

УДК: 616-007.2-007.7-056.7-07-053.2

**ДИСМОРФІЗМИ ЯК ПРОЯВ ОРФАННОЇ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ ТА ЇХ
ЗНАЧЕННЯ У ПРАКТИЦІ ФАХІВЦІВ ПЕРВИННОЇ ЛАНКИ**

Горобець Наталія Іванівна

к.мед.н, доцент

Починок Тетяна Вікторівна

д.мед.н, професор,

Горобець Наталія Михайлівна

к.мед.н, доцент

Горобець Анастасія Олександрівна

к.мед.н, доцент,

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,

м. Київ, Україна

Курець Олександра Олександрівна

к.мед.н, доцент,

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова,

м. Вінниця, Україна

Горобець Роман Миколайович

лікар ортопед-травматолог,

ТОВ "CitiDoktor", м. Київ, Україна

Анотація. Дисморфізми як прояв орфанної патології у дітей та їх значення у практиці фахівців первинної ланки. Н. І. Горобець, Т. В. Починок, Н. М. Горобець, А. О. Горобець, О. О. Курець, Р. М. Горобець. Дисморфізми – це морфологічні відхилення в розвитку дитини, які зустрічаються у вигляді деформацій, асоціацій, дизрупцій, дисплазій, малих аномалій розвитку або стигм дісембріогенезу. Дисморфізми можуть бути ознаками орфанних хвороб та вказувати на різні генетичні синдроми. Дисморфізми можуть бути виявлені при перших клінічних обстеженнях дитини фахівцями первинної ланки - лікарями - педіатрами або лікарями загальної практики - сімейними лікарями і тим самим буде визначатись тактика та адекватна стратегія ведення дитини з рідкісною патологією для покращення якості життя та зменшення негативного впливу хвороби на якість життя дитини та її сім'ї.

Ключові слова: дисморфізми, деформації, асоціації, дизрупції, дисплазії, стигми дісембріогенезу, орфанні хвороби, діти.

Вступ. В сучасній медичній практиці безперечних успіхів досягнуто в розширеному скринінгу новонароджених при деяких патологічних станах для своєчасної діагностики орфанних хвороб. Саме ці обстеження стали основними в зниженні рівня дитячої інвалідності та смертності у провідних країнах світу [1]. Але скринінг - тести розроблені для невеликої кількості захворювань, в порівнянні з загальною кількістю рідкісних захворювань, які існують у світі (від 5 до 8 тисяч нозологічних форм), і мають тяжкий прогресуючий перебіг з формуванням дегенеративних змін в організмі, з інвалідизацією, зниженням якості та скороченням тривалості життя дитини. Тому, дуже важливе значення має рання діагностика та верифікація діагнозу, адже, чим раніше буде поставлений певний діагноз у маленького пацієнта, тим раніше дитина зможе отримати необхідну профілактичну та терапевтичну допомогу, тим віддаленішими будуть негативні наслідки цього захворювання, тим краще буде якість життя дитини та її сім'ї [2]. І в цьому процесі ранньої діагностики рідкісних захворювань у дитини найбільш значиму роль відіграють спеціалісти первинної ланки – лікар-педіатр та лікар загальної практики – сімейний лікар, які першими контактують з новонародженим. Володіючи алгоритмом обстеження та спеціально розробленим програмним забезпеченням, можна ідентифікувати морфологічні особливості дитини та диференціювати сімейні конституційні особливості з відхиленнями, що свідчать про ті чи інші захворювання [3, 4]. Дисморфологія займається вивченням вроджених мальформацій та їх патернів при певних синдромах, а дисморфологи працюють з конкретною патологією, визначаючи наявність мальформацій, деформацій, дисморфізмів, що асоціюються з певними синдромами.

Мета дослідження – показати, наскільки важливе значення мають дисморфізми у ранній діагностиці орфанної патології у дітей в практиці фахівців первинної ланки – лікарів-педіатрів та лікарів загальної практики –

сімейних лікарів.

Обговорення. Проблема рідкісних захворювань в Україні, як і у всьому світі, стає все більш актуальною [5]. У ранній діагностиці орфанних захворювань особливу роль відіграють фахівці первинної ланки – лікарі-педіатри та лікарі загальної практики - сімейні лікарі, які тісно контактують з майбутніми батьками і ще при плануванні вагітності та на ранніх її строках можуть дослідити ризик виникнення орфанної патології при дослідженні генеалогічного анамнезу трьох поколінь цих родин. Ця інформація може допомогти розкрити важливі ключі до патернів успадкування в родині та дозволить подружжю прийняти більш зважені рішення та зменшити ризик виникнення генетичних захворювань у майбутнього покоління.

Неперевершене значення для ранньої діагностики орфанних захворювань має динамічне спостереження за дітьми від народження, яке здійснюють лікарі первинної ланки. Контактуючи з дитиною з перших днів її життя, при клінічному обстеженні можна ідентифікувати наявність морфологічних відхилень (дисморфізмів), які є патогномонічними для тих чи інших рідкісних захворювань та диференціювати їх з сімейними конституційними особливостями.

Для покращення розпізнавання особливостей рідкісних захворювань фахівцями первинної ланки потрібно проводити їм тренінги з проблем рідкісних хвороб лікарями-генетиками; навчати їх ефективним превентивним заходам і методам ранньої діагностики орфанних захворювань; забезпечувати сучасною довідковою інформацією про орфанні хвороби; розробляти та впроваджувати протоколи з алгоритмами діагностики, лікування і профілактики рідкісних захворювань; забезпечувати необхідним обладнанням для ранньої та сучасної діагностики рідкісної патології шляхом уніфікованого системного аналізу та розпізнавання дисморфічних фенотипів.

Такі програми та технології існують в закордонній медицині. До прикладу, програми уніфікованого системного аналізу та розпізнавання дисморфічних фенотипів, які характерні для безліччї орфанних хвороб. За

допомогою технології автоматичного виявлення та вимірювання точок обличчя – шкали зовнішнього вигляду обличчя, так званого “розуміння рис обличчя при рідкісних генетичних синдромах” (The facial appearance scale: Understanding facial features in rare genetic syndromes) розпізнаються фенотипи синдромів Корнелії де Ланге, Angelman, Apert, Down, Fragile X, Progeria, Treacher-Collins, Williams-Beuren тощо [6, 7]. Ці методики з допомогою аналізу дисморфології обличчя дозволяють оцінювати і співставляти знахідки з відомими моделями обличчя (гештальтами) і доступні вони для всіх клініцистів. Ця діагностично релевантна гештальт-інформація обличчя зі звичайних фотографій дозволяє на основі краніофаціальних характеристик високоінформативно та високопродуктивно діагностувати відхилення у дітей при рідкісних захворюваннях (рис. 1). Комп’ютерний алгоритм витягує фенотипічну інформацію зі звичайних неклінічних фотографій і моделює дисморфізм обличчя дитини в багатовимірному «просторі фенотипу клінічного обличчя», що допомагає клініцистам значно звужити (у 27,6 разів) простір пошуку потенційних діагнозів для пацієнтів із підозрою на порушення розвитку [8, 9, 10, 11].

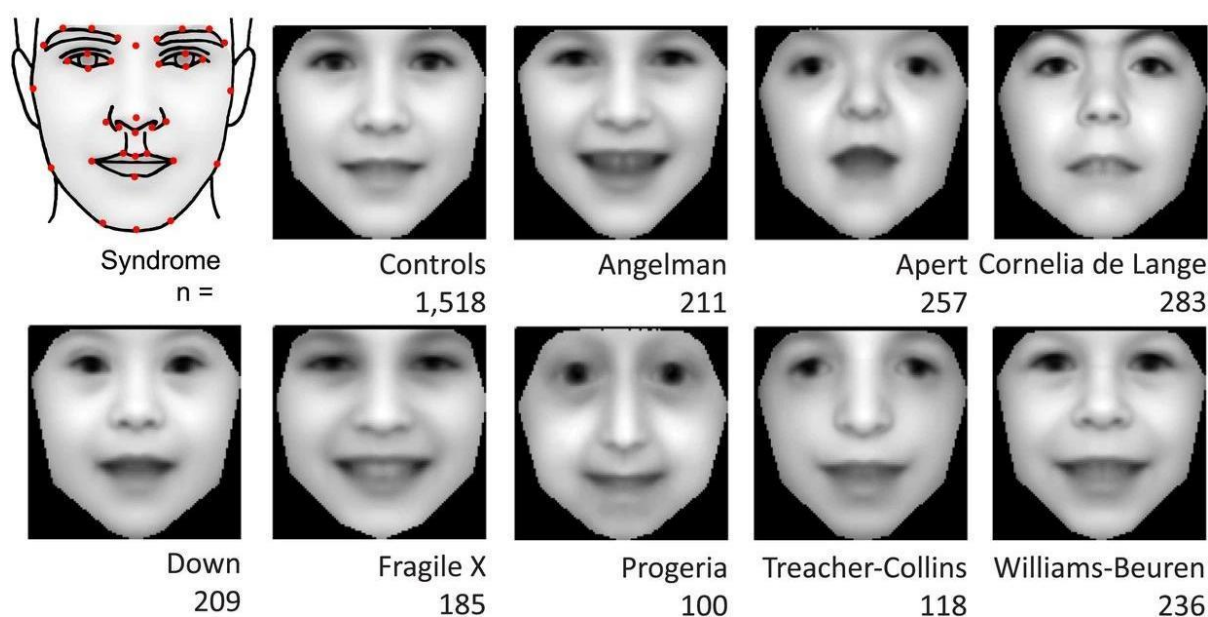


Рис. 1. Шкала зовнішнього вигляду обличчя, так зване “розуміння рис обличчя при рідкісних генетичних синдромах”

Дисморфізми можуть проявлятися як сімейними конституційними особливостями, так і свідчити про ті чи інші орфанні захворювання, що вимагає ретельної диференційної діагностики [12].

Тому дуже важливо правильно і вчасно розпізнати, що являється конституційною нормою для дитини, а де відхилення, характерні для певних синдромів, мальформацій, деформацій, дисморфізмів.

Деякі вроджені дисморфізми можуть бути не генетично детермінованими дефектами, а обумовленими зовнішнім впливом на плод.

Наприклад, вроджена клишоногість (еквіноварусні стопи) та вальгусні стопи (рис. 2, 3) можуть виникати внаслідок підвищеного механічного тиску матки, стінок плодового міхура, пуповини, пухлини матки, через що ступні загортаються всередину.

Така клишоногість успішно лікується відразу після народження. При фізіологічному вальгусі стопи і гомілковостопного суглоба спостерігаються слабкість м'язів і вроджене вертикальне розташування таранної кістки в гомілковостопному суглобі, а при фізіологічному вальгусі заднього відділу стопи – п'ята відхилена назовні на 5–7 градусів, що є нормою.



**Рис. 2. Вроджена клишоногість
(еквіноварусні стопи)**



Рис. 3. Вальгусні стопи

До внутрішньоутробних порушень структури органу чи тканини в результаті дії на плід зовнішніх факторів (не генетичного генезу) відносяться і дизрупції: ампутація пальчиків внаслідок амніотичних перетяжок (рис. 4, 5).

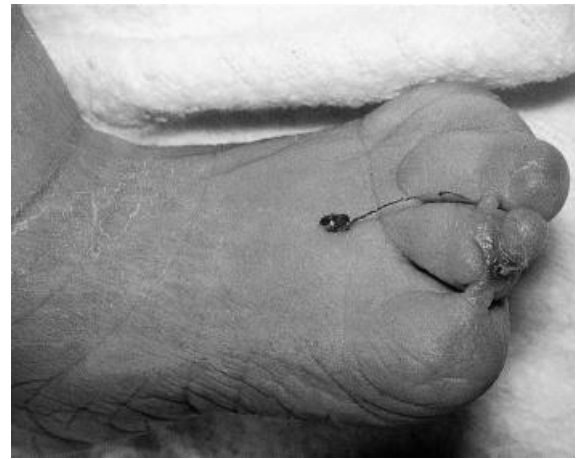
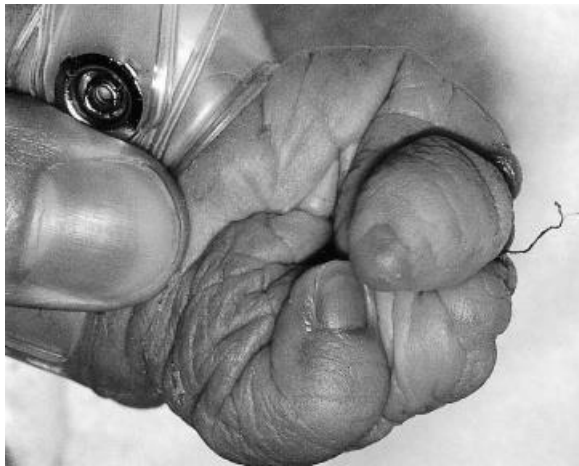


Рис. 4, 5. Ампутація фалангів пальців рук (4) та ніг (5) внаслідок амніотичних перетяжок

Синдроми можуть бути викликані мутацією, делецією або дуплікацією хромосоми або впливом тератогенних факторів [13, 14]. Вроджені мальформації є результатом початкових дефектів морфогенезу і виявляються при народженні. В результаті наявності мальформацій, у дітей на ранніх етапах можуть виникати мальформаційні секвенції, тобто стани, які виникають внаслідок наявних дефектів. Наприклад, при синдромі П'єра Робена - вроджений ваді щелепно-лицьової ділянки з вираженою гіпоплазією нижньої щелепи, внаслідок незрощення піднебіння та відносно великого язика під час сну може виникати западання язика і через апное призводити до синдрому раптової смерті (рис. 6). При вчасному розпізнаванні даної вади практичним лікарем важкі наслідки синдрому можуть бути попереджені. Для цього лікар-педіатр рекомендує дитині спання на животі, подачу кисню, інколи годування через зонд. У важких випадках встановлюють носоглоткову трубку, яка допомагає дитині нормально дихати. Динамічне спостереження за такою дитиною та надання, за необхідності, допомоги, можуть знадобитись протягом кількох років, адже хірургічна корекція проводиться у віці не раніше 4 - 6 років. Подальший розвиток нижньої щелепи стимулюється різними способами вигодовування та харчування дитини.



Рис. 6. Синдром П'єра Робена

Асоціації – це аномалії без встановленої загальної етіології. Це поєднання аномалій розвитку в різних наборах, цим вони відрізняються від синдромів, які мають обов'язковий певний набір аномалій у різних хворих (рис. 7, 8). Наприклад, асоціація CHARGE включає в себе: колобому, серцеві дефекти, атрезію хоан, затримку росту і розвитку, аномалії геніталій, вух. А асоціація VATER/VACTERL включає: аномалію хребта, дефекти ануса, фістули між трахеєю та стравоходом, атрезію стравоходу, аномалії кінцівок, внутрішніх органів [15, 16, 17].



Рис. 7. Асоціація CHARGE

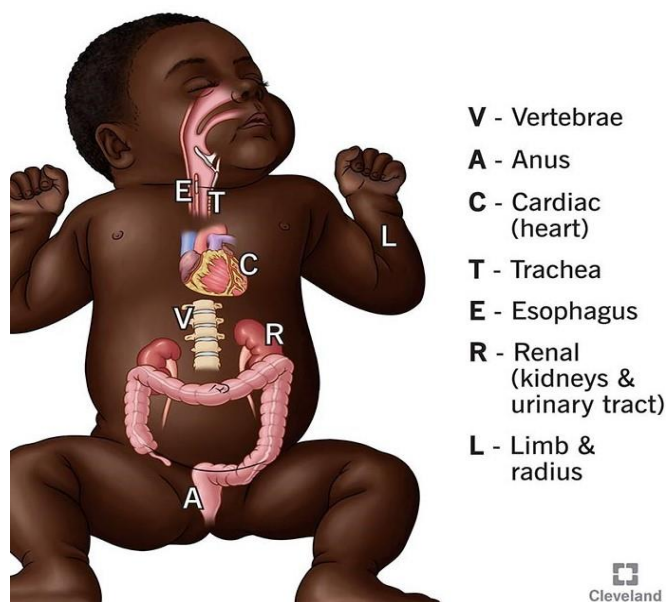


Рис. 8. Асоціація VATER/VACTERL

Дисплазія (від грец. δυσ (dys) – порушення і грец. πλάσει (plasei) - утворюю, ліплю, формую) – загальна назва наслідків неправильного формування у процесі ембріогенезу та постнатальному періоді окремих частин,

органів або тканин організму; зміна розміру, форми та будови клітин, тканин або органів (рис. 9, 10). Але існують і спадкові варіанти як висоти склепіння стопи, так і вальгусного відхилення стопи, які можуть свідчити про певну патологію. Наприклад, причина патологічних варусної чи вальгусної деформації стоп – спадкова слабкість зв'язкового апарату внаслідок дисплазії сполучної тканини, яка включає і синдромні, і несиндромні форми. Ці вроджені деформації можуть проявлятися вже в ранньому віці як вроджена диференційована сполучнотканинна дисплазія (синдроми Елерса–Данлоса, Марфана, Стиклера, недосконалого остеогенезу та ін.), так і дещо пізніше, у вигляді недиференційованої сполучнотканинної дисплазії.



Рис. 9. Зуби при ектодермальній дисплазії



Рис. 10. Танатофорна дисплазія (короткі ребра, плоскі тіла хребців, деформація стегон)

Малі аномалії розвитку або стигми дісембріогенезу – незначні вроджені відхилення в будові органів та частин тіла, представлені на рис. 11–19. В основі розвитку як диференційованої сполучнотканинної дисплазії, так і недиференційованої сполучнотканинної дисплазії лежать мутації генів, відповідальних за синтез/катаболізм структурних білків сполучної тканини або ферментів, що беруть участь у цих процесах, кількісні зміни утворення повноцінних компонентів екстрацелюлярного матриксу, порушення фібрилогенезу. Реалізація генетичних детермінант найбільшою мірою визначається зовнішніми умовами при диференційованій дисплазії, або мало

залежить від зовнішніх умов при недиференційованій дисплазії. У випадку недиференційованої дисплазії, захворювання має полігенно-мультифакторіальний характер (захворювання зі спадковою схильністю), коли мають місце мутації великої кількості генів, а випадкова перекомбінація алелів від батька і матері щоразу призводить до формування нового унікального генотипу.

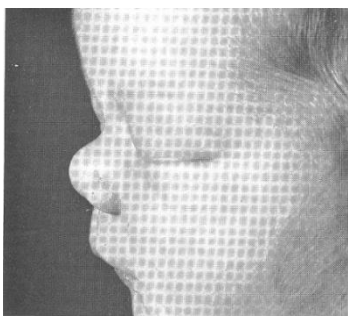


Рис. 11. Сідлоподібний ніс.



Рис. 12. Гіпертелоризм. Ентропіон.



Рис. 13. Птоз.



Рис. 14. Анкілоглосія. Коротка вуздечка язика.



Рис. 15. Деформація груднини.



Рис.16. Кифосколиоз.



Рис. 17. Клинодактилія мізинців

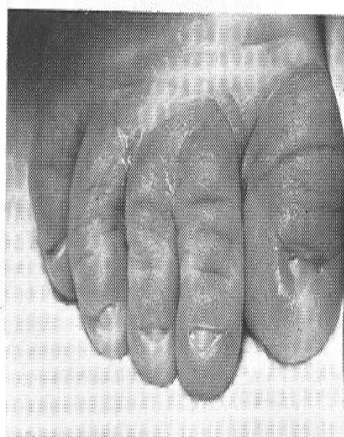


Рис. 18. Сіндактилія



Рис. 19. Пальці павука

Отже, під час обстеження новонародженої дитини лікарем-педіатром та лікарем загальної практики – сімейним лікарем можуть бути виявлені різні ознаки дисморфізму, але як бачимо з описання, вони можуть бути як

фізіологічними індивідуальними відхиленнями в конституційній структурі, так і патологічними ознаками і представляти собою складну орфанну патологію. Тому і рекомендується використовувати уніфіковані програми певних алгоритмів для розпізнавання та верифікації дисморфізмів, пов'язаних з генетичними порушенням. З допомогою таких морфометричних програм лікарі первинної ланки могли би легко встановлювати наявність дисморфізмів в різних частинах тіла новонародженої дитини, і визначатись, чи то відхилення в межах фізіологічних норм, чи порушення фізичних параметрів вказують на певну орфанну патологію.

Алгоритм ретельного огляду дитини та виявлення дисморфізмів, їх вимірювання та аналіз потрібно проводити в певній послідовності, що має вирішальне значення для діагностики багатьох вроджених синдромів:

- форма та симетричність голови, риси обличчя, лоб, середня частина голови (від брів до верхньої губи та від зовнішніх кутів очей до комісур губ), відстань між очима (міжкантальна) та зіницями (міжзінична, міжцентрова), які можуть свідчити про дефекти у формуванні міжпівкулевої щілини;

- коротка, довга, скошена очна щілина, еверсія нижніх повік, сплюснене перенісся, розмір вушних раковин, їх форма, положення, зміни підборіддя, що може вказувати на алкогольний синдром плода, синдроми Кабукі, Дауна, Тричер Коллінза, Ді Джорджі тощо [18, 19];

- відхилення в структурі ротової порожнини, кількості та вигляді зубів, наявність аномалій язика, язичка (увули) та піднебіння;

- додаткові шкірні складки з обох боків шиї, коротка шия, зміни форми грудної клітки, що характерні для синдромів Тернера, Нунан та Кліпеля–Фейля;

- зміни задньої лінії росту волосся та розмірів щитовидної залози, значимі для вродженого гіпотиреозу;

- порушення рухливості та діапазону рухів суглобів, наявність контрактур одного або кількох суглобів, можуть свідчити про вроджену нейром'язову дисфункцію, вроджений артрогрипоз, фетальний алкогольний

синдром та деякі анеуплоїдії Х-хромосоми;

➤ наявність полідактилії (рис. 18, 19), адактилія (при трисомії 13 хромосоми), олігодактилії, аплазії променевої кістки, можуть свідчити про наявність ізольованої аутосомно-домінантної ознаки;



Рис. 20, 21. Полідактилія

➤ синдактилія (зрощення двох або більше пальців) зустрічається при багатьох синдромах, включаючи синдром Сміта–Лемлі–Опітца;

➤ поперечна долонна складка зустрічається у 50% дітей із синдромом Дауна;

➤ характерний долонний візерунок спостерігається при фетальному алкогольному синдромі;

➤ порушення розвитку геніталій, гіпоспадія, крипторхізм чи їх поєднання, як правило, пов'язані з ендокринними розладами, такими як вроджена гіперплазія надниркових залоз, мозаїцизмом 4X, Y/4, синдромом множинних вроджених аномалій [20], що також може бути ознаками орфанних хвороб.

Таким чином, морфометрія різних частин тіла дитини надає можливість фахівцям первинної ланки - лікарям-педіатрам чи лікарям загальної практики - сімейним лікарям диференціювати генетично-обумовлені дисморфізми з конституційними особливостями дитини та сім'ї в цілому і вчасно направити дитину для верифікації чіткого діагнозу на генетичну консультацію, а також надати необхідну профілактичну, терапевтичну та реабілітаційну допомогу для зменшення негативних наслідків захворювання,

покращення якості життя дитини та її сім'ї [21].

Висновки.

1. Не дивлячись на стрімкий розвиток інноваційної медицини, орфанні хвороби залишаються актуальною проблемою сучасності.
2. Неперевершене значення має проведення фахівцями первинної ланки – лікарями-педіатрами або лікарями загальної практики – сімейними лікарями морфометрії різних частин тіла дитини та диференціювання генетично-обумовлених дисморфізмів з конституційними особливостями дитини та сім'ї в цілому.
3. Рання діагностика орфанних хвороб у дітей на первинній ланці визначає тактику та адекватну стратегію ведення дитини з метою покращення якості життя та зменшення негативного впливу хвороби на якість життя дитини та її сім'ї.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Donnai D. (2017). Dysmorphology and the ESHG. *Eur J Hum Genet* 25(Suppl 2), S33–S34. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2017.161>
2. Jacobs AJ, Konczal LL, Morris SL. (2020). *Genetics*. 10th edition, Philadelphia. ISBN 9780323423450.
3. Kerra M, Thompson L, Tobias ES, et al. (2024). *Clinical Dysmorphology* 33(1), January, p. 38–42. <https://doi.org/10.1097/mcd.0000000000000478>
4. Yost, R. L., Taylor, S. E., & Gillard, M. J. (2023). The facial appearance scale: Understanding facial features in rare genetic syndromes. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2023.104784>
5. Mertes C, Scheller IF, Yépez VA, et al. (2021). Detection of aberrant splicing events in RNA-seq data using FRASER. *Nat Commun.* 12(1), 529. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20573-7>
6. Latorre-Pellicer A, Ascaso Á, Trujillano L, et al. (2020). Evaluating face2gene as a tool to identify Cornelia de Lange syndrome by facial phenotypes. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 1042. <https://doi.org/10.3390/ijms21031042>
7. Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. (2018). *Paediatric genomics:*

diagnosing rare disease in children. *Nat. Rev. Genet.* 19, 325–340. <https://doi.org/10.1038/nrg.2018.17>

8. Basel–Vanagaite L, Wolf L, Orlich M, et al. (2023). Case of mosaic Cornelia de Lange syndrome with novel symptoms. *Eur J Med Genet.* <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2023.104784>

9. Ciania S, Goedegebuure WJ, Grootjen LN, et al. (2023). Computer–aided facial analysis as a tool to identify patients with Silver–Russell syndrome and Prader–Willi syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 182, 2607–2614. <https://doi.org/10.1007/s00431–023–04937–x>

10. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, et al. (2018). Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: First international consensus statement. *Nat. Rev. Genet.* 19, 649–666. <https://doi.org/10.1038/s41576–018–0031–0>

11. Köhler S, Vasilevsky NA, Engelstad M, et al. (2017). The Human Phenotype Ontology in 2017. *Nucleic Acids Res*; 45(D1): D865–76. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1039>

12. Mertes C, Scheller IF, Yépez VA, et al. (2021). Detection of aberrant splicing events in RNA–seq data using FRASER. *Nat Commun.* 12(1), 529. <https://doi.org/10.1038/s41467–020–20573–7>

13. Pascolini G, Fleischer N, Ferraris A, et al. (2019). The facial dysmorphology analysis technology in intellectual disability syndromes related to defects in the histones modifiers. *J Hum Genet* 64, 721–728. <https://doi.org/10.1038/s10038–019–0598–0>

14. Wentzensen N, Wacholder S, Fortner RT, et al. (2016). Paediatric use of facial recognition software in healthcare. <https://doi.org/10.1093/ejca/80.04>

15. Chetty M, Roberts TS, Elmubarak M, Bezuidenhout H, Smit L, Urban M. CHARGE syndrome: genetic aspects and dental challenges, a review and case presentation. *Head Face Med.* 2020 May 08;16(1):10)

16. National Organization for Rare Disorders, Inc. VACTERL. Association (<https://rarediseases.org/rare-diseases/vacterl-association/>). Accessed 8/31/2022).

17. Marcdante KJ, Kliegman RM. (2019). *Nelson Essentials of Pediatrics*,

8th Edition, Philadelphia. ISBN 978-0-323-51145-2, ISBN 978-0-323-52735-4

18. Adam MP, Banka S, Bjornsson HT, et al. (2019). Kabuki syndrome: International consensus diagnostic criteria. *J. Med. Genet.* 56, 89–95. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2018-105625>

19. Kirchner RM, Walton KM. (2021). Symptoms of Autism Spectrum Disorder in Children With Down Syndrome and Williams Syndrome. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* 126, 58–74. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-126.1.58>

20. Zenker M, Edouard T, Blair JC, et al. (2022). Noonan syndrome: Improving recognition and diagnosis. *Arch. Dis. Child.* 107, 1073–1078. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322858>

21. Mertes C, Scheller IF, Yépez VA, et al. (2021). Detection of aberrant splicing events in RNA-seq data using FRASER. *Nat Commun.* 12(1), 529. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20573-7>