

## Тематический блок № 11

### Генетика мультифакториальных врожденных пороков развития, основные понятия и классификация. Изолированные и множественные пороки. Малые аномалии развития.

#### ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ:

1. Изучить генетику мультифакториальных врожденных пороков развития.
2. Сформировать представление об основных понятиях и классификации. Изолированные и множественные пороки. Малые аномалии развития.

#### ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕМЫ:

1. Генетика мультифакториальных врожденных пороков развития. Классификация.
2. Изолированные пороки развития.
3. Малые аномалии развития.

#### ПЕРЕЧЕНЬ ЗНАНИЙ И ПРАКТИЧЕСКИХ НАВЫКОВ:

1. Иметь представление о генетике мультифакториальных врожденных пороков развития.
2. Знать классификацию мультифакториальных врожденных пороков развития.
3. Иметь представление об изолированных и множественных пороках развития.
4. Иметь представление о малых аномалиях развития.

В клинической генетике в качестве самостоятельного научного направления выделена тератология (дисморфология), изучающая этиологию, патогенез, клинические проявления, методы диагностики, лечения и профилактики врожденных больших и малых аномалий развития.

#### Общая характеристика.

Большинство врожденных патологий существенно отражаются на здоровье человека. Но все же известны врожденные дефекты, не обладающие таким воздействием. По данным ВОЗ, частота врожденных пороков и аномалий развития среди населения составляет 1,5-5% (в отдельных странах - от 2,7 до 16,3%); средняя частота - 3%, или 30 случаев ВПР на 1000 рождений

Разнообразие и количество врожденных патологий, пороков и аномалий развития велико и исчисляется сотнями. Они выявляются во всех системах организма: как единичные БАР и МАР, так и целые комплексы множественных пороков развития. Наиболее часто встречаются **изолированные пороки развития** (проявляются в одной системе организма): пороки нервной трубки - 8,4-22,3% (пороки ЦНС составляют свыше 30% таких пороков), затем следуют пороки сердца - 10,9-21,0%, пороки конечностей - 7,4-24,5%, пороки гениталий - 2,4-7,5%.

**Множественные пороки** развития затрагивают одновременно две и более системы организма. Их частота составляет 7,9-18,2%.

БАР обозначает стойкое морфофункциональное нарушение. Как синонимы БАР применяются понятия: врожденный порок, порок развития.

Понятие БАР применяют относительно пороков, возникших в результате нарушения эмбриогенеза. Намного реже для пороков, возникших в результате нарушения фетогенеза, и совсем редко - развившихся из-за нарушения постнатального преобразования. Последнее становится возможно при наличии эндокринных расстройств (например, гипопизарная карликовость, гигантизм и акромегалия).

#### Принципы классификаций.

В основу классификаций БАР положены разные принципы: по последовательности возникновения в организме (первичные и вторичные дефекты), по времени воздействия тератогенного фактора, локализации и т.д. Это существенно затрудняет их диагностику.

### **Классификация пороков по этиологическому принципу.**

Существует 2 класса БАР (изолированные и множественные), в каждом из которых определены по 6 подклассов:

- генные, наследуемые по аутосомно-рецессивному и аутосомно-доминантному типам (два подкласса);
- мультифакториальные аддитивные пороки (гены + факторы среды);
- пороки при хромосомных синдромах (генный и хромосомный дисбаланс);
- пороки экзогенного происхождения (факторы среды);
- пороки неустановленного генеза, которые не отнесены ни к одному из известных типов.

По данным зарубежных ученых выделяют 4 типа врожденных дефектов развития, имеющих значимые клинические проявления.

**Первый тип** - это собственно порок развития («malformation») или морфологический дефект органа. Он возникает при нарушении развития и определяется внутренними факторами, т.е. имеется изначально аномалия в зачатке органа, а следовательно его развитие нарушается. Примером являются пороки при хромосомных синдромах (полидактилия) и пороки, обусловленные генными мутациями (синдром Меккеля).

**Второй тип** - это дизрупция или морфологический дефект одного органа (большого участка тела). Он возникает при воздействии экзогенных факторов на изначально нормальный процесс развития. Часто в постнатальный период развития индивида возникает проблема дифференцировки: является ли выявленный дефект первичным пороком или это дизрупция. Например, такое проявление как аплазия лучевой кости является первичным пороком при синдроме Холт-Орама, а при талидомидном синдроме - это дизрупция.

**Третий тип** - это деформация или аномальная форма, размер, положение части тела в результате воздействия внешних механических сил (недизруптивных) или внутренних сил на плод. При этом внешние силы могут привести к механическим сдавливаниям (например, уретры), уменьшению размеров и деформации (например, матки), а также к дефектам нервной, мышечной и (или) соединительной ткани плода. Эндогенные факторы могут вызвать гиподинамию плода, что приводит к артрогрипозу, необычному положению конечностей или частей тела плода, укорочению конечностей, птеригиумам, отсутствию формирования сгибательных складок и другим типам деформаций вплоть до врожденного кифоза (кифосколиоза).

Возникают деформации и в постнатальном периоде, так у детей с врожденной гипотонией, долгое время лежавших в одной позе, может развиваться асимметрия черепа.

**Четвертый тип** - это дисплазия или нарушение структуры тканей. Описаны множество примеров дисплазий: эктодермальная дисплазия, синдром Марфана, несовершенный остеогенез, синдром Элерса-Данлоса и др.

Следует отметить, что и за рубежом, и в России для объяснения (выражения) этиологических и патогенетических связей между разными типами аномалий развития были предложены следующие понятия: следствие, синдром и ассоциация.

**Следствие** - это тип множественных аномалий, возникших в результате одной известной или предполагаемой аномалии, а также как результат механического воздействия. Так, основной порок - *spina bifida* - может привести к следствиям: параличу нижних конечностей, атрофии мышц, косолапости, инфекциям мочевого тракта, поражению почек, запорам и дилатации кишечника.

Названный ранее артрогрипоз можно рассмотреть как примером *следствия*, вызванного механическим фактором. Патогенез в данном случае связан с гиподинамией плода, которую могут вызвать (миопатия, нейропатия, поражение ЦНС, маловодие).

**Синдром** обозначает устойчивое сочетание двух или более пороков развития, выявляемых в разных системах организма. В связи с этим понятием следует вспомнить другое, сходное по названию понятие «клинический синдром», существенно отличающиеся от понятия «тератологического синдрома». Причиной тератологического синдрома может быть генная или хромосомная мутация, а также тератоген. Ссылаться на одну причину можно только

тогда, когда точно известно (или предполагается), что два порока развития и более патогенетически связаны между собой. Если же речь идет о не связанных между собой дефектах развития (этиологически и патогенетически), то применяется другое понятие - *ассоциация*, имеющее совершенно иное значение в сравнении с аналогичным понятием при мультифакториальной патологии, где оно отражает наиболее высокую частоту полиморфного гена-маркера при определенном МФЗ.

Как понятие тератологии, ассоциация обозначает неслучайное сочетание нескольких аномалий развития у 2 или более организмов, но не следствие и не синдром.

С практической точки зрения наличие одной аномалии развития, входящей в тератологическую ассоциацию, должно насторожить врача в плане поиска других аномалий развития, также в нее входящих.

Сложность вопроса в том, что один и тот же порок развития может быть изолированным, первичным или вторичным, может входить в симптомокомплекс моногенной болезни, тератологического или хромосомного синдрома.

### **Отдельные нозологии наследственных синдромов множественных врожденных пороков развития.**

#### **Синдром Арского-Скотта (рис.9).**

Минимальные признаки: гипертелоризм, брахидактилия, шалевидная мошонка, низкий рост к концу первого года жизни (отставание в росте в 90% случаев).

Фенотип: круглое лицо, клиновидный рост волос на лбу или «мыс вдовы» (70%), гипертелоризм (95%), широкая переносица (85%), короткий нос с вывернутыми наружу ноздрями (94%), широкий фильтр (97%), антимонголоидный разрез глаз (55%), птоз (50%).

Глазные аномалии: офтальмоплегия, косоглазие, астигматизм, увеличенная роговица. Также выявляются: гипоплазия верхней челюсти, относительная прогения, легкая складка под нижней губой, аномалии ушных раковин, разболтанность суставов, брахидактилия и клинодактилия мизинцев, неполная кожная синдактилия пальцев рук, переразгибание в проксимальных межфаланговых суставах с одновременным сгибанием в дистальных, короткие пятые пальцы с единственной сгибательной складкой, поперечная складка ладони, широкие стопы.

Наиболее характерна шалевидная мошонка (81%). Иногда отмечаются крипторхизм, фимоз, расщепление мошонки. Описаны паховые грыжи (66%). УО умеренно выражено у 14% пациентов. Аутомно-рецессивный или X-сцепленный рецессивный тип наследования. Во втором случае ген локализован в сегменте Xq13.4.



Рис. 9. Мальчик с синдромом Арского-Скотта.<sup>1</sup>

**Акрофациальный дизостоз Нагера** (рис.10).

Минимальные признаки: аплазия или гипоплазия лучевой кости, гипоплазия или аплазия большого пальца ноги, гипоплазия нижней челюсти, антимонголоидный разрез глаз, стеноз или атрезия наружного слухового прохода.

Фенотип: признаки черепно-лицевого дизостоза - синдром Франческетти (антимонголоидный разрез глаз, недоразвитие ресниц, колобома нижнего века, резкая гипоплазия нижней челюсти, укорочение твердого нёба, гипоплазия зачатков коренных зубов, стеноз и атрезия наружного слухового прохода, иногда преартикулярные выросты, деформация и низкое расположение ушных раковин) в сочетании с недоразвитием I пальца кисти, костей запястья, пясти, а также укорочением дистальных отделов предплечий, гипоплазией или аплазией лучевой кости. При отсутствии I пальца II палец противопоставлен остальным и может иметь удвоенную дистальную фалангу. Иногда наблюдается искривление V пальца, ограничение подвижности в локтевом суставе, отсутствие II пальца. Психическое развитие замедленное. Предположительно аутосомно-доминантный тип наследования.



Рис. 10. Акрофациальный дизостоз Нагера.<sup>2</sup>

**Акроцефалополисиндактилии.**

Минимальные признаки: акроцефалия, синдактилия разной степени. Выделяют несколько фенотипов.

- Синдром Апера, тип I, акроцефалосиндактилия. Отмечается синостоз костей черепа разной степени (в основном венечного шва) в сочетании со сфеноэтноидомаксиллярной гипоплазией, плоским лбом, гипертелоризмом, антимонголоидным разрезом глаз, запавшей переносицей, прогнатизмом, полным сращением

II-V пальцев кистей и стоп. Популяционная частота - 1:160 тыс., аутосомно-доминантный тип наследования.

<sup>1</sup> Асанов А. Ю.. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей, 2003 г.

<sup>2</sup> Асанов А. Ю.. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей, 2003 г.

- Синдром Карпентера, акроцефалополисиндактилия, тип II. Характеризуется акроцефалией, специфическим лицом (телекант, эпикант, плоская переносица, большие щеки, низко расположенные ушные раковины, гипоплазия нижней челюсти), брахидактилией, синдактилией больших пальцев ног. В зрелом возрасте - ожирение, УО. Аутосомно-рецессивный тип наследования.
- Синдром Ноака, акроцефалополисиндактилия, тип V. Характеризуется акроцефалией в сочетании с широкими дистальными фалангами больших пальцев кистей и стоп. Возможны синдактилия II-III пальцев кистей и II-IV пальцев стоп, добавочные большие пальцы стоп.
- Синдром Пфейфера-Робина, акродизостоз. Характеризуется маленькими кистями с короткими толстыми пальцами и короткими ногтями - «трехзубчатая кисть», складками кожи и припухлостью на тыльных поверхностях кистей и стоп, прогрессирующим артритом в дистальных отделах конечностей, гипопластичным коротким и плоским носом с поднятым вверх кончиком и широкими ноздрями, гипоплазией верхней челюсти, прогнатизмом, открытым прикусом, задержкой умственного развития. Аутосомно-рецессивный тип наследования.
- Синдром Сэтре-Чотзена, тип III. Наблюдается краниостеноз разной степени, приводящий к асимметрии черепа. Характерны: выступающие лобные и теменные бугры, птоз, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, косоглазие, сращение мягких тканей II-III пальцев рук и ног, брахидактилия.

#### **Синдром Боуэна-Конради (рис.11).**

Минимальные признаки: долихоцефалия, клювовидный нос, микрогения, тугоподвижность суставов.

Фенотип: гипотрофия плода, долихоцефалия, выступающий клювовидный нос, деформация ушных раковин, микрогения, камптодактилия и клинодактилия, тугоподвижность в тазобедренных суставах, «стопа-качалка». Редко выявляются подковообразная почка, микроцефалия, эктопия слизистой желудка в пищевод, недоразвитие мозжечка, крипторхизм.

Тип наследования - аутосомно-рецессивный.

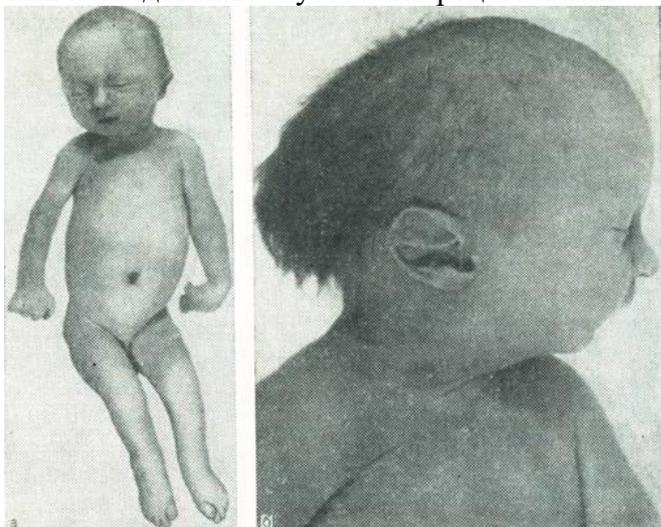


Рис. 11. Новорождённый с синдромом Боуэна-Конради.<sup>3</sup>

#### **Синдром Ван Дер Вуда (рис.12).**

Минимальные признаки: мукозные кисты нижней губы, расщелина верхней губы и/или нёба.

Фенотип: две асимметрично расположенные кисты (ямки) на слизистой оболочке нижней губы и расщелина верхней губы и/или нёба. Иногда встречается только одна ямка, иногда - фистула с небольшим количеством слизистого секрета.

Популяционная частота - 1:80-100 тыс.

Ген локализован в сегменте 1q32. Аутосомно-доминантный тип наследования с пенетрантностью 80% и варьирующей экспрессивностью.

<sup>3</sup> Асанов А. Ю.. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей, 2003 г.



Рис. 12. Новорождённый с синдромом Ван Дер Вуда.<sup>4</sup>

**Синдром Вильямса** (рис.13.).

Минимальные признаки: «лицо эльфа», надклапанный стеноз аорты или легочной артерии, гиперкальциемия.

Фенотип: малая длина и масса тела при рождении (в среднем 2700 грамм); «лицо эльфа» - эпикант, отечность век, короткий нос с открытыми вперед ноздрями, широкая верхняя и маленькая нижняя челюсть, полные щеки, открытый рот, оттопыренные уши. Типичное лицо формируется к 4-му году жизни. Часто встречаются голубые радужки со звездчатым рисунком. Со стороны сердечнососудистой системы: недостаточность митрального клапана, надклапанный стеноз аорты, стеноз легочной артерии, в 50% случаев - дефекты перегородок сердца. Возможны хриплый голос, косоглазие, краниостеноз, частичная адонтия, кифосколиоз, паховые грыжи, гиперхолестеринемия. В возрасте 8-18 мес. иногда выявляется гиперкальциемия, приводящая к анорексии, гипотонии, запорам, полидипсии, полиурии, почечной недостаточности, рвоте. Заболевание прогрессирует с возрастом, развиваются кифосколиоз, лордоз, тугоподвижность суставов, патология сердца, стеноз уретры.

Наблюдаются УО разной степени и психические нарушения.

Популяционная частота - 1:10 тыс. Предполагается аутосомно-доминантный тип наследования.

---

<sup>4</sup> Асанов А. Ю.. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей, 2003 г.



Рис. 13. Ребёнок с «лицом эльфа» при синдроме Вильямса.<sup>5</sup>

**Синдром Дубовица (рис.14).**

Минимальные признаки: пренатальная и постнатальная задержка физического и умственного развития, микроцефалия, необычное лицо, экзематозные поражения кожи.

Фенотип: резкая внутриутробная гипотрофия, прогрессирующая микроцефалия, преобладание дефицита массы тела, скошенный лоб, гипоплазия надбровных дуг, широкая переносица, птоз (часто односторонний), эпикант, телекант, блефарофимоз, микрогнатия, высокое нёбо, расщелина нёба, нарушение прорезывания зубов, множественный кариес. Голос хриплый, грубый. Волосы и брови редкие. Иногда - клинодактилия, плоскостопие, пилонидальные ямки (эпителиальные копчиковые ходы, открывающиеся в межъягодичной складке), крипторхизм, гипоспадия, гипоплазия половых губ. Важнейший признак - шелушение кожи на лице и сгибательных поверхностях конечностей (расценивается как экзема).

Характерны: диарея, плохой аппетит, рвота. Тип наследования - аутосомно-доминантный.

---

<sup>5</sup> Асанов А. Ю.. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей, 2003 г.



Рис. 14. Мужчина с синдромом Дубовица.<sup>6</sup>

**Синдром Корнели де Ланге** (рис.15).

Минимальные признаки: грубая задержка физического и психомоторного (умственного) развития, микроцефалия, синофриз (сросшиеся брови), длинный фильтр, вывернутые наружу ноздри, тонкая и загнутая внутрь верхняя губа, микромелия, гипертрихоз.

Фенотип: микробрахицефалия, деформированные ушные раковины, синофриз, тонкие брови, длинные загнутые ресницы, маленький нос с открытыми вперед ноздрями, атрезия хоан, длинный выступающий фильтр, микрогения, тонкая верхняя губа, рот в виде полумесяца, высокое арковидное нёбо, иногда - расщелина нёба. Среди глазных аномалий: астигматизм, атрофия или колобома зрительного нерва, косоглазие, миопия. Среди пороков конечностей: акромикрия, тугоподвижность локтевых суставов, фокомелия и олигодактилия, клинодактилия V пальца; редко выявляются гипоплазия лучевой кости и короткие I метакарпальные кости. Со стороны кожи: гипертрихоз, мраморная кожа, гипоплазия сосков. Отмечаются мышечный гипертонус, слабый высокий голос, судороги. Описаны пороки внутренних органов: порок сердца, поликистоз почек, гидронефроз, удвоение и неполный поворот кишечника, пилоростеноз, паховые и диафрагмальные грыжи, крипторхизм, гипоплазия гениталий. Типичны рецидивы респираторных инфекций. Популяционная частота - 1:12 тыс. Тип наследования не установлен.

---

<sup>6</sup> Асанов А. Ю.. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей, 2003 г.



Рис. 15. Девочка с синдромом Корнели де Ланге.<sup>7</sup>

В ряде случаев у больных выявляются микрохромосомные перестройки в участке 3q26.3.

### **Синдром Нунан (рис.16).**

Минимальные признаки: крыловидные складки кожи на шее, аномалии грудной клетки, крипторхизм, пороки правых отделов сердца.

Фенотип: гипертелоризм, эпикант, антимонголоидный разрез глаз, птоз, микрогнатия, низкое расположение ушных раковин, складчатые завитки на ушных раковинах, арковидное нёбо, расщелина язычка, открытый прикус и другие нарушения прикуса, миопия, кератоконус, косоглазие, низкий рост волос на затылке. Шея короткая, широкая, имеет крыловидные складки кожи. Грудная клетка щитообразная, с широко расставленными сосками, грудина выступает в проксимальной и западает в дистальной части. Характерны: низкий рост, вальгусная деформация локтевых суставов, иногда сочетающаяся с минимальными деформациями кистей и стоп. Нередки кифосколиоз, аномалии позвоночника. Возможен периферический лимфатический отек, реже - гиперэластическая кожа и келоидные рубцы. В 80% случаев выявляются пороки правых отделов сердца и крупных сосудов: стеноз легочной артерии, открытый артериальный проток, дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородок, тетрада Фалло. Описаны случаи гипертрофии левого желудочка и межжелудочковой перегородки. У ряда больных отмечаются пороки мочевыводящей системы: обструктивная уропатия, гидронефроз, удвоение лоханок, гипоплазия почек, а также гирсутизм.

У большинства мужчин выявляется одно или двухсторонний крипторхизм. УО выражена у 61% больных.

Характерен аутосомно-доминантный тип наследования.

<sup>7</sup> Асанов А. Ю.. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей, 2003 г.



Рис. 16. Мальчик с синдромом Нунан.<sup>8</sup>

#### **Клинические формы гермафродитизма.**

Клинически выделяют истинный гермафродитизм и псевдогермафродитизм (см. главу 16). Отличие между формами зависит от природы зародышевой ткани.

При **истинном гермафродитизме** одновременно имеются мужские и женские гениталии, т.к. присутствуют оба типа гонад. Обычно больше мужских гонад, и благодаря этому наружные половые органы более мужские (на 70-80%), чем женские. Со стороны внутренних половых органов: персистирование мюллерова и вольфова протоков, фаллопиевы трубы либо гипоплазированы, либо их нет. По локализации гонад определяют следующие формы истинного гермафродитизма:

- латеральная (яичники расположены на одной стороне, тестикулы - на другой);
- билатеральная (на обеих сторонах расположены яичники и тестикулы);
- унилатеральная (на одной стороне расположены яичники и тестикулы, на другой - оба тестикула).

Частота встречаемости этих форм - соответственно 40, 20 и 40%.

Цитогенетически выявляются следующие кариотипы: 46,XX (50%); 46,XY (20%); мозаичные клоны: XO/XY; XX/XY (30%).

При **псевдогермафродитизме** также присутствуют и мужские, и женские гонады. Соответственно выявляются следующие формы: хромосомная аномалия - 45,XO/46,XY; генная мутация, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу (синдром тестикулярной феминизации или фенотипически нормальная женщина с кариотипом мужчины - 46,XY); генная мутация - 46,XX / 46,XY. При этом синдроме определяются рудиментарные яичники с разной локализацией; наружные половые органы сформированы по женскому типу, но нет матки. В период полового созревания у такой больной может наблюдаться как полная, так и неполная (синдром Рейнфейштейна) феминизация. Другой причиной является X-сцепленная рецессивная или аутосомно-доминантная мутация.

*В случае мужского псевдогермафродитизма* выделяют три клинические формы: андроидная (развитие наружных половых органов по мужскому типу при одновременном присутствии женских наружных половых органов), евнухоидная (наружные половые органы не определяются или недоразвиты; клинически это синдром Клайнфельтера) и тернеровская (наружные половые органы не определяются либо присутствуют и мужские, и женские; клинически это синдром Шерешевского-Тернера).

<sup>8</sup> Асанов А. Ю.. Основы генетики и наследственные нарушения развития у детей, 2003 г.

Выделяют чистую и смешанную клинические формы дисгенезии гонад. В первом случае выявляются женский фенотип при мужском кариотипе (мозаицизм 45,ХО / 46,XY), первичная аменорея, слабо выраженные вторичные половые признаки, рудиментарные гонады. Во втором случае выявляется женский фенотип, но с признаками синдрома Шерешевского-Тернера (женские наружные половые органы, гипертрофия клитора, верилизация в пубертате). Гонады локализованы интраабдоминально и симметрично (с одной стороны гонады, с другой - яичники).

*При женском псевдогермафродитизме* отмечается вторичная верилизация плода женского пола при мужском кариотипе. Это имеет место при АГС, обусловленном аутосомнорецессивным дефектом 21-гидроксилазы, необходимой для синтеза кортизола.

В последние годы все большее внимание исследователей привлекают **малые аномалии развития (МАР)** и их возможное дифференциально-диагностическое значение при различных заболеваниях. По мнению Г. И. Лазюка, Mehes и др., к **малым аномалиям** развития относятся такие пороки развития, которые не приводят к нарушению функции органов и не являются существенными косметическими дефектами. Однако, до сих пор в научной литературе нет единого мнения о том, какие же именно структурные варианты нужно рассматривать, как малые аномалии развития. Часть исследователей в своей работе используют строго ограниченное количество малых аномалий развития. Другие авторы, наоборот, увеличивают их список включением таких признаков, как микроцефалия, [гидроцефалия](#), косоглазие, [нистагм](#), мышечная гипотония. Эти симптомы поражения центральной нервной системы составляют неврологический симптомокомплекс или конкретную нозологическую форму.

Малые аномалии развития с возрастом могут значительно изменяться, что вызывает сложности при их изучении. По мнению Marden и соавт., Mehes, Smith, в первые годы жизни некоторую группу аномалий нецелесообразно рассматривать как малые аномалии развития, по той причине, что по мере роста и развития детей они могут исчезнуть. К их числу относятся:

- капиллярные гемангиомы,
- эпикант,
- плоское переносье,
- неполное развитие и низкое расположение ушных раковин,
- высокое нёбо,
- умеренная синдактилия II- III пальцев ног и др.

У новорожденных детей нельзя судить о наличии такой аномалии, как сандалевидная щель. Нарушения пигментации, например, кофейные пятна, по мере роста детей становятся более заметными. Но все-таки большинство малых аномалий развития имеется уже при рождении и не меняется с возрастом.

Наличие многих аномалий нельзя определить точно. Их, как правило, оценивают по соотношению, взаимоположению с другими частями тела, лица, что делает выявление субъективным. В то же время некоторые МАР можно и нужно **оценивать количественно**. Сложности возникают по причине отсутствия нормативов для разных этнических групп. Поэтому особый интерес представляют исследования по определению нормальных значений межорбитального и межсоскового индексов. Согласно данным Chen и соавт., Mehes и Kitzveger, Pinheiro и соавт., практически постоянными остаются индексы в различном возрасте и, не определена зависимость от пола. По мнению Г. И. Лазюка, расстояние между внутренними углами глаз должно расцениваться, как гипертелоризм, если межорбитальный индекс больше 6,8, и как гипотелоризм, если индекс меньше 3,8.

Целым рядом авторов осуществлялось исследование малых аномалий развития у здоровых детей и больных с различными заболеваниями: пороками развития, умственной отсталостью, нарушениями поведения, болезнями почек и др. При этом особое внимание было уделено изучению малых аномалий развития у новорожденных. Полученные результаты очень трудно сравнивать между собой в связи с различием объектов

исследования, нозологических форм и, главным образом, неодинаковым методическим подходом исследователей к изучаемой проблеме.

По мнению большинства авторов, в настоящее время трудно судить - служат ли малые аномалии развития маркерами наследственных заболеваний, наследственной предрасположенности или же они могут быть признаками нарушений эмбриональной закладки под воздействием вредных факторов, не затрагивающих генетической основы клетки.

Малые аномалии развития являются спутниками не только наследственных, но и приобретенных врожденных заболеваний. Об этом свидетельствуют данные изучения некоторых эмбриопатий, характеризующихся определенным набором аномалий: краснушной и диабетической эмбриопатий, врожденного сифилиса, алкогольной эмбриопатий, при которых описаны гипоплазия зубов, поли- и синдактилии, короткая шея, седловидный нос, высокое нёбо, эпикант, короткие глазные щели и др. Существует точка зрения, что малые аномалии развития являются индикаторами нарушенного морфогенеза, повреждений эмбриональной дифференцировки в результате как генетических, так и экзогенных пренатальных воздействий. Тогда наличие у ребенка определенного количества превышающих порог малых аномалий развития, доказывает генетическую или тератогенную природу заболевания, что позволяет заподозрить наличие большого порока развития. Пороговые значения малых аномалий развития разные исследователи определяют по-разному, в зависимости от результатов изучения их количества у здоровых детей, которое колеблется в широких пределах от 0-1 аномалии до 0-9 аномалий, в среднем 2-4.

Большой интерес представляет вопрос о **специфическом значении определенных аномалий**. Meggyessy и соавт. обращают внимание на высокую частоту при олигофрении таких малых аномалий развития, как антимонголоидный разрез, глаз, эпикант, деформации ушной раковины, поперечная ладонная борозда и др. По данным Say и соавт., полидактилия часто сочетается с пороками органов мочевой системы. Mehes считает, что некоторые малые аномалии развития сами по себе имеют небольшую диагностическую ценность, так как являются лишь одним из проявлений большого количества определенных синдромов. Например, гипертелоризм глаз характерен, по крайней мере, для 30 синдромов, поперечная ладонная борозда встречается как при наследственных, так и экзогенных заболеваниях. Повидимому, большее диагностическое значение должно иметь определенное сочетание, комплекс аномалий.

Таким образом, несмотря на значительную неоднородность, литературные данные демонстрируют увеличение количества малых аномалий развития у больных с врожденными заболеваниями различного происхождения по сравнению со здоровыми детьми. Их диагностическая ценность все же остается неясной. В связи с этим нами было предпринято сравнительное изучение малых аномалий развития у больных с точно установленной наследственной патологией, при хронических заболеваниях и у практически здоровых детей.

Таким образом, наибольшее количество малых аномалий развития определялось у больных, страдавших наследственными болезнями, протекающими с вовлечением в патологический процесс соединительной ткани. Причем, именно при этих заболеваниях обращала внимание значительная степень проявления малых аномалий развития у большинства детей.

Данные исследований свидетельствуют о несомненной роли генетических факторов в возникновении аномалий. Показательно, что при мультифакториальных заболеваниях, в происхождении которых существенная роль принадлежит экзогенным факторам, среднее количество аномалий оказалось ниже, чем при строго детерминированных наследственных моногенных болезнях.