

Медицинская генетика

Медицинская генетика Библиография "Медицинская генетика [Электронный ресурс] : учеб. пособие для студентов мед. вузов по специальности "Стоматология" / Л.В. Акуленко и др.; под ред. О.О. Янушевича. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015." - <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970433706.html>

Авторы Л.В. Акуленко [и др.] ; под ред. О.О. Янушевича Издательство ГЭОТАР-Медиа

Год издания 2015 Прототип Электронное издание на основе: Медицинская генетика : учеб. пособие для студентов мед. вузов по специальности "Стоматология" / Л. В. Акуленко [и др.] ; под ред. О. О. Янушевича. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 128 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-3370-6.

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
Занятие 1. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ.....	5
Занятие 2. ОБЩАЯ СЕМИОТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ.....	24
Занятие 3. ЧАСТНАЯ СЕМИОТИКА ВРОЖДЕННЫХ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	53
Занятие 4. ЗУБОЧЕЛЮСТНЫЕ АНОМАЛИИ В СОСТАВЕ МОНОГЕННЫХ СИНДРОМОВ.....	60
Занятие 5. МНОГОФАКТОРНАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ. ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННЫХ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ АНОМАЛИЙ ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ	92
Занятие 6. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	111
ЛИТЕРАТУРА	120

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

® - лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации

АТФ - адезинтрифосфорная кислота

ВПР - врожденные пороки развития

ГИ - геномный импринтинг

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗЧА - зубочелюстная аномалия

КТ - компьютерная томография

ЛОР - оториноларингология (от ларингооторинология)

МБ - моногенные болезни

МВПР - множественные врожденные пороки развития

МГК - медико-генетическое консультирование

МРТ - магнитно-резонансная томография

мтДНК - митохондриальная ДНК

НБО - наследственные болезни обмена

ПД - пренатальная диагностика

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РНК - рибонуклеиновая кислота

СД - синдром Дауна

СП - синдром Патау

СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита

СЭ - синдром Эдвардса

тРНК - транспортная РНК

ТТП - терминационный тератогенный период

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФГА - фитогемагглютинин

ФКУ - фенилкетонурия

Хродис (CHRODYS) - хромосомные дисморфологии

ЦГГ - цитозин-гуанин-гуанин

ЦНС - центральная нервная система

ЦПХ - цетилпиридинийхлорид

ЧЛО - челюстно-лицевая область

ЭКГ - электрокардиограмма

COFS-синдром - церебро-окуло-фацио-скелетный синдром (cerebro-oculo-facio-skeletal syndrome)

DFP - дентинфосфопротеин (dentin phosphoprotein)

DSP - дентинсиалопротеин (dentin sialoprotein)

FISH - флюоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence in situ hybridization)

IQ - коэффициент интеллекта (intelligence quotient)

ОММ - менделевское наследование у человека онлайн (Online Mendelian Inheritance in Man)

POSSUM - фотографии стандартных синдромов и нераспознанных пороков развития (Pictures Of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations)

Занятие 1. НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ И ПАТОЛОГИЯ

Цель занятия: формирование представлений о роли медицинской генетики в структуре медицинских дисциплин, об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях и классификации врожденных и наследственных болезней, овладение навыками использования клинико-генеалогического метода.

Студент должен знать

1. Роль и задачи медицинской генетики в общей системе здравоохранения.
2. Причины возникновения наследственной и врожденной патологии.
3. Классификацию мутаций как причин наследственных болезней.
4. Классификацию наследственных болезней.
5. Основы тератогенеза, классификацию ВПР.
6. Роль оценки морфогенетических вариантов развития в диагностике наследственной патологии.
7. Основы клинико-генеалогического метода.

Студент должен уметь

1. Распознать наследственный характер заболевания.
2. Оценить значимость морфогенетических вариантов развития.
3. Оценить характер наследственного заболевания у пробанда.
4. Составить и проанализировать родословную.

1. ПРЕДМЕТ МЕДИЦИНСКОЙ ГЕНЕТИКИ

1.1. Введение в медицинскую генетику

Среди биологических дисциплин генетика занимает особое положение. Она изучает универсальные для всех живых существ законы наследственности и изменчивости, раскрывая сущность воспроизводства всех живых форм в следующих поколениях.

Генетика человека не только изучает закономерности наследственности и изменчивости на всех уровнях организации и существования (молекулярном, клеточном, организменном, популяционном), но и стремится найти способы управления ими.

Началом развития генетики как науки принято считать 1900 г., когда три ботаника - Х. де Фриз (Голландия), К.Э. Корренс (Германия) и Э. Чермак-Зейзенегг (Австрия) независимо друг от друга подтвердили важнейшие закономерности наследования признаков в потомстве, установленные за 35 лет до них чешским естествоиспытателем Г. Менделем.

Историю генетики условно можно подразделить на три основные эпохи.

1. Эпоха классической генетики (1900-1930). В этот период были созданы теория гена, хромосомная теория наследственности, разработано учение о взаимодействии генов, фенотипе и генотипе.

2. Эпоха неоклассической генетики (1930-1953). В этот период была открыта возможность искусственного получения изменений в генах и хромосомах (экспериментальный мутагенез); обнаружено, что ген - сложная система, дробимая на части; обоснованы принципы генетики популяций и эволюционной генетики; создана биохимическая генетика и доказано, что молекулы ДНК служат основой генетической информации.

3. Эпоха синтетической генетики (с 1953 г. по настоящее время). В этот период была раскрыта структура ДНК; показана ее генетическая значимость; установлено точное число хромосом у человека; возникла новая дисциплина - клиническая цитогенетика; получила дальнейшее развитие теория гена и мутаций; получены новые данные в области биохимической, эволюционной, экологической, иммунологической, онкологической генетики; создана технология рекомбинантных ДНК (генная инженерия). Биологические свойства человека в этот период становятся центральным объектом генетических исследований. Их объединение с молекулярной генетикой и молекулярной медициной обеспечило синтетический подход к проблеме наследственности.

Современная генетика тесно взаимодействует с фундаментальными науками - физикой, химией, математикой, биологией, экологией и др. Благодаря этой взаимосвязи в середине прошлого века появились самостоятельные специализированные разделы генетики: генетика человека, популяционная генетика, цитогенетика, иммуногенетика, онкогенетика, фармакогенетика. Относительно недавно в обиход нашей жизни стали входить такие понятия и термины, как геном, молекулярная цитогенетика, экологическая генетика, геномика и протеомика, молекулярная медицина.

Медицинская генетика - составная часть генетики человека. Она изучает закономерности наследственности и изменчивости с точки зрения патологии человека.

Особый раздел медицинской генетики представляет клиническая генетика, исследующая вопросы патогенеза, клинических проявлений, диагностики, профилактики и лечения наследственных болезней.

Задачи медицинской генетики

1. Изучение роли генетических и внешних факторов в развитии наследственной патологии.
2. Изучение характера наследования и проявления патологических генов.
3. Разработка принципов классификации, диагностики и профилактики наследственных заболеваний.
4. Изучение характера наследственной патологии на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях.
5. Выявление распространения наследственных болезней и врожденных пороков развития.

6. Совершенствование методов генной инженерии с целью генотерапии и получения новых лекарственных веществ.

7. Широкое и повсеместное внедрение медико-генетического консультирования.

8. Разработка методов профилактики наследственных болезней.

Как объект генетических исследований человек чрезвычайно сложен. Это связано в первую очередь с особенностями его генетической организации и сложным характером наследования многих признаков. У человека по сравнению с другими представителями животного и растительного мира очень большой геном, состоящий из около 18-22 тыс. генов, имеющих около 3,3 млрд пар нуклеотидов. Общая длина молекул ДНК в каждой клетке человека составляет около 2 м.

Из общего количества генов человека в настоящее время идентифицировано более 20 тыс. и около половины их картированы на индивидуальных хромосомах.

1.2. Мутации как этиологический фактор наследственных болезней

Основные источники возникновения наследственных болезней - мутации (от лат. *mutatio* - изменение). Мутации - количественные и качественные изменения в наследственных структурах (генах, хромосомах). Мутации возникают внезапно, наследуются, постоянны в своем проявлении, достаточно редки, могут быть вредными, полезными и нейтральными. Появляются мутации в результате действия биологических, химических и физических факторов.

Биологические факторы: вирусы, бактерии, мобильные генетические элементы, некоторые ферменты и др.

Химические факторы: чужеродные ДНК и РНК, аналоги азотистых оснований нуклеиновых кислот, многие алкилирующие соединения, пестициды, некоторые лекарственные препараты, биополимеры и др.

Физические факторы: ионизирующее и ультрафиолетовое излучение, высокие и низкие температуры, высокочастотные токи и др.

Выделяют следующие типы мутаций.

1. Генные (изменения в составе гена).
2. Хромосомные (изменение структуры хромосом).
3. Геномные (изменение числа хромосом).
4. Цитоплазматические (изменения неядерных генов).

Основная часть мутаций, возникающих у человека, относится к генным мутациям. Они служат причиной большинства наследственных заболеваний и возникают на всех стадиях онтогенеза. Генные мутации в подавляющем большинстве затрагивают один или несколько нуклеотидов (нуклеотид включает 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. Генные мутации приводят к изменению генотипа и фенотипа и могут передаваться из поколения в поколение.

Каждый человек уникален, а его уникальность связана с полиморфизмом генов - изменениями отдельных нуклеотидов в молекуле ДНК, приводящими к изменению свойств гена.

Полиморфными принято называть гены, которые представлены в популяции несколькими разновидностями - аллелями. Большинство известных полиморфизмов выражаются либо в заменах одного нуклеотида, либо в изменении числа повторяющихся фрагментов ДНК.

Гены в организме представлены двумя аллелями, один унаследован от отца, другой - от матери. Если оба аллеля идентичны, то организм гомозиготен, если разные - гетерозиготен. Генетические полиморфизмы у человека встречаются гораздо чаще, чем мутации. Ген считается полиморфным, если его самый распространенный аллель встречается менее чем у 99% людей. Отличие мутаций от генетических полиморфизмов носит скорее количественный, чем качественный, характер.

Генетические полиморфизмы не всегда нейтральны и безвредны. В некоторых ситуациях они могут приводить к изменению генетического кода и тем самым вызывать замену одной аминокислоты на другую. Такие изменения влекут за собой неправильное и неполноценное функционирование ряда наследственных структур, вызывая наследственную (генетически обусловленную) предрасположенность к различным заболеваниям.

Другой класс мутаций - геномные и хромосомные. Геномные мутации - изменения числа отдельных хромосом (анеуплоидии) или целого хромосомного набора (полиплоидии).

Хромосомные мутации - нарушения структуры самой хромосомы.

1.3. Классификация наследственных болезней

В настоящее время используется рабочая классификация наследственных заболеваний, предложенная В.И. Ивановым в 2006 г. В ней выделены следующие группы заболеваний.

- Моногенные (менделирующие) болезни, вызываемые мутацией одного гена, доля которых от всех наследственных болезней составляет 2-4%.
- Хромосомные болезни (синдромы), возникающие в результате нарушения числа или структуры хромосом, общий объем которых от всех наследственных болезней не превышает 1%.
- Многофакторные (полигенные) болезни, возникающие в результате взаимодействия множества генов и факторов внешней среды. В эту группу также входят болезни соматических клеток (опухоли, болезни старения и др.). Общий вклад этой группы заболеваний в наследственную патологию составляет 92-94%.
- Болезни с нетрадиционным типом наследования (митохондриальные болезни, болезни геномного импринтинга, болезни экспансии тринуклеотидных повторов). Митохондриальные болезни возникают в результате повреждения митохондриальной ДНК (мтДНК) и

наследуются по материнской линии. При возникновении мутаций в митохондриальной ДНК нарушается энергообеспеченность клеток (синтез АТФ). Болезни импринтинга возникают в результате различий функций генов (хромосом или генома) в зависимости от родительского происхождения (различная экспрессия отцовских и материнских генов). Болезни экспансии тринуклеотидных (тандемных микросателлитных) повторов связаны с особым механизмом мутаций - патологическим увеличением числа копий внутригенных повторов выше определенного уровня (так называемая динамическая мутация). Общий объем этой группы от всех наследственных заболеваний не превышает 1%.

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

1.4. Тератогенез и врожденные пороки развития

Тератогенез (от греч. *teras, teratos* - урод, чудовище; уродство) - возникновение уродств (врожденных пороков развития) в результате как ненаследственных, так и наследственных изменений, например расщелины верхней губы и нёба, врожденные пороки сердца, нарушения развития половой системы и др.

Врожденные пороки развития (ВПР) возникают внутриутробно в результате нарушения процессов развития зародыша. Это этиологически гетерогенная группа нарушений. В их основе могут лежать хромосомные aberrации, генные и геномные мутации, врожденные иммунологические нарушения, внутриутробные инфекции с поражением плода, влияние других внешнесредовых факторов.

Формирование ВПР - результат отклонений от нормального развития. В каждом формообразовательном процессе можно выделить три основных этапа: детерминацию клеток, их дифференцировку и собственно морфогенез. Нарушение любого из этих этапов может стать причиной развития порока.

Детерминация клеток - процесс, контролируемый генами. Эмбриональный морфогенез осуществляется при взаимодействии генотипа зародыша и организма матери и связан с процессами размножения, роста, дифференцировки, миграции и отмирания клеток. Эти процессы контролируются сложными взаимодействиями генетических, эпигеномных (связанных не с мутациями, а с изменением активности генов) и внешних факторов, определяющих временную и пространственную последовательность экспрессии (включения и выключения) блоков генов и тем самым дифференцировку клеток и морфогенез. Нарушение в процессе эмбриогенеза любого из вышеперечисленных механизмов вызывает отклонение от нормального развития, что может реализоваться в ВПР.

ВПР, не сопровождающиеся нарушением функции органа, называют врожденными аномалиями, например деформации ушных раковин, не обезображивающие лица больного и существенно не отражающиеся на восприятии звуков.

К врожденным порокам не следует относить постнатальные нарушения пропорций или размеров органов, служащие проявлением эндокринных расстройств (гипофизарная карликовость, гигантизм, акромегалия).

Примерно 10% ВПР обусловлены действием средовых (тератогенных) факторов. В качестве тератогена может выступать вещество или физический агент, нарушающий структурное либо функциональное развитие. При этом тератоген может действовать однократно или в течение всего внутриутробного периода развития и приводить к возникновению ВПР.

Выделяют пять групп тератогенов.

1. Медикаментозные средства, используемые для лечения во время беременности (антибиотики, гормоны и др.) или в течение определенного периода перед зачатием (ретиноиды).
2. Метаболические дисфункции у беременных (сахарный диабет, предиабет, недостаточность йода, голодание и др.).
3. Действие факторов окружающей среды (профессиональные вредности, связанные с радиацией, химическим производством и др.).
4. Вещества, добровольно принимаемые или вдыхаемые: курение сигарет, алкоголь, наркотики и др.
5. Материнские инфекции (сифилис, СПИД, краснуха, цитомегаловирус, токсоплазмоз, микоплазмоз, протозойные инфекции и др.).

Степень чувствительности к тератогену обусловлена особенностями генотипа, его взаимодействием с факторами окружающей среды и стадией внутриутробного развития (т.е. временной незащищенностью эмбриона и плода). В течение первых 2 нед жизни (доимплантационная стадия) эмбрион (бластоциста) относительно устойчив к тератогенным повреждениям. Возникающие большие повреждения ведут к гибели. Выжившие эмбрионы развиваются нормально, но иногда в последующем манифестируют органоспецифические аномалии (отсроченная патология). В периоде 2-8 нед развития, когда идет бурный органогенез, чувствительность к тератогенам максимальна. В случаях тератогенного воздействия на следующих этапах развития нарушается только процесс роста эмбриона или размер тех или иных органов.

Большое значение имеет доза тератогена. Малая доза может оказать незначительный эффект или не оказать вовсе. Средняя доза может вести к органоспецифическим повреждениям и уродствам, а высокая доза - к смерти.

Поскольку тератогенный фактор может привести к развитию порока только в том случае, если он действует до окончания формирования органа, а формирование различных органов не совпадает по времени, то для каждого органа существует свой терминационный тератогенный период (ТТП).

Классификация врожденных пороков развития

Согласно международной классификации, врожденные пороки подразделяют на несколько групп. В зависимости от последовательности возникновения в процессе морфогенеза различают четыре группы ВПР.

1. Порок развития (*malformation*).

2. Дизрупция (*disruption*).
3. Деформация (*deformation*).
4. Дисплазия (*dysplasia*).

Порок развития (congenital abnormality, или congenital malformation) - стойкий структурный дефект органа, части органа или большого участка тела в результате процесса развития под действием внутренних (в том числе наследственных) причин. В этом случае зачаток органа изначально аномален и его дальнейшее развитие не может идти по нормальному пути. Вместе с тем всегда нарушается функция пораженного органа.

Дизрупция (disruption) - морфологический дефект органа, части органа или участка тела в результате воздействия внешнего повреждающего фактора на изначально нормальный процесс развития. В этой связи такой дефект иногда называют вторичным пороком.

К факторам, способным вызвать нарушения процесса развития, относятся инфекции, травмы, нарушение кровообращения, амниотические тяжи. Примером дизрупции служат внутриутробные ампутации различных отделов конечностей, обусловленные воздействием на плод амниотических тяжей.

Деформация (deformation) - нарушение формы, размера или положения части тела, обусловленное механическими воздействиями на нормально развитые органы либо части тела плода. Деформации развиваются, как правило, уже после завершения процесса органогенеза, в поздние сроки беременности и имеют хороший прогноз при своевременном лечении. Деформации - относительно распространенные нарушения и встречаются среди новорожденных с частотой около 2%. Примеры деформаций - позиционная косолапость, плагиоцефалия (асимметрия черепа).

Дисплазия (dysplasia) - нарушенная организация клеток в тканях и ее морфологический результат (процесс и следствие дисгистогенеза).

Дисплазия может носить генерализованный характер, если измененная ткань входит в разные органы и системы.

В зависимости от последовательности возникновения различают первичные и вторичные пороки. Первые непосредственно связаны с мутациями или воздействием тератогенных факторов. Вторые - или следствие первичных пороков (гидроцефалия, развившаяся при спинномозговой грыже), или обусловлены альтернативно-пролиферативными процессами в нормально развивающихся органах (гидроцефалия при токсоплазмозе).

В связи с распространенностью пороки делят на три группы.

1. Изолированные пороки развития.
2. Системные пороки развития.
3. Множественные пороки развития.

Изолированными пороками называют первичные, которые отмечаются лишь в каком-либо одном органе (микроцефалия, шестипалость).

Системные объединяют несколько первичных пороков в одной системе органов (ахондроплазия).

Множественные составляют группу первичных пороков и дисплазий, отмечающихся в двух и более системах органов (гидроцефалия в сочетании с дисплазиями лица и шестипалостью). Множественные пороки в свою очередь подразделяются на синдромы и неклассифицированные комплексы.

Под *синдромами* понимают устойчивые сочетания нескольких первичных пороков, например COFS-синдром (церебро-окулофацио-скелетный синдром), основные признаки которого микроцефалия, микрофтальмия, катаракта, множественные дисплазии лица, скелетные аномалии (вывихи в суставах, сгибательные контрактуры) и некоторые пороки других органов.

К *неклассифицированным комплексам* относят пороки, проявления которых не укладываются ни в один из известных синдромов.

По степени тяжести и прогнозу жизнеспособности пороки делятся следующим образом.

1. Летальные (смерть до репродуктивного периода).
2. Средней степени тяжести (не угрожают жизни, но требуют оперативного вмешательства).
3. Малые аномалии развития, или информативные морфологические варианты.

В зависимости от частоты выделяют:

1. Частые ВПР (1 случай на 1000 рождений).
2. Умеренно частые ВПР (0,1-0,09 на 1000 рождений).
3. Редкие ВПР (0,01-0,099 на 1000 рождений).

1.5. Клинические особенности проявления наследственных болезней

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

- *Отягощенный семейный анамнез.* Несколько случаев одной и той же наследственной патологии в семье. С другой стороны, нередко поводом для обращения к врачу-генетику бывает первый и единственный случай в семье, что не исключает наследственного характера заболевания. Следует помнить, что не все семейные заболевания относятся к наследственным. Такие факторы окружающей среды, как инфекции, тератогены, эндемические и др., могут симулировать наследственные заболевания (фенокопии).
- *Специфические симптомы.* К ним относятся редко встречающиеся признаки: седая прядь волос, грубые черты лица, непропорциональное телосложение, необычный запах, своеобразное поведение, непереносимость отдельных пищевых продуктов, полное отсутствие зубов и т.д. Иногда достаточно одного, но специфического симптома для установления (предположения) определенного наследственного синдрома.

- *Генетическая гетерогенность.* Развитие сходной клинической картины может быть обусловлено мутацией разных генов или разными мутациями одного гена.
- *Клинический полиморфизм.* При одном и том же заболевании могут наблюдаться различные его проявления (время манифестации, степень выраженности клинических признаков и т.д.). В ряде случаев клиническая картина одного и того же заболевания варьирует от стертых форм до тяжелых клинических проявлений. Формирование клинической картины связывают с особенностями действия этиологических факторов, сопутствующих условий (стресс, температурный фактор). Кроме того, признается роль врожденных особенностей в патогенезе и клинической картине болезней. Клинический полиморфизм генных болезней проявляется в разных сроках начала заболевания, полноте и тяжести симптоматики (глубина патологического процесса), продолжительности болезни, степени инвалидизации, толерантности к терапии, продолжительности жизни. Вместе с тем для генных болезней не бывает плавных переходов от нормы к патологии. Даже самая легкая форма болезни отличается от нормы минимальными диагностическими критериями. Речь идет о генетическом правиле: нормальный генотип детерминирует нормальный фенотип, а мутантный генотип детерминирует мутантный фенотип (болезнь).
- *Хронический, рецидивирующий, прогрессирующий характер течения,* т.е. постоянное прогрессирование патологического процесса, развивающееся в результате постоянного действия мутантного гена. На рецидивы влияют как генетические, так и средовые факторы (погрешности в диете, присоединившиеся инфекции, травмы, стрессы). Однако есть наследственные нарушения, не сопровождающиеся прогрессированием клинической симптоматики.
- *Плейотропное действие гена* выражается во множественном поражении органов и систем, которое определяется единичной мутацией. Летальность генов - одна из разновидностей плейотропного действия гена. Так, один ген, определяющий какой-либо признак, влияет на жизнеспособность в целом.
- *Врожденный характер заболевания.* Большинство хромосомных синдромов носят врожденный характер. Многие моногенные синдромы и мультифакториальные пороки также врожденные.

1.6. Морфогенетические варианты развития и их значение в диагностике наследственной патологии

Диагностика наследственных заболеваний представляет большие трудности из-за низкой частоты встречаемости в популяции. Нередко наследственная патология проявляется своеобразным внешним видом пациентов. В связи с этим особенно важно учитывать особенности фенотипа, так называемые микропризнаки, которые не влияют на продолжительность жизни, функциональное состояние или иммунный статус пациента, но диагностически значимы. Для диагностики наследственных заболеваний используется антропометрический подход.

Антропометрия - совокупность методов и приемов измерения человеческого тела. В клинике внутренних болезней под антропометрией понимают цифровую оценку трех внешних

морфологических признаков: роста, массы тела и окружности груди. В медико-генетической практике при необходимости добавляют измерение окружности головы, 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 антропометрического метода могут быть достаточно широкими и включать любые количественные исследования, проводимые в клинике.

1.7. Клинико-генеалогический метод в диагностике наследственных болезней

Клинико-генеалогический метод - важнейший и наиболее разработанный метод диагностики наследственных болезней. Этот метод основан на анализе характера передачи различных признаков и заболеваний в отдельной семье с указанием родственных связей между членами родословной. Из названия метода понятно, что его составляющие части - клиническая и генеалогическая.

В узком смысле термин «генеалогия» обозначает науку о родословных (греч. *genealogia*, от *genos* - род и *logos* - слово, учение). В широком смысле этот термин трактуется как установление родственных связей между индивидуумами в пределах одного или нескольких поколений.

Суть клинико-генеалогического метода состоит в составлении генеалогического древа и проведении генеалогического анализа.

Член семьи, от которого начинается составление родословной, называется *пробандом*. На родословной пробанд обозначается стрелкой. Пробандом может быть больной человек, обратившийся по поводу своего заболевания, или кто-либо из его ближайших родственников.

В медицинской генетике объектом исследования служит «ядерная семья», состоящая чаще всего из больного ребенка-пробанда, его родителей и сибсов (братья-сестры, т.е. дети одной супружеской пары). Полусибсы имеют только одного общего родителя. Сводные сибсы - не биологические родственники, хотя могут проживать в одной семье и иметь одну фамилию.

Основной медицинский документ, в котором фиксируются все данные обследования, - генетическая карта. Поскольку обследованию подвергается вся семья, оформляется единая генетическая карта, в которой присутствуют необходимые сведения обо всех родственниках. Ниже приводится схема заполнения генетической карты.

1.7.1. Общие сведения о пробанде

1. Фамилия, имя и отчество. В паспортных данных женщины отмечается ее девичья фамилия, так как возможные совпадения с фамилией супруга могут свидетельствовать об отдаленном родстве. Иногда фамилия ядерной семьи никакого отношения к «родовым» фамилиям мужа и жены не имеет (псевдоним, смена неблагозвучной фамилии).

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

3. Дата рождения.

4. Место рождения и жительства позволяет оценить воздействие каких-либо неблагоприятных эндемических, экологических и подобных факторов. Место жительства предков важно знать для выявления «эффекта родоначальника», особенно при редких рецессивных заболеваниях. В настоящее время этот эффект может наблюдаться в изолятах.

5. Национальность. Если у родителей пробанда разные национальности, необходимо записать национальность обоих. Эта информация помогает при оценке фенотипических проявлений (пигментация, гипертрихоз, синофриз и т.п.), при оценке вероятности патологии, преимущественно поражающей представителей определенной национальности или этнической группы.

6. Характер профессиональной деятельности. Производственные вредности, продолжительность их воздействия и интенсивность, контакт с особыми повреждающими факторами во время службы в армии.

7. Образование, специальность, квалификация, должность. Эти знания позволяют косвенно судить об интеллекте обратившихся, их психологических характеристиках, помогают в общении с пациентом и его семьей в выборе адекватной формы сообщения генетической информации.

8. Предварительный генетический диагноз (если существует).

9. Цель консультации. Чаще всего это уточнение диагноза, прогноз здоровья будущего потомства, расчет генетического риска для здоровых родственников и проведение 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. Номер и дата выдачи инвалидного удостоверения (если имеется).

Беременность матери пробанда описывается подробно, поскольку признаки неблагополучия могут появляться еще до рождения ребенка. Подробно выясняются сведения о перенесенных заболеваниях, проводимом лечении, злоупотреблении алкоголем, курением, использовании психоактивных препаратов, воздействии внешних повреждающих факторов, стрессах, особенностях питания, труда и быта во время беременности.

Не менее важно получить сведения о количестве околоплодных вод, изменение которых может сочетаться с пороками развития плода или даже провоцировать их развитие.

Важна информация о результатах пренатального генетического скрининга, продолжительности беременности, родовой деятельности.

После рождения ребенка анамнез собирают так же подробно, как в педиатрической практике.

1.7.4. Описание жизни ребенка

Большое значение для диагностики, в том числе генетической, имеют сведения:

- о физическом развитии - характер вскармливания и прибавка массы, в росте, увеличение окружности головы; введение прикорма; реакция на пищу (аллергия, непереносимость, срыгивания и т.д.); возраст появления первых зубов и их количество к 1-му и 2-му годам жизни; время смены молочных зубов;
- моторном развитии;
- психоречевом развитии;
- поведении ребенка дома, вне дома, с родителями и другими родственниками, сверстниками, чужими людьми, в детском дошкольном учреждении, успеваемости и поведении в школе, с домашними животными;
- перенесенных заболеваниях;
- прививках;
- половом развитии.

Анамнез болезни и жизни взрослого человека заполняется, как в клинике внутренних болезней. Интерес представляют события жизни, состояние здоровья, предшествовавшие визиту в медико-генетическую консультацию.

1.7.5. Фенотипический анализ

После сбора анамнеза следует объективное исследование (*status praesens*) пробанда и его родственников (описание фенотипических проявлений заболевания). Часть наследственных заболеваний диагностируют исключительно на основе осмотра, по сочетанию всех видимых пороков и особенностей фенотипа. Необходим учет всех дисплазий и пороков развития, так как высокая степень генетической предрасположенности проявляется в виде микроаномалий развития.

Помимо оценки внешних признаков, необходимо получить данные обследования внутренних органов пациентов, заключения врачей-специалистов.

В случае мертворождения фенотипический анализ проводится при патолого-анатомическом вскрытии.

Проведение фенотипического анализа при черепно-лицевых аномалиях будет подробно рассмотрено в других разделах пособия.

После фенотипического анализа приступают к составлению и анализу родословной.

1.7.6. Генеалогический анализ

В родословную заносятся краткие сведения о родственниках в определенном порядке (рис. 1-1).

1. Пробанд, его возраст, заболевания.

2. Родители, их возраст, состояние здоровья, являются ли кровными родственниками.
3. Сибсы пробанда с указанием порядкового номера рождения, возраста, состояния здоровья.
4. Ближайшие родственники (как правило, для генеалогического анализа достаточно составления родословной до 4-го колена, случаи сходной патологии у родственников).

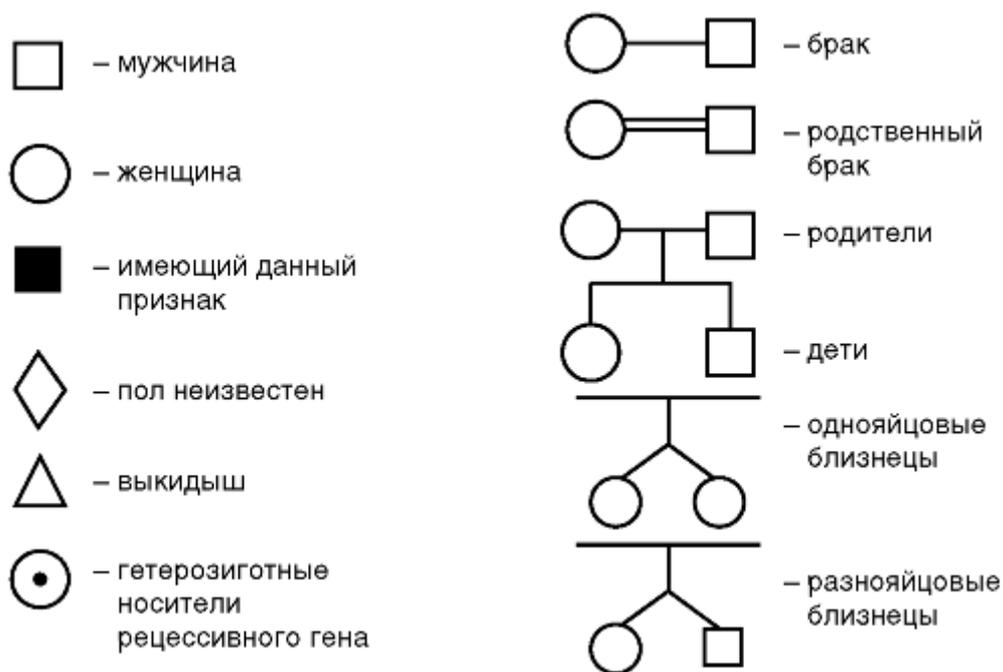


Рис. 1-1. Символы, используемые при составлении родословной

Поколения в родословной нумеруются римскими цифрами, члены одного поколения - арабскими.

Генеалогический анализ дает возможность установить тип наследования заболевания.

1.7.6.1. Генеалогический анализ при моногенных заболеваниях Аутомно-доминантный тип наследования

В связи с тем что доминантные гены, детерминирующие развитие заболевания, в гомозиготном состоянии, как правило, летальны, все браки между больными и здоровыми членами семьи относятся к типу Aa и aa , где A - доминантный ген, определяющий развитие наследственного заболевания, a - рецессивный ген, определяющий нормальный фенотип. Родословная при этом имеет характерные признаки, представленные на рис. 1-2.

- Каждый больной член семьи обычно имеет больного родителя.
- Заболевание передается из поколения в поколение. Больные встречаются в каждом поколении (вертикальный характер распределения патологического признака).
- У здоровых родителей дети будут здоровы.
- Заболеть могут и мужчины, и женщины в равной степени, поскольку ген локализуется в аутосоме.
- Вероятность рождения больного ребенка, если болен один из родителей, равна 50%.

- От двух больных родителей могут рождаться гомозиготы с более тяжелой (вплоть до летальности) формой заболевания, чем у гетерозигот.
- Число спорадических случаев, вызванных новыми мутациями, зависит от тяжести поражения органов репродукции.

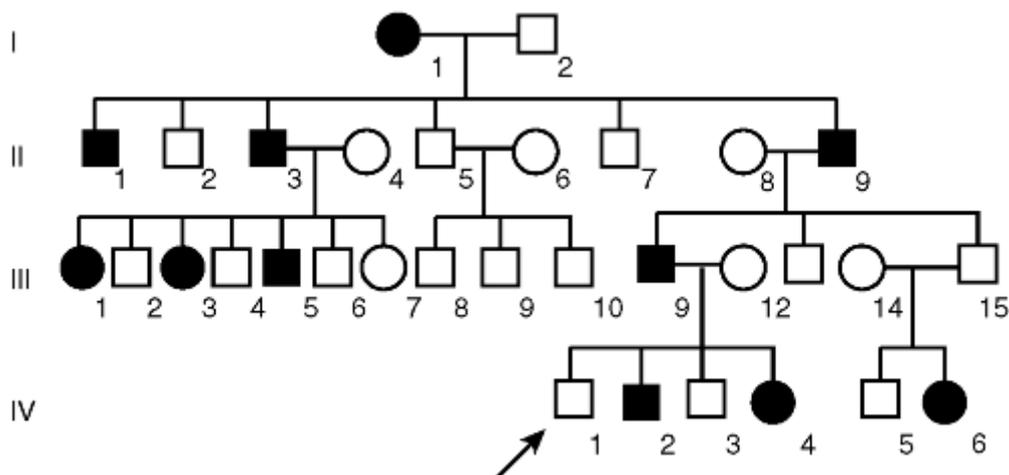


Рис. 1-2. Родословная с аутосомно-доминантным типом наследования

При некоторых аутосомно-доминантных заболеваниях наблюдается неполная пенетрантность гена. Пенетрантность - вероятность проявления гена. Она выражается в процентах заболевших от числа носителей. Так, если доминантный ген проявляется в фенотипе всех его носителей, то его пенетрантность равна 100%. Если среди носителей патологического доминантного гена болеет только половина, то пенетрантность равна 50%, если четверть - 25%.

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.

Аутосомно-рецессивный тип наследования

Основная особенность рецессивного гена - проявление действия только в гомозиготном состоянии. В гетерозиготном состоянии он может существовать во многих поколениях, никак не проявляясь фенотипически. Аутосомно-рецессивное наследование имеет следующие отличительные черты. Родословная при этом имеет характерные признаки, представленные на рис. 1-3.

1. У здоровых родителей могут рождаться больные дети. Наиболее частый тип браков - брак между гетерозиготными носителями ($Aa \times Aa$), когда оба родителя здоровы, а больные дети имеют гомозиготный генотип.
2. У больного родителя рождаются здоровые дети. При вступлении в брак больного с рецессивной болезнью со здоровым (тип брака обычно $AA \times aa$) все дети будут здоровы.
3. Болеют в основном сибсы (братья, сестры) (горизонтальный характер распределения патологического признака).
4. Отмечается высокая частота кровнородственных браков.

5. Все дети больных родителей - гетерозиготные носители патологического гена.
6. Одинаково часто болеют мужчины и женщины.
7. У гетерозиготных носителей соотношение больных и здоровых детей 1:3.
8. Вероятность рождения больного ребенка равна 25% для каждого последующего ребенка.

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 высок процент кровнородственных браков.

Чем реже распространен рецессивный ген, тем чаще соответствующая рецессивная болезнь встречается среди детей из кровнородственных браков.

Чтобы правильно оценить спорадический случай рецессивной болезни в семье, необходимо установить гетерозиготное носительство дефектного гена у родителей для определения риска рождения других больных детей.

X-сцепленный тип наследования

Гены, локализованные в X-хромосоме, так же как и при аутосомном наследовании, могут быть доминантными и рецессивными. Главная особенность X-сцепленного наследования - отсутствие передачи соответствующего гена отца сыну, так как мужчины, будучи гемизиготными (имеют только одну X-хромосому), передают свою X-хромосому только дочерям.

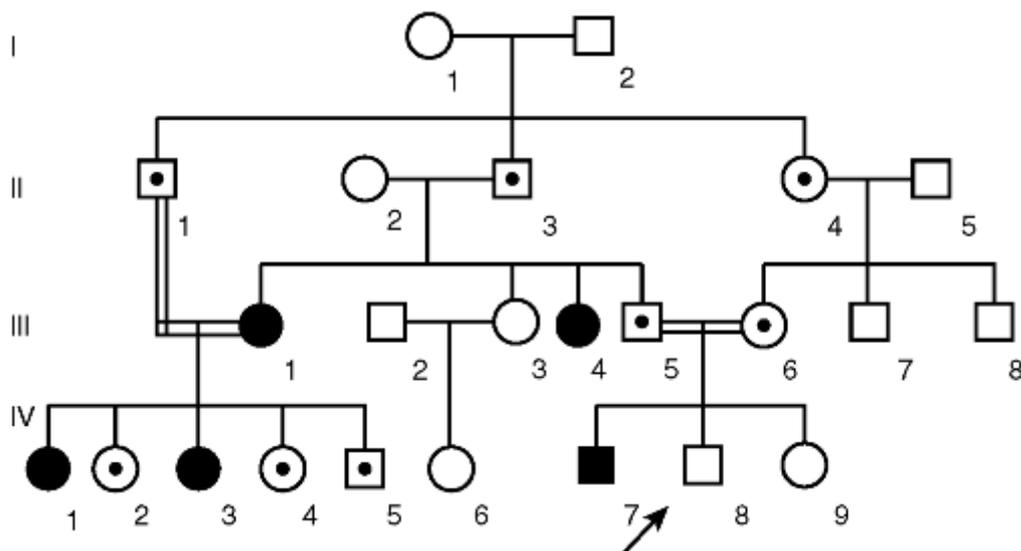


Рис. 1-3. Родословная с аутосомно-рецессивным типом наследования

Если в X-хромосоме локализуется доминантный ген, такой тип наследования называется X-сцепленным доминантным. Для него характерны следующие признаки, представленные на рис. 1-4.

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 (вертикальный характер распределения патологического признака).
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.
7. В силу гемизиготности мужчины болеют более тяжело, чем гетерозиготные женщины. Некоторые X-сцепленные доминантные синдромы летальны для мужского пола, в этих семьях рождаются только девочки (больные или здоровые) и здоровые мальчики.

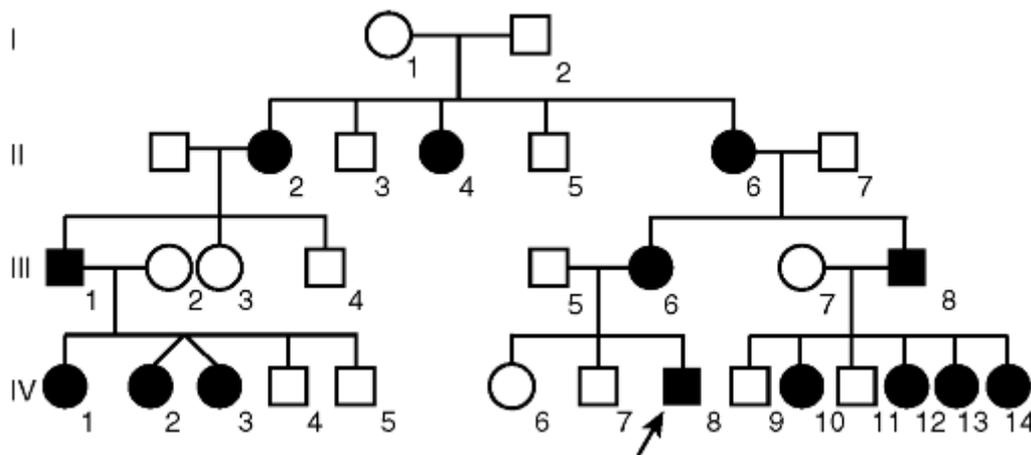


Рис. 1-4. Родословная с X-сцепленным доминантным типом наследования

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 характерны признаки, представленные на рис. 1-5.

1. Заболеванием поражаются преимущественно люди 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 мать - гетерозиготная носительница, 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.

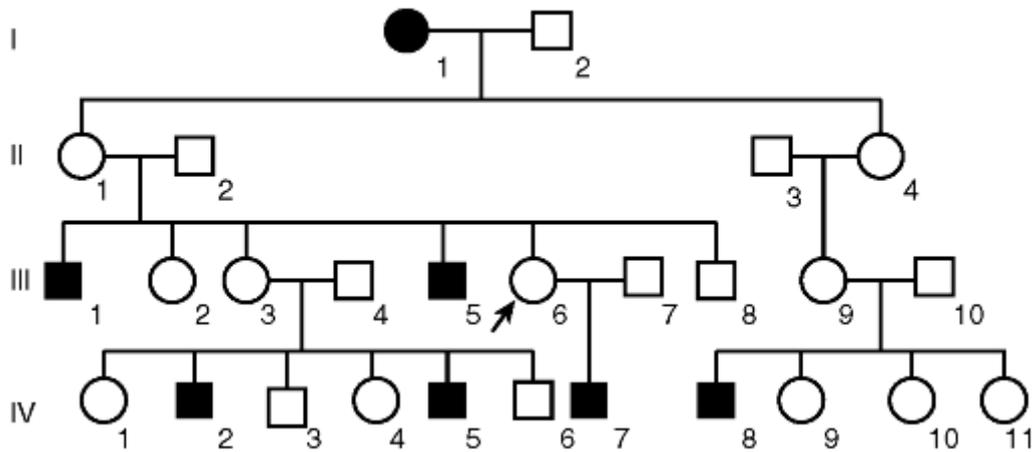


Рис. 1-5. Родословная с X-сцепленным рецессивным типом наследования

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. Женщины-носительницы имеют 50% больных сыновей и 50% дочерей-носительниц.

Y-сцепленный тип наследования

В редких случаях наблюдается отцовский или голландрический тип наследования, обусловленный присутствием мутаций в генах Y-хромосомы.

В отличие от аутосом и X-хромосомы Y-хромосома несет сравнительно мало генов (по последним данным международного каталога генов OMIM, всего около 40). Небольшая часть таких генов гомологична генам X-хромосомы, остальные присутствуют только у мужчин.

Признак передается по мужской линии. В Y-хромосоме имеются гены, отвечающие за оволосение ушной раковины, сперматогенез (азооспермия), интенсивность роста тела, конечностей, зубов. Родословная при этом имеет характерные признаки, представленные на рис. 1-6.

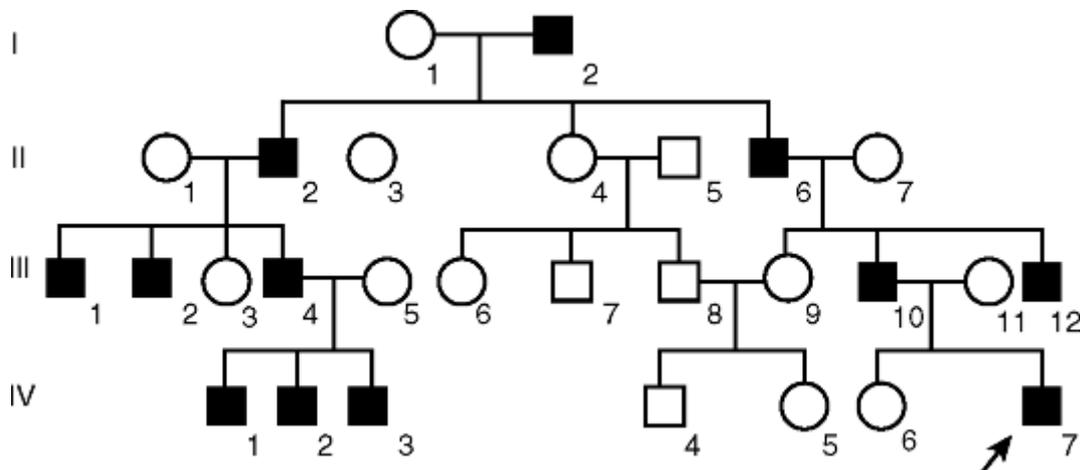


Рис. 1-6. Родословная с Y-сцепленным типом наследования

1.7.6.2. Генеалогический анализ при мультифакториальной патологии

Анализ родословных при мультифакториальных (полигенных) заболеваниях основан не на законах Менделя, как при моногенной патологии, а на эмпирических данных (полученных опытным путем). В результате многолетних наблюдений были выявлены следующие особенности, характерные для этой патологии.

1. Вероятность появления заболевания зависит от степени родства с пораженным членом семьи, так как это определяет количество общих генов.
2. Количество больных родственников определяет прогноз для пробанда. Например: при сахарном диабете риск для сибсов пробанда в зависимости от числа больных родственников будет следующим:
 - если родители здоровы, риск равен 5-10%;
 - если болен один из родителей, риск равен 10-20%;
 - 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. Генетический прогноз зависит от пола пробанда, если есть преимущественное поражение какого-либо пола. 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 родственников мужского пола и в том случае, если поражены женские родственники пробанда.
5. Риск для потомства увеличивается при ассортативных браках (браки, заключаемые фенотипически сходными индивидами, - положительная ассортативность, либо фенотипически различными индивидами - отрицательная ассортативность) при одной и той же мультифакториальной патологии у обоих супругов.
6. Риск для потомства возрастает в кровнородственных браках.

1.7.6.3. Генеалогический анализ при митохондриальной патологии

Передаются митохондрии только с цитоплазмой яйцеклеток. Характерные признаки таковы.

1. Передача патологии только по материнской линии.
2. Больные отцы не передают болезнь своим детям.
3. Болеют и мальчики, и девочки.
4. Гетероплазмия (присутствие в одной клетке различных вариантов митохондриальной ДНК).

Контрольные вопросы к занятию 1

1. Какие ученые стояли у истоков генетики как науки?
2. Этапы развития медицинской генетики.
3. Разделы медицинской генетики.
4. Основные термины медицинской генетики.
5. Задачи медицинской генетики.
6. Классификация мутаций как этиологического фактора наследственных болезней.
7. Классификация наследственных болезней.
8. Основные термины и понятия тератологии.
9. Классификация ВПР.
10. Особенности проявления наследственных болезней.
11. Понятие о морфогенетических вариантах развития.
12. Клинико-генеалогический метод как метод диагностики наследственных болезней, используемая терминология.
13. Особенности сбора анамнеза.
14. Фенотипический анализ.
15. Генеалогический анализ. Признаки, характерные для различных типов наследования моногенной патологии, мультифакториальной и митохондриальной патологии.

Занятие 2. ОБЩАЯ СЕМИОТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Цель занятия: формирование общих представлений о хромосомных, моногенных, многофакторных и наследственных болезнях с нетрадиционным типом наследования.

Студент должен знать

1. Этиологию, патогенез, клинические и генетические особенности.
2. Современные методы диагностики.
3. Принципы лечения различных классов наследственных болезней.

Студент должен уметь

1. Описать фенотип больного для обоснования предварительного диагноза наследственной патологии.
2. Ориентироваться в выборе методов диагностики наследственных болезней.
3. Сформировать показания для генетического обследования с последующей оценкой его результатов.

2. ХРОМОСОМЫ - НОСИТЕЛИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ

Генетическая информация, передаваемая из поколения в поколение, заложена в хромосомах. Хромосомы (от греч. *chroma* - цвет и *soma* - тело) - нуклеопротеидные структуры в ядре клетки, заметные в определенных фазах клеточного цикла (митоза или мейоза). Хромосомы - высококонденсированный хроматин, постоянно присутствующий в клеточном ядре (рис. 2-1).

Наследственная информация строго упорядочена по отдельным хромосомам. Каждый организм характеризуется определенным набором хромосом (число, размеры и структура), который называется *кариотипом*.



1



2



3



4



5



6



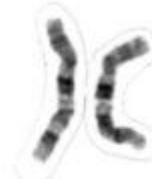
7



8



9



10



11



12



13



14



15



16



17



18



19



20



21



22



XY

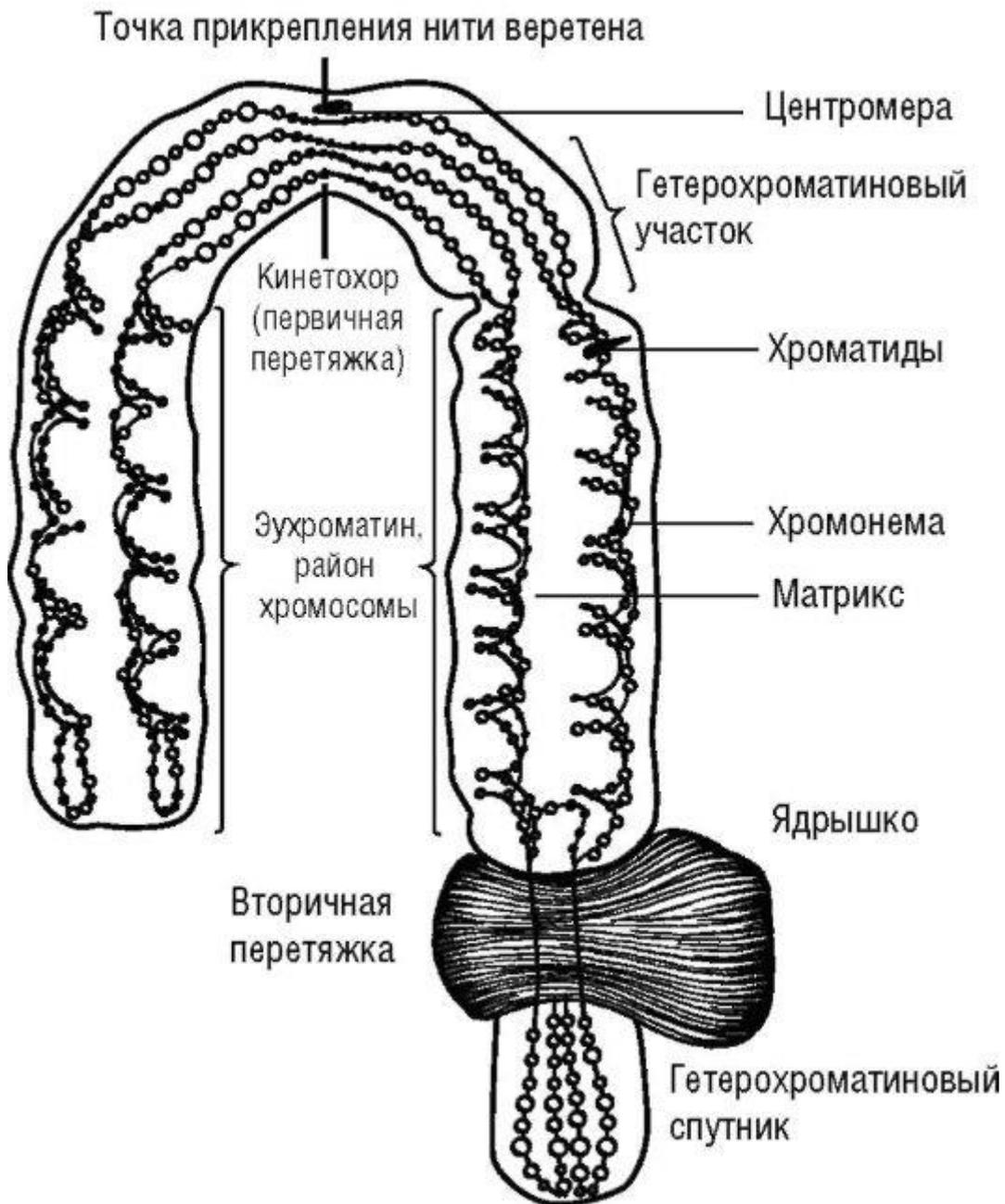


Рис. 2-1. Изображение 23 пар человеческих хромосом. Они окрашены и размещены по мере уменьшения размера. Наличие в последней паре Y-хромосомы свидетельствует о том, что этот набор хромосом - мужской

Кариотип человека представлен 24 разными хромосомами (22 пары аутосом, X- и Y-хромосомы). Женщины имеют пару X-хромосом (46,XX), а мужчины - одну X- и одну Y-хромосомы (46,XY).

Хромосома состоит из двух палочкообразных телец - хроматид. Обе хроматиды каждой хромосомы идентичны друг другу по генному составу. Каждая хромосома содержит центромеру, которая делит хромосому на две части, образуя при этом длинное (q) и короткое (p) плечо. На некоторых хромосомах выделяют вторичные перетяжки и спутники. В зависимости от расположения центромеры в кариотипе человека различают следующие хромосомы.

1. Метацентрические - плечи одинаковой длины ($p=q$).
2. Субметацентрические - одно плечо длиннее другого ($p < q$).
3. Акроцентрические - одно плечо намного превышает другое.
4. Телоцентрические - второе плечо практически не различимо.

Хромосомы, имеющие одинаковый порядок генов, называют гомологичными. Они имеют одинаковое строение (длина, расположение центромеры и т.д.). Негомологичные хромосомы имеют разный генный набор и разное строение.

Молекула каждой хромосомы очень длинная, она плотно намотана на специфические белки-гистоны. Это явление называется суперскручиванием или суперкомпактизацией. Если измерить длину всей ДНК организма человека, а нити ДНК сложить по длине, этой двойной нитью можно было бы соединить Землю и Солнце примерно 70 раз.

Постоянное число хромосом в кариотипе, их индивидуальность и сложность строения свидетельствуют о важности выполняемой ими функции основного генетического аппарата клетки. В соматических клетках имеется двойной (*диплоидный*) набор хромосом, а в половых (гаметах) - одинарный (*гаплоидный*).

Передачу наследственной информации от родителей потомкам обеспечивают гаметы (яйцеклетки и сперматозоиды). Гаметы (от греч. *gamete* - жена, *gametes* - муж, *gamos* - брак) - это зрелые половые клетки, способные к оплодотворению. При слиянии мужской и женской гамет образуется зигота, дающая начало новому организму. Деление зиготы происходит путем митоза.

Гаплоидный набор хромосом в гаметах образуется в результате сложного процесса гаметогенеза (оогенез, сперматогенез) - мейоза. Мейоз (от греч. *meiosis* - уменьшение) - деление, приводящее к уменьшению в ядре клетки числа хромосом. Путем мейоза происходит образование яйцеклеток и сперматозоидов из особых клеток яичников и семенников. Гаметогенез проходит четыре стадии.

1. Образование первичных половых клеток и миграция их в гонады.
2. Размножение половых клеток в гонадах путем митоза.
3. Уменьшение числа хромосом в каждой клетке в 2 раза в результате мейоза.
4. Окончательное созревание и дифференцировка гамет и превращение их в сперматозоиды и яйцеклетки, которые способны оплодотворять или быть оплодотворенными.

Гонады зародыша вначале содержат относительно небольшое число первичных половых клеток. Они начинают энергично делиться митотически, и их численность резко увеличивается. Митоз обеспечивает передачу двум дочерним клеткам одинаковых наборов хромосом. Митотически делящиеся женские половые клетки называют оогониями, а соответствующие мужские - сперматогониями.

Мейоз состоит из двух последовательных делений. Перед первым делением удваивается ДНК и количество хроматид. При первом делении делится весь набор хромосом. После первого

деления быстро наступает второе деление без подготовки и синтеза ДНК. Второе деление протекает по типу митоза - с гаплоидным набором хромосом. Биологическое значение мейоза состоит в следующем.

1. Мейоз приводит к уменьшению числа хромосом вдвое.
2. Мейоз обеспечивает разнообразие гамет по генному составу - в профазе за счет кроссинговера (обмена участками гомологичных хромосом в процессе клеточного деления, приводящего к новому сочетанию генов в метафазе за счет свободного перекombинирования хромосом).
3. Случайная встреча гамет (сперматозоида и яйцеклетки) с качественно различным набором генов обуславливает комбинативную изменчивость - гены родителей комбинируются, вследствие чего у детей появляются признаки, которых не было у родителей.

Итак, в результате мейоза образуются клетки с гаплоидным набором хромосом ($n=23$). При нарушении деления возникают половые клетки с измененным набором хромосом ($n-1=22$ и $n+1=24$ и др.).

У мужчин в течение жизни, начиная с пубертатного возраста, образуется огромное число сперматозоидов, несущих примерно поровну X-и Y-хромосом. У женщин все половые клетки закладываются еще внутриутробно, а в дальнейшем, по достижении половой зрелости, ежемесячно созревает одна яйцеклетка. В связи с особенностями созревания гамет у женщин любое мутагенное воздействие на организм, начиная со стадии внутриутробного развития, может быть причиной генетических аномалий у ее потомства. У мужчин, напротив, поколения спермиев довольно быстро сменяют друг друга, поэтому, если мужчина какое-то время находился в контакте с мутагенным фактором (физическим, химическим или биологическим), то спермии, образующиеся уже через 1-1,5 года после прекращения его действия, не несут мутаций.

При нормальном течении мейоза в женском организме образуется один тип гамет, содержащих X-хромосому. Однако при нерасхождении половых хромосом могут образовываться еще два типа гамет - XX и 0 (не содержащих половых хромосом). В мужском организме в норме образуется два типа гамет, содержащих X- и Y-хромосомы. При нерасхождении половых хромосом возможны варианты гамет XY и 0.

Пол будущего ребенка определяется в момент оплодотворения в зависимости от сочетания половых хромосом (XX - женский организм, XY - мужской).

2.1. Классификация хромосомных болезней

Хромосомными болезнями называются наследственные болезни, клинически характеризующиеся множественными врожденными пороками развития (МВПР), причиной которых служат числовые (геномные) или структурные (хромосомные) мутации.

Хромосомные болезни делятся на аутосомные, связанные с изменением числа и структуры аутосом, и гоносомные, причиной которых служат изменения числа и структуры половых хромосом (X и Y).

Тип хромосомной аномалии и характер дисбаланса хромосомного материала делятся на три группы.

1. Числовые нарушения по отдельным хромосомам (анеуплоидия).
2. Нарушение кратности гаплоидного набора хромосом (полиплоидия).
3. Структурные перестройки хромосом (делеции, дупликации, инверсии, транслокации и др.).

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 возникают гаметы с аномальным набором хромосом. Из всех вариантов *анеуплоидий* у живорожденных встречаются трисомии по аутосомам и полисомии по половым хромосомам (три-, тетра- и пентасомии), а из моносомий - только моносомия X.

Полиплоидия возникает в результате нарушения нормального митотического цикла: удвоение хромосом не сопровождается делением ядра и клетки. Примеры полиплоидии - триплоидии (69,XXX; 69,XXY; 69,XYU) и тетраплоидии (92,XXXX; 92,XXXU и др.). Эти нарушения не совместимы с жизнью и встречаются в материале спонтанных абортусов и мертворожденных, а иногда и у живорожденных, продолжительность жизни которых с такими аномалиями составляет, как правило, всего несколько дней.

У человека обнаруживаются следующие типы *структурных* хромосомных мутаций: делеции, дупликации, инверсии, транслокации и др. Делеция (выпадение участка) в одной из гомологичных хромосом означает частичную моносомию по этому участку, а дупликация (удвоение участка) - частичную трисомию. Транслокация (перенос части хромосомы с одной на другую) может быть реципрокной (взаимной). Если она происходит без потери участков вовлеченных в нее хромосом, то она называется сбалансированной. Транслокация между двумя акроцентрическими хромосомами (робертсоновская) тоже сбалансирована. Транслокации, как и инверсии (поворот участка хромосомы на 180°), не проявляются фенотипически, так как при этом сохраняется баланс генов. Однако в процессе кроссинговера у носителей сбалансированных транслокаций и инверсий могут образовываться несбалансированные гаметы, т.е. гаметы с частичной дисомией, частичной нулисомией или с обеими аномалиями в разных участках.

Хромосомные aberrации и изменения количества хромосом могут возникать на разных этапах развития организма. Если они возникают в гаметах родителей, то аномалия будет наблюдаться во всех клетках развивающегося организма. Если аномалия возникает в процессе эмбрионального развития при дроблении зиготы (постзиготические нарушения митоза), кариотип плода будет мозаичным.

У человека могут быть следующие случаи мозаицизма по половым хромосомам: XX/XXX; XY/XXY; XO/XXX; XO/XXY и др. 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.

Мозаичные организмы могут содержать несколько (2, 3 и более) клеточных клонов с различными кариотипами. Это явление может сопровождаться мозаицизмом во всех либо в отдельных органах и тканях.

Большинство хромосомных болезней возникает спорадически в результате мутаций 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 служат причиной возникновения соматического мозаицизма, или мозаичных организмов.

2.2. Частота, патогенез и клинические особенности хромосомных болезней

Хромосомные болезни у новорожденных встречаются с частотой примерно 5-7 случаев на 1000 новорожденных. Большинство хромосомных аномалий (полиплоидии, гаплоидии, трисомии по крупным хромосомам, моносомии) несовместимы с жизнью - эмбрионы элиминируются из организма матери в ранние сроки беременности.

Хромосомные аномалии возникают также и в соматических клетках с частотой около 2%. В норме такие клетки элиминируются иммунной системой. В некоторых случаях (активация онкогенов) хромосомные аномалии могут быть причиной злокачественного роста. Например, транслокация между 9-й и 22-й хромосомой вызывает миелолейкоз.

Патогенез хромосомных болезней до конца неясен. Общее для всех форм хромосомных болезней - множественность поражения: черепно-лицевые аномалии, врожденные пороки развития, замедление внутриутробного и постнатального роста и развития, отставание в психическом развитии, нарушения функций нервной, иммунной и эндокринной систем.

Клиническое изучение хромосомных болезней 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, пороки развития многих органов и систем, особенно черепно-лицевой области, скелета, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем. В частности, отмечаются краниофациальная дисплазия, аномальные форма и расположение ушных раковин, аномалии строения глазных щелей и яблок, специфическое изменение кожного рисунка на ладонях и подошвах, аномалии строения и расположения пальцев нижних и верхних конечностей и др.

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

1. К первой группе можно отнести комплекс признаков, позволяющих заподозрить хромосомную аномалию. Это общие признаки: физическое недоразвитие, ряд дизморфий мозгового и лицевого черепа, косолапость, клинодактилия (радиальное искривление дистальной фаланги) мизинцев, пороки развития внутренних органов (сердца, почек, легких).
2. Ко второй группе относят признаки, встречающиеся в основном при определенных хромосомных болезнях. Их сочетание позволяет в большинстве случаев предположить хромосомную аномалию. Например, при трисомии хромосомы 13 - глубокая задержка умственного и физического развития (100%), пороки развития ЦНС, низко расположенные деформированные уши (90%), врожденные пороки сердца (80%), лицевые расщелины (70%),

аномалии почек (60%), полидактилия (50%). При трисомии хромосомы 18 - тяжелая задержка психомоторного и физического развития (100%), затруднения при глотании, проблемы с кормлением (100%), крипторхизм (100%), долихоцефалия (90%), микрогнатия, короткая грудина (90%), врожденные пороки сердца (90%), низкопосаженные деформированные ушные раковины (80%), сгибательные деформации пальцев (80%).

3. К третьей группе относят признаки, характерные только для одной хромосомной аномалии, например «кошачий крик» при синдроме делеции короткого плеча хромосомы 5, алопеция при синдроме делеции короткого плеча хромосомы 18.

При изучении корреляции фенотипа с кариотипом было сделано важное заключение: чем больше хромосомного материала утрачено или приобретено, тем сильнее выражены отклонения в развитии, тем раньше в онтогенезе они проявляются. По этим причинам аномалии по крупным хромосомам у живорожденных встречаются крайне редко. Кроме того, нехватка генетического материала сказывается на организме тяжелее, чем избыток. Полные моносомии по аутосомам (у живорожденных детей) не встречаются. Тяжесть клинической картины зависит не только от размера хромосомы, вовлеченной в патологический процесс, но и от ее качественного состава. Например, полные трисомии у живорожденных чаще всего обнаруживаются по аутосомам 13, 18, 21. Это связано с тем, что данные хромосомы содержат больше гетерохроматина, чем эухроматина. Основу последнего составляют активные районы, содержащие гены, которые контролируют развитие признаков организма. И, естественно, скорее погибнет та клетка, в которой имеется нехватка генов, определяющих продукцию белков, которые участвуют в ключевых биохимических реакциях, обеспечивающих жизнеспособность клетки.

Для хромосомных нарушений характерно увеличение частоты внутриутробной гибели эмбрионов и плодов. Однако при некоторых хромосомных аномалиях сохраняется жизнеспособность организма. В первую очередь это относится к группе синдромов, связанных с патологией в системе половых хромосом. Общее нарушение генного баланса, вызванное данными нарушениями, гораздо менее фатально для развития организма, чем это имеет место при аутосомных синдромах.

Отмечена зависимость степени умственной отсталости от количества дополнительных половых хромосом. Причины умственной отсталости, вероятно, заключаются в грубых нарушениях генного баланса и, соответственно, нарушениях множества обменных процессов.

В формировании клинических (фенотипических) проявлений хромосомных аномалий участвуют многие факторы. Среди них в первую очередь следует отметить генотип организма, генный состав хромосомы, вовлекаемой в хромосомную аберрацию, тип аберрации и размер недостающего или избыточного хромосомного материала, степень мозаичности организма по абберрантным клеткам.

2.3. Клиническая характеристика некоторых хромосомных синдромов

2.3.1. Синдромы трисомий

Синдром Дауна

Синдром (болезнь) Дауна (СД) - синдром трисомии 21, самая частая форма хромосомной патологии у человека (1:750). Цитогенетически синдром Дауна представлен (рис. 2-2):

- простой трисомией 47,XX,+21; 47,XY,+21 (94% случаев) - это возрастзависимая форма;
- транслокационной формой, например 46,XX, t (21/13) (4% случаев) - это семейная или возрастнезависимая форма;
- мозаицизмом, например 46,XY/47,XY,+21(2% случаев).

У мальчиков и девочек патология встречается одинаково часто.

Достоверно установлено, что с возрастом матери старше 35 лет возрастает вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна. Возможность возникновения повторного случая заболевания в семье составляет 1-2%.

Три четверти всех случаев транслокаций при болезни Дауна обусловлены новой мутацией. Семейный характер носят 25% случаев транслокаций, при этом повторный риск гораздо выше (до 15%) и во многом зависит от типа транслокации и пола носителя транслокации.



Рис. 2-2. Синдром Дауна

Клинические проявления синдрома Дауна: плоское лицо, монголоидный разрез глаз, эпикант, пятна Брушвильда на радужке, косоглазие (страбизм), уплощенная переносица, брахицефалия, плоский затылок, диспластичные уши, короткая широкая шея, короткие конечности, брахимезофалангия, единичная сгибательная складка на мизинце, клинодактилия V пальца, гиперподвижность суставов, поперечная ладонная («обезьянья») складка, мышечная гипотония, врожденные пороки сердца (дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки, фиброэластоз и др.) и органов пищеварения (атрезия двенадцатиперстной кишки, болезнь Гиршпрунга и др.), макроглоссия, бороздчатость языка, аномалии зубов, арковидное нёбо, микрогнатия.

Среди больных с синдромом Дауна с более высокой частотой, чем в популяции, встречаются случаи лейкемии и гипотиреоза. С самого раннего возраста отмечается отставание в

психомоторном, речевом и физическом развитии. Среднее значение IQ составляет 50, но чаще встречается умеренная задержка умственного развития.

В результате тяжелых нарушений иммунной системы при синдроме Дауна сложнее протекают инфекционные заболевания, процессы старения и «возрастные» болезни манифестируют в более раннем возрасте, характерен множественный кариес. Отмечаются также тяжелые репродуктивные нарушения (больные бесплодны).

Характерный признак синдрома Дауна - аномальная дерматоглифика (рисунок ладонных линий) в виде поперечной ладонной линии, так называемая четырехпальцевая борозда или «обезьянья» складка.

Средняя продолжительность жизни при синдроме Дауна значительно ниже, чем в популяции.

Синдром Патау

Синдром Патау (СП) - синдром трисомии 13, встречается с частотой 1:6000 новорожденных. Имеется два цитогенетических варианта синдрома Патау: простая трисомия (75%) и транслокационная форма.

Зависимость между простой трисомной формой СП и возрастом матери менее выражена, чем при синдроме Дауна.

Четверть случаев СП - следствие транслокации с вовлечением хромосом 13-й пары, в том числе в трех из четырех таких случаев за счет вновь возникшей мутации. В 25% случаев транслокация с вовлечением хромосом 13-й пары имеет семейный характер с повторным риском 14%.

При СП наблюдаются тяжелые врожденные пороки. Дети с синдромом Патау рождаются с массой тела ниже нормы (2500 г). У них выявляются умеренная микроцефалия, нарушение развития различных отделов ЦНС, низкий скошенный лоб, суженные глазные щели, гипотелоризм, микрофтальмия, колобомы радужки, помутнение роговицы, запавшая переносица, широкое основание носа, деформированные ушные раковины, расщелина верхней губы и нёба, полидактилия, флексорное положение кистей, короткая шея. У 80% новорожденных встречаются пороки развития сердца: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, транспозиции сосудов и др. Наблюдаются фиброкистозные изменения поджелудочной железы, добавочная селезенка, эмбриональная пупочная грыжа. Почки увеличены, имеют повышенную дольчатость и кисты в корковом слое, выявляются пороки развития половых органов. Для СП характерна грубая задержка всех видов развития.

Большинство больных с синдромом Патау (98%) умирают в возрасте до года.

Синдром Эдвардса

Синдром Эдвардса (СЭ) - синдром трисомии 18, встречается с частотой примерно 1:7000 новорожденных.

Цитогенетически СЭ представлен простой трисомией 18 (90%), в 10% случаев наблюдается мозаицизм. У девочек встречается значительно чаще, чем у мальчиков, что связано, возможно, с большей жизнестойкостью женского организма.

Дети с трисомией 18 чаще рождаются у пожилых матерей, взаимосвязь с возрастом матери менее выражена, чем в случаях трисомии хромосомы 21 и 13. Для женщин старше 45 лет риск родить больного ребенка составляет 0,7%.

Дети с трисомией 18 рождаются с низкой массой тела при доношенной беременности, осложненной многоводием, гипоплазией плаценты, единственной пупочной артерией, слабой активностью и гипотрофией плода. Фенотипические проявления СЭ многообразны. Наиболее часто отмечаются аномалии мозгового и лицевого черепа. Череп долихоцефалической формы, микрогнатия, микростомия, высокое небо, короткая верхняя губа. Глазные щели узкие и короткие, птоз. Ушные раковины деформированные, низкорасположенные. Наружный слуховой проход сужен, иногда отсутствует. Грудина короткая, межреберные промежутки уменьшены, грудная клетка шире и короче по сравнению с нормой. Гипоплазия сосков, сосковый гипертелоризм.

В 80% случаев наблюдается аномальное развитие опорно-двигательного аппарата: ограничение движений в тазобедренных суставах (отведения), косолапость, сгибательные деформации пальцев рук, синдактилия, перекрывание V пальцем IV, II пальцем III, короткий I палец стопы, гипоплазия ногтей, стопа-качалка (пятка выступает, свод провисает), большой палец утолщен и укорочен. Из пороков внутренних органов наиболее часто отмечаются пороки сердца и крупных сосудов (дефект межжелудочковой перегородки, аплазии одной створки клапанов аорты и легочной артерии), пороки развития мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта (незавершенный поворот кишечника, выпадение прямой кишки, дивертикул Меккеля), паховые, пупочные грыжи. Наблюдается гипоплазия мозжечка и мозолистого тела. У всех больных отмечаются выраженная умственная отсталость, мышечная гипотония, сменяющаяся гипертонусом.

Продолжительность жизни детей с СЭ невелика: 60% детей умирают в возрасте до 3 мес, до года доживает лишь 1 ребенок из 10.

Синдром полисомии X

Частота встречаемости 1:1000 новорожденных девочек. Кариотип 47,XXX. В настоящее время имеются описания тетра- и пентосомий X (48,XXXX; 49,XXXXX). Полисомии по X-хромосоме возникает в результате нерасхождения половых хромосом в мейозе или при первом делении зиготы.

Синдрому полисомии X присущ значительный полиморфизм. Большинство женщин с трисомией по X-хромосоме имеют нормальный фенотип, отсутствие отклонений в половом развитии, нормальную плодовитость. У некоторых из них может быть нарушена функция яичников (вторичная аменорея, дисменорея, ранняя менопауза). Тетрасомия и пентасомия по X-хромосоме приводят к появлению более выраженных клинических симптомов.

Дополнительные X-хромосомы увеличивают риск возникновения умственной отсталости и соматических нарушений.

Синдром Шерешевского-Тернера (моносомия X)

Частота встречаемости 1:2000-5000 новорожденных девочек. Кариотип 45,X. Наряду с регулярной моносомией во всех клетках (около 50%) могут наблюдаться другие формы

хромосомных аномалий: делеция короткого или длинного плеча X-хромосомы (кариотип 46,X,Xp-; 46,X,Xq), изохромосомы X, кольцевидные хромосомы, различные варианты мозаицизма (45,X/46,XX; 45,X/46,XY; 45,X/46,XX/47,XXX). В связи с этим клинические проявления синдрома могут варьировать от типичного синдрома Шерешевского-Тернера до нормального мужского фенотипа.

У новорожденных и детей грудного возраста отмечаются признаки дисплазии: короткая шея с избытком кожи и крыловидными складками, лимфатический отек кистей, предплечий, стоп, голеней, эпикант, гипертелоризм, мигрогнатия, высокое нёбо, низкий рост волос на шее, вальгусная деформация стоп, широкая грудная клетка с сосковым гипертелоризмом.

С 1-го года жизни выявляется отставание в росте (рост взрослых 135-145 см). Для взрослых характерны недоразвитие первичных и вторичных половых признаков, дисгенезия гонад, сопровождающаяся первичной аменореей, бесплодие.

У 20% больных есть пороки сердца (дефект межжелудочковой перегородки, коарктация аорты, стеноз аорты, пороки развития митрального клапана), у 40% - пороки почек (удвоение почек, подковообразная почка).

У больных, имеющих клеточную линию с Y-хромосомой, может развиваться гонадобластома, часто наблюдается аутоиммунный тиреоидит. Интеллект страдает редко.

Синдром Клайнфелтера

Частота встречаемости 1:1000 среди мужчин. Кариотип 47,XXY у 80% больных с синдромом Клайнфелтера, в 20% случаев обнаруживается мозаицизм, при котором одна из клеточных линий имеет кариотип 47,XXY. Описаны более редкие варианты полисомии X у мужчин (48,XXXXY 49,XXXXXY). Фенотип мужской.

Клинические проявления весьма разнообразны: рост превышает средние показатели, характерные для данной семьи, длинные конечности, женский тип телосложения (узкие плечи, широкий таз), гинекомастия, может быть снижен интеллект (степень умственной отсталости зависит от количества лишних X-хромосом в кариотипе). Вследствие недоразвития семенников слабо выражены первичные и вторичные половые признаки, характерно первичное бесплодие. Нередко отмечается избыточная масса тела. Половые рефлексы сохранены. Эффективно раннее лечение мужскими половыми гормонами. Инфантильность и поведенческие проблемы при синдроме Клайнфелтера создают трудности социальной адаптации. Повторный риск синдрома Клайнфелтера в семье не превышает общепопуляционные показатели.

Зиготы 45,YO и 44,00 нежизнеспособны.

Синдром добавочной Y-хромосомы (дубль Y, полисомии Y)

Дисомия по Y-хромосоме (47,XY) встречается с частотой 1:840 новорожденных. Больные могут иметь высокий рост (в среднем 186 см), нормальный мужской тип телосложения со склонностью к агрессивному поведению. Отмечаются: ускорение роста в дошкольном возрасте, нарушение мелкой моторики, угревая болезнь в подростковом возрасте, относительная мышечная гипотония, у половины пациентов - трудности в обучении, до

подросткового возраста - психопатические черты. Встречаются аномалии зубов и костной системы. Половые железы у большинства мужчин с дисомией Y развиты нормально. Синдром может быть случайной находкой при отсутствии клинических проявлений.

2.3.2. Синдромы частичных анеуплоидий

Синдром трисомии по короткому плечу 9-й хромосомы (9p+)

Синдром трисомии по короткому плечу 9-й хромосомы (9p+) - наиболее частая форма частичных трисомий (описано свыше 200 случаев).

Для больных с синдромом 9p+ характерны умственная отсталость, задержка роста, микроцефалия, антимонголоидный разрез глаз, глубоко посаженные глаза, эпикант, страбизм, опущенные уголки рта, своеобразная форма носа, низко расположенные оттопыренные ушные раковины. Часто наблюдаются выступающие лобные бугры, гипертрихоз, пятна цвета кофе с молоком на коже, высокое арковидное небо, короткая шея, сколиоз, недоразвитие ногтей и дистальных фаланг пальцев рук, частичная синдактилия пальцев стоп. Примерно в четверти случаев обнаруживаются врожденные пороки сердца.

Прогноз для жизни сравнительно благоприятный - описаны больные, достигшие преклонного возраста.

Синдром Вольфа-Хиршхорна (4p-)

Синдром Вольфа-Хиршхорна (4p-) обусловлен делецией короткого плеча хромосомы 4. Популяционная частота заболевания - 1:100 000 новорожденных. Дети с синдромом Вольфа-Хиршхорна обычно рождаются у молодых родителей, доношенными, но со значительно сниженной массой тела (около 2000 г).

Клинические проявления: резкая задержка физического и психомоторного развития, умеренно выраженная микроцефалия, клювовидный нос, выступающее надпереносье, деформированные, низко расположенные ушные раковины, вертикальные складки кожи впереди ушных раковин, гипотония мышц, значительное снижение реакции на внешние раздражители, судорожные приступы.

Отмечаются также расщелины верхней губы и неба, аномалии глазных яблок, эпикант, маленький рот с опущенными уголками, деформации стоп. Среди пороков развития внутренних органов наиболее часто встречаются пороки сердца и почек (гипоплазия, поликистоз). Большинство детей с синдромом 4p- умирают на 1-м году жизни. Максимальный известный возраст пациента с этим синдромом - 25 лет.

Синдром «кошачьего крика» (5p-)

Синдром «кошачьего крика» (5p-) обусловлен делецией короткого плеча хромосомы 5. Популяционная частота синдрома - примерно 1:45 000 новорожденных.

Наиболее характерные признаки данного синдрома: специфический плач («кошачий крик»), обусловленный изменениями гортани, сужением и мягкостью хрящей, отеком или необычной складчатостью слизистой оболочки и уменьшением надгортанника; лунообразное лицо; мышечная гипотония; умственное и физическое недоразвитие; микроцефалия; низко расположенные, деформированные ушные раковины; гипертелоризм; эпикант;

антимонголоидный разрез глаз; страбизм; аномалии прикуса; высокое нёбо. Иногда наблюдаются атрофия зрительного нерва и очаги депигментации сетчатки. Как правило, выявляются пороки сердца. Изменения других органов и систем неспецифичны.

Продолжительность жизни у больных с этим синдромом значительно снижена, только около 14% из них переживают возраст 10 лет.

Синдром Орбели (13q-)

Синдром Орбели (13q-) обусловлен делецией длинного плеча хромосомы 13, сегментов 13q22-q31. Популяционная частота синдрома не установлена.

Дети с синдромом Орбели рождаются с низкой массой тела (2200 г). Клинически проявляется аномалиями развития всех систем организма. Характерны микроцефалия, отсутствие носовой вырезки (лоб непосредственно переходит в нос), эпикант, антимонголоидный разрез глаз, широкая спинка носа, высокое нёбо, низко расположенные деформированные ушные раковины. Отмечаются поражения глаз (микрофтальмия, иногда анофтальмия, косоглазие, катаракта, ретинобластома), опорно-двигательного аппарата (короткая шея, гипоплиазия I пальца кисти и пяточной кости, синдактилии кистей и стоп), атрезии прямой кишки и заднепроходного отверстия. Часты пороки развития сердца, почек, головного мозга. Для всех детей с синдромом Орбели характерна глубокая олигофрения, возможны потеря сознания, судороги. Большинство погибают на 1-м году жизни.

Синдром деления 22q11

Это наиболее частый хромосомный микроделеционный синдром с частотой при рождении 1:4000. Он имеет широкий фенотипический спектр, включая синдром Ди Джорджи и велокардиофациальный синдром. Клинические признаки синдрома Ди Джорджи включают черепнолицевые дизморфии, такие как гипертелоризм, низко посаженные уши, микрогнатию, расщелину нёба, врожденные пороки сердца (прерванная аортальная дуга, тетрада Фалло, *truncus arteriosus*) и гипокальциемию. Важная черта синдрома Ди Джорджи - аномалии функции Т-клеток, отсутствие вилочковой железы. Другой фенотип делеции 22q11 - велокардиофациальный синдром (Шпринтцена синдром), который проявляется в неонатальном периоде как секвенция Пьера Робена (выраженная гипоплазия нижней челюсти, западение языка, расщелина нёба). Ренальные аномалии могут проявляться в антенатальном периоде, а новорожденные с делецией 22q11 могут иметь секвенцию Поттер (агенезия почек, косолапость, лицевые дизморфии).

2.4. Болезни с нетрадиционным типом наследования

В настоящее время описано много заболеваний, которые в современной классификации наследственной патологии человека объединяют в отдельную группу: болезни с нетрадиционным типом наследования. Среди них различают: болезни *импринтинга*, *митохондриальные* болезни, болезни *экспансии тринуклеотидных повторов* и др.

2.4.1. Болезни импринтинга

Особенности наследования и фенотипического проявления при болезнях импринтинга обусловлены явлением геномного импринтинга (от англ. *imprinting* - запечатление).

Геномный импринтинг рассматривается как эпигенетическое явление, подчеркивая тем самым тот факт, что наследуются изменения генной активности, обусловленные различным происхождением хромосом (от отца или матери), а не структурными перестройками генетического материала. Установлено, что в отдельных участках хромосом, которые подвержены геномному импринтингу, экспрессируется только один отцовский или один материнский аллель в отличие от обычной диаллельной экспрессии генов. Если геномному импринтингу подвержен материнский ген, то экспрессируется только отцовский аллель и наоборот. Геномный импринтинг проявляется на ранних этапах эмбрионального развития и приводит к различиям в экспрессии материнских или отцовских аллелей. Предполагают, что эффект геномного импринтинга может оказывать влияние на степень экспрессии генов, контролирующих рост эмбриона, процессы пролиферации и дифференцировки клеток и другие процессы внутриутробного развития плода. Изучение геномного импринтинга на животных показало, что отцовский генетический вклад важен для развития плаценты, а материнский необходим для развития тела эмбриона.

В настоящее время эффект геномного импринтинга установлен для четырех хромосом человека (15, 11, 7, 14). Импринтированные участки хромосом разного родительского происхождения (отцовского или материнского) определяют нетрадиционное наследование многих патологических состояний, обусловленных мутациями локусов, подверженных импринтингу.

Синдром Прадера-Вилли

Синдром Прадера-Вилли обусловлен делецией 15q11-q13 отцовского происхождения (70%), одnorodительской дисомией хромосомы 15 материнского происхождения или нарушениями в центре импринтинга. Частота 1:25 000.

В клинических проявлениях синдрома Прадера-Вилли различают две стадии. Первая стадия (до 6 мес) характеризуется резко выраженной мышечной гипотонией, снижением рефлексов (сухожильных, глотательного, сосательного и др.), что приводит к нарушению кормления ребенка, отставанию в физическом развитии. Вторая стадия характеризуется полифагией, в результате чего развивается ожирение с отложением жира преимущественно на туловище и проксимальных отделах конечностей. Скорость роста замедлена, характерны акромикрия (маленькие кисти и стопы), гипогонадизм, обусловленный низким уровнем половых гормонов. Отмечается отставание в психомоторном развитии, уровень IQ 20-90. В 75% случаев определяется гипопигментация кожи, волос, радужки. У взрослых больных развиваются сахарный диабет и сердечная недостаточность.

Характерны микроцефалия, миндалевидный разрез глаз, опущенные углы рта, арковидное нёбо, микродонтия, кариес, дефекты эмали; сколиоз, синдактилия, клинодактилия, поперечная ладонная складка и др.

Синдром Ангельмана

Потеря той же части длинного плеча хромосомы 15, что и при синдроме Прадера-Вилли, но только материнского происхождения, одnorodительская дисомия отцовского происхождения,

нарушения в центре импринтинга обуславливают развитие другой патологии - синдрома Ангельмана.

Частота синдрома в популяции составляет 1:20 000 новорожденных.

Клиническая картина синдрома Ангельмана - микроцефалия, прогения, макростомия, широкие межзубные промежутки, страбизм. Результат умеренной атрофия коры головного мозга и аномалий ЭЭГ - резкая задержка психомоторного и речевого развития. Характерны изменение походки по типу движения «механической куклы» (атактическая походка с широко расставленными ногами, согнутыми в локтевых суставах руками), немотивированные приступы смеха, судороги, мышечная гипотония, повышение сухожильных рефлексов, гипопигментация кожи, волос, радужек (у 40% больных). Риск для sibсов пробанда неизвестен.

Синдром Беквита-Видеманна

Считается, что этот синдром - результат дисрегуляции различных импринтированных генов, ассоциированных с клеточным циклом и контролем роста, расположенных в хромосомном регионе 11p15. Около 2% пациентов имеют хромосомные аномалии, включающие делецию 11p15, наследуемые от отца дупликации или наследуемые от матери сбалансированные либо несбалансированные транслокации, инсерции или инверсии этого региона. Частота синдрома составляет 1:12 000 новорожденных.

Признаки синдрома: пренатальный и постнатальный чрезмерный рост и масса тела, макроглоссия, висцеромегалия (гепато-, нефро-, панкреато- и кардиомегалии), пороки развития мочеполовых органов, сердца, легких, диафрагмальная и пупочная грыжи, дефекты передней брюшной стенки, аномалии костной системы. Дополнительные признаки включают характерные изменения ушной раковины (складки на мочках уха или небольшие полулунные вдавления на задней поверхности завитка), лицевые плоские гемангиомы на лбу по средней линии, гемигиперплазию (может присутствовать при рождении) и неонатальную гипогликемию. Возможна умеренная умственная отсталость. Высока вероятность опухолевого роста.

2.4.2. Митохондриальные болезни

Начиная с конца 1980-х годов получены убедительные доказательства связи некоторых видов наследственной патологии у человека с мутациями митохондриальной ДНК (мтДНК). Для митохондриальных болезней характерен неменделирующий тип наследования: передача патологии только от матери, все дети больного отца здоровы, одинаково частое поражение мужского и женского пола, эффект гетероплазии (присутствие одновременно нормальных и мутантных вариантов мтДНК в одной клетке или ткани).

Изменения в ДНК митохондрий сопровождаются нарушением их функций, связанных с клеточным дыханием. Это определяет характер и степень тяжести клинических проявлений митохондриальных болезней.

Выдвинута также гипотеза о том, что накопление спонтанно возникающих мутаций мтДНК служит звеном механизмов старения и развития дегенеративных процессов у человека.

Проявления митохондриальной патологии крайне разнообразны. Отмечаются физическое и психомоторное недоразвитие, слепота, глухота, нарушения ЭКГ, кардиомиопатия, дыхательный дистресс-синдром, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы, поражение костного мозга, почечная и печеночная недостаточность, гипогонадизм, разнообразная неврологическая симптоматика и психические расстройства [миопатия, полинейропатия, энцефалопатия, деменция, инсульты, в том числе в детском возрасте, тремор, спастичность, гемиплегия, атаксия, прогрессирующая офтальмоплегия, хроническая утомляемость, депрессия, судороги, изменения на компьютерной или магниторезонансной томографии (КТ или МРТ) головного мозга] и др. Возраст манифестации - от неонатального до старческого.

В зависимости от типа мутаций митохондриальные болезни делятся на четыре группы.

1. *Болезни, вызванные точковыми мутациями, приводящими к замене консервативных аминокислот в собственных белках митохондрий.* К ним относятся пигментный ретинит и нейроофтальмопатия Лебера с двусторонней потерей зрения. Выраженность клинических признаков у больных с этими заболеваниями коррелирует с количеством мутантной мтДНК, которое у разных пациентов может варьировать от 5 до 100% всей мтДНК.
2. *Болезни, вызванные мутациями в генах тРНК,* приводящими к многочисленным дегенеративным заболеваниям с различной степенью тяжести клинических проявлений, коррелирующей с количеством мутантной мтДНК.
3. *Болезни, вызванные делециями и дупликациями участков митохондриальных генов.* У человека описано тяжелое заболевание молодого и среднего возраста - отсроченная кардиопатия, при которой обнаружены делеции мтДНК кардиоцитов. Заболевание носит семейный характер. В ряде случаев предполагается X-сцепленное наследование, что позволяет думать о существовании ядерного гена, мутация которого вызывает делецию до 50% мтДНК кардиоцитов.
4. *Болезни, вызванные снижением числа копий мтДНК* вследствие определенных мутаций. К данной группе относятся летальная инфантильная дыхательная недостаточность и синдром молочнокислого ацидоза, при которых число копий мтДНК снижается до 1-2% нормы. Снижение содержания мтДНК в клетках различных органов приводит к развитию миопатий, нефропатий, печеночной недостаточности и других нарушений вследствие ослабления синтеза белков, кодируемых мтДНК.

2.4.3. Болезни экспансии тринуклеотидных повторов

В начале 1990-х годов при исследовании ряда тяжелых неврологических заболеваний были обнаружены «динамические» мутации с экспансией (резким увеличением числа копий) тринуклеотидных повторов у индивидов в последующих поколениях родословной. Развивающиеся в результате таких мутаций наследственные заболевания характеризуются четко выраженным проявлением антиципации. Антиципация - более раннее проявление и возрастание тяжести симптомов наследственного заболевания в последующих поколениях семьи, проявляется при определенных видах моногенной патологии, а также при некоторых многофакторных заболеваниях.

Феномен экспансии числа тринуклеотидных повторов был впервые обнаружен при исследовании синдрома Мартина-Белл или синдрома фрагильной (ломкой) X-хромосомы, основное фенотипическое проявление которого - умственная отсталость.

Синдром ломкой X-хромосомы характеризуется довольно широкой распространенностью в популяции (1:1000 новорожденных мальчиков). У 80% мужчин - носителей мутантного локуса есть клинические и цитогенетические признаки заболевания; 20% носителей клинически нормальны, но после передачи мутации всем своим дочерям они могут иметь пораженных внуков. Неэкспрессируемый мутантный ген в таком случае становится экспрессируемым в последующих поколениях.

Таким образом, мутантный ген при синдроме ломкой X-хромосомы может существовать в двух формах. Одна - фенотипически не проявляющаяся - премутация [неэкспрессируемая форма, характеризующаяся увеличением числа повторов ЦГГ (цитозин-гуанин-гуанин) до 50-200], которая при прохождении через женский мейоз превращается в другую форму - полную мутацию (возрастание числа повторов тринуклеотида ЦГГ свыше 200), что приводит к клинической манифестации заболевания. При таком необычном способе наследования мутантного гена, отличном от классического X-сцепленного наследования, обнаруживается феномен антиципации - более тяжелое проявление заболевания в последующих поколениях.

Переход от состояния премутации к полной мутации возникает при передаче от матери, причем экспансия ЦГГ-повторов значительно выше при передаче от матери к сыну, чем от матери к дочери.

Клинические проявления синдрома Мартина-Белла (синдрома фрагильной X-хромосомы): умственная отсталость, невротические реакции, аутистическое поведение, диспластическая внешность (выступающий лоб, большие оттопыренные ушные раковины, прямоугольное лицо с тонким длинным носом и массивной нижней челюстью, арковидное нёбо, подслизистые расщелины нёба или язычка). С пубертатного периода макроорхизм и признаки дисплазии соединительной ткани - слабость связочного аппарата суставов верхних и нижних конечностей, пролапс митрального клапана.

2.5. Методы диагностики хромосомных болезней

При диагностике хромосомных болезней в клинической практике применяются следующие методы:

- клинико-генеалогический с фенотипическим анализом;
- цитогенетические;
- поисково-диагностические компьютерные программы POSSUM, «Хродис» (CHRODYS, хромосомные дисморфологии) и др.;
- дерматоглифический;
- патолого-анатомический.

Объектом цитогенетических исследований могут быть делящиеся соматические, мейотические и интерфазные клетки. Первое главное условие цитогенетической диагностики -

делящиеся клетки в цитологическом препарате. Костный мозг, ткани семенника и хорион имеют достаточный митотический индекс для использования этих объектов в цитогенетических целях. Информативнее исследование проводить на культурах клеток (митотический индекс в культуре клеток намного выше, чем в тканях организма).

Культуры клеток можно получать из кожи (фибробласты), костного мозга, эмбриональных тканей, хориона, клеток амниотической жидкости. Наиболее удобный объект для цитогенетических исследований - культура лимфоцитов периферической крови. Для ее получения достаточно взять 1-2 мл венозной крови с гепарином и добавить ее в смесь питательной среды с фитогемагглютинином (белок бобовых растений). Фитогемагглютинин (ФГА) вызывает иммунологическую трансформацию лимфоцитов и стимулирует их деление. Продолжительность культивирования составляет 48-72 ч.

Второе условие цитогенетических исследований - использование колцемида (или колхицина), разрушающего веретено деления и останавливающего клеточное деление на стадии метафазы. Колцеמיד добавляют за 2-3 ч до окончания культивирования митотических клеток.

Показания для проведения цитогенетического анализа

- Множественные врожденные пороки развития.
- Выявленная патология полового хроматина (неактивная X-хромосома, или тельце Барра, выявляется при исследовании букального эпителия; в норме у мужчин отсутствует).
- Олигофрения в сочетании с чертами внутриутробного дисгенеза или врожденными пороками развития.
- Олигофрения в сочетании с выраженным физическим недоразвитием, в особенности с гипогениализмом.
- Выраженная задержка физического развития в сочетании с микроаномалиями развития.
- Повторные спонтанные аборт (обследованию подлежат оба супруга).
- Мертворождения или рождение детей с пороками развития (обследованию подлежат оба супруга).
- Множественные пороки развития или подтвержденные хромосомные синдромы у умерших детей (обследованию подлежат оба супруга).
- Выявление структурной перестройки у пробанда, носительство сбалансированной хромосомной транслокации у его родителей (обследованию подлежат родственники детородного возраста).
- Высокий риск хромосомной патологии у плода.
- Нарушение репродуктивной функции неясного генеза (бесплодный брак, первичная аменорея и др.).
- Профессиональные вредности (для оценки мутагенных влияний).
- Лейкозы.

Эффективность и значение хромосомных исследований в настоящее время возросли в связи с внедрением высокотехнологичных методов исследования хромосом, особенно методов молекулярно-цитогенетического анализа. Это дало возможность выявления тех хромосомных аномалий, которые ранее не выявлялись.

Подобные исследования не являются рутинными - они требуют больших затрат, как материальных, так и технического характера.

2.6. Лечение хромосомных болезней

Лечение хромосомной патологии симптоматическое. Цель такой терапии заключается в возможной коррекции фенотипических проявлений, таких как умственная отсталость, замедленный рост, недостаточная феминизация или маскулинизация, гипогонадизм, различные костные дефекты и т.д. Для этого широко используют различные виды терапии: заместительную гормонотерапию (анаболические стероиды, андрогены, эстрогены, гормоны гипофиза и щитовидной железы и др.), витаминотерапию, иммуностимуляторы, ноотропы, физио-, климатотерапию, бальнеологическое лечение, разные виды электротерапии, теплотечение, рентгенорадиологическое и многие другие. Большое значение имеют психолого-педагогическая коррекция, реабилитационные мероприятия (арт-, иппо-, дельфинотерапия и др.).

Широко применяется хирургическое лечение: удаление катаракты, пластические операции при незаращении верхней губы и/или нёба, другие косметические операции, устранение стеноза привратника и врожденных пороков сердца, удаление различных опухолей, лишнего пальца на ноге или руке и т.д.

Несмотря на возможности симптоматической терапии, применяемой для лечения, хромосомные болезни до сих пор неизлечимы. В связи с этим в настоящее время основное внимание уделяется предупреждению рождения детей с хромосомной патологией.

3. МОНОГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Моногенные болезни (МБ) - заболевания, в основе которых лежит мутация одного гена. МБ наследуются в соответствии с законами Менделя. В настоящее время описано около 5000-6000 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. Примерно для 350 болезней выяснен характер генной мутации, установлена природа биохимического дефекта.

Индивидуальный и популяционный риски 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 заболевания, а с частотой менее 1:100 000 - редкие заболевания.

3.1. Классификация моногенных болезней

МБ чрезвычайно разнообразны по фенотипическим проявлениям, поэтому классификация их возможна по определенным критериям, используемым врачами различных специальностей при работе с этими видами патологии.

В настоящее время используется несколько классификаций моногенных болезней (генетическая, патогенетическая, фенотипическая).

С генетической точки зрения в основу классификации моногенных болезней положен тип наследования, который при информативной родословной позволяет существенно сузить диагностический поиск в каталогах и атласах наследственных болезней (построенных по этому принципу), рассчитать величину генетического риска, определить генетический прогноз в семье. Недостаток такой классификации - большая частота спорадических случаев и генетическая гетерогенность при сходных фенотипах.

С клинической точки зрения классификация (фенотипическая) моногенной патологии отражает преимущественное поражение какого-либо органа или системы органов. Недостаток - полисистемность и полиорганность большинства моногенных синдромов.

Патогенетическая классификация моногенных болезней подразделяет их на группы: 1) нарушение обмена веществ; 2) нарушение морфогенеза; 3) комбинация этих компонентов.

С генетико-биохимической точки зрения классификация моногенной патологии делит ее на две неравные группы: 1) с выявленным первичным биохимическим дефектом и 2) невыявленным первичным биохимическим дефектом. Несмотря на все успехи современной биохимической генетики, заболеваний с невыявленным биохимическим дефектом во много раз больше.

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 или с недостатком конечных продуктов. 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.;
- диспептические 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.

Нарушения морфогенеза при моногенных болезнях могут проявляться синдромами множественных врожденных пороков развития (МВПР). Под МВПР понимают комплекс из двух или более не индуцируемых друг с другом пороков развития в разных системах. Точная диагностика моногенных синдромов МВПР возможна только молекулярно-генетическими методами исследования.

Рецессивно-наследуемые формы с высоким повторным риском в семьях представляют собой 20% синдромов МВПР. Группа моногенных синдромов МВПР, на долю которых приходится около 40%, представлена большим числом нозологических форм, достигающим нескольких сотен.

3.2. Генетическая гетерогенность и клинический полиморфизм моногенных болезней

Сходство клинической картины генных заболеваний еще не свидетельствует об их этиологической однородности. Они могут быть обусловлены мутациями в разных локусах (межгенная генетическая гетерогенность) или разными мутациями в одном локусе (внутригенная генетическая гетерогенность - множественный аллелизм).

Клинический полиморфизм моногенных болезней, или разнообразие клинических проявлений в рамках одного диагноза, проявляется в разных сроках манифестации, полноте и тяжести симптоматики, продолжительности болезни, ответе на лекарственную терапию, продолжительности и качестве жизни.

Клиническая картина болезни может зависеть от дозы генов. Так, гомозиготность по аутосомно-доминантным болезням определяет более тяжелые клинические проявления, а иногда и внутриутробную гибель плода.

Аутосомно-рецессивные болезни проявляются в полной мере при условии гомозиготного состояния по мутантному аллелю. Однако некоторые признаки заболевания могут проявляться и у гетерозигот (легкая форма), они усиливаются до клинической картины болезни при действии определенных внешнесредовых факторов.

Генетические причины клинического полиморфизма могут быть обусловлены не только патологическим геном, но и генотипом в целом, т.е. генотипической средой в виде генов-модификаторов. Геном в целом функционирует как хорошо скоординированная система. Вместе с патологическим геном индивид наследует от родителей комбинации других генов, которые могут усиливать или ослаблять действие патологического гена.

В развитии генной болезни, как и любого наследственного признака, имеет значение не только генотип, но и внешняя среда.

3.3. Методы лабораторной диагностики моногенной патологии

3.3.1. Биохимические методы

Для диагностики моногенных болезней с выявленным биохимическим дефектом используют разнообразные биохимические методы. Биохимическая диагностика имеет большую ценность, поскольку существует мало возможностей для точной и дифференциальной диагностики НБО только с помощью клинических и генеалогических данных, особенно на ранних стадиях болезни.

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

Качественные тесты дешевые, простые, чувствительные, 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, цетилпиридинийхлорид-тест (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 одному классу химических веществ, и определить концентрацию определенного вещества. К этим методам относятся бумажная, тонкослойная (одно- и двумерная) и другие виды хроматографии, электрофорез, хроматомасспектрометрия, спектрофотометрия, флуориметрия, высокоэффективная жидкостная хроматография, тандемная масс-спектрометрия (позволяет определить до 3000 метаболических маркеров). Эти методы высокоточные, сложные в исполнении и требуют использования дорогостоящего оборудования.

Для диагностики некоторых НБО [фенилкетонурия (ФКУ), галактоземия и др.], в рамках массового неонатального скрининга используют *микробиологический тест Гатри*, простой, дешевый и универсальный, в основе которого выращивание на минимальной питательной среде микроорганизмов, чувствительных к определяемому метаболиту (по интенсивности микробного роста можно судить о концентрации этого метаболита). Данный тест имеет особую диагностическую значимость в тех регионах, где нет медико-генетических центров и специализированных генетических биохимических лабораторий с дорогостоящим оборудованием и подготовленными кадрами.

3.3.2. Молекулярно-генетические методы

Молекулярно-генетические методы применяются для работы с геном, определяют его структуру (секвенирование), т.е. последовательность азотистых оснований и изменения в ней (мутации, 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 подтвердить диагноз заболевания при развернутой клинической картине, определить заболевание пренатально, в доклинической стадии или выявить гетерозиготное носительство.

Исходный этап всех молекулярно-генетических методов - 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 (достаточно пятна крови, соскоба со слизистой щеки, нескольких волосяных луковиц и др.).

Для работы с геномной ДНК используется методика *блот-гибридизации по Саузерну* (от англ. *blot* - перенос промоканием, и по фамилии автора данного метода). В большинстве случаев достаточно исследовать небольшой фрагмент ДНК.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) - метод амплификации (многократного «тиражирования») отдельных фрагментов ДНК *in vitro*, позволяющий за короткое время получить большое (в 1 млн раз) увеличение числа копий за счет постоянно повторяющихся циклов синтеза новых копий исследуемого фрагмента ДНК в соответствии со структурой матрицы.

Различают *прямую* и *косвенную* ДНК-диагностику наследственных болезней.

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

В настоящее время прямая ДНК-диагностика применяется для сравнительно небольшого числа наиболее распространенных моногенных болезней (муковисцидоз, фенилкетонурия, прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, нейрофиброматоз, синдром ломкой X-хромосомы, недостаточность α_1 -антитрипсина, талассемии и некоторых других).

К недостаткам метода можно отнести его неполную информативность в связи с внутригенной генетической гетерогенностью (вероятность возникновения большого количества мутаций в одном и том же гене).

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. ДНК-диагностика в этом случае строится на семейном анализе различных полиморфных маркёров, находящихся в том же хромосомном регионе или тесно сцепленных с локусом заболевания. 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 маркёрными сайтами и мутантными аллелями гена. Основной недостаток косвенного метода - не 100% точность. Типичные ошибки составляют 1-5%. Для косвенной диагностики необходимы проведение семейного анализа, точный клинический диагноз, а также использование только для монолокусных заболеваний. Совместное использование прямых и косвенных методов ДНК-диагностики позволяет получить наиболее точный результат.

4. МНОГОФАКТОРНЫЕ БОЛЕЗНИ

Многофакторные болезни (мультифакториальные, или болезни с наследственной предрасположенностью) были выделены из группы генных болезней благодаря широким генетико-эпидемиологическим исследованиям (клинико-генеалогическим, близнецовым, популяционно-статистическим) в разных популяциях.

Многофакторные болезни характеризуются наследованием предрасположенности, зависящей от значительного числа генов с суммарным эффектом (генетическая компонента), и определенных факторов внешней среды, реализующих генетическую предрасположенность (средовая компонента).

Полигенные системы предрасположенности по характеру проявления могут быть в виде двух вариантов:

- с пороговым действием;
- без порогового действия, когда результат действия увеличивается количественно в зависимости от накопления патологических генов.

Гены предрасположенности не обязательно приводят к возникновению болезни, а лишь повышают вероятность ее возникновения. Наряду с генами предрасположенности, существуют гены устойчивости, которые снижают вероятность развития заболевания.

При изучении многофакторных болезней было обращено внимание на коморбидность, т.е. множественность заболеваний у одного пациента. Выделены группы таких сочетаний, например, при метаболическом синдроме: ожирение, гипертоническая болезнь, инсулинорезистентность, гиперхолестеринемия.

Устойчивые сочетания патологических состояний - синтропии, а гены, участвующие в их развитии, синтропные. В противоположность явлению синтропии существует дистропия - редкое, или даже антагонистическое, сочетание патологических состояний у одного человека (например, туберкулез легких и бронхиальная астма). Гены, обуславливающие альтернативные патологические состояния, называются дистропными.

Многообразие генетических и средовых компонент предрасположенности к многофакторным болезням, а также их взаимодействие проявляются прежде всего в выраженном клиническом полиморфизме этой группы наследственных заболеваний.

Клиническое многообразие многофакторных заболеваний можно условно разделить на следующие варианты:

- ВПР;
- системные поражения с хронически прогрессирующим характером течения;
- возможное сочетание этих вариантов.

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.

При многофакторном характере заболевания ожидается уменьшение частоты заболевания с уменьшением степени родства.

Вероятность заболевания будет выше среди родственников больных с более тяжелыми клиническими вариантами данного заболевания, так как степень предрасположенности этих больных выше.

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 возникновения многофакторных заболеваний среди родственников больных выше, чем в популяции.

Многофакторные болезни при всем их разнообразии характеризуют следующие общие черты:

- высокая частота в популяции;
- несоответствие наследования простым менделевским моделям;
- выраженная внутригенная и межгенная генетическая гетерогенность;
- клинический полиморфизм;
- антиципация - утяжеление клинических проявлений в семье по поколениям (за счет как средовой, так и наследственной компоненты).

При многофакторной патологии наследственная предрасположенность может определяться многими генами, специфическими для каждой болезни, однако это не означает, что для разных болезней в составе комплексов каждый раз имеются новые гены. Сравнительно ограниченное число биохимических реакций, ключевых для гомеостаза, позволяет ожидать преимущественное участие в предрасположенности к разным заболеваниям определенного числа одних и тех же генов.

Большинство широко распространенных заболеваний развиваются у пациентов с соответствующим сочетанием «предрасполагающих» наследственных и «проявляющих» внешних факторов. К этим заболеваниям относятся широко распространенные болезни среднего возраста (гипертоническая болезнь, атеросклероз, аллергозы, шизофрения, сахарный диабет, язвенная болезнь, псориаз и многие другие) и врожденные пороки развития.

Наследственное предрасположение к болезням обусловлено широким генетическим полиморфизмом человека и может иметь моногенный или полигенный характер.

Моногенные формы наследственного предрасположения - своеобразная форма генных болезней, проявляющихся только у тех индивидов, которые подвергаются действию специфического внешнего фактора. Генетические закономерности моногенных форм с наследственным предрасположением (передача из поколения в поколение, популяционная распространенность) полностью соответствуют законам Менделя. Проявляющимися факторами «молчащих» мутантных аллелей могут быть лекарства, пищевые вещества, загрязнения воздуха, биологические агенты.

Прогнозирование риска развития болезни в семье основывается на многофакторных моделях с аддитивным или пороговым действием генов. На практике для этих целей используют таблицы эмпирического риска. Эмпирический риск при многофакторных заболеваниях зависит от возраста пробанда, количества больных родственников 1-й степени родства, пола пораженных родственников, степени тяжести заболевания у родственников (возраст начала заболевания, длительность и характер течения).

При разработке мер профилактики болезней с наследственной предрасположенностью необходимо учитывать, что закономерности распространения таких болезней достаточно сложные. Распространенность указанных болезней значительно варьирует в разных популяциях. Причины таких вариаций можно объяснить различиями генетических и внешних факторов в их реализации. В результате генетических процессов (отбор, дрейф генов, эффект «родоначальника», миграционные процессы) в популяциях человека гены «предрасположенности» могут накапливаться или элиминироваться. Даже при равных условиях среды это приводит к разной заболеваемости. В то же время при одинаковой частоте «предрасполагающих» аллелей или их сочетаний в популяциях частота болезней с наследственной предрасположенностью может быть разной, если условия среды различаются.

Для доказательства полигенной природы наследственной предрасположенности к болезням применяются три основных метода: клинико-генеалогический, близнецовый, популяционно-статистический.

При изучении этой группы болезней каждый метод имеет определенные ограничения, которые следует учитывать при проведении исследования. Следует также подчеркнуть, что в связи со сложностью генетического анализа болезней с наследственной предрасположенностью для каждого исследования необходимо изучение большого количества родословных или близнецовых пар. Иногда для решения одной задачи исследуется несколько сотен и даже тысяч родословных с определенным заболеванием.

Модели полигенных болезней с наследственной предрасположенностью предложены несколькими авторами. Задача сводится к определению коэффициента наследуемости (подверженности, предрасположенности) данной болезни. Для этого надо располагать сведениями о частоте болезней в общей популяции и среди родственников 1, 2 и 3-й степеней родства. Предложенные модели предусматривают аддитивное (сочетанное, суммарное) действие генов, входящих в полигенную систему, или взаимодействие генов при пороговом проявлении болезни, т.е. когда болезнь возникает при определенной концентрации патологических генов. Величина порога предрасположенности (количественное накопление генов) может быть разной для индивидов мужского и женского пола.

Один из подходов клинико-генеалогического изучения предрасположенности к болезням - изучение заболеваемости среди биологических и приемных родственников больных. В таких семьях имеется своеобразный контроль - генетически неродственные индивиды, связанные с пробандом общностью семейных средовых влияний. Анализ этих семей оказался особенно полезным для доказательства генетической предрасположенности к шизофрении, алкоголизму, ожирению: заболеваемость в 2-3 раза выше у биологических родственников по сравнению с таковой у родственников, не имеющих кровного родства (например, частота алкоголизма у приемных детей коррелирует с этим показателем у биологических родителей; у

приемных детей масса и степень избыточной массы тела коррелируют с таковыми у биологических родителей, а не у членов семей, в которых выросли приемные дети). Подобная закономерность отмечается при сравнении заболеваемости супругов. Например, частота желчнокаменной болезни у sibсов больных повышена по сравнению с общепопуляционной, но не повышена у супругов.

Контрольные вопросы к занятию 2

1. Хромосомы как носители наследственной информации.
2. Классификация хромосом.
3. Основные положения гаметогенеза.
4. Классификация хромосомных нарушений.
5. Классификация хромосомных болезней, их особенности, диагностические признаки.
6. Клиническая характеристика наиболее распространенных хромосомных синдромов.
7. Методы диагностики хромосомных синдромов.
8. Показания для цитогенетического обследования.
9. Принципы лечения хромосомных болезней.
10. Этиология, клиническая характеристика некоторых болезней с нетрадиционным типом наследования.
11. Этиология, эпидемиология, классификация моногенных болезней.
12. Понятие о генетической гетерогенности и клиническом полиморфизме генных болезней.
13. Методы лабораторной диагностики генных болезней.
14. Этиология, эпидемиология, классификация многофакторных болезней.
15. Особенности генетической диагностики многофакторных болезней.

Занятие 3. ЧАСТНАЯ СЕМИОТИКА ВРОЖДЕННЫХ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Цель занятия: сформировать общие представления о зубочелюстных и черепно-лицевых пороках развития, стоматологических проявлениях хромосомных болезней.

Студент должен знать

1. Основные принципы классификации зубочелюстных и черепно-лицевых пороков.
2. Этиологию и патогенез зубочелюстных и черепно-лицевых пороков.
3. Стоматологические проявления хромосомных болезней.

Студент должен уметь

1. Провести и интерпретировать опрос и осмотр в случае врожденных пороков развития челюстно-лицевой области и зубочелюстных аномалий.
2. Разработать тактику ведения больного.
3. Ориентироваться в особенностях стоматологических нарушений при хромосомных болезнях.

5. ЗУБОЧЕЛЮСТНЫЕ АНОМАЛИИ

5.1. Этиология, патогенез и классификация зубочелюстных аномалий

Зубочелюстные аномалии (ЗЧА) - состояния, включающие генетически обусловленные нарушения развития зубов, челюстных костей и соотношений зубных рядов. В структуре стоматологических заболеваний ЗЧА занимают третье место после кариеса зубов и болезней пародонта.

Зубочелюстные аномалии встречаются у 50% детей и 30% подростков и взрослых.

Возникновение одних и тех же аномалий может быть обусловлено различными этиологическими факторами - генетическими, средовыми или их сочетанием. Причина генетически детерминированных аномалий - разнообразные мутации, регистрируемые на хромосомном, геномном и геномном уровнях организации наследственного материала. Соответственно, ЗЧА могут формироваться на всех этапах развития - от начала закладки зачатков зубов до полного их прорезывания и расположения в зубном ряду.

Наследственные и врожденные аномалии 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 вследствие мутации, инициация не происходит и зубы вообще не развиваются (адентия). Если физически разрушена только часть пластинки, инициация отсутствует именно в этой части, что приводит к частичному отсутствию зубов (гиподентия). Разумеется, некоторые дизруптивные факторы (инфекционные или механические повреждения в виде амниотических перетяжек или сосудистой окклюзии) могут придавать

пластинке избыточную активность, что приводит к гипердентии (избыточным зубам). После инициации отделенные друг от друга почки зубов пролиферируют на своих предопределенных местах.

Нарушения пролиферации приводят к аномалиям числа зубов. За начальными этапами пролиферации следует гистодифференциация. На этом этапе 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 выработку эмали. Результат нарушений дифференциации - аномальная структура зубов с явными изменениями их организации и формы.

Дифференциальный рост частей зубного органа (морфодифференциация) определяет базальный размер и форму зубов. Аномальная морфодифференциация приводит к формированию микро-, макро-, глободонтии, добавочных бугорков на коронках зубов и других аномалий.

Аппозиция подразумевает накопление матрикса дентина и эмали. После того как клетки внутреннего зубного эпителия стимулируют подлежащую мезенхиму к образованию одонтобластов, одонтобласты создают слой преддентина. После того как преддентин будет накоплен в достаточном количестве, начинается минерализация. Различные типы дисплазии дентина представляют дефекты накопления преддентина.

После формирования небольшого количества преддентина амелобласты начинают секретировать матрикс эмали и продолжают делать это, вплоть до достижения конечного (детерминированного) размера коронки. Большой 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.

Несмотря на огромное количество исследований, посвященных ЗЧА, до сих пор не существует единой классификации и терминологии этих состояний, что создает значительные проблемы в разработке эффективных подходов к их диагностике, профилактике и коррекции. Рабочая классификация ЗЧА, построенная по анатомо-топографическому принципу, включает:

- аномалии отдельных зубов (величины, количества, формы, положения, структуры и сроков прорезывания зубов);
- аномалии зубных рядов;
- аномалии прикуса;
- аномалии челюстей.

Пороки развития зубочелюстной системы - наиболее часто встречающаяся патология при хромосомных болезнях, они входят в симптомокомплекс более 200 известных моногенных синдромов, а также могут встречаться как изолированная патология многофакторной природы.

5.2. Этиология, патогенез и классификация челюстно-лицевых пороков (аномалий) развития ВПР рассматриваются как ошибки реализации наследственной программы морфогенеза вследствие влияния эндогенных или экзогенных факторов. В основу современной классификации ВПР положены многообразные механизмы их формирования в онтогенезе.

В зависимости от уровня нарушений морфогенеза ВПР подразделяют: 1) на клеточные; 2) тканевые; 3) органные.

В зависимости от характера нарушений механизмов морфогенеза выделяют ВПР, возникшие в результате нарушений:

- пролиферативной активности клеток;
- миграций клеток и нормального перемещения органов;
- дифференцировки клеток и их физиологической гибели;
- адгезивных механизмов.

Все эти механизмы имеют генетическую основу, однако их реализация зависит от внешнесредовых воздействий. Например, запрограммированный уровень митотической активности может снижаться под воздействием ингибиторов синтеза ДНК, дефицита кислорода, вируса коревой краснухи и др.

В зависимости от последовательности возникновения нарушений морфогенеза ВПР разделяют: 1) на первичные; 2) вторичные. Первичные пороки обусловлены непосредственным воздействием повреждающего фактора (генетического, средового или их сочетания). Вторичные пороки возникают как осложнение первичных повреждений, т.е. они - так называемые пороки пороков.

С точки зрения этиологии все первичные ВПР разделяют: 1) на наследственные; 2) средовые; 3) многофакторные; 4) пороки не установленной этиологии.

К наследственным относят ВПР, возникающие в результате мутаций в половых клетках родителей (гаметические мутации) или более отдаленных предков либо в зиготе (зиготические мутации).

В группу средовых объединены ВПР, обусловленные воздействием тератогенных факторов непосредственно на эмбрион или плод. Это группа редких пороков, в частности врожденных расщелин лица, их удельный вес составляет не более 5% всех ВПР черепно-лицевой области.

Пороками многофакторной этиологии называют ВПР, обусловленные совместным воздействием генетических и средовых факторов, ни один из которых не бывает самостоятельной причиной аномалии.

Множественные ВПР принято подразделять по этиологическому принципу, поскольку в зависимости от причины они формируют специфические синдромы:

- хромосомные;
- генные;
- обусловленные эмбриопатиями;
- неустановленной этиологии;
- неклассифицированные комплексы множественных пороков.

Международная рабочая группа экспертов по врожденным нарушениям морфогенеза рекомендует определять понятие «синдром» как комплекс патогенетически родственных врожденных аномалий развития, не являющихся следствием одной секвенции (последовательности) или политопного дефекта поля развития (упорядоченность и иерархия определенных регионов эмбриона в развитии).

В зависимости от последовательности возникновения нарушений морфогенеза ВПР разделяют: 1) на первичные; 2) вторичные. Первичные пороки обусловлены непосредственным воздействием повреждающего фактора (генетического, средового или их сочетания). Вторичные пороки возникают как осложнение первичных повреждений, т.е. они - так называемые пороки пороков.

С точки зрения этиологии все первичные ВПР разделяют: 1) на наследственные; 2) средовые; 3) многофакторные; 4) пороки не установленной этиологии.

К наследственным относят ВПР, возникающие в результате мутаций в половых клетках родителей (гаметические мутации) или более отдаленных предков либо в зиготе (зиготические мутации).

В группу средовых объединены ВПР, обусловленные воздействием тератогенных факторов непосредственно на эмбрион или плод. Это группа редких пороков, в частности врожденных расщелин лица, их удельный вес составляет не более 5% всех ВПР черепно-лицевой области.

Пороками многофакторной этиологии называют ВПР, обусловленные совместным воздействием генетических и средовых факторов, ни один из которых не бывает самостоятельной причиной аномалии.

Множественные ВПР принято подразделять по этиологическому принципу, поскольку в зависимости от причины они формируют специфические синдромы:

- хромосомные;
- генные;
- обусловленные эмбриопатиями;
- неустановленной этиологии;
- неклассифицированные комплексы множественных пороков.

Международная рабочая группа экспертов по врожденным нарушениям морфогенеза рекомендует определять понятие «синдром» как комплекс патогенетически родственных врожденных аномалий развития, не являющихся следствием одной секвенции (последовательности) или полилопного дефекта поля развития (упорядоченность и иерархия определенных регионов эмбриона в развитии).

Например, секвенция Пьера Робена - симптомокомплекс, включающий триаду признаков: микроретрогнатию, неполную изолированную расщелину нёба, глоссоптоз. Базовые понятия в синдромологии врожденных дефектов:

- *ВПП* - морфологический или анатомический дефект органа, части органа или области тела в результате генетически (или онтогенетически) детерминированного нарушения эмбриональной дифференцировки;
- *дизрупция* - морфологический или анатомический дефект органа, части органа либо области тела в результате внешнесредового воздействия на развитие эмбриона или плода;
- *деформация* - анатомическое нарушение формы или положения органа либо части тела в результате внешних, чаще механических, воздействий на плод без нарушений эмбриональной дифференцировки;
- *дисплазия* - морфологический дефект клеток или тканевых структур в результате генетически (или онтогенетически) детерминированного нарушения дифференцировки клеток либо тканей.

ВПП могут быть изолированными и множественными. Чем позже срок возникновения порока, тем больше вероятность, что вслед за ним не возникнут патогенетически связанные с ним дефекты рядом расположенных эмбриональных структур - так возникают изолированные врожденные пороки развития.

Если же дефект появляется на ранних сроках эмбриогенеза, то вероятность вовлечения рядом расположенных структур достаточно высока - так возникает каскад множественных врожденных пороков развития или секвенция (последовательность) ВПП.

ВПП характеризуются клиническим полиморфизмом (степень выраженности порока развития - экспрессивностью, полнотой симптоматики). ВПП в своем клиническом проявлении могут быть минимальными (раздвоение язычка) и максимально (незаращение нёба) выраженными. Множественные пороки развития могут проявляться в минимальном клиническом варианте. Так, например, секвенция голопроэнцефалии в своем наиболее тяжелом варианте характеризуется врожденным пороком развития полушарий головного мозга и аномалиями лица (отсутствие носовых структур, гипотелоризм, премаксиллярная агенезия с незаращением губы и альвеолярного отростка верхней челюсти). В минимальном клиническом варианте этот порок характеризуется сочетанием гипотелоризма с единственным резцом верхней челюсти.

Деформации наиболее часто возникают в поздний плодный период в результате воздействия трех основных причин и предрасполагающих факторов:

- механических повреждений;
- врожденных пороков развития;

- функциональных нарушений.

Механические причины деформаций наиболее часты и возникают на фоне гипокинезии плода. У $\frac{1}{3}$ новорожденных отмечаются две деформации и более. Эта секвенция (последовательность) врожденных деформаций хорошо иллюстрируется примером, когда ригидность матки служит причиной возникновения трех деформаций - плагиоцефалии, асимметрии нижней челюсти и косолапости у новорожденного.

Функциональные причины деформаций включают различные формы врожденной гипотонии новорожденных и нейромышечные типы артрогрипоза. Врожденная гипотония, например, может сочетаться с микрогнатией, микроглоссией, выступающими латеральными швами твердого нёба, аномальными сгибательными складками кисти и стопы, плосковальгусными стопами и другими деформациями.

Дизрупции возникают в результате воздействия различных причин: сосудистые факторы, аноксия, инфекции, радиация, тератогены, амниотические тяжи, механические факторы и диспластические поражения. Тип и тяжесть дизрупции зависят от срока беременности, локализации воздействия и степени повреждения тканей. Чаще всего дизрупции возникают в течение плодного периода. Например, амниотические тяжи раннего срока беременности могут вызывать анэнцефалию, незаращение губы и нёба, редукционные дефекты конечностей. Констатация у ребенка врожденного дефекта развития ставит перед клиницистом следующие вопросы.

1. К какому типу патологии относится данный дефект (врожденный порок развития, дизрупция, деформация или дисплазия)?
2. Насколько часто с этим врожденным дефектом встречаются сочетания других врожденных дефектов и клинически еще не проявившиеся заболевания?
3. С какой частотой данный врожденный дефект бывает симптомом синдромальной патологии?
4. При каких синдромах наиболее часто встречается данный дефект развития?

Ответы на эти вопросы - первый диагностический этап практической работы клинициста.

5.3. Аномалии зубочелюстного аппарата и черепно-лицевой области в составе хромосомных болезней

Челюстно-лицевые дизморфии при хромосомных болезнях очень разнообразны: деформация черепа, брахицефалия, плоское лицо, гипоплазия средней части лица, запавшее переносье, выступающее надпереносье, гипертелоризм, косоглазие, монголоидный разрез глазных щелей, эпикантус, густые широкие брови, синофриз, низко расположенные и деформированные ушные раковины, клювовидный нос, микрогенция, макростомия, «рыбий» рот, расщелина губы и нёба, макроглоссия, складчатый язык и др.

Расщелины губы и нёба неспецифичны для какого-либо одного хромосомного синдрома. Они возникают при 50% хромосомных аномалий (1; 3; 4; 5; 7; 10; 11; 13; 14; 18; 21 и X), как при числовых, так и при структурных. Например, при синдроме Дауна расщелина губы и нёба -

непостоянный признак, но частота возникновения расщелины губы и нёба при синдроме Дауна в 10 раз превышает эту частоту в общей популяции.

Общее для всех форм хромосомных болезней - множественность поражения, включая аномалии черепно-лицевой области, обобщенные характеристики которых представлены в табл. 1.

Контрольные вопросы к занятию 3

1. Этиология, патогенез, классификация зубочелюстных аномалий.
2. Этиология, патогенез, классификация ВПР черепно-лицевой области.
3. Стоматологические проявления хромосомных болезней.

Таблица 1. Черепно-лицевые поражения в составе хромосомных болезней

название синдрома	область поражения			
	череп, ЦНС	глаза	уши	лицо
trisомия 21, синдром Дауна	увеличенная затылочная кость, плоский затылок, три родничка	монголоидный разрез глаз, косоглазие, эпикант, пятнистая радужная оболочка (пятна Ушфильда)	уши посажены низко, дополнительные складки на мочке ушной раковины	микромалия, атрофический язык, плоское лицо, уплощенная переносица, длинный нос, маленький рот
trisомия 18, синдром Вардса	микромалия, выступающий затылок	узкая глазная щель, птоз, микрофтальмия, помутнение хрусталика	уши посажены низко, пороки развития	маленький рот, микрогнатия
trisомия 13, синдром Патау	микромалия, расширенный затылок, дефекты кожи в области лица и затылка	микрофтальмия, гипоплазия радужной оболочки, гипоплазия сетчатки	уши посажены низко, пороки развития	расщелина губы и нёба, другие фациальные дефекты
синдром trисомии по короткому плечу хромосомы 9	микромалия, выступающие лобные брови	типично монголоидный разрез, низко посаженные глаза, эпикант, косоглазие	уши расположенные высоко, недоразвитые раковины	расширенные уголки рта, но характерным округлым подбородком, арковидное нёбо
синдром Альфа-манна (4p-)	выраженная микромалия		формированные, низко расположенные, дополнительные складки кожи между ушными раковинами	узкий нос, выступающая переносица
синдром Пачево (кри-)	микромалия	эпикант, антимонголоидный разрез глаз, косоглазие	уши расположенные высоко, деформированные раковины	необычное ассиметричное

Окончание табл. 1

название синдрома	область поражения			
	череп, ЦНС	глаза	уши	лицо
синдром Бели (13q-)	микромалия	эпикант, антимонголоидный разрез глаз, микрофтальмия, иногда анофтальмия, косоглазие, катаракта	уши расположенные высоко, сформированные ушные раковины	отсутствие носовой вырезки (лицо непосредственно переходит в нос), широкая спинка носа, арковидное нёбо
синдром Адера-Лланда	череп со сдавленной лобной частью	индусовидный разрез глаз		расширенные уголки рта
синдром Гельманна	микробрахцефалия	косоглазие		гипоплазия, макростомия, большие межзубные промежутки
вариантная trисомия 8	микромалия	косоглазие	высокие, выступающие противозавитком	асимметрия, выступающий лоб, широкая спинка носа, вывернутая нижняя губа, гипертелоризм, микрогнатия, арковидное нёбо,

				щелины нёба
синдром Тейлора 22q11	микрцефалия	миопия, гипертелоризм, эксotropия, крупные ступаящие глаза	неправильно расположенные, выступающие	микрогнатия, расщелина языка и нёба
синдром Квитандеманна	микрцефалия, ступаящий затылок	эксotropия	вертикальные бороздки на ушах или небольшие ушные вдавления на задней поверхности завитка	микрогlossия, аномалии прикуса (прогнатия верхней и нижней челюсти)

Занятие 4. ЗУБОЧЕЛЮСТНЫЕ АНОМАЛИИ В СОСТАВЕ МОНОГЕННЫХ СИНДРОМОВ

Цель занятия: ознакомить студентов и научить выделять моногенные формы зубочелюстных аномалий и синдромов с расщелинами губы и нёба.

Студент должен знать

1. Часто встречающиеся моногенные синдромы с различной патологией зубочелюстных аномалий.
2. Часто встречающиеся моногенные синдромы с расщелинами губы и(или) нёба.

Студент должен уметь

1. Заподозрить моногенное заболевание и разработать тактику ведения больного.
2. Использовать генеалогический метод в оценке моногенных синдромов зубочелюстных аномалий и челюстно-лицевой области.
3. Сформировать группу риска по зубочелюстным аномалиям моногенной природы.

6. АНОМАЛИИ ЗУБОВ В СОСТАВЕ МОНОГЕННЫХ СИНДРОМОВ

Аномалии развития зубочелюстного аппарата часто бывают одним из проявлений моногенных синдромов с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типом наследования. Как и многие другие, эти заболевания клинически широко вариабельны.

Для детального ознакомления с этими синдромами можно воспользоваться постоянно обновляющейся электронной базой данных (OMIM) «Менделевское наследование у человека». В ней для каждой болезни суммированы клинические и молекулярно-генетические данные (картирование, идентификация гена, практические возможности генодиагностики). OMIM находится в Национальном центре биотехнологической информации США. Ее адрес в Интернете: www.ncbi.nlm.nih.gov/omim.

Для поиска необходимой информации вводится одно или несколько ключевых слов в текстовом блоке. Каждое заболевание и ген имеют свой шестизначный номер (MIM-код), в котором первое число означает тип наследования. Электронная база данных OMIM открыта для общего пользования, поэтому заинтересованные специалисты имеют возможность обращаться к ней за помощью в

постановке диагноза и получении ответов на персональные вопросы.

В данном разделе представлены примеры некоторых моногенных синдромов, одно из проявлений которых - зубочелюстные аномалии.

6.1. Моногенные синдромы, ассоциированные с аномалиями величины и формы зубов

Аномалии величины зубов - макро- и микроденция, тауродонтизм («бычий зуб») встречаются в составе разнообразных моногенных заболеваний, наследующихся по аутосомно-рецессивному, аутосомно-доминантному и X-сцепленному типу. В качестве примеров приведены фенотипические характеристики некоторых из них.

КВГ-синдром. Тип наследования - аутосомно-доминантный. В OMIM № 148050. Соотношение пораженных индивидов мужского и женского пола составляет 5:2 (рис. 6-1).

Основные признаки синдрома: низкий рост, характерное лицо, умственная отсталость, микроцефалия, в детстве округлая форма лица, длинный фильтр (расстояние от нижней носовой точки до красной каймы верхней губы), большие оттопыренные уши, гипертелоризм, телекант,

гипопластичные, открытые вперед ноздри, различные скелетные аномалии, кифоз, аномалии кистей (маленькие кисти, клино-, синдактилия и др.).



Рис. 6-1. КВГ-синдром. Гипертелоризм, эпикант, большие, оттопыренные уши, макродонтия

Типичные и обязательные признаки данного заболевания - стоматологические проявления: *макродонтия (крупные верхние центральные резцы), слияние резцов, иногда олигодонтия.*

Синдром Коэна. Тип наследования аутосомно-рецессивный. В ОМIM № 216550. Заболевание обусловлено мутацией в гене *SOX1*, локализованном в области 8q22-q23. Чаще, чем в других популяциях, синдром выявляется у евреев-ашкенази и в Финляндии (рис. 6-2).

Характерные фенотипические признаки синдрома: мышечная гипотония, ожирение, микроцефалия, антимонголоидный разрез глаз, миопия, иногда частичная атрофия зрительных нервов, страбизм. Кисти рук узкие с длинными тонкими пальцами и укороченными метакарпальными и метатарзальными костями. Для синдрома характерна умственная отсталость.

Стоматологические проявления синдрома: *гипоплазия верхней челюсти, микрогнатия, приоткрытый рот, высокое узкое нёбо, выступающие вперед крупные центральные резцы.*

Синдром Коффина-Лоури. Тип наследования X-сцепленный доминантный. Ген локализован в районе Xp22.2-p22.1. В ОМIM № 303600 (рис. 6-3).

Минимальные диагностические признаки: антимонголоидный разрез глаз, луковичеобразный нос, низкий рост, конусовидные пальцы, умственная отсталость.



Рис. 6-2. Синдром Козна



Рис. 6-3. Синдром Коффина-Лоури

Характерны множественные признаки патологии соединительной ткани и скелета: гипермобильность суставов кистей и стоп, деформация грудной клетки, сколиоз, мышечная гипотония.

Специфические черепно-лицевые признаки: микроцефалия, выступающие надбровные дуги, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, открытые вперед ноздри, широкая спинка носа, оттопыренные уши, большой приоткрытый рот.

Типичные признаки синдрома - зубочелюстные аномалии: *узкое, высокое нёбо, гиподентия, нарушение прикуса, широко расставленные зубы, большие срединные резцы (макродентия).*

Синдром Ригера, тип 2. Тип наследования аутосомно-доминантный. Ген локализован в области 13q14. В OMIM № 601499 (рис. 6-4).

Фенотипические признаки синдрома: аномалии развития глаз (глаукома, микрокорнеа, дисплазия радужки, гипертелоризм, эпикант), врожденные пороки сердца, атрезия ануса, пупочные грыжи, гипоспадия, крипторхизм.

Стоматологические проявления синдрома: *гипоплазия верхней и нижней челюсти, аномалии зубов в виде микродентии, гиподонтии, коническая форма зубных коронок.* Эктодермальная дисплазия, ангидротическая. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Гены *EDAR* и *EDARADD* локализованы в районах 1q42.2-q43 и 2q11-q13. В OMIM № 129490, 224900 (рис. 6-5).

Фенотипические признаки синдрома: гипогидроз, ангидроз, гипотрихоз.

Стоматологические проявления синдрома: *зубные аномалии в виде гиподентии, анодентии, микродентии.*

Аткина синдром. Тип наследования X-сцепленный доминантный. Ген не идентифицирован. В OMIM № 300431.

Характеризуется низким ростом, ожирением, макроцефалией, макроорхидизмом, сколиозом, деформацией коленных суставов, укорочением кистей и стоп, умственной отсталостью, судорогами.

Стоматологические проявления: *расхождение центральных резцов, микродентия.*



Рис. 6-4. Синдром Ригера



Рис. 6-5. Эктодермальная дисплазия 1, ангидротическая: а - редкие волосы, брови, ресницы; б - олиго- и микроденция; в - рентгенограмма

6.2. Моногенные синдромы, ассоциированные с аномалиями количества зубов

Аномалии количества зубов включают как меньшее (агенезия, олиго-, гипо-, адентия), так и большее (гиперденция врожденная; син-, полиодентия, сверхкомплектные зубы) количество зубов по сравнению с нормой. В настоящее время известно о значительном количестве наследственных заболеваний, включающих аномалии количества зубов. В качестве примеров приводятся фенотипические характеристики некоторых из них.

Клейдокраниальная дисплазия (черепно-ключичный дизостоз, синдром Шейтхауэра-Мари-Сентона). Тип наследования аутосомно-доминантный. Ген локализован в районе бр21. В ОМIM № 119600 (рис. 6-6).

Фенотип заболевания формируется у гетерозигот. Гомозиготность по этой мутации летальна.

Основные признаки заболевания: комплекс множественных аномалий развития, сопровождающихся глухотой, черепно-лицевыми аномалиями (брахицефалия с выступающими лобной, затылочной и теменной костями, позднее закрытие родничков и черепных швов, позднее или неполное развитие придаточных пазух носа, утолщение свода черепа, запавшая переносица, гипертелоризм), скелетными нарушениями в виде гипо- и аплазии ключиц, сколиоза, гипоплазии и аплазии лобного синуса и др.

Зубочелюстные аномалии: задержка прорезывания молочных и постоянных зубов, сверхкомплектные зубы, деформация корней, множественный кариес, гипоплазия эмали, узкое высокое нёбо.



Рис. 6-6. Клейдокраниальная дисплазия: а; б - гипоплазия ключиц; в - рентгенограмма зубочелюстной области, общее количество зубов свыше 50

Рото-лице-пальцевой синдром 1 (oral-facial-digital syndrome 1, OFD1).

Тип наследования X-сцепленный доминантный. Ген *CXORF5*, локализован в Xp22.3-p22.2. В OMIM № 311200.

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 (*клино-, син-, брахидактилия*).

Аномалии зубов выражаются в *отсутствии латеральных резцов, гипоплазии эмали, сверхкомплектных зубах, раннем распространенном кариесе.*

6.3. Моногенные синдромы, ассоциированные с аномалиями структуры зубов

Одна из наиболее известных форм генетической патологии, сопровождающаяся аномалиями структуры зубов, - несовершенный дентиногенез, т.е. нарушения формирования дентина. Несовершенный дентиногенез встречается в популяции с частотой примерно 1:8000. Эта форма патологии чаще всего связана с мутацией в дентинсиалопротеиновом гене, расположенном в 4q21. Продукт гена - дентин, специфический матричный белок, состоящий из дентинсиалопротеина (DSP) и дентинфосфопротеина (DFP).

Другая наследственная форма патологии структуры зубов - несовершенный амелогенез, т.е. нарушения формирования эмали.

Дефекты зубной эмали выявляются более чем при 140 наследственных заболеваниях и синдромах, соответствующих менделевскому характеру наследования.

Ниже приводятся описания наиболее типичных моногенных синдромов, проявляющихся в аномалиях структуры зубов, а также в виде несовершенного дентино- и амелогенеза.

Остеодистрофия Олбрайта, псевдогипопаратиреоз, тип 1А. Тип наследования аутосомно-доминантный. Ген заболевания локализован в районе 20q13.2. В OMIM № 103580.

Синдром характеризуется низким ростом, ожирением, катарактой, брахидактилией, умственной отсталостью. Отмечаются гипофосфатемия, гипокальциемия, различные эндокринные аномалии.

Стоматологические признаки: *врожденная гипоплазия эмали, задержка прорезывания зубов, ано- и олигодентия.*

Синдром Элерса-Данло, тип 6В (синдром хрупкой роговицы). Тип наследования аутосомно-рецессивный. Заболевание вызвано мутацией в гене лизилгидроксилазы *PLOD1*. В OMIM № 229200 (рис. 6-7).

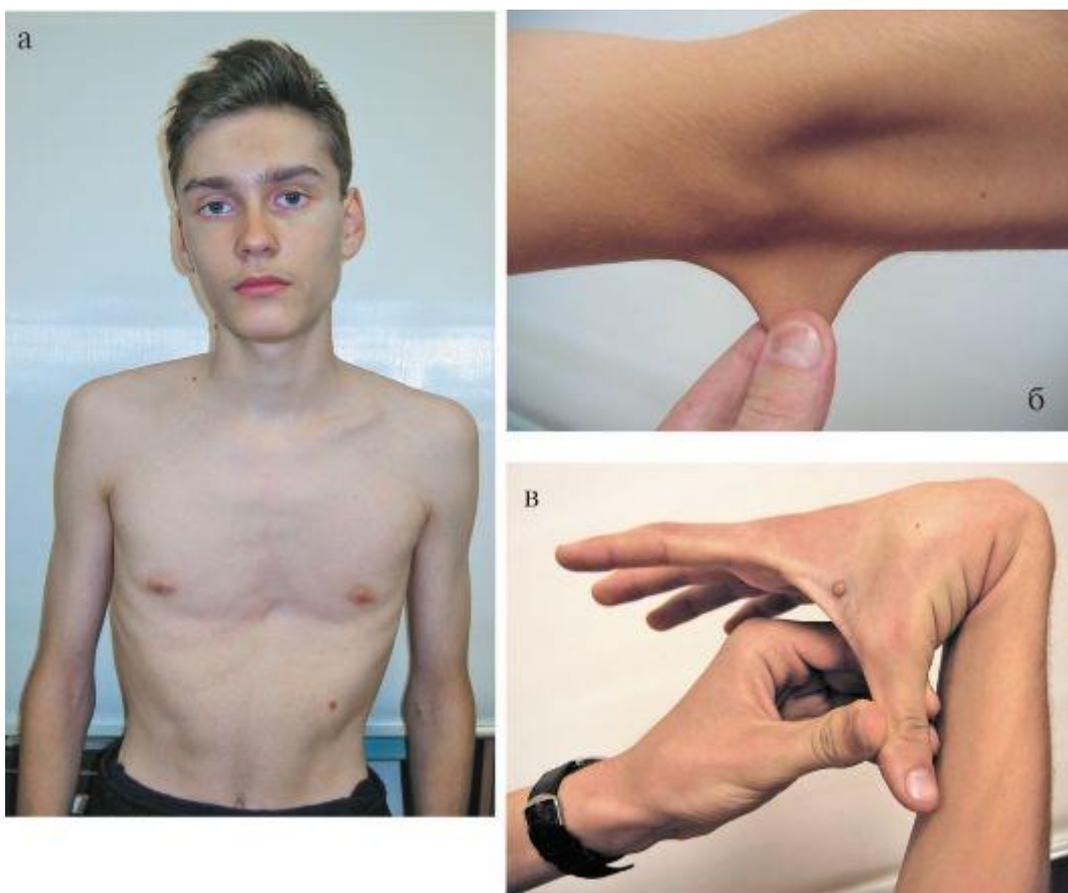


Рис. 6-7. Синдром Элерса-Данло (а-в)

Синдром характеризуется голубыми склерами, разрывами радужки при минимальном травматическом повреждении, кератоконусом, гиперэластичностью кожи, гипермобильностью суставов. Наряду с этим отмечается макроцефалия, пролапс митрального клапана, сколиоз, спондилолистез, миопия, врожденный вывих бедра. Поражение зубов выражается в признаках *несовершенного дентиногенеза*.

Мукополисахаридоз, тип 4А. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Ген локализован в 16q24.3. В OMIM № 253000.

Синдром характеризуется системным поражением со специфическим фенотипом (низкий рост, лицевые аномалии, редкие волосы, широкий рот) и патологией зубов в виде *широко расставленных зубов с серым оттенком эмали и обширным кариесом*.

Амелогенез несовершенный, гипопластический или гипоматурационный (незрелый), X-сцепленный 1. Тип наследования X-сцепленный доминантный. Ген, кодирующий амелогенин, локализован в Xq22.3-p22.1. В OMIM № 301200 (рис. 6-8).

Синдром характеризуется гипопластическим типом амелогенеза. Характерные признаки заболевания: *маленький размер зубов, аномальное строение зубной эмали (тонкая, твердая), с шероховатой поверхностью желто-коричневого оттенка.* Иногда отмечается *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 большую склонность к скалыванию и стиранию, 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 несовершенного амелогенеза, часто отмечается открытый прикус.



Рис. 6-8. Несовершенный амелогенез гипопластический

6.4. Моногенные синдромы, ассоциированные с аномалиями прорезывания зубов

Из аномалий развития наиболее часто встречается задержка прорезывания зубов (ретенция). 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.

Преждевременное прорезывание зубов - симптом многих моногенных заболеваний. По данным OMIM, это состояние встречается примерно при 70 моногенных синдромах с разными типами наследования. Практически всегда преждевременное прорезывание зубов сопровождается другими аномалиями зубов и пороками развития, затрагивающими многие органы и системы организма. Задержка прорезывания зубов встречается в популяции с относительно высокой частотой (1,5%). Эта аномалия характерна для многих наследственных синдромов моногенной этиологии.

Пахионихия врожденная, тип 1. Тип наследования аутосомно-доминантный. Ген локализован в 17q12-q21,12q13. В OMIM № 167200 (рис. 6-9).

Фенотипические проявления: онихогриппоз, гиперкератоз, ороговение участков кожи, гипергидроз ладоней и подошв, стеатоцитома, аномалия волос в виде их истончения, алопеция, умственная отсталость различной степени выраженности. Иногда наблюдаются *натальные или неонатальные зубы*.



Рис. 6-9. Пахионихия врожденная, тип 1

Акродизостоз. Тип наследования аутосомно-доминантный. Ген не идентифицирован. В OMIM № 101800 (рис. 6-10).

Фенотипические характеристики синдрома: низкий рост, брахицефалия, запавшая переносица, короткий маленький нос с открытыми вперед ноздрями,

гипертелоризм, укорочение конечностей за счет дистальных отделов, множественные скелетные нарушения (деформации плечевой, лучевой, локтевой костей), кисти широкие с укороченными пальцами, иногда гипогенитализм и гипогонадизм. В 90% случаев наблюдается умственная отсталость (IQ 24-85).

Стоматологические проявления: *гипоплазия верхней челюсти, прогнатизм, задержка прорезывания зубов.*



Рис. 6-10. Акродисостоз (а, б)

Хондрэктодермальная дисплазия (синдром Эллиса-Ван-Кревельда).

Тип наследования аутосомно-рецессивный. Ген *EVC* локализован в районе 4p16. В ОМIM № 225500 (рис. 6-11).

Фенотипические признаки синдрома: скелетные дисплазии, укороченные конечности, постаксиальная полидактилия, дисплазия ногтей и зубов, сердечно-сосудистые аномалии, умственная отсталость.

Среди стоматологических аномалий: *неонатальные зубы, задержка прорезывания зубов, частичная олигодонтия.*

Пикнодисостоз. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Ген локализован в районе 1q21. В ОМIM № 265800 (рис. 6-12).

Фенотипические характеристики синдрома: низкий рост (у взрослых рост менее 150 см), скелетные аномалии (аплазия или гипоплазия ключиц, остеосклероз, сколиоз, спондилолистез, брахидактилия, акро-остеолиз), дистрофия ногтей (ногти плоские, бороздчатые).



Рис. 6-11. Хондроэктодермальная дисплазия

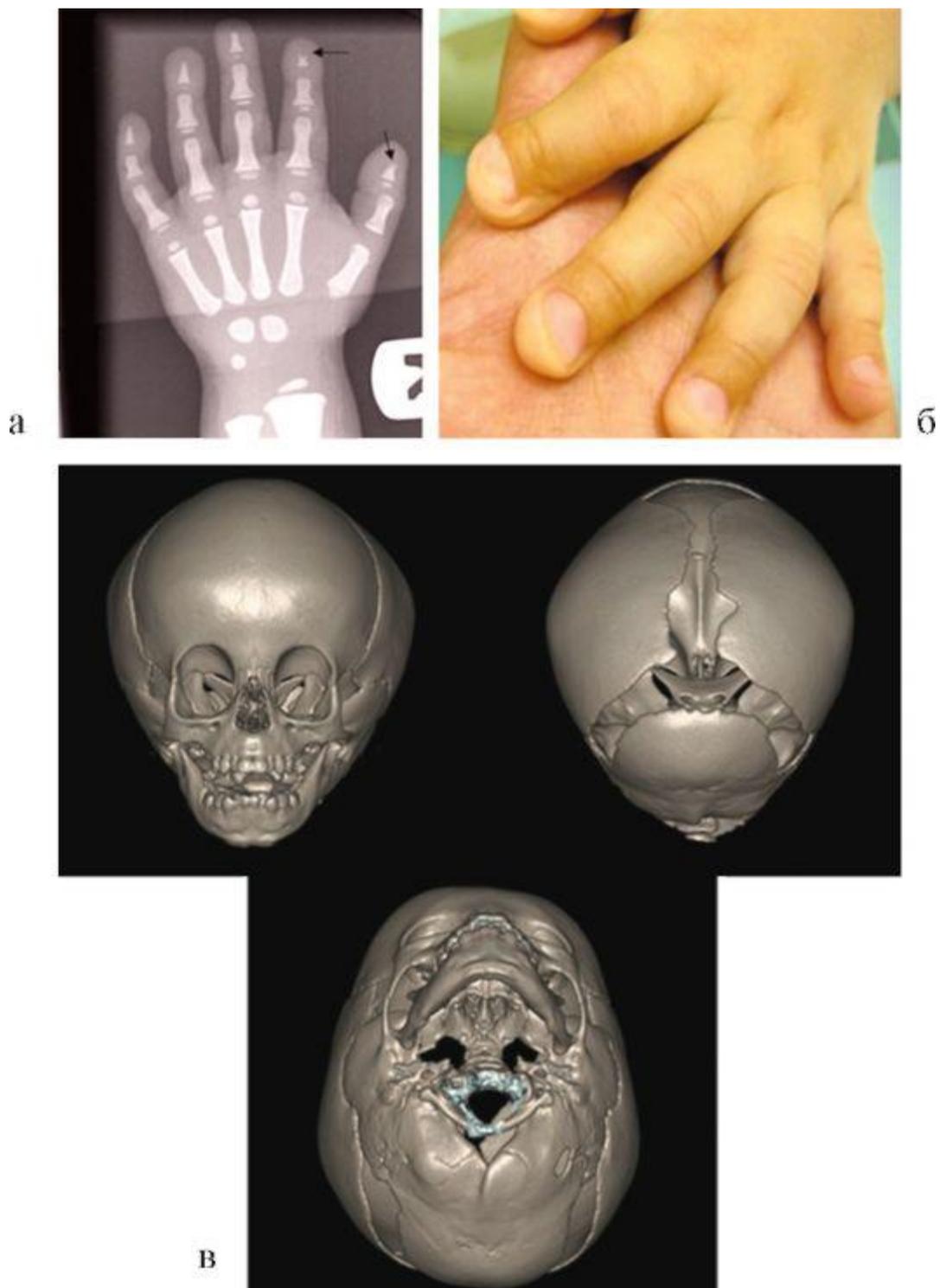


Рис. 6-12. Пикнодизостоз (а-в)

Стоматологические проявления: *микрoгнатия, узкое нёбо, задержка прорезывания постоянных и молочных зубов, гиподентия, кариес.*

6.5. Моногенные синдромы, ассоциированные с аномалиями прикуса

Как составляющая часть моногенных синдромов нарушение прикуса фигурирует более чем при 10 аутосомно-рецессивных заболеваниях, 12 заболеваниях с аутосомно-доминантным типом наследования и 5X-сцепленных заболеваниях. В

качестве примеров приведены описания нескольких типичных моногенных синдромов с разными типами наследования.

SHORT-синдром. Тип наследования аутосомно-доминантный. Ген не идентифицирован. В OMIM № 269880 (рис. 6-13).

Название синдрома отражает его основные фенотипические характеристики: Short stature - низкий рост, Hyperextensibility - гиперподвижность суставов/Hernia inguinalis - паховые грыжи, Ocular depression - глубоко посаженные глаза, Rieger anomaly - аномалия Ригера, Teething delay - позднее прорезывание зубов.

Синдром также характеризуется лицевыми особенностями (треугольное лицо, липоатрофия, оттопыренные уши, широкая переносица, телекант, глубоко посаженные глаза, гипоплазия крыльев носа, микрогения), инсулинрезистентным диабетом, гипергликемией, нейросенсорной тугоухостью, патологией органа зрения (миопия, катаракта, глаукома, мегалокорнеа, телекант), скелетными аномалиями: гиперподвижностью суставов, отставанием костного возраста, большими эпифизами, тонкими диафизами, клинодактилией V пальцев на руках. Наблюдаются разнообразные варианты патологии зубов: *гиподентия, нарушение прикуса, задержка прорезывания зубов.*

Рис. 6-13. SHORT-синдром (а, б)

Нунан 1 синдром. Тип наследования аутосомно-доминантный.

Ген *PTPN11* локализован в 12.q24.1. Частота заболевания 1:1000-2500 новорожденных. В OMIM № 163950 (рис. 6-14).



Рис. 6-14. Нунан 1 синдром (а, б)

Характерные признаки: гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, низкий рост, короткая широкая шея, щитообразная грудная клетка, деформация грудины, 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.*

Миастенический синдром врожденный, ассоциированный с недостаточностью ацетилхолинового рецептора. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Ген локализован в районе 17p12-p11, 17p13-p12, 11p11.2- p11.1. Полагают, что заболевание обусловлено мутацией в ϵ - (CHRNE) и β - (CHRNA1) субъединицах ацетилхолинового рецептора (AchR). Заболевание может также вызываться мутацией в гене *RAPSN*. В OMIM № 608931 (рис. 6-15).

Заболевание нейромышечное, практически не прогрессирует, характерно выраженное поражение периферической нервной системы.



Рис. 6-15. Миастенический синдром врожденный (а, б)

Гипотония, дизартрия. Специфические фенотипические признаки: удлиненное лицо, птоз, офтальмопарез, страбизм, нарушение дыхания из-за слабости дыхательной мускулатуры. У некоторых больных наблюдаются признаки множественного артрогрипоза. При мышечной биопсии отмечается атрофия мышечных волокон типа 2.

Постоянные стоматологические признаки: *арковидное нёбо, прогнатизм, нарушение прикуса.*

Секкеля синдром. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Ген локализован на 3q22-q24. В ОМIM № 210600 (рис. 6-16).



Рис. 6-16. Синдром Секкеля

Синдром характеризуется отставанием в росте, микроцефалией, своеобразным строением головы и лица («птицеголовость»), умственной отсталостью, судорожными приступами.

Черепно-лицевые и зубочелюстные проявления синдрома: *микрोगнатия, низкопосаженные деформированные уши, высокое нёбо, иногда расщелина нёба, частичная анодентия, гипоплазия эмали, малоокклюзия II, неправильный рост зубов.*

7. ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВЫЕ АНОМАЛИИ В СОСТАВЕ МОНОГЕННЫХ СИНДРОМОВ

Черепно-лицевые аномалии наиболее распространены среди всех видов ВПР, их удельный вес составляет 86,9%.

К ним относят: а) расщелины верхней губы; б) расщелины нёба.

Популяционная частота расщелин верхней губы и нёба составляет 1:700-1000 новорожденных в год. Среди новорожденных с расщелинами черепно-лицевой области преобладают мальчики (0,79 мальчика и 0,59 девочки на 1000 новорожденных), у них, как правило, наблюдаются наиболее тяжелые формы патологии.

В большинстве случаев расщелины губы и нёба - не изолированные пороки развития. Практически каждая пятая расщелина - компонент тяжелого синдрома. Так, в 1970 г. насчитывали 15 синдромов, в фенотипическую картину которых входили расщелины губы и нёба, в 1976 г. - 117 синдромов, в 2006 г. этот список включал более 600 синдромов, в 2012 г. их количество превысило 1000.

В прошлом, когда расщелины губы и нёба вызывали гибель детей в первые годы жизни, практически все зарегистрированные случаи ауто-сомно-доминантных синдромов появлялись в результате новых мутаций. В настоящее время в связи со значительным улучшением хирургической помощи и проведением целой системы реабилитационных мероприятий повышается число оперированных с аутосомно-доминантными синдромами, вступающих в брак и передающих мутантные гены своим детям.

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.

При аутосомно-рецессивных синдромах ребенок с пороком рождается от двух здоровых родителей, гетерозиготных носителей аномального гена. 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 - кровные родственники.

Наиболее редко встречающиеся моногенные формы расщелин губы и нёба - сцепленные с полом синдромы. Чаще встречаются X-сцепленные рецессивные заболевания, при которых женщина служит носителем 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.

7.1. Аутосомно-доминантные синдромы с расщелиной губы и нёба

Эктродактилии, эктодермальной дисплазии, расщелины губы и нёба синдром (ectrodactyly, ectodermal dysplasia, cleft lip-palate, ЕЕС-синдром).

Большинство описанных случаев спорадические. Тип наследования аутосомно-доминантный, хотя не исключается генетическая гетерогенность с существованием рецессивно наследуемых форм. Описаны три типа мутаций: в сегменте 7q11.2-q21.3; в хромосоме 19; в хромосоме 3 (ген *TP 73L* в сегменте 3q27). В OMIM № 129900 (рис. 7-1).

Минимальные диагностические признаки: эктродактилия, признаки эктодермальной дисплазии, расщелина верхней губы и нёба.

При данном синдроме поражение кистей и стоп варьирует от частичной синдактилии до эктродактилии с различной степенью выраженности. Выраженная эктродактилия всех конечностей встречается редко.

К проявлениям эктодермальной дисплазии относятся светлые редкие тонкие волосы, редкие брови и ресницы, бледная тонкая сухая кожа с легким гиперкератозом, умеренная гипоплазия ногтей, гипоплазия сосков молочных желез, стеноз слезных каналов.

Функция слюнных и потовых желез не нарушена. Кроме этого, наблюдаются фотофобия, блефарофимоз, телекант, аномалии слезоотводящих путей, множественный пигментный невус, односторонняя агенезия почек, гидроуретер, гидронефроз, удвоение лоханок и мочеточников.

В единичных случаях встречаются гипоспадия, крипторхизм, атрезия заднего прохода, паховая грыжа, а также глухота по проводящему типу. Умственное развитие больных обычно нормальное. Физическое развитие отстает от нормы.

Стоматологические проявления: *легкая гипоплазия скуловых костей, гипоплазия верхней челюсти, одноили двусторонняя расщелина губы и нёба,*



Рис. 7-1. Синдром эктродактилии, эктодермальной дисплазии, расщелины губы и нёба (а-г)

микродонтия или частичная адонтия, неправильная форма постоянных и персистирование молочных зубов, гипоплазия эмали, множественный кариес.

Синдром Ван дер Вуде. Тип наследования аутосомно-доминантный. Ген, регулирующий обмен интерферона (фактор-регулирующий интерферон - IRF6), локализован в 1q32-q41. Популяционная частота составляет 1:80 000-100 000. В ОМIM № 119300 (рис. 7-2).

Характеризуется черепно-лицевой деформацией. В клинической картине обращают на себя внимание ямочки на нижней губе (синусы) в 88% случаев. Наиболее характерное проявление синдрома - *расщелина губы и нёба*. Другое клиническое проявление - *гиподентия*.



Рис. 7-2. Синдром Ван дер Вуда (а-г)

Синдром Гольденхара (окуло-аурикуло-verteбральная дисплазия).

Тип наследования аутосомно-доминантный. Популяционная частота 1:5600. Ген локализован в 14q32. В ОМIM № 164210 (рис. 7-3).



а



б

Рис. 7-3. Синдром Гольденхара (а, б)

Характерные признаки: эпibuльбарные дермоиды (односторонние), субконъюнктивальные липодермоиды или липомы, колобомы верхнего века, дефекты глазодвигательных мышц, антимонголоидный 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. 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.

Стоматологические проявления: *гипоплазия верхней и нижней челюстей, гипоплазия отростков нижней челюсти, макростомия, открытый прикус, высокое арковидное нёбо, расщелина нёба, расщелина язычка и добавочные уздечки.*

Синдром Тричера Коллинза (нижнечелюстно-лицевой дизостоз, синдром Франческетти-Клейна). Тип наследования аутосомно-доминантный.

Ген *TCOF1* локализован в 5q32-5q33.1. В ОМIM № 154500 (рис. 7-4).



Рис. 7-4. Синдром Тричера Коллинза (а-г)

Фенотипические признаки: дисплазия ушей, преаурикулярные ямки, или фистулы, выросты мягких тканей (папилломы), отсутствие слухового прохода, кондуктивная и нейросенсорная глухота, отсутствие ресниц, колобома век, антимонголоидный

разрез глаз, атрезия или стеноз хоан, врожденный неклассифицированный порок сердца, трахео-пищеводная фистула, ректовагинальная фистула, атрезия ануса.

Стоматологические проявления: *уплощенная скуловая кость, микрогнатия, макростомия, расщелина нёба.*

Черепно-лицевой дизостоз (синдром Крузона). Тип наследования аутосомно-доминантный. Ген рецептора-2 фактора роста фибробластов картирован в 10q26. В ОМIM № 123500. Популяционная частота 16,5:1 000 000 новорожденных (рис. 7-5).

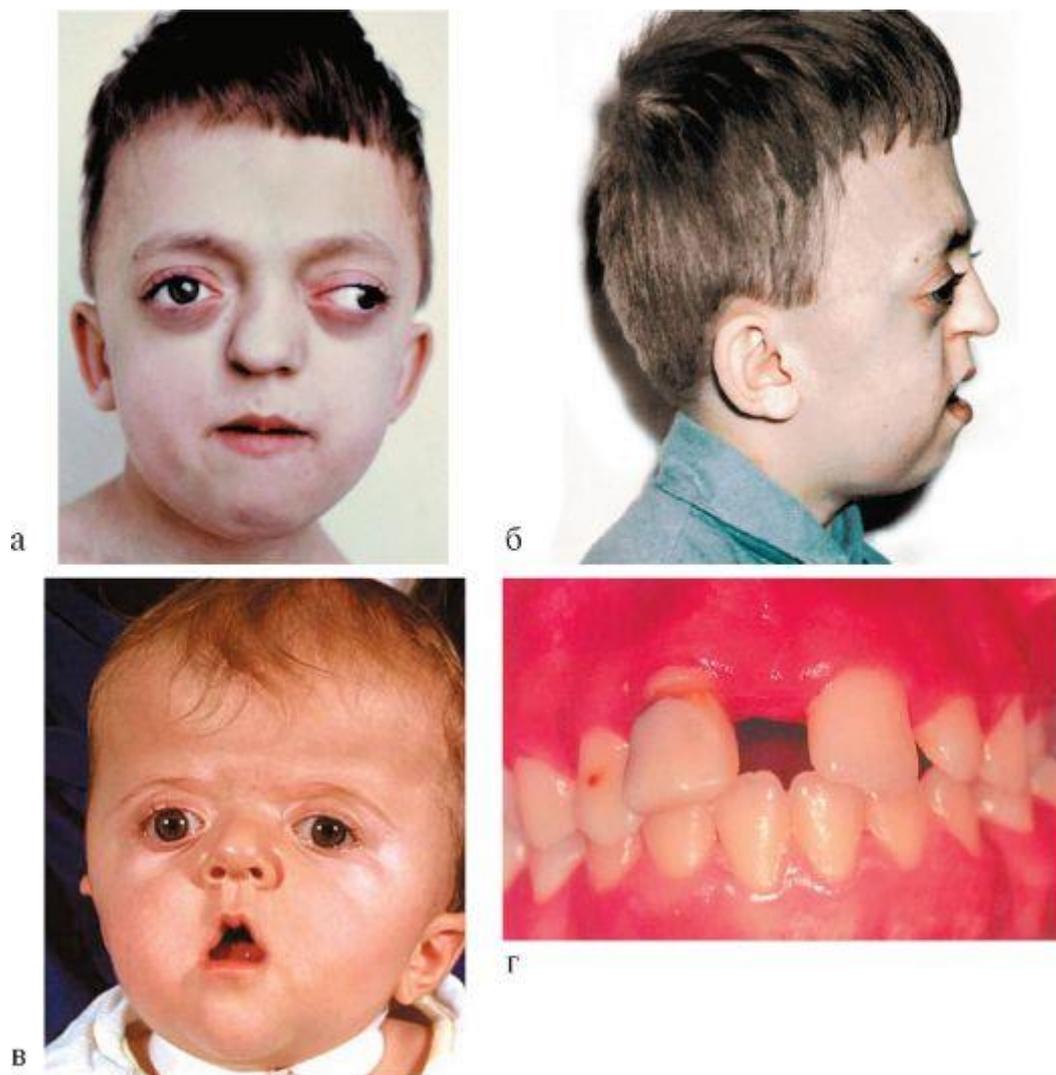


Рис. 7-5. Черепно-лицевой дизостоз (синдром Крузона) (а-г)

Характерные фенотипические признаки: деформация черепа вследствие краниосиностаза (акро-, брахицефалия), гипертелоризм, экзофтальм (мелкие орбиты), расходящееся косоглазие, антимонолоидный разрез глаз, птоз, клювовидный нос, глухота вследствие двусторонней атрезии слухового прохода, умственная отсталость.

Стоматологические проявления: *гипоплазия верхней челюсти, относительная прогения, короткая верхняя губа, готическое нёбо, иногда расщелина язычка или нёба, редкие шиповидные зубы, большой язык.*

7.2. Аутосомно-рецессивные синдромы с расщелиной губы и нёба

Синдром Юберга-Хейворда (рото-черепно-пальцевой). Тип наследования предположительно аутосомно-рецессивный. В ОМIM № 216100.

Фенотипические признаки: дистальное расположение, гипоплазия и нарушение сгибания больших пальцев кисти, микроцефалия, задержка психомоторного развития, широкая переносица, асимметрия ноздрей, гипертелоризм, эпикант, ограничение подвижности локтевых суставов, подковообразная деформация почек, искривление III-V пальца стоп.

Рентгенологически выявляют вывих головки лучевой кости, гипоплазированные первые метакarpальные кости.

Стоматологические проявления: *расщелина губы и (или) нёба, уменьшение числа зубов.*

Синдром Бикслера. Тип наследования аутосомно-рецессивный. Ген предположительно локализован в

1q7p. В ОМIM № 239800 (рис. 7-6).

Синдром проявляется гипертелоризмом, микротией с атрезией наружного слухового канала, микроцефалией, синдактилией II-III, укорочением V пальца. Отмечаются широкий раздвоенный кончик носа, эктопия почек, врожденные пороки сердца, аномалии позвоночника. Характерны задержка роста и отставание в массе тела. Иногда выявляется гипоплазия слуховых косточек.



Рис. 7-6. Синдром Бикслера

Стоматологические проявления: *односторонняя расщелина губы и нёба, гипоплазия дуги нижней челюсти, микростомия.*

7.3. X-сцепленные, рецессивные синдромы с расщелиной губы и нёба

Паллистера W синдром. В OMIM № 311450.

Характерные признаки: умеренно выраженная умственная отсталость, судороги, тремор, повышенный мышечный тонус, высокий лоб, телекант, гипертелоризм, косоглазие, антимонголоидный разрез глаз, широкий кончик носа. Скелетные

аномалии включают вальгусную деформацию верхних конечностей, искривление лучевой кости, укорочение локтевой кости, клинодактилию, камптодактилию. Стоматологические проявления: *расщелины губы и нёба, широкая и плоская верхняя челюсть, выступающая нижняя челюсть.*

Синдром Кальмана 1. Ген *KAL* кодирует белок аносмин и картирован в Хр22.3. В ОМIM № 308700 (рис. 7-7).

Синдром характеризуется недостаточной продукцией гонадотропинов с развитием гипогонадизма, гипосмией или аносмией (снижением или отсутствием обоняния). Болезнь обусловлена врожденным дефектом развития гипоталамуса, проявляющимся дефицитом либеринов, что приводит к снижению выработки гонадотропинов гипофизом и гипогонадизму.

Другие фенотипические признаки заболевания: низкорослость, евнухоидизм, нередко крипторхизм, ожирение, гинекомастия, агенезия почек, мозжечковая атаксия, пороки сердца, умственная отсталость, сахарный диабет, бимануальная синкинезия (зеркальное движение рук), глухота.

К стоматологическим проявлениям относятся *расщелины губы и нёба*. Синдром Пьера Робена. Тип наследования не установлен, возможны аутосомно-рецессивное и Х-сцепленное рецессивное наследование, а также сочетания с большим количеством моногенных и хромосомных синдромов. Ген локализован в 17q24.3-q25.1. В ОМIM № 261800 (рис. 7-8).

Для стоматологических проявлений данного синдрома характерны *гипоплазия нижней челюсти, расщелина нёба, глоссоптоз*. У некоторых больных аномалад Пьера Робена сочетается с пороками сердца, аномалиями ушей, скелета, глаз, иногда встречается умственная отсталость, проблемы с вскармливанием в детстве, дыхательный дистресс-синдром.



Рис. 7-7. Синдром Кальмана 1



Рис. 7-8. Синдром Пьера Робена (а, б)

Контрольные вопросы к занятию 4

1. Аномалии величины и формы зубов в составе моногенных синдромов.
2. Аномалии количества зубов в составе моногенных синдромов.
3. Аномалии структуры зубов в составе моногенных синдромов.
4. Аномалии прорезывания зубов в составе моногенных синдромов.
5. Аномалии прикуса в составе моногенных синдромов.
6. Черепно-лицевые расщелины в составе моногенных синдромов с разными типами наследования.

Занятие 5. МНОГОФАКТОРНАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ. ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННЫХ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ АНОМАЛИЙ ЧЕРЕПНО- ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

Цель занятия: ознакомить студентов и научить выделять многофакторные формы зубочелюстных аномалий и синдромов с расщелинами лица, генетическими аспектами наиболее распространенных стоматологических заболеваний, основами клинико-генетической диагностики черепно-лицевых синдромов.

Студент должен знать

1. Особенности многофакторных пороков черепно-лицевой области.
2. Генетические аспекты наиболее распространенных стоматологических заболеваний.
3. Современные методы генетической диагностики черепно-лицевых синдромов.

Студент должен уметь

1. Выделять многофакторные пороки черепно-лицевой области.
2. Анализировать генотипические и фенотипические проявления стоматологических нарушений.
3. Формировать группу риска по стоматологическим заболеваниям многофакторной природы.
4. Определять показания для различных методов генетической диагностики различных стоматологических заболеваний и врожденных патологий развития челюстно-лицевой области и зубочелюстных аномалий.

8. МНОГОФАКТОРНЫЕ ПОРОКИ ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ И ЗУБОЧЕЛЮСТНОГО АППАРАТА, СИНДРОМАЛЬНЫЕ ФОРМЫ

Практически все аномалии развития ЗЧА и челюстно-лицевой области (ЧЛО), рассмотренные в предыдущих разделах, встречаются и как изолированные признаки, являясь следствием воздействия неблагоприятных факторов внешней среды и определенных генетических изменений (мутаций). При многофакторных черепно-лицевых синдромах у родителей могут быть обнаружены микропризнаки как проявление действия аномальных генов. Истинные микропризнаки:

- при расщелине губы - короткое нёбо, асимметрия крыла носа, девиация оси носа, прогнатия, атипичная форма зубов;

- при расщелине нёба - короткое нёбо, атипичная форма зубов, диастема, прогения, расщепление язычка. Анализ этих микропризнаков свидетельствует о возможном различии генетической этиологии расщелин губы и нёба. Кроме того, существует группа черепно-лицевых синдромов, возникновение которых связано с конкретными средовыми факторами. Эти синдромы можно разделить на две группы:

- возникающие в результате тератогенных воздействий;

- возникающие в результате неспецифических воздействий различных факторов, реализующихся через общий патологический механизм, например через «сосудистый фактор», ведущий к гипоксии и некрозу.

В настоящее время описаны тератогенные синдромы, одним из проявлений которых могут быть аномалии ЗЧА и ЧЛО:

- 1) фетальный алкогольный;

- 2) талидомидный;

- 3) аминоптериновый;

- 4) гидантоиновый;

- 5) амниотических перетяжек;

- б) ретиноевый;

- 7) триметадионовый.

Аномалии ЗЧА и ЧЛО в составе тератогенных синдромов считаются пороками экзогенной природы, хотя их происхождение связывают с воздействием тех же факторов, которые служат факторами реализации наследственного предположения при многофакторных пороках:

- 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 во время беременности или непосредственно перед зачатием лекарственных препаратов - противосудорожных, антиметаболитов, транквилизаторов, ретиноидов, стероидных гормонов и др.

Черепно-лицевые синдромы многофакторной природы 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 эти ВПР распространены намного реже по сравнению с моногенными. Их частота, по данным разных авторов, варьирует от 1,9 до 6,8 на 100 000 новорожденных.

В свете современных представлений патогенез нетипичных черепно-лицевых синдромов связывают с системными нарушениями в границах I и II 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 нед отростки нижней челюсти соединяются, образуя нижнюю челюсть. Отростки верхней челюсти бывают шаровидными, формируя верхнюю губу и ноздри. В этот же период на хвостовой границе I жаберной дуги и головной границе II жаберной дуги появляются три бугорка, формируя внешнее ухо. Из I жаберной дуги формируются козелок и голень завитка ушной раковины, наковальня и молоточек среднего уха. Из II жаберной дуги формируются стремя и остальные составляющие внешнего уха. К 8 нед 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.

Формирование расщелин лица предположительно обусловлено нарушениями генетических механизмов апоптоза поверхностных эпителиальных клеток. Эти нарушения 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 специалистов, занимающихся лечением, профилактикой и реабилитацией этой категории больных.

Существует ряд врожденных деформаций черепно-лицевой области и синдромов, проявляющихся нетипичными расщелинами, в частности:

- 1) косая расщелина лица;
- 2) поперечная расщелина лица (или макростома);
- 3) синдром срединной расщелины лица (фронтоназальная дисплазия);
- 4) срединная расщелина носа;
- 5) синдром жаберной дуги.

Общая черта всех черепно-лицевых синдромов - дисплазия и (или) недоразвитие тканей и органов лица, влекущее за собой функциональные и эстетические нарушения.

Косая расщелина лица - тяжелая врожденная патология, возникающая в результате незаращения (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. 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. (рис. 8-1).

Поперечная расщелина лица (макростома) бывает одно- и двусторонней. Это результат незаращения 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 (рис. 8-2).



Рис. 8-1. Косая расщелина лица



Рис. 8-2. Поперечная расщелина лица (макростома)

Синдром срединной расщелины лица (фронтоназальная дисплазия). Популяционная частота тяжелых форм составляет 1:100 000 новорожденных. В ОМIM № 136760.

Клинические проявления синдрома: 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 встречаются брахицефалия, микрофтальмия, эпикант, колобомы век, врожденная катаракта, преартикулярные кожные выросты, низко расположенные ушные раковины, иногда проводящая глухота, клинодактилия, камптодактилия, крипторхизм, липомы и дермоиды.

Отмечаются сочетания с гидроцефалией, аринэнцефалией, микрогирией, агенезией мозолистого тела, краниосиностомозом. В 20% случаев наблюдается умственная отсталость средней тяжести.

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 крыльчатых хрящей. Кончик носа широкий, плоский, перегородка носа укорочена. Иногда скрытая расщелина распространяется на кости носа и лба. Переносица у этих пациентов широкая, уплощенная, через кожу можно пальпировать костную расщелину. Глазницы у них расположены широко (гипер-телоризм). У всех 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 (рис. 8-3).

Синдром I-II жаберной дуги. Для пациентов с этой патологией характерна выраженная асимметрия лица (одноили двусторонняя) за счет недоразвития тканей, формирующихся из I-II жаберной дуги в процессе эмбрионального развития.

Наиболее часто встречается односторонний синдром. При этом клинически определяется одностороннее недоразвитие нижней и верхней челюстей, скуловой кости и ушной раковины. Недоразвиты также и все мягкие ткани нижней и средней трети лица на стороне поражения (рис. 8-4).



Рис. 8-3. Срединная расщелина носа



Рис. 8-4. Синдром жаберной дуги (а, б)

Недоразвитие нижней челюсти особенно выражено в области ветви челюсти, венечного и мышечкового отростков. Ветвь челюсти недоразвита, укорочена, истончена. Венечный и мышечковый отростки также недоразвиты, а часто и вовсе отсутствуют. В этих случаях, как правило, недоразвиты или не определяются костные элементы височно-нижнечелюстного сустава (суставной бугорок, суставная ямка и др.). В тяжелых случаях рентгенологически определяется и недоразвитие тела нижней челюсти на пораженной стороне. В совокупности это ведет к смещению подбородка в сторону.

Недоразвитие (сужение и укорочение) верхней челюсти, а также скуловой кости ведет к уплощению среднего отдела лица на стороне поражения. В полости рта имеются косой или перекрестный прикус, аномалии со стороны зубов. На стороне поражения определяется недоразвитие мышц языка и мягкого нёба.

Синдром I-II жаберной дуги всегда сопровождается аномалией ушной раковины различной степени тяжести: от недоразвития ее (микроотия) до полной аплазии ушной раковины, когда вместо нее сохраняется только мочка уха или небольшой кожно-хрящевой валик. У этих больных сужен или зарощен наружный слуховой проход, могут выявляться околоушные кожно-хрящевые придатки, околоушные свищи и др. При синдроме I жаберной дуги часто наблюдается макростомия.

CHARGE (Холла-Хиттнера) синдром. Частота 1:10 000-15 000 новорожденных. Ген *CHD7* кодирует хромодоменсодержащий ДНК-связывающий белок с геликазной активностью (участвует в раннем эмбриональном развитии, влияя на структуру хроматина и регулируя экспрессию генов). В OMIM № 214800 (рис. 8-5).

CHARGE - акроним клинических признаков: Coloboma - колобома, Heart disease - врожденные пороки сердца, Atresia choanae - атрезия хоан, Retarded growth and development и (или) CNS anomalies - задержка физического и психического развития, аномалии ЦНС, Genital anomalies - аномалии наружных половых органов, Ear anomalies and deafness - аномалии ушей и глухота.

Другие врожденные аномалии: *расщелина нёба*, пороки развития ЦНС, трахеоэзофагальная фистула и пороки развития почек. Синдром может быть заподозрен у всех новорожденных с хоанальной атрезией или колобомой радужки.

Черепно-лицевые признаки в неонатальном периоде включают асимметрию лица, односторонний паралич лицевого нерва, колобому радужки, аномалии ушной раковины, маленький рот и расщелину нёба. Критериями диагностики синдрома CHARGE служат четыре основных признака или три основных и три дополнительных. Основные признаки: 1) *колобома*; 2) *хоанальная атрезия*; 3) *характерные аномалии*

наружного, среднего или внутреннего уха; 4) дисфункция краниальных нервов (аносмия, паралич лицевого нерва, глухота, вестибулярные проблемы или проблемы глотания). Дополнительные признаки: 1) гипоплазия гениталий; 2) задержка развития; 3) кардиоваскулярные аномалии; 4) низкий рост, расщелины губы и нёба; 5) трахеоэзофагальные дефекты и 5) характерные лицевые признаки. Описанные признаки входят в состав синдромов Ди Джорджи, Пьера Робена, Гольденхара.

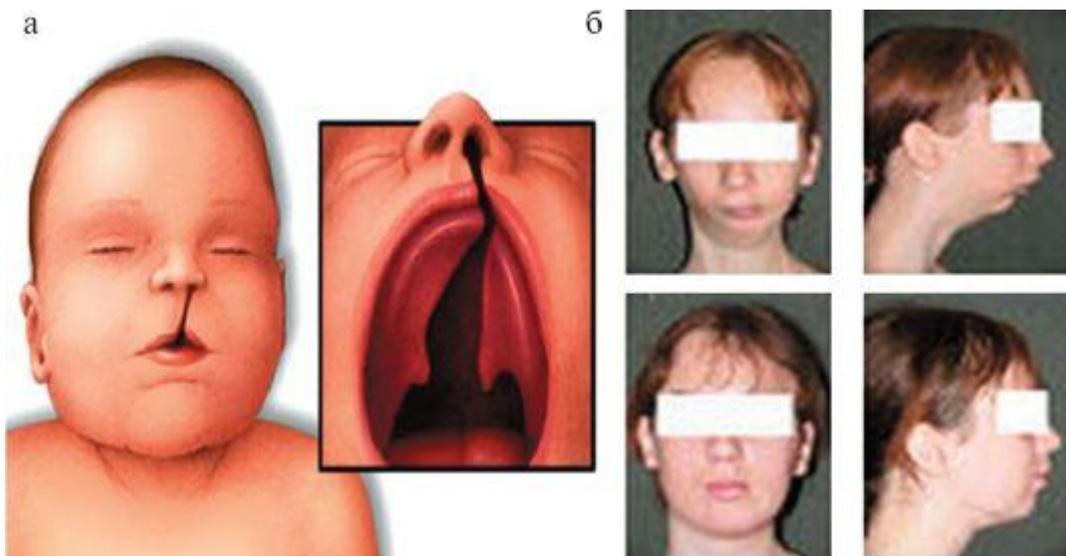


Рис. 8-5. CHARGE-синдром (а, б)

9. РАСПРОСТРАНЕННЫЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЕ МНОГОФАКТОРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В настоящее время в качестве генетических факторов риска развития патологического процесса рассматривают широко распространенные полиморфные аллели, обладающие относительно небольшим повреждающим эффектом на функцию гена. Те гены, полиморфные аллели которых участвуют в формировании наследственной предрасположенности к определенной патологии, иногда называют генами предрасположенности или генами-кандидатами. Для разных многофакторных заболеваний набор генов-кандидатов разный и их число может достигать нескольких десятков или даже сотен. Поиск таких генов осуществляется с учетом знаний основ этиологии и патогенеза заболевания.

С развитием медицинской генетики ученые открывают все большее число генов-кандидатов, от аллельного состояния которых зависят возникновение и тяжесть течения заболевания у конкретного пациента.

9.1. Кариес

В возникновении кариозного процесса принимают участие множество факторов, что позволяет считать его многофакторным заболеванием. Для понимания механизмов развития кариеса важно различать наследственные и внешнесредовые факторы риска.

Для изучения генетических аспектов кариеса зубов применялись методы исследования классической генетики: близнецовый, клинико-генеалогический и популяционно-статистический. Этими методами изучали соотносительную роль наследственности и среды в возникновении кариеса зубов и его интенсивности. Эти исследования подтвердили многофакторную природу данного заболевания.

Как и для многих других заболеваний многофакторной природы, для кариеса характерен клинический полиморфизм. Отмечаются популяционное многообразие его клинической картины, четко выраженные индивидуальные количественные характеристики. Наследственность влияет как на резистентность зубов к кариесу, так и на их предрасположенность к кариозному процессу, интенсивность которого генетически детерминирована.

При изучении групп генов, отвечающих за патогенетические механизмы кариозного процесса, исследователи выдвинули гипотезу о влиянии наследственности на резистентность зубов к разрушению. После изучения распределения 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 аллелю, детерминирующему предрасположенность к кариесу.

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 - важный фактор, определяющий возможность возникновения и развития патологического процесса в полости рта. Следовательно, кариес-резистентность зубов ассоциирована с вариабельностью слюны и составом белков ротовой жидкости.

При декомпенсированной форме кариеса зубов у детей 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 пациентов с высокой частотой кариеса выявлены изменения средних значений ряда показателей Т- и В-клеточных систем иммунитета как в плазме крови, так и в ротовой жидкости. Иммунный статус (иммунологические клеточные показатели, секреция иммуноглобулинов слюны) у кариес-резистентных и кариес-восприимчивых пациентов четко различается, что позволяет 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 иммунная основа этой резистентности, с одной стороны, высокий титр сывороточных антител, с другой - более высокий потенциал пролиферации Т-лимфоцитов пациентов при стимуляции антигенами *Streptococcus mutans*.

Кроме того, при изучении наследственного полиморфизма белков слюны человека была доказана ведущая роль генетических факторов. При этом предполагается аутомно-доминантное наследование передачи ряда белков слюны. Размер зубной бляшки, например, зависит от кислотных белков слюны, которые играют определенную роль в повышении сопротивляемости зубов к кариесу. Взаимосвязь некоторых наследственно обусловленных факторов слюны человека с индивидуальной восприимчивостью к заболеваниям зубов значительна. Ксеростомия (от греч. *xeros* - сухой), например возникающая при ряде наследственных заболеваний при поражении слюнных желез (классический пример - муковисцидоз), приводит к первично-множественному кариесу.

9.2. Болезни пародонта

Воспалительные заболевания пародонта - одна из наиболее актуальных проблем в современной стоматологии. По данным ВОЗ (1978), более 80% детей раннего возраста и 100% детей в возрасте 14 лет имеют хронический гингивит. После полового созревания до 50 лет частота гингивита снижается, а частота пародонтита - растет. Потеря зубов вследствие пародонтита встречается в 6 раз чаще, чем при

осложнениях кариеса (ВОЗ, 1998). Приходится констатировать, что в настоящее время практически не существует надежных методов досимптоматической диагностики, профилактики и лечения пародонтита.

Воспалительные заболевания пародонта, несомненно, патология многофакторной природы. Как известно, этиопатогенетическую основу многофакторных заболеваний составляют варианты определенных генов (генов «предрасположенности»), повреждающий эффект которых реализуется на фоне действия неблагоприятных факторов внешней среды. Что касается роли внешнесредовых факторов, обобщенные данные мировой литературы свидетельствуют: основная причина развития воспалительных болезней пародонта - микрофлора, которая колонизирует поверхность зубов. Кроме того, известно, что воспалительно-деструктивные заболевания пародонта ассоциируются с различными системными расстройствами, однако какие именно системные заболевания способны вызывать развитие воспаления пародонта в отсутствие бактериального налета, в настоящее время неизвестно.

Что касается роли генетических факторов в этиологии воспалительных заболеваний пародонта, этот вопрос в мировой литературе, особенно отечественной, представлен немногочисленными и крайне противоречивыми сведениями, полученными на негомогенных выборках, без использования надежных клинических критериев дифференциации нозологических форм. В то же время достижения в области молекулярной биологии предоставили сегодня широкие возможности для изучения структуры генетической предрасположенности к различным многофакторным заболеваниям. Успех исследований такого рода может обеспечить тестирование тех генов, которые контролируют белковые продукты (цитокины, ферменты, гормоны), непосредственно вовлеченные в тот или иной патологический процесс. Выбор же генов-кандидатов должен основываться на знаниях патофизиологических механизмов развития конкретных многофакторных заболеваний.

10. ДИАГНОСТИКА ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВЫХ СИНДРОМОВ

Новорожденные с разнообразными черепно-лицевыми аномалиями представляют собой наиболее частую и трудную диагностическую проблему в стоматологической практике. При этом только ограниченное число синдромов может быть достоверно диагностировано в неонатальном периоде. Важно помнить, что характерные черепно-лицевые признаки некоторых синдромов не проявляются при рождении, а могут манифестировать в любом возрасте. В большинстве случаев необходим определенный период наблюдения за ростом и развитием ребенка и возникновением других клинических признаков.

Маркёры наследственных заболеваний:

- асимметрия носовой перегородки;
- рубец на верхней губе и альвеолярном отростке;
- высокое нёбо, готическое нёбо;
- короткое мягкое нёбо;
- видимые на рентгенограмме костные изменения нёбного сегмента;
- подслизистая расщелина язычка;
- гипертелоризм;
- асимметрия крыльев носа;
- раздвоение язычка;
- аномалии развития фронтальных зубов верхней челюсти;
- атипичная форма верхних боковых резцов;
- аномалии резцов и клыков;
- прогения;
- диастема;
- дополнительные уздечки полости рта;
- короткий фильтр;
- прямой и перекрестный прикус и др.

Диагностика черепно-лицевых синдромов включает детальный сбор анамнеза и полное клиническое обследование.

Анамнез. Необходимы тщательный сбор анамнеза жизни, заболевания и семейный анамнез. Важны сведения о периоде жизни, предшествовавшем появлению в семье больного ребенка (случаи аналогичной патологии в семье, кровного родства между родителями ребенка, прием матерью во время беременности некоторых лекарственных препаратов, алкоголя, курение, перенесенные во время беременности острые заболевания, хронические болезни у матери, репродуктивный анамнез супругов и др.).

Обследование новорожденного включает тщательный общий осмотр.

Ростовые показатели. При осмотре ребенка важно учитывать массу тела при рождении, длину тела. Отклонение ростовых показателей от средних значений -

важный диагностический признак. Сегментарное укорочение конечностей, длина конечностей и верхнего сегмента по отношению к нижнему сегменту служат диагностическим признаком скелетных дисплазий.

Голова. Наиболее частые аномалии черепа, видимые в неонатальном периоде, включают необычную форму и окружность головы, аномалии родничков и швов. Макроцефалия в неонатальном периоде - диагностический признак гидроцефалии. Синдромы краниосиностозов (преждевременное срастание швов черепа) проявляются в неонатальном периоде необычной формой головы: скафоцефалия с сагиттальным синостозом; брахицефалия, вызванная преждевременным заращением коронарных швов; плагиоцефалия, связанная с закрытием только коронарного или ламбдовидного шва. Выступление швов - клинический признак их слияния, хотя это бывает только в небольшом числе случаев, особенно при сагиттальных синостозах. Череп в форме трилистника обнаруживается при синдроме с таким же названием, при других краниосиностозах, тригоноцефалия - при синдроме Патау, асимметрия черепа - при синдроме Вольфа-Хиршхорна.

Лицо. Важно не пропустить такие аномалии, как микрофтальмия, колобома радужки, катаракта, утолщение альвеолярного края, дополнительные уздечки ротовой полости, врожденные зубы, особенности строения нёба и др. Добавочные уздечки ротовой полости и врожденные зубы могут обнаруживаться при орофациодигитальных синдромах и синдроме Эллиса-ван-Кревельда, а комбинация микрогнатии, U-образной расщелины мягкого нёба и глоссоптоза - при секвенции Пьера Робена.

Кисти и стопы. Необходимо учитывать такие аномалии, как поли-, син-, олиго-, эктро-, кампто-, арахнодактилия, аплазия или гипоплазия ногтей, терминальные поперечные дефекты пальцев. Изменения кожного рисунка кистей и стоп характерны для многих хромосомных синдромов.

Шея. Основные признаки, на которые следует обратить внимание, это короткая шея, крыловидные складки, кривошея, «жаберные» точки (синусы - шейные фистулы) и тимомегалия.

Грудная клетка. При исследовании необходимо обращать внимание на форму грудной клетки, ее размер (узкая грудная клетка - проявление скелетных дисплазий), передние подмышечные складки, соски и область сердца.

Позвоночник. Аномалии шейного отдела позвоночника наблюдаются при синдроме Гольденхара. Нарушение осанки, сколиоз встречаются при дисплазиях соединительной ткани, остеопорозе.

Тонус и рефлексы. Тяжелая гипотония без других признаков мышечной слабости обнаруживается при синдромах Дауна, Прадера-Вилли. Гипертонус у новорожденных может быть признаком ряда синдромов, например Эдвардса.

Обследование родителей. Необходимо обследование обоих родителей для выявления черепно-лицевых аномалий и других признаков, наблюдаемых у ребенка. Некоторые из этих признаков могут представлять семейные варианты (например, синофриз, выступающий нос, монголоидный разрез глаз, низко посаженные или ротированные ушные раковины), но это возможно, только когда один из родителей имеет такой же признак, как у ребенка.

Заподозрить *наследственный синдром* можно при сборе семейного анамнеза и фенотипическом анализе. Врач может предположить диагноз методом визуальной диагностики с учетом некоторых ключевых признаков. Основные способы диагностики перечислены ниже.

Синдромы, которые можно установить при осмотре:

- Корнелии де Ланге;
- «кошачьего крика» (5p-);
- CHARGE;
- Дауна;
- Патау;
- Вольфа-Хиршхорна;
- Гольденхара.

Секвенция Пьера Робена характерна для синдромов:

- 22q11-делеции;
- Стиклера;
- кампомелической дисплазии;
- церебро-косто-мандибулярной дисплазии;
- диастрофической дисплазии;
- фетального алкогольного;
- Тричера-Коллинза.

Расщелины лица, верхней губы и (или) нёба характерны для синдромов:

- Патау (расщелина губы и нёба срединная);
- ЕЕС (расщелина губы и нёба);
- Стиклера (расщелина нёба);
- 22q11-микроделеции (расщелина нёба);
- орофациодигитальный (расщелина губы и нёба срединная);
- Ван дер Вуда (расщелина губы и нёба).

Краниосиностозы характерны для синдромов:

- Апера;
- Крузона.

Аномалии конечностей характерны для синдромов:

- Апера;
- Корнелии де Ланге;
- Эдвардса;
- ЕЕС;
- мозаичной трисомии 8.

Генитальные аномалии характерны:

- для кампомелической дисплазии;
- для CHARGE синдрома.

Скелетные дисплазии характерны:

- для ахондроплазии;
- для кампомелической дисплазии;
- Элліса-Ван Кревельда синдрома;
- Стиклера синдрома.

Цитогенетический, молекулярно-цитогенетический анализ. Все новорожденные с множественными дизморфиями должны быть кариотипированы. Признаки, позволяющие подозревать хромосомную патологию, включают:

- симметричную задержку внутриутробного роста;

- гипотонию;
- множественные пороки развития;
- осложненный акушерско-гинекологический анамнез и др.

Обычно для хромосомного анализа используются лимфоциты периферической крови. Однако мозаичные хромосомные аномалии, например мозаичная трисомия 8, могут представлять трудности для определения в лимфоцитах периферической крови, так как аномальные линии клеток в крови часто утрачиваются. Биопсия кожи может быть более успешной для подтверждения подобных диагнозов, так как кожа - медленно растущая ткань, и аномальные линии клеток имеют тенденцию персистировать в культуре кожных фибробластов.

Флюоресцентная гибридизация in situ. Флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) - молекулярная цитогенетическая методика, используемая прежде всего для определения микроделеций хромосом, которые могут быть пропущены при рутинном хромосомном анализе. FISH-анализ показан для подтверждения диагноза синдрома Лежена, Вольфа-Хиршхорна, синдрома делеции 22q11 и др.

Молекулярные генетические тесты. ДНК-анализ показан для диагностики моногенных синдромов, таких как синдромы Апера, Крузона, хотя многие синдромы могут быть диагностированы клинически.

Рентгеновское исследование. Исследование скелета у новорожденных требуется в случаях укорочения конечностей при антенатальном сканировании и укорочении конечностей или диспропорциональном сложении ребенка. Исследование скелета показано для подтверждения диагноза ахондроплазии, кампомелической дисплазии, синдрома Стиклера и др. Синдром Эллиса-Ван-Кревельда может быть диагностирован в неонатальном периоде на основе клинических и рентгенологических методов. Рентгенологическое исследование скелета может быть показано некоторым новорожденным с секвенцией Пьера Робена, так же как при тяжелых скелетных дисплазиях. Рентгенограмма черепа может быть использована для подтверждения краниосиностоза, синдрома Апера или Крузона; рентгенограмма шейного отдела позвоночника показана новорожденным с подозрением на синдром Гольденхара, так как аномалии шейных позвонков - важный признак этого состояния, а рентгенограмма грудной клетки может показать отсутствие тени вилочковой железы у новорожденных с синдромом делеции 22q11.

Эхокардиография. Показана всем новорожденным с шумом в сердце, хромосомными аномалиями, ассоциацией CHARGE, синдромами Эллиса-Ван-Кревельда и Корнелии де Ланге.

Ультразвуковое сканирование почек. Гидронефроз может быть обнаружен у новорожденных с мозаичной трисомией хромосомы 8, подковообразные почки - у пациентов с синдромом Эдвардса, поликистоз почек - при синдромах Патау, Меккеля. Аномалии почек часто встречаются у пациентов с синдромом делеции 22q11.

Офтальмологическое исследование. Катаракта, высокая степень миопии и аномалии стекловидного тела с отслойкой сетчатки могут обнаруживаться в неонатальном периоде у пациентов с синдромом Стиклера.

Слуховое тестирование. Все новорожденные с синдромами CHARGE и Стиклера должны подвергаться слуховому тестированию в неонатальном периоде.

Исследование иммунной системы показано в неонатальном периоде при синдроме делеции 22q11, при котором функция Т-клеток должна быть изучена перед вакцинацией.

Контрольные вопросы к занятию 5

1. Лекарственные тератогенные синдромы с поражением зубочелюстного аппарата.
2. Физические и биологические тератогенные факторы как причины зубочелюстных аномалий.
3. Микропризнаки зубочелюстных и черепно-лицевых аномалий многофакторной природы.
4. Характеристика черепно-лицевых ВПР многофакторной природы.
5. Этапы и механизмы эмбрионального развития структур черепа и лица.
6. Синдромы нетипичных расщелин лица.
7. Особенности клинической диагностики черепно-лицевых аномалий.
8. Понятие о секвенции Пьера Робена.
9. Методы лабораторной диагностики черепно-лицевых аномалий.
10. Методы генетической диагностики черепно-лицевых аномалий.
11. Кариес и пародонтит как многофакторные заболевания. Роль генетических и средовых факторов в их развитии.

Занятие 6. ПРИНЦИПЫ ПРОФИЛАКТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Цель занятия: освоение студентами принципов специализированного медико-генетического консультирования (МГК) и пренатальной диагностики (ПД) врожденной и наследственной патологии челюстно-лицевой области и зубочелюстных аномалий.

Студент должен знать

1. Принципы организации и задачи МГК.
2. Показания для направления на МГК.
3. Методику консультирования и оценки генетического риска.
4. Особенности специализированного МГК.
5. Основные методы ПД.
6. Особенности ПД врожденной и наследственной патологии челюстно-лицевой области и зубочелюстных аномалий.
7. Этические основы МГК.

Студент должен уметь

1. Определять показания для МГК.
2. Использовать навыки межпрофессионального взаимодействия при оказании профилактической помощи пациентам с врожденной и наследственной стоматологической патологией и их семьям.
3. Осуществлять профессиональную деятельность с учетом моральных и правовых норм, соблюдая правила врачебной этики, сохраняя врачебную тайну.

11. МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ И ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

11.1. Медико-генетическое консультирование

МГК - отрасль профилактической медицины, направленная на снижение количества генетически обусловленных болезней и ВПР. Появление генетической консультации как самостоятельного учреждения обычно связывают с S.C. Reed (1947), однако еще в 1934 г. русский клиницист-невропатолог С.Н. Давиденков проводил генетическое консультирование и сформулировал основные положения

по методике консультирования семей с наследственными заболеваниями нервной системы. Современная генетическая консультация призвана служить интересам семьи и общества.

Цель генетической консультации - установление степени генетического риска в обследуемой семье и разъяснение супругам в доступной форме медико-генетического заключения.

Один из принципов медико-генетического консультирования - его недирективный характер, т.е. решение по результатам консультации принимает супружеская пара (о планировании беременностей, их количестве, использовании методов диагностики, в том числе пренатальной и гетерозиготного носительства), а задача генетика - помочь в этом решении.

Задачи медико-генетического консультирования

1. Ретро- и проспективное консультирование семей и больных с наследственной или врожденной патологией.
2. Пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний.
3. Помощь врачам различных специальностей в постановке диагноза заболевания, если для этого требуются специальные генетические методы исследования.
4. Объяснение пациенту и его семье в доступной форме информации о степени риска иметь больных детей и оказание им помощи в принятии решения.
5. Ведение территориального регистра семей и больных с наследственной и врожденной патологией и их диспансерное наблюдение.
6. Пропаганда медико-генетических знаний среди населения.

Иначе говоря, основная задача генетической консультации - составление генетического прогноза в семье пациента с аномалией физического, психического, полового развития и выбор профилактических мероприятий по предупреждению рождения больного ребенка.

Показания для направления семьи на медико-генетическую консультацию

1. Сходные заболевания у нескольких членов семьи.
2. Бесплодный брак.
3. Привычное невынашивание беременностей, мертворождения.
4. Отставание ребенка в умственном, физическом и моторном развитии.
5. ВПР у ребенка.

6. Первичная аменорея.
7. Кровное родство супругов.
8. Установленный диагноз наследственного заболевания в семье.
9. Сбалансированная хромосомная транслокация у кого-либо из членов семьи.
10. Возраст супругов старше 35 лет.
11. Воздействие «вредных» факторов на женщину во время беременности.
12. Повышенный риск наследственной патологии по результатам пренатального генетического скрининга.
13. Выявление патологии при неонатальном генетическом скрининге.

Медико-генетическое консультирование осуществляется в три этапа.

Первый этап - диагностика - уточнение или постановка диагноза.

Точность клинико-генетического диагноза - первоочередная проблема современной генетической консультации, поскольку диагноз позволяет установить степень генетического риска для потомства и выбрать эффективный метод пренатальной (внутриутробной) диагностики, а также решить вопрос о путях коррекции некоторых видов наследственных заболеваний. Установление правильного клинического диагноза требует использования разнообразных методов клинической диагностики (лабораторных, функциональных).

Второй этап - определение риска рождения больного ребенка.

Под генетическим риском понимается вероятность (от 0 до 100%) возникновения определенной аномалии (болезни) у самого пациента (пробанда) или его родственников. Общий риск проявления генетически обусловленной аномалии для популяций европейцев составляет 3-5% (генетический груз), поэтому риск, который не превышает 5%, расценивается как низкий. Генетический риск до 10% называется повышенным в легкой степени, до 20% - повышенным в средней степени и свыше 20% - высоким.

Третий этап - заключение и рекомендации семье.

На этом этапе врач должен дать письменное заключение о риске рождения больного ребенка и соответствующие рекомендации. Составляя заключение, врач должен учитывать степень тяжести наследственной патологии, возможность ее коррекции, величину риска рождения больного ребенка и морально-этическую сторону вопроса.

При высоком риске рождения больного ребенка противопоказанием к деторождению можно считать случаи сублетальных и летальных заболеваний; тяжелых, плохо поддающихся лечению моногенных болезней; хромосомных синдромов; психических заболеваний.

Одна из важных задач медико-генетического консультирования - разъяснение семье сущности генетического риска и помощь в принятии решения как о планировании потомства, так и о пролонгации беременности.

Что касается черепно-лицевых дизморфий, это пороки развития, при которых прогноз для жизни и здоровья принципиально зависит от наличия сочетанных аномалий. При своевременном выявлении грубых сочетанных пороков развития, в том числе патологии хромосом, вынашивание беременности становится нецелесообразным. Изолированные черепно-лицевые пороки, не связанные с физической и умственной задержкой развития, относятся к курабельным формам патологии.

На заключительном этапе медико-генетического консультирования врач-генетик должен оценить перспективы применения и эффективность методов ПД.

Достижения в этой области позволяют планировать деторождение в семьях с высоким риском наследования тяжелой патологии (болезнь Дауна и др.), так как эти заболевания могут быть выявлены методами пренатальной диагностики.

Таким образом, врач-генетик учитывает не столько риск рождения больного ребенка, сколько конкретную ситуацию: генетический риск с учетом тяжести течения болезни, продолжительности жизни, возможностей лечения и внутриутробной диагностики. Врач-генетик, давая объективное заключение, должен помнить, что неблагоприятный для родителей прогноз всегда бывает психотравмой, поэтому последний этап консультации рекомендуется проводить через 3-6 мес после установления диагноза с тем, чтобы супруги могли принять взвешенное решение по результатам медико-генетического консультирования, а не в состоянии эмоционального стресса. При благоприятном прогнозе этот срок можно значительно сократить.

11.2. Пренатальная диагностика черепно-лицевых пороков развития

Расщелины губы и нёба в 30% случаев могут быть выявлены во время беременности. Точность пренатальной диагностики черепно-лицевых пороков развития принципиально влияет на тактику ведения беременности и позволяет заранее планировать квалифицированную помощь новорожденному.

Основные методы пренатальной диагностики черепно-лицевых дизморфий:

- ультразвуковое исследование;
- фетоскопия;
- фетоамниография.

Ультразвуковое исследование плода (УЗИ). УЗИ - высокоинформативный метод пренатального скрининга на выявление черепно-лицевых пороков развития.

Чувствительность этого метода в отношении данной патологии составляет более 77%.

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 информативная методика пренатальной ультразвуковой диагностики черепно-лицевых дизморфий - мультиплоскостное сканирование структур лица плода во фронтальной, горизонтальной и сагиттальной плоскостях. Эффективность применения этой методики составляет 100%.

Для обеспечения высокой точности пренатальной ультразвуковой диагностики черепно-лицевых пороков 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.

Черепно-лицевые пороки развития, 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 черепно-лицевой расщелиной выявляется аномальный кариотип. Именно поэтому кроме УЗИ плода необходимо проведение пренатального кариотипирования для исключения хромосомных дефектов.

Фетоскопия. Проводится под контролем ультразвука на 16-22-й неделе беременности при помощи селфоскопа. Данная методика позволяет увидеть лицо плода и при расщелине предложить семье принять решение о пролонгировании или прерывании беременности.

Фетоамниография. Проводят на сроках беременности 20-36 нед. Под контролем УЗИ осуществляют трансабдоминальный амниоцентез, и в сосуды плаценты вводят раствор рентгеноконтрастного вещества (миодил® или амидотризоат натрия). В процессе рентгенологического исследования при расщелине отсутствует смыкание концевых участков контрастированных сосудов лица плода. Оба метода

применяются только при высоком риске рождения ребенка с расщелиной губы и нёба в сочетании с такими аномалиями, как олигофрения и др.

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 МГК вопрос, поскольку проблема сохранения или прерывания беременности при данных пороках не столько медицинская, сколько социальная и финансовая.

Рекомендуя семье пролонгирование беременности при изолированной расщелине, 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 МГК нужно очень подробно объяснить супругам, с какими проблемами они столкнутся 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 массу тела. 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 развиваются отит, мастоидит и другая патология со стороны среднего и внутреннего уха.

Полная информация для семьи очень важна, так как может помочь в оценке масштабов предстоящей медицинской помощи ребенку, заранее выбрать медицинское учреждение и даже определенных врачей-специалистов для коррекции имеющихся нарушений. В конечном итоге МГК окончательное решение о судьбе беременности должны принимать супруги.

11.3. Этические вопросы медико-генетического консультирования

В работе врача, проводящего медико-генетическую консультацию, встречаются большие трудности психологического характера. Задача врача-генетика - разъяснение пациентам сути поставленного диагноза и вероятности рождения в семье ребенка с подобной патологией. Все дальнейшие действия предпринимаются самими пациентами на основании тех решений, которые они приняли после консультации. При МГК есть ряд трудностей морально-этического характера:

- вмешательство в семейную тайну (возникает при сборе данных для построения родословных, при выявлении носителей патологического гена, при несовпадении паспортного и биологического отцовства; проблема разрешается корректным отношением врача к пациенту);
- ответственность врача-генетика в случае помощи консультирующимся на основании вероятностного прогноза (необходимо, чтобы пациент правильно понял медико-генетическую информацию, консультант не должен давать категорических советов; окончательное решение принимают сами консультирующиеся).

Больные с наследственными заболеваниями и их семьи - большая группа населения, по отношению к которой есть много этических вопросов, связанных с врачебной помощью. Все элементы врачебной деонтологии и общечеловеческой морали, сформулированные со времен Гиппократов, остаются в силе и сейчас для этой группы больных. Однако своеобразный характер течения большинства наследственных болезней, а именно их «пожизненность», «прогредиентность», «тяжесть» и особенно их передача от поколения к поколению ставят перед врачами и обществом специфические этические вопросы.

Поскольку медицинская генетика имеет дело с больным человеком или его семьей, она должна опираться на выработанные и уже проверенные веками принципы медицинской деонтологии. Однако в современных условиях этого недостаточно, потому что возникают новые вопросы в биоэтике по сравнению с медицинской этикой по следующим обстоятельствам:

- массово внедряются принципиально новые медицинские и генетические технологии (искусственное оплодотворение, суррогатное материнство, пренатальная диагностика, генетическое тестирование донора, генотерапия);
- медико-генетическая помощь и генетические технологии прогрессивно коммерциализируются;
- появляются новые формы взаимоотношений врача и пациента;
- создаются общества пациентов и их родителей;
- требуется этическое и правовое регулирование научных исследований, их направлений и итогов, поскольку они затрагивают интересы общества.

Большинство этических вопросов современной генетики человека могут быть решены в рамках четырех принципов биоэтики:

- «делай благо»;
- «не навреди»;

- автономия личности;
- справедливость и трех этических правил взаимоотношений медицинских работников и пациентов:
- правдивость;
- конфиденциальность;
- информированное согласие.

Принцип «делай благо» изменялся в медицинской генетике на протяжении 100 лет в зависимости от моральных принципов общества и прогресса генетических знаний. Соблюдая принцип «делай благо», не во всех случаях можно определить, кому принадлежит право решать, что благо для пациента, а что благо для его семьи. Раньше такое право принадлежало врачу-генетику (например, директивное консультирование считалось нормой), но современная мораль принципиально изменила ситуацию. Пациент вместе с семьей принимает решение, а недирективное консультирование считается нормой работы врача-генетика.

Принцип «не навреди» запрещает осуществлять исследовательские и терапевтические действия, которые несут неоправданный риск неблагоприятных последствий для пациента.

Принцип автономии личности - признание свободы и достоинства пациентов. Они уважаются как «собственники» своей жизни и здоровья.

Принцип справедливости учитывает равную доступность ресурсов медико-генетической помощи через систему государственного здравоохранения, с одной стороны, и моральную оправданность неравенства уровня медико-генетической помощи в частном секторе здравоохранения, обусловленного рыночными отношениями, - с другой. Реализация этих двух подходов в чистом виде оказалась невозможной. Сейчас идет поиск оптимального сочетания обеих моделей применения принципа справедливости.

Наряду с четырьмя принципами современной биоэтики выделяют еще три правила.

Первое правило - правило справедливости. Моральный долг врача и ученого обязывает говорить правду пациентам.

Второе правило - правило конфиденциальности. Например, может ли пациент получить информацию от врача о генетическом здоровье своих родственников, если они на это не согласны, а родственники - о генетическом диагнозе пациента? И в том и в другом случае это может затрагивать моральные интересы каждой стороны.

Третье правило - правило информированного согласия. Оно во многом уже вошло в правовые и юридические нормы, регламентирующие проведение медицинских испытаний, вмешательств. Любое генетическое обследование должно проводиться с согласия пациента или его родственников на основе достаточной информации, выраженной в понятной форме.

Однако следует иметь в виду, что не все принципы и правила биоэтики могут быть применены абсолютно точно и однозначно. Каждая ситуация требует индивидуальной оценки. Для принятия решения врачу в сложных случаях требуется поддержка или заключение этического комитета при учреждении.

Контрольные вопросы к занятию 6

1. Медико-генетическое консультирование как вид специализированной медицинской помощи.
2. Цели МГК.
3. Принципы МГК.
4. Задачи МГК.
5. Показания для МГК.
6. Этапы МГК.
7. Возможности разных методов ПД при различных черепно-лицевых аномалиях.
8. Этические вопросы МГК.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акуленко Л.В., Богомазов Е.А., Захарова О.М. и др.* Медицинская и клиническая генетика для стоматологов. Учебное пособие для вузов / Под ред. О.О. Янушевича. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 400 с.
2. *Гинтер Е.К.* Медицинская генетика. - М.: Медицина, 2003. - 448 с.
3. *Козлова С.И., Демикова Н.С.* Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. - М.: Товарищество научных изданий КМК, 2007. - 448 с.
4. *Gorlin R.J., Cohen M.M., Hennekam R.C.M.* Syndromes of the Head and Neck. - N.Y.: Oxford University Press, 2001. - 361 p.
5. *Graham Jr J.M.* A recognizable syndrome within CHARGE association: Hall- Hittner syndrome // *Am. J. Med. Genet.* - 2001. - Vol. 99. - P. 120-123.
6. *Lindsay E.A.* Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome // *Nat. Rev. Genet.* - 2001. - Vol. 2. - P. 858-868.
7. *Roizen N.J., Patterson D.* Down's syndrome // *Lancet.* - 2003. - Vol. 361. - P. 1281-1289.
8. *Shannon N.L., Maltby E.L., Rigby A.S., Quarrell O.W.* An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality // *J. Med. Genet.* - 2001. - Vol. 38. - P. 674-679.
9. *Shipp T.D., Benacerraf B.R.* Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities // *Prenat. Diagn.* - 2002. - Vol. 22. - P. 296-307.
10. *Shprintzen R.J.* The implications of the diagnosis of Robin sequence // *Cleft Palate Craniofac. J.* - 1992. - Vol. 29. - P. 205-209.
11. *Snead M.P., Yates J.R.* Clinical and molecular genetics of Stickler syndrome // *J. Med. Genet.* - 1999. - Vol. 36. - P. 353-359.
12. *Tellier A.L., Cormier-Daire V., Abadie V. et al.* CHARGE syndrome: report of 47 cases and review // *Am. J. Med. Genet.* - 1998. - Vol. 76. - P. 402-409.
13. *Wilkie A.O., Slaney S.F., Oldridge M. et al.* Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome // *Nat. Genet.* - 1995. - Vol. 9. - P. 165-172.
14. *Winter R.M., Baraitser M.* Winter-Baraitser Dysmorphology Database, version 1.0. - London: London Medical Databases, 2004.

15. www.ncbi.nlm.nih.gov/omim. - База данных «Менделевское наследование у человека» (OMIM).