы. Под ред. академика РАМН Ю.Е. Вельтищева, профессора П.А. Темина. — Медицина, Москва, 1998.
42. Наследственные болезни при беременности. Под редакцией Дж. Д. Шульмана, Дж. Л. Симпсона. Перевод с английского. — Медицина, Москва, 1985.
43. Наследственные заболевания скелета. Всероссийская научно-практическая конференция. Издание Центрального института травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. 7–9 октября 1998 г. — Москва.
44. Нейроофтальмология. Под ред. С. Лессела, Дж. Т.У. Ван Далена. Перевод с английского. — Медицина, Москва, 1983.
45. Основы генетики. Под ред. Асанова А.Ю.М. — Acsfema, 2003.
46. Основы цитогенетики человека. Под ред. Прокофьевой-Бельговской А.А. — Медицина, Москва, 1969.
47. Перспективы медицинской генетики. Под ред Н.П. Бочкова. — Медицина, Москва, 1982, с. 294–331.
48. *Петриковский Б.М., Медведев М.В.* Врожденные пороки развития пренатальная диагностика и тактика, 1999.

49. Практическое медико-генетическое консультирование. П. Харпер. Перевод с английского. — Медицина, Москва, 1984.
50. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. — «Наука», Сибирское предприятие РАН, Новосибирск, 1997.
51. Ромеро Р. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода, 1994.
52. Руководство по педиатрии. Многотомное. Под редакцией Р.Е. Бермана, В.К. Вогана. Перевод с английского. — Медицина, Москва, 1987.
53. Семенченко Г.И., Крыклес Т.Г., Гулюк А.Г. Новые способы восстановительного лечения врожденных незаращений лица. Вестник стоматологии, 1995, № 2, с. 117–128.
54. Симпсон Дж. Л. и соавт. Генетика в акушерстве и гинекологии. Перевод с английского. — Медицина, Москва, 1985.
55. Справочник педиатра-эндокринолога. Под ред. проф. М.А. Жуковского. НИИЭЭиХГ АМН СССР. — Москва, 1983.
56. Стивенсон А., Дэвисон Б. Медико-генетическое консультирование. Перевод с английского. — Мир, Москва, 1972.
57. Татаринов В.Ф. Редко встречающиеся врожденные пороки развития челюстно-лицевой области. Сборник научных работ Башкирской республиканской клинической больницы. — Уфа, 1968, вып. 6, с. 168–171.
58. Тератология человека. Руководство под редакцией Г.И. Лазюка. — Медицина, Москва, 1990.
59. Тур А.Ф. Пропедевтика детских болезней. Медгиз, ленинградское отделение, 1955.
60. Умственная отсталость при наследственных болезнях. Г.С. Маринчева, В.И. Гаврилов. — Медицина, Москва, 1988.
61. Факоматозы у детей. Под ред. проф. Е.С. Бондаренко. Издательство ЦОЛИУв. — Москва, 1979.
62. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека в 3-х томах. Перевод с английского. — Мир, Москва, 1990.
63. Харпер П. Практическое медико-генетическое консультирование. — Медицина, Москва, 1984, с. 88–112.
64. Хорошилкина Ф.Я. и др. Диагностика и функциональное лечение зубочелюстно-лицевых аномалий. — Москва, 1987.
65. Шарова Т.В., Рогожников Г.И. Ортопедическая стоматология детского возраста. — Москва, 1991.

66. *Штерн К.* Основы генетики человека. Перевод с английского. — Медицина, Москва, 1965.
67. *Baum V.C., O'Flaherty J.E.* Anesthesia for Genetic, Metabolic and Dysmorphic Syndromes of Childhood. Philadelphia, Lippincott & Wilkins, 1999, p. 352, illustrated.
68. *Bear J.L.* A genetic study of facial clefting in Northern England. — Clinical Genetic, 1976, vol. 9, p. 277–284.
69. *Beighton P.* McKusick's Heritable Disorders of Connective Tissue, fifth edition, Mosby, St. Louis, 1993, p. 748.
70. *Borgaonkar D.S.* Chromosomal Variation in Man: A Catalog of Chromosomal Variants and Anomalies. Seventh Edition, New York: Wiley-Liss, 1994.
71. *Brent R.L.* Medicolegal aspects of teratology. In: Biologic and Clinical Aspects of Malformations. Mead Symposium on Perinatal and Developmental Medicine No. 7. Evansville, 1976, p. 65–67.
72. *Buyse M.L.* (editor). Birth Defects Encyclopedia. The Comprehensive, Systematic, Illustrated Reference Source for the Diagnosis, Delineation, Etiology, Biodynamic, Occurrence, Prevention, and Treatment of Human Anomalies of Clinical Relevance. Vol. I–II, Center for Birth Defects Information Services, Inc., USA, 1990.
73. *Cohen M.M. Jr.* The Child With Multiple Birth Defects. New York: Raven Press, 1982, p. 189.
74. *Cohen M.M. Jr.* The Child With Multiple Birth Defects. Second edition. New York: Oxford University Press, 1997, p. 267.
75. *Donnai D., Winter R.* Congenital Malformation Syndromes. London: Chapman and Hall, 1995.
76. *Freihofner H.P.M.* Inner intercanthal and interorbital distances. J. Maxillofac. Surg., 1980, Vol. 8, 4, p. 324–326.
77. *Goodman R.M., Gorlin R.J.* Atlas of The face in genetic disorders, second edition, The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1977, p. 586.
78. *Gorlin R.J., Cohen M.M., Levin L.S.* Syndromes of the Head and Neck. Third edition. New York & Oxford. Oxford University Press. 1990. p. 977.
79. *Gorlin R.J., Toriello H.V., Cohen M.M.* Hereditary Hearing Loss and Its Syndromes, New York & Oxford. Oxford University Press, 1995, p. 457.
80. *Jones K.L.* Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1997, p. 857.
81. *Kawamoto H.K.* The kaleidoscopic world of rare craniofacial clefts: order out of chaos (Tessier classification). Clin. Plast. Surg., 1976, vol. 3, 4, p. 529–572.

82. *McKusick V.A.* On-Line. Manual for Mendelian Inheritance in Man (MIM), Baltimore: The Hopkins University Press (OMIM)/Internet – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.

83. *Opitz J.M., Herrman J., Dieker H.* The study of malformation syndromes in man. *Birth Defects* 5(2): 1–10, 1969

84. *Spranger J., Benirschke K., Hall J.G.* et al. Errors of morphogenesis: Concepts and terms. Recommendations of an International Working Group. *J. Pediatr.* 100(1):160–165, 1982.

85. *Stevenson R.E., Hall J.G., Goodman R.M.* Human Malformation and Related Anomalies. Vol. I and Vol. II. New York & Oxford: Oxford University Press, 1993, vol. I – p. 271; vol. II – p. 1162.

86. *Tessier P.* Aesthetic aspects of bone grafting to the face. *Clin. Plast. Surg.*, 1981, vol. 8, N 2, p. 279.

87. *Tessier P.* Anatomical classification of facial, cranio-facial and latero-facial clefts. *J. Max-Fac Surg.*, 1976, vol. 4, N 2, p. 69–92.

88. *Tessier P.* Autogenous bone graft taken from the calvarium for facial and cranial application. *Clin. Plast. Surg.*, 1982, vol. 9, 4, p. 531–538.

89. *Tessier P.* Osteotomies totales de face. Syndrome de Crouzon. Syndrome d'Apert. Oxycephalies. Scaphocephalies. Turriccephalies. *Ann. Chir. Plast.*, 1967, vol. 12, 4, p. 273–286.

90. *Tessier P., Guiot G., Rouderie J., Delbet J., Pastoriza J.* Osteotomies cranio-naso-orbito-facialis. Hypertelorisme. *Ann. Chirplast.*, 1967, vol. 12, 2, p. 103–118.

91. *Toriello H.V.* New syndromes from old: The role of heterogeneity and variability in syndrome delineation. *Am J Med Genet Suppl* 1: 50–70, 1988.

92. *Winter R.M., Baraitser M.* London Dysmorphology database. Oxford Medical Database. CD-ROM, 1996.

## ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Аборты спонтанные 81  
Агенезия зубов 242  
Аденгит 210  
Акаталазия 370  
Акродизостоз 306, 315  
Акроosteолиз с остеопорозом и аномалиями черепа и нижней челюсти 313  
Аланинурия с микроцефалией 275  
Алкаптонурия 122  
Альбинизм 122  
Альфа-фетоглобулин 193  
Амелобласты 200  
Амелогенез  
    несовершенный  
        гипопластический, X-сцепленный, 1 282  
        гипопластический, X-сцепленный, 2 283  
        гипопластический с открытым прикусом, аутсомно-рецессивный 281  
    несовершенный, гипопластический тип 233  
Аменорея  
    вторичная 82, 91  
    первичная 82, 91  
Амниоскопия 182, 188  
Амниоцентез 181, 182  
Амплифицирование 153  
Анализ  
    генеалогический 66  
Анализ фетотипический 56  
Анеуплоидия 83, 86  
Аномалад Пьера-Робена с аномалиями лица и пальцев 239  
Аномалии  
    врожденные 34  
    половых хромосом 107  
    развития зубов 206  
        малые 207  
    развития черепно-лицевой области  
        наследственные 93  
    развития черепно-лицевой области врожденные 93  
    рук 246  
    соматические 300  
    хромосомные 88  
Аномальные признаки патологии полости рта, зубов, зубочелюстной системы, используемые для диагностики наследственных заболеваний и синдромов 216  
Артрогриппоз 277  
Ассоциации 34, 35  
Атака кариесная 360  
Атрофия гемифациальная прогрессирующая 302  
Аутосомы 81  
Ахондроплазия 63  
Белок Wingless 201  
Бесплодие мужское 82  
Биопсия  
    кожи плода 187  
    плода с последующим лабораторным исследованием 182  
    хориона 182  
    аспирационная 182  
    щипцовая 182  
Бластопатии 35, 178  
Блефарофимоз 246, 297

- Блот-гибридизация по Саузерну 153
- Болезни  
моногенные 124  
обмена веществ 191  
пародонта 366  
Педжета 225  
хромосомные 82, 98  
щитовидной железы 112  
экогенетические 163
- Болезнь  
Альцгеймера 101  
генома 93  
Дауна 87  
Реклингаузена 139  
Ригса 366
- Борозда обезьянья 100
- Брахидактилия тип В1 301
- Брахиметаподия-анадонтия-гипотрихоз-альбинизм 244
- Варианты отклонений морфологические 207
- Вероятность  
апостериорная 175  
априорная 175  
совместная 175  
условная 175
- Внутриутробное отставание в росте 278
- Волосы скрученные 278
- Выкидыш привычный 190
- Галактоземия 133
- Галактозо-1-фосфат-уридилтрансфераза 133
- Галактокиназа 134
- Геметопатии 35
- Гемигипертрофия 229
- Гемоглобинопатии 169
- Ген  
действие плеiotропное 62  
дентинового сиалофосфопро-теина 205
- Генеалогия 46
- Геном 118
- Геном человека 161
- Генофонд семейный 159
- Гетерогенность  
генетическая 61
- Гетерохроматин конституциональ-ный 96
- Гиперандрогения 131
- Гипердентия 254
- Гиперплазия  
гипофиза 300  
коры надпочечников врожден-ная вирилизующая 130
- Гипертауродонтизм 223
- Гипертермия 296
- Гиперфенилаланинемия 125
- Гиперцементоз 224
- Гипогонадизм 379
- Гипоплазия  
эмали 264  
эмали наследственная 275
- Гипотелоризм глазной 246, 297
- Гипотиреоз  
врожденный 128  
первичный 128  
третичный 129
- Гипофосфатазия 370
- Гипофосфатазия детская 262
- Гомоцистинурия 67
- Гоносомы 81
- Данные эмпирические 72
- Дегидрогеназы 168
- Действие ототоксическое 39
- Делеция 83
- Денитиногенез Шилдса несовер-

- шенный 260
  - Дентин 197, 204
  - Дентиногенез
    - несовершенный 205
    - несовершенный, тип I 287
    - несовершенный, тип Шидлса III 287
  - Дефект
    - анкило-блефарон-эктодермальный 250
    - открытый невральной трубки плода 181
  - Дефекты закрытия невральной трубки 193
  - Деформация 35
  - Диабет
    - инсулин-резистентный сахарный 300
    - сахарный 112
  - Диагноз пренатальный 192
  - Диагностика
    - преимплантационная 80
    - пренатальная 80, 176
  - Дигидроптеридинредуктаза 127
  - Диета элиминационная 128
  - Дизморфизм краниофациальный 316
  - Дизостоз
    - черепно-ключичный 339
    - черепно-лицевой 338
  - Дилацерация 225
  - Дисомия
    - однородительская 92, 114
  - Дисплазия 35
    - гипогидротическая эктодермальная 223
    - глазо-зубо-пальцевая 250
    - дентина фиброзная 260
    - иммунооссеозная, тип Шимке 236
  - клеидокраниальная 255, 297
  - краниометафизарная, аутосомно-рецессивная 302
  - краниоэктодермальная 239, 280
  - максилло-назальная, тип Биндера 308
  - метафизарная, с гипоплазией верхней челюсти и брахидактилией 289
  - окуло-денто-оссеозная 250
  - отодентальная 223, 239
  - спондило-метафизарная с несовершенный дентиногезом 264
  - спондилоэпифизарная, оманский тип 236
  - трихо-одонто-онихиальная 246
  - фокальная дермальная 320
  - фронтальная с расщелиной крыльев носа 275
  - фронтометафизарная 252, 320
  - эктодермальная 223, 234
    - с кистами надпочечников 304
    - трихо-одонто-онихиальный тип 238
  - эктодермальная ангидротическая 231, 234, 238
  - эктодермальная с неотнатальными зубами 293
- Дистрофия
  - колбочек-палочек с несовершенным амелогенезом 276
  - миотоническая 141
    - врожденная форма 143
  - мышечная прогрессирующая Беккера 144
  - мышечная прогрессирующая Дюшенна 143

- поясно-конечностная мышечная  
280
- ДНК-анализ 153
- ДНК-диагностика  
преимплантационная 174  
прямая 154
- Допплерэхокардиография 180
- Дубликация 83
- Еж акустический 201
- Жемчужины эмалевые 222
- Заболевания  
десен невоспалительные, на-  
следственного генеза 369  
легких хронические обструктив-  
ные 112  
моногенные 121  
мультифакторные 156  
онкологические 92  
с экспансией числа тринуклео-  
тидных повторов 119
- Зуб  
бычий 211  
Гетчинсона 223  
импактный 212  
Пфлюзера 223  
ретинированный 212  
рыбий 223  
Фурнье 223
- Зубы 197  
бугорчатые 223  
врожденное отсутствие с тауро-  
донтией и редкими волоса-  
ми 239  
имеющиеся при рождении 293  
конусовидные 224  
натальные 293  
неонатальные 293  
непрорезавшиеся, с гипоплазией  
верхней челюсти и валыгус-  
ной деформацией коленей  
297
- сверхкомплектные 210  
слившиеся 220  
тавродонтные 361
- Илеус мекониальный 137
- Импринтинг  
генетический 119  
геномный 114
- Инвагинация зубов зуб в зубе 221
- Инверсия 83  
парацентрическая 84  
перцентрическая 84
- Инотроны 118
- Инсерция 83
- Инфагинация зубов 231
- Исследование  
дерматоглифическое 100  
доплерометрическое  
маточного и фетоплацентарно-  
го кровотока 180  
плода ультразвуковое 355
- Исчерпанность метафазных хро-  
мосом специфическая 96
- Ихтиоз врожденный 225
- КВГ-синдром 228
- Капли эмалевые 222
- Кардиоцентез 187
- Кариес 357  
первично-множественный 360
- Кариотип 76
- Карликовость  
гипофизарная 220  
Ленца–Маджевски гиперостати-  
ческая 273  
остеодиспластическая с зубны-  
ми аномалиями 236
- Карта  
генетическая 47, 118

- генетического сцепления 118
- генома 118
- фенотипа 57
- физическая 118
- Картирование 118
- Картирование генома 80
- Каталог хромосомных aberrаций при онкологических заболеваниях 92
- Классификация аномалий зубов и челюстей кафедры ортодонтии детского протезирования МГМСУ 214
- Тесьера 344
- хромосом человека 77
- черепно-лицевых расщелин 339
- Комплементарность 63
- Компонента генетическая 157
- средовая 157
- Кондукторы 74
- Конресценция 225
- Конституция семьи генетическая 159
- Консультирование медико-генетическое 171
- Контрактуры врожденные 296
- Кордоцентез 181, 183
- Краниосиностоз Шпрингзен-Гольдберга 312
- Красители флюоресцентные 78
- Креатинфосфокиназа 181
- Кривошея 296
- Криптофальм 331
- Ксеродерма пигментная 166
- Лейкоз миелоидный острый 93
- миелоидный хронический 93
- Лимфома Беркитта 93
- Макродентия 218
- Макроорхизм 147
- Мальабсорбция 167
- Маркеры фетальные 180
- Медико-генетическое консультирование oroфациальных расщелин 352
- Международная классификация МКБ-10 210
- Международная система для цитогенетической номенклатуры человека 80
- Мезотауродонтизм 223
- Метафаза 77
- Метод FISH 80
- близнецовый 361
- дерматоглифический 363
- клинико-генеалогический 46
- окраски традиционный 77
- флюоресцентной гибридизации 80
- цитогенетический 80
- Методы биохимические 150
- ДНК-диагностики не прямые 154
- количественные 152
- микрохимические 192
- молекулярно-генетические 152
- полуколичественные 152
- пренатальной диагностики инвазивные 181
- неинвазивные 177
- Микроделеции 80, 114
- Микродентия 220, 231
- Микродентия 221

- Микродупликации 80, 114  
Микропризнаки 207, 329  
Микроцефалия 236  
Мозаицизм 86, 97  
    соматический 87  
    тетраплоидный 380  
Молекулы сигнальные 203  
МОМО-синдром 305  
Моносомии  
    полные 89  
    ХО 91  
Морфогенез эмбриональный 35  
Муковисцидоз 135  
Мукополисахаридоз  
    тип II 302  
    тип IVA 278  
    тип IVB 278  
Мутации  
    геномные 83  
    структурные хромосомные 83  
Мутация  
    геномная 87  
    динамическая 146  
    хромосомная 87  
Мутация динамическая 119  
Набор диплоидный 77  
Нарушение  
    кратности полного гаплоидного  
    набора хромосом 86  
    половой дифференцировки 82,  
    91  
    прикуса из-за выступающих  
    вперед верхних передних  
    зубов 308  
    прикуса и низкий рост 316  
    развития и прорезывания зубов  
    210  
Нарушения  
    геномные 83  
    кариотипа 87  
    хромосомные 83  
    численные по отдельным хромо-  
    сомам 86  
Наследственность митохондри-  
    альная 72  
Недержание пигмента 253  
Нейропения циклическая 370  
Нейрофиброматоз 139  
    II типа 141  
Нерасхождение хромосом 86  
Нефрокальциноз 275  
Носительство гетерозиготное 70  
Одонтобласты 202  
Одонтогенез 199  
Окрашивание  
    дифференциальное 78, 96  
Олигофрения 82, 101  
Олигофрения фенилпировиног-  
    радная 123  
Онтогенез 88  
Организатор ядрышковый  
    районы 96  
Остеогенез  
    несовершенный с опалисциру-  
    ющими зубами, голубыми  
    склерами и вормиевыми  
    костями, но без переломов  
    274  
Остеогенез несовершенный  
    тип III 262  
    тип IV 262  
Остеодистрофия Альбрехта на-  
    следственная 268, 306  
Остеопетроз  
    с почечным канальцевым ацидо-  
    зом 317  
Остеопороз 372  
Отосклероз 63

- Отсталость умственная 318
- Отягощенность наследственная 75
- Парадокс Шермана 119, 146
- Пародантит иммуногенетика 367
- Патология  
хромосомная  
лечение 97
- Пахионихия  
врожденная  
тип 1 293  
тип 2 295
- Пенетрантность 68
- Перестройки  
внутрихромосомные 84  
межхромосомные 84  
несбалансированные 84  
парацентрические 84  
сбалансированные 84  
хромосом структурные 86
- Перетяжки вторичные 77
- Период тератогенный терминационный 37
- Периоды критические 37
- Пикнодизостоз 297
- Пиорея альвеолярная 366
- Плечо  
длинное 77  
короткое 77
- Повторы нестабильные тринуклеотидные 119
- Показания для проведения цитогенетического обследования 95
- Полидактилия постаксиальная с аномалиями зубов и ребер 230
- Поликистоз почек взрослого типа 63
- Полиморфизм  
клинический 61, 158, 362
- Полиплоидия 83, 86
- Полипоз аденоматозный толстой кишки 255
- Полисомии  
по хромосоме У 111  
по хромосоме Х 111
- Полосы теломерные 96
- Полусибсы 47
- Пороки  
множественные врожденные 82  
развития врожденные 34
- Правила записи аномальных кариотипов по аутосомам 95
- Предентин 204
- Премутации 119
- Пренатальная диагностика орофациальных расщелин 355
- Проба  
бромидная 138  
потовая 138
- Пробанд 47
- Прогрессия опухолевая 92
- Промотор 118
- Протеины  
костные морфогенетические 201  
неколлагеновые 205
- Профилактика  
генетическая 75  
орофациальных расщелин 351  
проспективная 191  
ретроспективная 191
- Псевдогермафродитизм 41
- Псевдопапилледема 246, 297
- Пульпа 206
- Район  
гетерохроматиновый 77  
зухроматиновый 77

- Рак 93  
  молочной железы 112
- Расщелина  
  губы 94  
  двусторонняя 325  
  лица косая 336  
  лица поперечная 336  
  нёба 94  
  носа срединная 337  
  односторонняя 325
- Расщелины  
  верхней губы 324, 326  
  губы/нёба 234  
  губы и нёба  
    лечение 344  
  лица 324  
  нёба 324  
  неполные 325  
  нетищичные 331  
  орофасцильные 93  
  сквозные 325
- Рахит D-резистентный 147, 280
- Реабилитация больных с врожденными орофациальными расщелинами 345
- Реакция цепная полимеразная 153
- РЕНО-синдром 230
- Ретинобластома 93
- Риск  
  генетический 175
- С-метод 78
- Секвенирование 118
- Семья ядерная 47
- Сибсы 47
- Сибсы сводные 47
- Симфалангизм дистальный с микродонтией, минерализованный дентином в пульпе 234
- Синдром  
  18p- 89  
  4p- 105  
  5p- 89  
  CLPED1 247  
  fra-X, FRAXA, FRAXE 145  
  Аарскога 227  
  адреногенитальный 130  
  Аккурмана 241  
  акро-ото-окулярный 318  
  ахроостеолиза 330  
  Акткина 233  
  алкогольный 63  
  алопеции, контрактур, карликовости и умственной отсталости 276  
  альфа-талассемия 230  
  амело-ониho-гипо-гидротический 287, 303  
  амело-ониho-гипогидротический 268  
  Ангельмана 92, 115  
  Апера 306  
  аурикуло-кондиллярный 312  
  аутоиммунной полиэндокринопатии, тип 1 282  
  Барде–Бидля 115  
  Беквита–Видемана 92, 114, 207  
  Бикслера 331  
  Блоха–Сульцбергера 253  
  Боневи–Ульриха 109  
  Брахман–де–Ланге подобный 230  
  Вандер–Вуда 330  
  Варденбурга 208  
  варфаринoвый 63  
  Видемана–Беквита 116  
  Вильямса–Бьюрена 234  
  Винчестера 304

- Вольфа–Хиршхорна 105  
Гарднера 254  
Гаррода 316  
Гольденара 330  
Гольденхара 337  
Горлина 330  
Горлина–Чаудри–Мосса 238,  
319  
Готтлиба 369  
Дауна 63, 82, 98, 189, 208, 223  
трисомная форма 94  
дисплазии дентина со склерозом  
костей 262  
Дубовица 301  
зубо-ногтевой 223  
камптодактилии Гвадалахары,  
тип 1 305  
катаракто-дентальный 224, 258  
Клайнфельтера 82, 111, 223, 231  
ключично-черепной дисплазии  
330  
Коккейна, тип 1 300  
Коффина–Лоури 227, 320  
кошачьего крика 89, 106  
Коэна 115, 227  
краснушный 63  
Кристиана 331  
Крузона 338  
лакримо-арикуло-денто-диги-  
тальный 236  
лакримо-ауриколо-денто-диги-  
тальный 274, 300  
Лангера–Гидеона 114  
ларинго-онихо-кутанный 281  
ломкой хромосомы X 119, 145  
Лоу, окуло-церебро-рентальный  
283  
Лоуренса–Муна–Барде–Бидля  
207  
Мартина–Белл 145  
Марфана 67  
Меккеля 103, 331  
тип 1 296  
Мелника–Нидлса 297  
миастенический, врожденный,  
ассоциированный с недоста-  
точностью ацетилхолиново-  
го рецептора 316  
Миллера–Дикера лиссэнцефа-  
лия 304  
МОМО 241  
Мора 103  
Мутчик 318  
Негели 289  
никотиновый 63  
Нунан 109, 207  
одонто-трихо-ногте-дигитально-  
ладонный 295  
одонто-трихо-ногте-пальце-ла-  
донный 312  
окуло-фацио-кардиодентальный  
225, 321  
Опица–Фриаса 115  
оро-фацио-дигитальный 258  
оро-фациодигитальный 248  
ото-палато-дигитальный 251  
офтальмо-акромиелический 226  
Паллистера–Киллиана 304  
Паллистера–Холла 295  
Папийона–Лефевра 370  
Патау 63, 102  
Поланда 207  
постаксиальной полидактилии  
с аноматией зубов и ребер  
226  
Прадера–Вилли 92, 115  
Пьера–Робена 337  
Ригера 201, 236

- тип I 251
- тип II 251
- Розелли–Джулиенетти 237
- Ротмунда–Томсона 237
- рото-лице-пальцевой 248
- Рутхерфурда 297
- Рэпп–Ходжкина 250
- Секкеля 208, 280
- Симпсона–Голаби–Бехмеля 320
- скелетных аномалий, эластичной кожи, краниосиностаза, аномального строения гениталий и лицевых аномалий 278
- Сотоса 305
- срединной расщелины лица 336
- талидомидный 63
- Тернера 207, 380
- трихо-денто-костный 223, 241
- трихо-рино-фаленгеальный 314
- Тричера–Коллинза 338
- фацио-аурикуло-вертебральный 337
- фацио-дигито-генитальный, рецессивный 319
- Франк–Тер–Хаара 318
- Франческетти–Коллинза 338
- Фрера–Майя 330
- Халлермана–Штрайфа 246, 319
- Хеймлера 277
- хлангит ихтиоз-склерозирующий 278
- Холла–Риггса умственная отсталость 280
- XXX 90
- XXU 113
- цереброкостномандибулярный 331
- Шерешевского–Тернера 82, 108, 144
- Эдвардса 94, 103
- эктродактилия 250
- Элерса–Данло 261, 287
- Элисанав–Кревельда 295
- Юберга–Хайтворда 331
- Синдромы
  - аутосомные 98
  - микротогенетические 113
  - пороков развития множественных врожденных 123
  - хромосомные 88
  - частичных анеуплоидий 105
  - эктодермальных дисплазий 207
- Склеродермия 127
- Склеростеоз 317
- Скрининг
  - массовый 151
  - новорожденных массовый биохимический 126
  - селективный биохимический 151
- Способ окраски дифференциальный 78
- Спутник 77
- Старение организма 93
- Стеатоцитомы
  - множественная с натальными зубами 293
- Стопы в виде качалки 104
- Тауродонтизм 211, 222, 231
- Тела кетоновые 125
- Теломеры 77
- Тератогенез
  - биологический 44
  - химический 43
- Тератология 34
- Тест

- Гатри микробиологический 152
- Тестирование  
досимптоматическое 174  
предсказательное 174  
прогностическое 174
- Тесты качественные 152
- Тип наследования  
Y-сцепленный 72  
аутосомно-доминантный 67  
аутосомно-рецессивный 69  
X-сцепленный 70
- Транслокация 83  
нереципрокная 84  
реципрокная 84  
типа центрического соединения 85
- Тригоноцефалия Опица 103
- Тугоухость нейросенсорная с гипоплазией эмали и дефектами ногтей 276
- Удвоение 221
- Уридилдифосфат-галактозо-4-эпимераза 134
- Факторы  
роста фибробластов 201  
тератогенные 37  
экогенетические 165
- Фармакогенетика 169
- Феминизация 41
- Фенилаланин-4-гидроксилазы 125
- Фенилаланингидроксилаза 127
- Фениланин 125
- Фенилкетонурия 125
- Фенокопия ВГ 129
- Феномен  
антиципации 119, 146
- Фенотип сигнальный 63
- Фермент 21-гидроксилазы 130
- Фетоамниография 356
- Фетопатии 35
- Фетоскопия 182, 188, 356
- Фиброз кистозный 135
- Фиброматоз гиалиновый 371
- Фиброматоз десен с характерным лицом 300
- Форма  
АГС-3  
простая вирильная 131  
сольтерьяющая 131  
атипичная 137  
кишечная 136  
легочная 136  
смешанная 137
- Хорея Гентигтона 175
- Хроматин половой 109
- Хромосома 13  
трисомии 89
- Хромосома 18  
трисомии 89
- Хромосома 21  
трисомии 91
- Хромосома филадельфийская 93
- Хромосомы 76  
acroцентрические 77  
metaцентрические 77  
submetaцентрические 77
- Целиакия 167
- Целомоцентез 181
- Цемент 197, 206
- Центромера 77
- Цистонурия 122
- Цитогенетика 76, 81
- Эзоны 118
- Экогенетика 165
- Экспансии СТG-повторов 142
- Экспрессивность 68
- Эктопия хрусталика 316

- Эктродактилия 234  
Эмалегенез несовершенный 223  
Эмаль 197, 203  
Эмбриопатии 35, 178  
Эмбриопатия талидомидная 39  
Энзимопатии 169  
Эпидермолиз буллезный 280, 360  
Эпилепсия и желтые зубы 276  
Эпистаз 63  
Эухроматин 89  
Эффект  
    аддитивный 157  
    материнский ФКУ 127  
    ототоксический 39  
band 96  
DGAPO-синдром 304  
G-метод 78  
GAPO-синдром 247  
MOHR-синдром 248  
ODDD-синдром 250  
Q-метод 78  
SCARF-синдром 283  
SHORT-синдром 303

## ГДЕ И КАК КУПИТЬ КНИГИ

### Оптовые продажи

**Продажи вузам (ГУ, ГМУ, ГМА), опт. (ЧП, ИП, другие организации)**

Тел./факс: (495) 921-39-07 (доб.152, 290, 132, 120, 192, 143);

(495) 662-91-32, (916) 876-90-59, 877-08-71; e-mail: iragor@geotar.ru; andreev@geotar.ru

### Прямые продажи

Тел./факс: (495) 228-09-74, (915) 313-30-23, (495) 921-39-07

Продажи училищам и колледжам — доб. 207,  
продажи библиотекам, бибколлекторам, НИИ — доб. 113,  
продажи учебным центрам, ЛПУ и другим организациям — доб. 209;  
e-mail: bookpost@geotar.ru

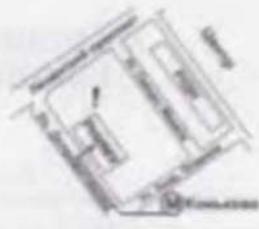
**Интернет-магазин: [www.medknigaservis.ru](http://www.medknigaservis.ru)**

### Фирменные магазины «МЕДБУК» (Москва)

**М. «Фрунзенская»**,  
Комсомольский пр-т., д. 28  
(Московский дворец молодежи,  
вход со стороны Детского парка).  
Тел.: (916) 877-06-84,  
(499) 685-12-47



**М. «Коньково»**,  
«Юго-Западная»,  
ул. Островитянова, д. 1  
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный  
корпус, студенческий вход, налево).  
Тел.: (495) 434-55-29



**М. «Цветной бульвар», «Сухаревская»**  
ул. Садовая-Самотечная, д. 13, стр. 1.  
Тел.: (985) 387-14-57,  
(495) 684-32-65



**М. «Новокузнецкая»**,  
ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.  
Тел.: (495) 228-09-74,  
(495) 921-39-07 (доб. 139, 226)



### Фирменный магазин «Медкнига» (Казань)

Ул. Бутлерова, д. 31. Тел.: +7 (843) 238-8-239, +7 (950) 312-80-27; e-mail: [gafurova@mail.ru](mailto:gafurova@mail.ru)

Время работы: ежедневно с 09.00 до 19.00

## ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

**ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ**  
учебной литературы для вузов и колледжей, атласов,  
руководств для врачей, переводных изданий

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.  
Тел. (495) 921-39-07

*Учебное издание*

**Акуленко Лариса Вениаминовна**  
**Богомазов Евгений Александрович**  
**Захарова Ольга Михайловна**  
**Ильяшенко Любовь Дмитриевна**  
**Петрин Александр Николаевич**  
**Тактаров Владимир Германович**

## МЕДИЦИНСКАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА ДЛЯ СТОМАТОЛОГОВ

Подписано в печать 28.07.2014.  
Формат 60x90 1/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.  
Объем 25 усл. печ. л. Тираж 500 экз. Заказ № К-1513.

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».  
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.  
Тел.: 8 (495) 921-39-07.  
E-mail: [info@geotar.ru](mailto:info@geotar.ru), <http://www.geotar.ru>.

Отпечатано в ГУП Чувашской Республики «ИПК «Чувашия»  
Мининформполитики Чувашии.  
428019, г. Чебоксары, пр. И. Яковлева, д. 13.

ISBN 978-5-9704-3175-7



9 785970 431757 >