План

***Введение.***

1. ***Хромосомы и хромосомные болезни.***
2. ***Стоматологические проявления наследственных болезней и синдромов.***
3. ***Заключение.***
4. ***Список литературы.***

**Введение.**

Одним из разделов наследственной патологии (соот­ветствующие больные занимают почти 25 % коечного фонда всего мира) являются хромосомные болезни. К ним можно отнести группу болезней, вызываемых число­выми или структурными изменениями хромосом либо их сочетанием, что обнаруживается при специальном анализе ядер клеток — кариологическом исследовании.

Черепно- лицевые аномалии, в частности морфологические изменения в зубах, могут быть обусловлены хромосомными аберрациями, генной мутацией, а так же совместными действиями многих генов и факторов среды. такие мультифакторные заболевания являются распространенной группой наследственных заболеваний и врожденных пороков развития.

Различные симптомы и болезни, при которых поражается черепно- лицевая область, нередко ассоциируется с изменениями в других органах и системах организма. Следовательно, для современной диагностики, профилактики и лечения необходимо сотрудничество клиницистов различного профиля и генетиков. Стоматологу- педиатору, ортодонту очень важно знать стоматологические проявления наследственных болезней и синдромов. Раннее их выявление совместно с педиатором, генетиком необходимо для определения прогноза и выбора правильного метода лечения.

**1. Хромосомы и хромосомные болезни.**

У высших организмов связь поколений осуществля­ется через половые клетки. Клетка — единое целое, и все ее структурные и биохимические компоненты тесно вза­имосвязаны между собой. Еще в начале нашего века было установлено, что клетка имеет высокоспециализи­рованные структурные элементы, которые определяют наследственную преемственность свойств организма. Эти­ми элементами являются хромосомы (от греческого слова «хромое» — красящийся), которые включают в себя единицы наследственной информации — гены. Таким об­разом, каждая клетка является хранителем наследствен­ной информации. Клетка имеет цитоплазму и ядро. Функ­ции хранения и передачи наследственной информации в основном связаны с хромосомами клеточного ядра. Ин­формация, содержащаяся в хромосомах оплодотворен­ного яйца, во время индивидуального развития должна быть передана всем клеткам тела. Передача информа­ции от материнской клетки дочерним осуществляет­ся во время клеточного деления при активном участии ядра и цитоплазмы. Специфическое значение в точном распределении хромосом между дочерними клетками принадлежит центросоме и митотическому аппарату клет­ки.

Для каждого биологического вида характерно пос­тоянное число хромосом. У большинства высших орга­низмов каждая клетка содержит диплоидный (2п) хро­мосомный набор. Хромосомы отличаются друг от друга формой и размерами. Совокупность количественных и качественных признаков хромосом, определяемая при микроскопировании в единичной клетке, называется кариотипом.

Нормальное диплоидное число хромосом у человека равно 46. Из-за несовершенства цитологической техники общее число хромосом у человека долго (с 1912 по 1956 г.) считали равным 48. В 1956 г. шведские цитологи J. H. Tijo и A. Levan применив усовершенствованную ци­тологическую методику, на материале культуры фибро-бластов легочной ткани 4 человеческих эмбрионов пока­зали, что модельное число хромосом у человека равно 46. Эти данные в том же году были подтверждены англий­скими цитологами С. Е. Ford и J. L. Hamerton (1956). Эти два сообщения стали началом бурного развития цитогенетики человека.

Среди многих методов изучения наследственной пато­логии цитогенетический метод занимает важное место. С его помощью можно провести анализ материальных основ наследственности и кариотипа человека в норме и при патологии, изучить некоторые закономерности мута­ционного и эволюционного процессов. Все хромосомные болезни у человека были открыты этим методом. Он незаменим для дифференциальной диагностики многих врожденных и наследственных болезней. Овладеть им в условиях клинической лаборатории с соответствующей аппаратурой и реактивами несложно.

Кариотип человека определяется 46 хромосомами. Это число хромосом содержится в соматических клетках, половые клетки имеют набор в 2 раза меньший — 23 хро­мосомы. Из 46 хромосом человека 22 пары одинаковы у мужчин и женщин, их называют аутосомами. Они имеют порядковый номер от 1-го (самая крупная с центромерой в середине) до 22-го (самая маленькая с центромерой у края). В 23-й паре имеется отчетливая половая дифференцировка: в клетках тела у женщин находятся две крупные вполне идентичные друг другу хромосомы *X,* у мужчин имеется только одна хромосо­ма *X,* а ее партнером служит маленькая хромосома У. Хромосомы *Х* и У называют половыми хромосомами.

При цитогентическом исследовании для того, чтобы ответить на вопрос, нормален ли хромосомный набор или имеется какая-либо аномалия, существенное значение приобре­тает правильный отбор метафазных пластинок. Для этого необходимы следующие условия: цельность метафазной пластинки; отсутствие или небольшое число взаимных наложений хромосом, средняя степень их конденсации (спирализации); обособленность метафазных пластинок друг от друга. Соблюдение этих правил позволяет в целом провести правильную идентификацию хромосом. Хромосомный анализ проводят в несколько этапов: визуальный анализ хромосомных препаратов; анализ хромосом с помощью зарисовки; анализ хромосом с помощью фотосъемки и раскладки кариотипа. Данные цитогенетических исследований заносят в специальные бланки — протоколы.

Из всех 23 пар хромосом с помощью рутинного мето­да можно идентифицировать только хромосомы 1; 2; 3;16 и У. Остальные хромосомы трудно различимы. Именно невозможность идентификации каждой хромосомы с помощью рутинного метода существенно ограничивала цитогенетическую диагностику и классификацию хромо­сомных болезней. Только с освоением новых методичес­ких подходов к изучению хромосом удалось, наконец, решить этот вопрос.

Линейная исчерченность хромосом выявляется после воздействия на них некоторых солевых растворов со строго заданным значением рН и определенным темпера­турным режимом и с последующей окраской флюоресци­рующими (Q-окраска) или основными красителями типа раствора Гимзы (G- и С-окраска). Помимо указанных способов окраски хромосом, применяют и другие специ­фические методы, которые позволяют избирательно окрашивать участки тех или иных хромосомных районов.

Наиболее информативным из них является метод С-окраски, который позволяет выявлять плотнокрасящи-еся сегменты, расположенные в центромерных или около-центромерных участках всех хромосом, а также в корот­ких плечах хромосом 13—15; 21—22 и в длинном плече хромосомы *Y.* С помощью этого метода обнаруживается так называемый структурный гетерохроматин. Значение метода С-окраски состоит в том, что он, выявляя структурный гетерохроматин во всех хромо­сомах, позволяет лучше, чем какой-либо другой метод, оценивать хромосомный полиморфизм у человека, т. е. межиндивидуальные различия по отдельным хромосомам. Для полиморфизма хромосом человека характерны наличие определенного варианта строения хромосомы во всех клетках, его передача от родителей к детям как простого моногенного признака, отсутствие заметного фенотипического эффекта. Уже твердо установлено, что истинный полиморфизм хромосом обусловлен вариабель­ностью в размерах их гетерохроматиновых районов.

Нормальная изменчивость, ранее обнаруживаемая лишь для немногих хромосом набора и у отдельных индивидов, на самом деле явление, широко распростра­ненное. У каждого индивида оно проявляется специфи­ческим сочетанием вариантов хромосом, и неограничен­ное число подобных сочетаний обеспечивает уникаль­ность кариотипа каждого человека.

Использование новых методов современной генетики и генной инженерии позволило медицинским генетикам выявлять и клонировать участки хромосомной ДНК, .отвечающие за проявление наследственных дефектов, и использовать их в качестве основного материала в пренатальной диагностике.

Рассмотрим проблему пола в плане цитогенетики более подробно. В 1949 г. М. L. Вагг и Е. С. Вег при изучении клеток животных установили генетическую разницу между полами. В 1954 г. К. L. Moore и М. L. Вагг эту генетическую особенность подтвердили, исследуя клетки человека. Были обнаружены два типа клеток. В ядрах соматических клеток нормальной женщины была выявлена компактная хроматиновая глыбка, названная половым хроматином, или тельцем Барра, а в ядрах клеток нормального мужчины такая глыбка отсутствова­ла. Впоследствии установили, что обнаруженное тельце представляет собой неактивную хромосому *.X.* Тельце Барра чаще всего располагается на периферии у ядерной мембраны и его форма варьирует от треугольной до выпуклой. Для выявления полового хроматина обычно применяют анализ эпителиальных клеток в соскобе слизистой оболочки щеки. Наличие или отсутствие тельца Барра характеризует набор хромосом *X, а* следовательно, и пол индивида. Оказалось, что тельце Барра образуется из одной хромосомы *X.* Поэтому у женщин обнаружива­ется тельце Барра, а у мужчин — нет. В случае хромо­сомных аномалий телец Барра всегда на одно меньше, чем хромосом *X.*

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

Хромосомные болезни клиницисты начали изучать еще до установления точного числа хромосом человека. Например, синдромы Клайнфелтера и Шерешевского — Тернера были четко описаны до открытия хромосомной этиологии этих заболеваний и хорошо известны врачам. К хромосомным болезням относят такие формы патоло­гии, при которых наблюдаются, как правило, нарушения психики и множественные врожденные пороки различных систем организма человека. Генетической основой таких состояний являются хромосомные мутации — численные или структурные изменения хромосом, наблюдаемые в соматических или половых клетках.

Термин «болезнь» по отношению к хромосомным аномалиям, как аутосомных, так и половых хромосом, употребляется не совсем справедливо. Болезнь — это процессуальность, т. е. закономерная смена симптомов и синдромов во времени. Болезнь имеет продрому, начало, стадию полного развития и исходное состояние. Сово­купность же специфических признаков, характеризующих любую хромосомную аномалию, является конституцио-нальной, врожденной и признаки эти непрогредиентны.

Большинство хромосомных болезней возникает спора­дически в результате геномной и хромосомной 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 являют­ся причиной возникновения соматического мозаицизма, или мозаичных организмов (наличие в организме двух или более клеточных линий с разным числом хромосом). Мозаицизм может касаться как половых хромосом, так и аутосом. Мозаики, как правило, имеют более «стертые» формы заболевания, чем люди с измененным числом хромосом в каждой клетке. Так, ребенок с мозаичным вариантом болезни Дауна может иметь нормальный интеллект, но физические признаки этого заболевания остаются.

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

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

В основе классификации хромосомных болезней лежат типы мутаций. Хромосомные мутации (числовые или структурные) возможны в соматических или половых клетках, они возникают в результате числовых или структурных изменений хромосом или их сочетания. Числовые изменения сводятся к наличию добавочных хромосом или отсутствию одной из хромосом. В первом случае говорят о трисомии по какой-либо из 23 хромосом, во втором — о моносомии. Реже можно наблюдать нарушение плоидности хромосомного набора (увеличение на полный гаплоидный набор).

Структурные изменения хромосом у человека хотя и встречаются намного реже, чем численные аберрации, представляют интерес как общетеоретический, так и кли­нический. Можно выделить два основных типа перестроек: внутрихромосомные и межхромосомные. В свою очередь перестройки могут быть сбалансированными, т. е. в геноме присутствуют все локусы, однако их расположение в хромосомах отличается от исходного нормального. Несбалансированные перестройки характеризуются утра­той или удвоением участков хромосомы. Внутрихромо­сомные перестройки, связанные с перестройками внутри одного плеча хромосомы, называются парацентричес-кими. Крайние участки без центромеры называются фрагментами и они обычно утрачиваются в ходе митоза.

Деления — это утрата части хромосомы, происхо­дящая в результате двух разрывов и одного воссоеди­нения с утратой сегмента, лежащего между разрывами. У человека известна делеция хромосомы 5. Такая делеция выражается в синдроме «кошачьего крика». Дупликация—это удвоение сегмента хромосомы, в результате чего клетка организма становит­ся полиплоидной по данному сегменту. Если дупликация находится непосредственно за исходным участком хромо­сомы, то это называется тандем-дупликацией. Кроме того, дупликации могут быть локализованы в других участках хромосомы. Большинство таких перестроек детальны, а те индивиды, которые с ними выжили, как правило, не способны оставить потомство.

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

К межхромосомным перестройкам относят транс­локации — обмен сегментами между хромосомами. Различают следующие типы транслокаций: 1) реципрокная транслокация, когда две хромосомы взаимно обмени­ваются сегментами; 2) нереципрокная транслокация, когда сегмент одной хромосомы переносится в другую; 3) транслокация типа центрического соединения, когда после разрывов в околоцентромерном районе соединяют­ся два фрагмента с центромерами таким образом, что их центромера соединяется, образуя одну. Транслокацион­ный синдром Дауна возникает именно таким образом. При этом больные имеют выраженную симптоматику болезни Дауна, но в их кариотипе всего 46 хромосом, причем хромосом 21 и *Х —* две, третья транслоцирована на хромосому группы D (возможно, хромосому 15). Исследование кариотипов их родителей показало, что чаще всего фенотипически нормальные матери имеют 45 хромосом и точно такую же транслокацию хромосомы 21, как и ребенок.

Хромосомные болезни можно классифицировать по тому, какая из систем хромосом — половая или аутосомная — вовлекается в патологический процесс. До настоящего времени точной общепринятой классификации хромосом­ных болезней нет. Это связано со многими причинами, в частности, с тем, что патогенетические механизмы хромосомных нарушений еще не выяснены. Большинство хромосомных аберраций по-прежнему относят к группе синдромов. Лишь некоторые из них можно назвать болез­нями. Это в полной мере справедливо для болезней Дауна и Клайнфелтера.

Какова же общая клиническая характеристика хро­мосомных болезней? Почти все они сопровождаются множественными нарушениями скелета, психики. Отмечаются врожденные пороки наружных и внутренних половых органов, их замедленный рост. Нарушается деятельность нервной, эндокринной и других систем, снижена генеративная функция, наблюдается четкое повышение смертности среди лиц с хромосомными ано­малиями.

Диагностические признаки разделяются на 3 группы. А — комплекс признаков, позволяющих лишь заподоз­рить хромосомную аномалию. Это общие признаки: физическое недоразвитие, ряд дизморфий мозгового и лицевого черепа (деформация ушных раковин и их низкое расположение, микроцефалия, эпикант, высокое небо), косолапость, клинодактилия мизинцев, некоторые пороки развития внутренних органов (сердца, почек, легких). В — признаки встречаются в основном при опре­деленных хромосомных болезнях. Их сочетание позволяет в большинстве случаев диагностировать хромосомную аномалию. Среди характерных, наиболее часто встречаю­щихся признаков этой группы при трисомии хромосомы 18 следует назвать долихоцефалию (89,6% случаев), флексорное положение кистей (96,1 %), «стопу-качалку» (76,2%), короткий и широкий I палец стопы (70,6% случаев); при трисомии по хромосоме 13—расщелину верхней губы и неба (68,7 % случаев), флексорное положение кистей (44,4%), косоглазие (31,4%), дефект скальпа (30,5 % случаев) и др. С — признаки характерны только для одной хромосомной аномалии, например, «кошачий крик»—при синдроме 5р—-, алопеция при синдроме 18р.

Хромосомным болезням свойственна чрезмерная фенотипическая (клиническая) вариабельность. Часто при одних и тех же хромосомных аномалиях клинические признаки выражены по-разному. В качестве примера можно привести болезнь Дауна, при которой поражение психики проявляется слабоумием от легких до тяжелых степеней (дебильность — имбецильность — идиотия). Выраженность клинических проявлений хромосомных болезней зависит от многих причин, среди которых следует отметить генотипические и паратипические фак­торы, состав поражаемых генов, размер аберрации и индивидуальность хромосомы, процент мозаичных клеток в организме и т. д. Иногда при низком содержании! мозаичных клеток клиническая картина бывает стертой." Это особенно часто наблюдается при мозаицизме по половым хромосомам. Обращает на себя внимание и то, что, как правило, клинические проявления у больных с аутосомными аберрациями намного тяжелее, чем у боль­ных с нарушением в системе половых хромосом. Следо­вательно, жизнеспособность больных с аберрациями половых хромосом значительно выше. Среди новорожден­ных с хромосомными аберрациями около 50 % детей имеют аутосомные аномалии, а другие 50 % — аномалии по половым хромосомам, несмотря на то что система аутосом представлена 22 парами хромосом, а система половых хромосом — только одной парой.

Интеллект при аутосомных синдромах нарушается гораздо резче, чем при синдромах, вызванных аномалия­ми половых хромосом.

Клинические и цитогенетические исследова­ния, проводимые у новорожденных с хромосомной патологией, показывают, что жизнеспособность их зависит от типа хромосомного нарушения. Большинство с аутосом­ными трисомиями погибают в первые дни жизни. У боль­ных с аномалиями половых хромосом жизнеспособность, напротив, не снижена. Это связано с тем, что полная клиническая картина у больных данного контингента разворачивается лишь в период полового созревания, когда начинают функционировать гены, определяющие половое развитие организма и формирование вторичных половых признаков. Из других контингентов хромосом­ные- аномалии обнаруживаются: среди детей с олигофренией в среднем у 15 % больных (в основном структурные перестройки); у больных с нарушением половой дифференцировки частота хромосомных нарушений колеблется от 20 до 50 % ( у 50 % из них обнаруживается мозаицизм); у больных с первичной и вторичной аменореей частота хромосомных аномалий колеблется от 10 до 50 % (более 90 % — численные нарушения и мозаицизм); при мужском бесплодии частота аномальных хромосом достигает 10—15% (до 70 %—численные нарушения и мозаицизм). При отягощенном акушерском анамнезе у супружеских пар с повторными спонтанными абортами, мертворождениями или рождением детей с пороками развития сбалансированные перестройки наблюдаются в 5 % случаев.

Для диагностики хромосомных болезней в настоящее время применяют ряд методов медицинской генетики, чаще клинико-генеалогический, цитогенетический (опре­деление полового хроматина и кариотипирование), пато-логоанатомический и дерматоглифический. Некоторые хромосомные болезни можно диагностировать клиничес­ки, не прибегая к другим методам. Например, своеобра­зие клиники синдромов Шерешевского —Тернера и Клайнфелтлера позвлояет опытному клиницисту поставить диагноз без цитогенетического анализа.

Как правило, современная диагностика любого заболевания является комплексной. Кроме традиционных клинических данных, лабораторных исследований, сбора анемнестических данных,, при диагностике наследственных болезней, в частности хромосомных, особое внимание уделяется изучению гениалогии больного. Только около 3-5% их четко наследуется.

Основным методом диагносики хромосомных болезней является цитогенетический, который включает в себя: а) определение полового хроматина; б) определение "барабанных палочек"; в) определение добавочной хромосомы Y с помощью флюоресцентной микроскопии; г) кариоптирование (получение хромосомных наборов). Наиболее точным и достоверным методом исследований является кариологический.

Из вспомогательных методов диагностики хромосомных заболеваний наиболее прост и доступен дерматоглифический метод, применяемый для анализа кожных узоров на ладонях, подошвах и сгибательной поверхности пальцев, так как при хромосомных болезнях наблюдается специфическое изменение кожных узоров.

Основными показаниями для направления на цитогенетическое обследование больного и его родственников являются: 1) наличие лиц с выявленной паталогией полового хроматина; 2) наличие детей с множественными пороками развития; 3) олигофрения в сочетании с чертами внутриутробного дисгенеза или врожденными пороками развития; 4) повторные спонтанные аборты у женщин, мертворожденные дети в анамнезе или дети с пороками развития (обследованию подлежат и мужья); 5) наличие в анамнезе умерших детей с множественными врожденными пороками развития или установленным хромосомным синдромом; 6) наличие структурной перестройки и сбалансированного носительства транслокации или инверсии у матери или отца пробанда; 7) необходимость определения кариотипа плода у женщин с высоким риском рождения ребенка с хромосомной паталогией.

**2. Стоматологические проявления наследственных болезней и синдромов.**

**2.1 Генетические аспекты кариеса, болезней пародонта,расщелены верхней губы и неба.**

Известно, что на резистентность зубов к кариесу влияют многие генетические факторы. А. А. Зубов и Л. Т. Левченко (1981), И. А. Бальчюнене (1985) отмечали, что в известной степени резистентность зависит от морфологических признаков зубов (наличие и строение бороздок, ямок, размеры зуба, его дифференцированность). У лиц, резистентных к кариесу, более архаичное строение жевательной поверхности пер­вого верхнего моляра, а у больных с множественным кариесом сильнее выражены эволюционно сравнительно «молодые» вариабельные особенности строения верхних моляров. М. Brucker (1944) также подчеркивал влия­ние наследственности на конституцию зуба и его предрас­положенность к кариесу.

М. Л. Гликман (1977) отмечал популяционное много­образие клинической картины кариеса, четко выраженные индивидуальные количественные характеристики процес­са. Наследственность влияет как на резистентность зубов к кариесу, так и на их предрасположенность к кариозному процессу, выраженность которого генетически детермини­рована.

Г. Н. Пахомов и соавт. (1979), изучая вопрос о связи кариеса зубов и факторов наследственности, выдвинули гипотезу о влиянии наследственности на резистентность зубов к нему. Неполная пенетрантность и высокий ко­эффициент наследуемое™ дают основание предполагать, что в генетическую систему, детерминирующую рези­стентность зубов к кариесу, вовлечены более чем один ген. Определенный ген (главный) контролирует возможность развития данного признака. Он рецессивен по отношению к гену, детерминирующему предрасположенность к карие-

 Резистентность зубов к кариесу определяется не только морфологическими признаками, но и состоянием иммунной системы. А. И. Рыбаков и В. С. Иванов (1980) указывали на наследственную предрасположенность к кариесу, которая может проявляться уже в период закладки и развития органа, а также зависит от состояния иммуниой системы организма.

В последние годы изучение наследственной пред­расположенности к кариесу зубов ведется в направле­нии исследования ассоциации генетических маркеров крови (эритроцитарные антигены системы АВО, MN, Rhesus и др.) с интенсивностью кариеса. М. Л. Гликман (1973), Ф. 3. Савранский и соавт. (1985), М. Н. Травицкая и соавт. (1985), А. И. Марченко и соавт. (1984, 1986), В. Gawrzewska (1978) установили ассо­циативную связь между интенсивностью кариеса зубов и рядом эритроцитарных антигенов. Интенсивный кари­озный процесс одинаково часто наблюдается у больных с различными группами крови. По-видимому, гемагглютинины крови, для которых установлена связь с интенсивно­стью кариеса зубов, самостоятельного значения в его развитии не имеют, а действуют синергично с другими защитно-приспособительными механизмами гомеостаза.

В настоящее время общепризнана мультифакториальная этиология кариеса зубов в нормальной популяции. Резистентность зубов к нему во многом зависит от их морфологии, а также от иммунного статуса. Слюнные железы вырабатывают им-муноглобулины класса A (IgA), продукция которых не зависит от содержания их в сыворотке крови [Ры­бакова М. Г., 1979, и др.]. Колебания уровня IgA и других иммуноглобулинов в слюне человека являются важным фактором, определяющим возможность воз­никновения и развития патологического процесса в полости рта. Следовательно, рези стентн ость зу­бов к кариесу также ассоциирована с вариабель­ностью паротидной слюны и составом белков рото­вой жидкости.

Наследственная форма фиброматоза десен сравнительно редкое стоматологическое заболевание, которое может проявиться на первом году жизни или на десятом году жизни ребенка. Чаще фиброзные разрастания ограничиваются определенной группой зубов, но возможен генерализованный фиброматоз десен; коронки зубов закидываются на 2/3 или полностью. Наследственные формы фиброзно- гиперпластических изменений слизистой оболочки рта обычно имеют аутосомно- доминантное наследование. Редко бывают рецессивные формы с различной пенетрантностью. Возможны спорадические случаи. Симметричные фибромы полости рта также имеют аутосомно- доминантное наследование, но возможны рецессивные формы с низкой пенетрантностью. В.С. Иванов (1981) относит фиброматоз десен к генетически обусловленным заболеваниям. Лечение фиброматоза десен хирургическое: если патологический процесс расположен у временных зубов, они подлежат удалению.

В настоящее время известно более 50 синдромов, которые в качестве одного из признаков включают расщелину губы и/ или неба: у 1% больных с типичной расщелиной губы, челюсти и неба наблюдается аномалия развития уха, популяционная частота выраженной аномалии развития уха равна 0,07% ; у 15,4% больных констатируют генетическую основу расщелины губы и неба; у 19,57 % больных расщелина носила семейный характер; у 22,9 % больных установили наследственную причину расщелины губы, челюсти и неба, степень наследования двусторонней расщелины губы, челюсти и неба более высока (30,6 %).; у 3,3 % больных с врожденным пороком развития лица обычно выявляют феноскопии (угрожающий выкидыш в I триместре беременности, лучевое и гормональное воздействие, тяжелая форма раннего токсикоза беременных ); у 17 % больных с расщелиной губы, челюсти и неба выявил ее семейный характер.

Анализ дерматоглифических отпечатков пальцев и ладоней показал, что при врожденной расщелине губы и неба они аномальны по сравнению с контролем. Дерматоглифические исследования R.N.Deshmukh и соавторы (1979), N. Kanematsu (1982) для выяснения этиологии этой аномалии развития показали, что при семейных случаях расщелины губы и неба несимметричны отпечатки правой и левой руки, а в тератогенной и в контрольной группе они симметричны. Автор считает, что этот порок развития мультифакториален.

 В заключение следует отметить, что еще не ясны генетические и биохимические механизмы, влияющие на возникновение расщелин губы и неба у человека. Тератологические исследования, которые проводят в настоящее время, помогутуглубить знания об этиологии расщелины и выработать меры профилактики. В первые 3 мес. беременности женщины должны исключить прием любых лекарственных средств, включая домашние.

По данным M.M. Cohen (1976), более 100 синдромов могут сочетаться с различными расщелинами лица: из них 30 синдромов наследуются по аутосомно- доминантному типу, 35- по аутосомно- рецессивному типу, 6 сцеплены с плодом, 22 обусловлены хромосомными аберрациями и 7 имеют неясный тип наследования.

**2.2 Наследственные заболевания твердых тканей зубов.**

Довольно большая группа заболеваний зубов связана с поражением эмали. Этиологическим фактором наследственных заболеваний эмали являются патологические мутантные гены, которые передаются больному через половые клетки родителей. Несовершенный амелогенез , дисплазия эмали, группа наследственных дефектов, характеризующихся нарушением обмена веществ на одном из двух этапов образования эмали: неправильное формирование матриц ведет к гипоплазии эмали, а нарушение созревания- к ее гипокальцификации. Изменения эмали могут быть обусловлены двумя причинами: генной мутацией и факторами окружающей среды или их сочетанием. Нарушение процессов формирования матрикса эмали ведет к полному, частичному или локальному изменению ее толщины, что выражается в ряде клинических форм наследственной гипоплазии эмали.

 Нарушение созревания эмали, связанное с изменением обызвествления матрицы, вызывает целый ряд клинических и морфологических дефектов: дезорганизацию эмалевых призм, крайне низкую степень кристализации, одиночные неравномерно расположенные кристаллы гидрооксиапатита, изменение пластичности, окраски и толщины эмали. Из всех наследственных заболеваний эмали наиболее распространена гипоплазия, связанная с недостаточным обызвествлением эмалевых призм. При этом органическое содержание эмали возрастает до 8,7- 14,2%.

Следовательно, все наследственные заболевания эмали по клинико- морфологическим признакам могут быть разделены на 3 основные группы, каждая из которых имеет клинические разновидности:

1. Наследственная гипоплазия эмали, связанная с нарушением ее матрикса:
2. аутосомно- доминантная точечная гипоплазия,
3. аутосомно- доминантная локальная гипоплазия,
4. аутосомно- доминантная гладкая гипоплазия,
5. аутосомно- доминантная шероховатая гипоплазия,
6. аутосомно- рецессивная шероховатая аплазия эмали,
7. сцепленная с Х- хромосомой доминантная гладкая гипоплазия.
8. Наследственная гипоплазия эмали, связанная с нарушением ее созревания.
9. аутосомно- доминантное гипосозревание в сочетании с тавродонтизмом,
10. сцепленное с Х- хромосомой рецессивное наследование, гипосозревание,
11. аутосомно- рецессивная пигментация, гипосозревание,
12. "снежная шапка"- аутосомно- доминантное гипосозревание.
13. Наследственная гипоплазия эмали, связанная с ее гипокальцификацией (гипокальцинозом):
14. аутосомно- доминантная гипокальцификация,
15. аутосомно- рецессивная гипокальцификация.

**2.3. Генетически обусловленные аномалии зубов.**

Размеры и форма зубов в известной степени зависят от системы генов, ответственных за рост и развитие, которые находятся в комплексе половых хромосом XY. Так L. Alvesalo и A. Chapelle (1979), М. Kari и соавт. (1980), L. Alvesalo и Р. Portin (1980), Р. Kir-veskari и L. Alvesalo (1981), G. Klein и D. Eismann (1986) установили изменение размеров зубов при аномалии комплекса половых хромосом. У девочек при кариотипе 45.ХО (синдром Шерешевского — Тернера) уменьшены размеры временных зубов, у мужчин с 47XXY увеличены коронки постоянных. Изменения размеров зубов были выявлены при других аномалиях комплекса половых хромосом при синдроме мужчин 46ХХ, у мужчин с кариотипом 47XYY, с делецией длинного плеча Y-хромосомы. Следовательно, изме­нения размеров зубов вызваны генетическим эффек­том и подтверждают концепцию существования спе­цифического гена роста в Х и Y хромосомах человека.

Время прорезывания, скорость обызвествления вре­менных и постоянных зубов ряд авторов рассматривают как семейный признак, т. е. эти процессы связывают с генетическими факторами [Garn S. М. et al., 1965; Bartosova A., 1973]. Популяционное исследование цвета зубов Е. Райчиновой (1976) показало, что цвет зубов является наследственным признаком.

В настоящее время форма передачи гиподонтии изучена в достаточной степени. Установлено влияние генетических факторов на развитие адентии. Врож­денное отсутствие зубов—наследственное явление, которое может проявляться в каждом поколении, ( чаще — у родственников первой степени родства).

В настоящее время установлена наследственная этиология таких распространенных аномалей, как шизодонтия, инвагинация зуба, сверхкомплектные зубы.

**Шизодонтия.** Аномалийные «двойные» зубы (шизодонты) образуются в результате расщепления зачатка зуба, чаще верхних резцов, реже нижних, и крайне редко премоляров. Различают 3 формы этой аномалии: расширение коронки; вертикальное, губное и оральное ее расщепление — близнецовые зубы; разделение на два самостоятельных сросшихся зуба — синодонтия.

**Инвагинация** (dens in dente). Одонтома внутри зуба—это редкая аномалия развития зубов.Эта аномалия обычно возникает в ранний период развития эпителиальной диафрагмы.

**2.4. Изменения зубочелюстной системы при хромосомных болезнях.**

Хромосомными болезнями называют группу забо­леваний, вызванных числовыми или структурными аберрациями хромосом, видимыми в световой микро­скоп. Примерно 1 % всех новорожденных имеют хро­мосомные аномалии, ведущие к серьезным последст­виям. Приблизительно 90 % этих аномалий прихо­дится на долю анеуплоидий, половину всех случаев составляет аутосомные анеуплоидий, а половину — анеуплоидий по половым хромосомам. При некото­рых типах анеуплоидий бывает затронута лишь часть клеточных линий, что приводит к мозаицизму. Другие хромосомные аномалии относятся к категории струк­турных и представляют собой утрату участков хро­мосом, перестройку хромосомного материала, транс­локации и др. [Стивенсон А., Дэвисон Б., 1972].

По данным Г. И. Лазюка, И. В. Лурье (1979), )'S. Denes (1982), анализ основных проявлений почти '25 хромосомных заболеваний, обусловленных абер­рациями аутосом, показал, что у одного ребенка , удается установить не менее 20 врожденных анома-. лий и пороков развития. Челюстно-лицевые изме-. нения не всегда являются обязательными призна­ками и очень разнообразны: деформация черепа, брахицефалия, плоское лицо, гипоплазия средней его части, запавшее переносье, выступающее надпе­реносье; гипертелоризм, косоглазие, монголоидный j разрез глазных щелей, эпикантус; густые широкие | брови, синофриз, низко расположенные и деформи-: рованные ушные раковины; клювовидный нос; микро­гения, макростомия, «рыбий» рот, расщелина неба, 1 выступающий изо рта складчатый язык.

**Хромосомы 5р, или «кошачьего крика»** (cri du chs **синдром,** связан с делецией 5-й хромосомы группы В.|

По данным Г. И. Лазюка, И. В. Лурье, для него характерно сочетание черепно-лицевой дисплазии характерным плачем, напоминающим кошачье мяуканье. Эта болезнь имеет следующие признаки: круглое асимметричное лицо (66%), микроцефалия (91%), седы волосы, широкое запавшее переносье, наружные верстия носа сужены, углы рта опущены, микрогния (79 %), гипертелоризм, антимонголоидный разрез глазных щелей, косоглазие, эпикантус, низко распо-ложенные ушные раковины, иногда деформированны (козелок и противозавиток не выражены). У 305 больных имеется аномалия органа зрения (атрофия зрительных нервов и др.). Наиболее постоянный признак синдрома — «кошачий крик» — связан с аномалией гортани (уменьшение надгортанника и др.) Следует отметить, что такие диагностические признаки, как «кошачий крик», мышечная гипотонии круглое лицо, у большинства больных с возрастом исчезают. У 11 % больных отмечают синдактилию стоп, а также клинодактилию V пальца кисти. Пороки сердца выявляют у 15—30 % больных. Характерно умственное и физическое недоразвитие. Половые органы сформированы правильно, но у мальчиков бываеткрипторхизм (15%). Продолжительность жизни не установлена.

**Хромосомы 13 трисомии, или Патау синдром, как** правило, вызывается присутствием лишней хромосомы в группе D (13—15). Внешние признаки синдрома Патау настолько типичны, что позволяют диагностировать его при осмотре. Особенно характерны аномалии черепа и лица: мик­роцефалия в сочетании с низким и скошенным лбом, узкие глазные щели, гипотелоризм, запавшее пере­носье и широкое основание носа, низко расположен­ные и деформированные ушные раковины с гипоплазированным козелком, дефект скальпа теменной области /30%). Расщелина верхней губы и неба встречается у 68 % больных, в том числе только неба—у 10%. Часто бывает двусторонняя расщелина губы. Типич­ны микрофтальмия (70%), эпикантус, колобома ра­дужки, дисплазия сетчатки и другие аномалии глаз.

Возможны также капиллярная гемангиома лба и затылочной области, отсутствие бровей, подглазничный край не выражен. Недоразвиты обе челюсти, рас­щеплен язык .

У 49 % больных наблюдаются полидактилия ки­стей, реже — стоп, а также флексорное положение пальцев рук. Часты пороки внутренних органов: ги-поплазия мозолистого тела, мозжечка, врожденные по­роки сердца (80%), нарушение развития подже­лудочной железы, аномалии почек. Всегда поражены половые органы (крипторхизм, двурогая матка и др.).

Дети с синдромом Патау живут недолго; по дан­ным литературы, 90 % умирают в возрасте до 1 года. Все выжившие дети слабоумны. Операция по поводу расщелины губы, неба нецелесообразна, поскольку больные дети обычно нежизнеспособны.

Популяционная частота от 1:5000 до 1:7800.

**Хромосомы** 18 **трисомии,** или **Эдвардса синдром,** так же как и предыдущий, связан с наличием добавоч­ной хромосомы в группе Е (18).

Для него характерны следующие клинические приз­наки: мозговой череп долихоцефалической формы со ступенеобразным западением лобных костей в об­ласти родничка, узкие глазные щели, надпереносье слегка выступает. Ушные раковины деформированы и в большинстве случаев низко расположены, могут отсутствовать мочки, козелок. Отмечают также гипоплазию нижней челюсти, микростомию, у 15 % боль­ных — расщелину неба, короткую верхнюю губу. Вероятны, кроме того, микроцефалия (40%), выступание затылка, выдающиеся скулы, гирсутизм лба, микрофтальм, птоз век, эпикантус, колобома радужки. Возможны ограничение открывания рта, **атрезия** хоан (10%). Этот синдром чаще наблюдается у девочек. **Попу**ляционная частота 1:7000.

**Хромосомы 21 трисомии, или Дауна синдром, или монголизм,** является наиболее распространенной хромосомной патологией у человека. Основные клинические признаки заболевания следующие: округлая форма головы, скошенный и узкий лоб, плоское лицо, **корот**кий нос, плоская переносица, монголоидный *разрез* глаз, эпикантус, возможен избыток кожи на шее, а также диспластичные уши, толстые губы, увеличенный, часто «складчатый» язык.

Из внутренних органов чаще всего поражается сердце (60%), возможны атрезия или стеноз двенадцатиперстной кишки (6%), аномалии почек (6 %). У 45 % больных возможно поставить предварительй диагноз на основании дерматоглифики (четырехпальцевая сгибательная складка, одна сгибательная складка на V пальце), у 60 % есть клинодактия V пальца. Для 90 % детей с синдромом Дауна характерна глубокая умственная отсталость.

*Стоматологические аспекты синдро Дауна.* У 93 % больных задерживается проре-вание временных зубов; описаны случаи, когда их прорезывание заканчивалось лишь к 4 годам. Задержка прорезывания постоянных зубов наблюдается у *64 %* больных.

Частота кариеса временных зубов при синдроме Дауна ыше по сравнению с показателем у практически здоровых детей. У больных нередко имеется гипоплазия моляров. Меньшую частоту кариеса постоянных зубов больных с синдромом Дауна, по-видимому, можно объ­яснить морфологической аномалией коронок зубов:

архаичные, предковые черты у премоляров и вторых ноляров верхней челюсти. Статистический анализ гипсовых моделей зубов показал, что у 30 % больных имелась аномалия их ко­ронок: первого премоляра нижней челюсти (72%), вто­рого премоляра (59%) и второго моляра (61 %) верх­ней челюсти.

Известно, что одним из признаков этого синд­рома является тяжелая форма пародонтита. Дина­мическая ортопантомография выявила пародонтит у 69—75 % больных и у 20^43 % членов контрольной группы (умственно отста­лые больные из специализированного учреждения). У больных с синдромом Дауна моложе 30 лет, очень часты быстро прогрессирующие изменения пародонта в области передних зубов и первых моляров. Они обусловлены следующими факторами: аномалией капилляров пародонта, изменением соединительной ткани, нарушением активности полиморфно-ядерных лейкоцитов, моноцитов и уменьшением количества Т-клеточных лимфоцитов. У больных с синдромом Дауна, находящихся в специальных учреждениях, изме­нения в пародонте более выражены, чем у живущих до­ма. Объясняется это стрессом, что присуще этим учреждениям. Для синдрома характерен тяжелый пародонтит с горизонтальной резорбцией межзубных перегородок кости, особенно выраженной в области передних зубов нижней челюсти.

**Хромосомы Х моносомии, или Шерешевского-Тернера синдром, или ХО-**синдром,— аномалия полового развития у женщин, выражающаяся в нарушении половой дифференциации: половые железы представляют собой соединительнотканные тяжили рудименты яичника. Синдром имеет четыре основ- ных признака: низкий рост, инфантилизм, недоразвитие гонад и сопутствующие соматические аномалии (у 25 % больных пороки сердца, аномалии почек и др.). Чаще всего типичные клинические проявления синдрома связывают с кариотипом 45,XO или мозаицизмом 45,ХО/46,ХХ. В связи с этим важным диагностическим тестом является исследование полового хроматина в ядрах клеток буккального эпителия, которое указывает на отсут­ствие или аномалию одной из половых хромосом. Из­менена дерматоглифика — поперечная ладонная склад­ка и др.

Признаком заболевания у новорожденных слу­жат лимфатический отек тыльных поверхностей стоп, голени, кистей, шеи, а также врожденные крыловид-ные кожные складки на шее (32%). Изменения ске­лета очень разнообразны, нарушено как энхондраль-ное, так и периостальное костеобразование.

Лицо больных нередко имеет старческие черты, углы рта опущены. Как частый симптом можно также отметить миндалевидные глаза, подчеркнутые гиперпигментацией век или наружных углов глаз. Отмечают птоз век, эпикантус, косогла­зие, астигматизм, голубые склеры.

**Заключение.**

Стоматолог может внести определенный вклад в раннюю диагностику многих наследственных болезней и синдромов. Такие заболевания, как полипоз кишечника, тип II (синдром Пейтца- Егерса), полипоз кишечника, тип III (синдром Гарднера), гистиоцитоз X, синдром базально- клеточного невуса ( синдром Горлина) и синдром Ван- дер- Вуда, а атк же гиперпаратиреоз первичный (семейный), врожденная аплазия щитовидной железы и другие, впервые может обнаружить стоматолог и после консультации с хирургом, эндокринологом и другими специалистами поставить правильный диагноз.

Для диагностики наследственных заболеваний особое значение имеет осмотр лица: разрез глазных щелей (монголоидный или антимонголоидный), птоз, эпикантус, экзофтальм, помутнение хрусталика, голубые склеры, косоглазие, размер ресниц, преносица (запавшая, широкая), выступающие надбровные дуги, аномалии фильтра и красной каймы верхней губы, гипо- и гипертелоризм, носолобный угол, пигментация кожи лица слизистой оболочки полости рта, а также форма и положение ушной раковины, форма черепа, позднее закрытие родничков, имеют значение рост, положение пальцев кистей, анализ дерматоглифики, умственная отсталость и другие признаки.

Известно, что этиологическим фактором наследственных заболеваний являются патологические мутантные гены, которые передаются больному через половые клетки родителей. Для предупреждения появления в семье больных с наследственной патологией большое значение имеет медико- генетическое консультирование, основными задачами которого являются: установление точного диагноза заболевания, определение тиа его наследования в данной семье, расчет величины риска повторения, объяснение смысла медико- генетического прогноза обратившимся.

**Список литературы.**

1. Беляков Ю.А. Стоматологические проявления наследственных болезней и синдромов.- М.: Медицина,1993
2. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гоман- Кадошников П.Б. Генетика для врачей- М., Медицина, 1990
3. Колесов А.А., Каспарова Н.Н., Жилина В.В. Стоматология детского возраста- М.: Медицина,1991
4. Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико- генетическое консультирование.Справочник.-Л.:Медицина,1989
5. Лазюк Г.И., Лурье И.В., Черствой Е.Д. Наследственные синдромы множественных пороков развития.-М.:Медицина,1983
6. Наследственные болезни: Справочник/ Под ред. Л.О. Бадаляна.- Ташкент:Медицина,1980