

УДК 611.72–012

МАЛЫЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ В АРТРОЛОГИИ

Ю.М. Киселевский, к.м.н., доцент

Кафедра анатомии человека

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

В статье рассматривается достаточно сложная, в плане диагностики, одновременно интереснейшая и актуальная проблема для педиатрии, медицинской генетики, ряда других клинических и теоретических дисциплин, в том числе и для анатомической артрологии, — это проблема малых аномалий развития (или микроаномалий). Автор статьи предлагает ряд собственных критериев определения малых аномалий развития в плане изучения анатомического строения суставной системы человека. Комплекс указанных микроаномалий, при определенных условиях и в определенных сочетаниях, составляет аномальный либо условно-аномальный артротип исследуемого сустава, что может быть использовано в целях диагностики суставной патологии.

Ключевые слова: микроаномалии, суставы, анатомия

The article covers a rather complex in terms of diagnosing, but the most interesting and topical issue for Pediatrics, Medical Genetics, and for a number of other clinical and theoretical disciplines, as well as for Anatomical Arthrology. It is the issue of minor pathologies of development (microanomalies). The author suggests a number of personal criteria for the determining of minor developmental anomalies concerning studying the anatomical structure of the human joint system. The complex of the mentioned anomalies in a certain situation and combinations makes the pathological or relatively pathological arthrotype of the investigated joint, which can be used in diagnosing joint pathology.

Key words: microanomalies, joints, anatomy

Интерес к изучению врожденных пороков развития (ВПР) у детей, анализу комплекса причин, их обуславливающих, разработке профилактических мер возник у исследователей различных специальностей уже давно. В последнее время клиницистами и генетиками открыт и описан ряд новых нозологических форм (синдромов) ВПР, одним из проявлений которых является комплекс более или менее выраженных нарушений развития (дисплазий). Сочетание последних часто является решающим для диагностики того либо иного синдрома. Поэтому возникает необходимость в выявлении подобных (даже иногда незначительных) признаков, так как они дают основание для поиска у ребенка более серьезной патологии. Именно это обстоятельство привлекло внимание исследователей к изучению новой параллельной проблемы ВПР — проблемы малых признаков или малых аномалий (микроаномалий) развития (МАР).

В плане терминологии МАР в литературе обозначались авторами по-разному. Еще во второй половине XIX века Морель, впервые описавший МАР, назвал их «стигмами вырождения» (цит. по 8). Большое внимание уделял этому вопросу в своих исследованиях Фурнье, который систематизировал МАР, обозначив их как «дистрофические признаки». В последующем применялись такие названия, как «дисгенезии», «дисгенетические признаки», «дисплазии», «дистрофии», «стигмы», «стигмы дизэмбриогенеза», «микродегенеративные признаки», «конституционально-морфологические дисгенезии», «малые диспластические признаки». Наиболее приемлемым стал термин «малые ано-

малии развития» (или, как синонимы, — «дисгенезии», «дисплазии»), указывающий на то, что речь идет не о грубых пороках развития или уродствах, а лишь о небольших структурных отклонениях, которые не сказываются существенно на функциях органа и не являются выраженными дефектами [13].

В связи с последним возникает проблема, заключающаяся в необходимости отличать МАР от вариантов нормального формирования того или иного органа, не имеющих клинического значения. В научной литературе по поводу, какие структурные отклонения необходимо считать МАР, а какие лишь вариантом нормы, до сих пор нет единого мнения. Например, В.В. Гаврюшов (1984) предлагает расценивать МАР, как небольшие отклонения в строении, которые чаще всего не влияют на нормальную функцию органа. Такого положения придерживаются и ряд других ученых [14, 15, 17, 20]. Однако указанная проблема является достаточно непростой. Она требует от исследователей соответствующего опыта и хорошего знания нормы. Сложность данной проблемы в том, что и вариации, и МАР, в отличие от аномалий и ВПР, большей частью и в разной степени существенно нарушающих функции различных органов и систем, практически не изменяют их функции. Кроме того, трудности определения МАР заключаются еще и в том, что в литературе нет достаточно объективных критериев описания малых дефектов. Подавляющее большинство МАР оценивается субъективно, в силу отсутствия определенных количественных и качественных нормативов, позволяющих судить о

том, какая степень выраженности того или иного структурного отклонения нарушает нормальное функционирование органа. Существующие нормативы—критерии носят общий характер и применимы ко всем МАР, независимо от их локализации, времени и причины возникновения. Поэтому, нередко, мнения врачей о том, есть или нет у обследуемого отклонение от нормы того или другого признака, расходятся. Поставленная задача надежнее решается лишь в тех случаях, когда маловыраженные отклонения в развитии сочетаются с другими, более выраженными, носящими, безусловно, аномальный характер.

Тем не менее, большинство исследователей придерживается мнения, что, в отличие от ВПР со стойкими изменениями строения органа и нарушением его функции, МАР — это морфологические изменения органа без существенного нарушения его функции, выходящие за пределы вариаций или находящиеся у крайних границ изменчивости его нормального строения. Однако полностью основываться на данном положении подчас не всегда правильно, так как, согласно последнему, четко различить вариации и микроаномалии практически невозможно.

По нашему мнению одним из ведущих критериев оценки МАР, помимо структурно—функционального, должен быть показатель отношения фенотипического признака к наследственной патологии или так называемый генетический критерий. Важность указанного положения заключается в том, что различные анатомические проявления фенотипа человека, в том числе и устройство костно—суставной системы, отражают состояние его генотипа и зависят от механизмов реализации данного генотипа на определенных конституциональных уровнях построения человеческого организма. В связи с этим, с одной стороны, можно выделить фенотипические различия, как варианты нормы, в процессе реализации нормального генотипа. Нами это определено как проявления нормальной (или условно—нормальной) анатомической конституции. С другой стороны, мы наблюдаем совершенно иную картину при патологии наследственного материала. Комплекс фенотипических особенностей анатомического строения при наследственной патологии можно назвать аномальной (или условно—аномальной) анатомической конституцией [5]. Так, каждая геномная и хромосомная мутации изменяют анатомическое строение нескольких систем организма человека (костно—суставной, сосудистой, нервной и др.). Генные мутации чаще приводят к патологии лишь в одной из систем организма (например, костной системы при хондродистрофиях). Полигенные мутации обуславливают пороки и аномалии развития, проявляющиеся ло-

кально на уровне отдельной части тела или органа (нижняя конечность, коленный сустав и т.п.). При этом нужно подчеркнуть, что в органах наблюдается нарушение развития анатомических структур разных систем организма, а в частях тела человека отмечается лишь повышение анатомической изменчивости этих же систем (особенности строения, при измененном генотипе, находящиеся в пределах крайних вариантов нормы — условная патология или МАР). В связи с тем, что обладатели вышеуказанных фенотипических особенностей являются основным контингентом пациентов ортопедических клиник, возможности исследования роли наследственных факторов в возникновении различных заболеваний костно—суставной системы значительно расширятся, при описании не только выраженных патологических форм, но и переходных градаций между нормальными и аномальными фенотипами [2]. Вот почему изучение МАР (микропризнаков и стертых форм), как диагностических критериев или маркеров наследственной патологии, приобретает ведущую роль для генетических исследований в ортопедической клинике при заболеваниях опорно—двигательного аппарата.

Однако порой трудно судить, служат ли МАР маркерами наследственных заболеваний, предрасположенности к ним или же они могут быть признаками нарушений эмбриональной закладки под воздействием вредных факторов, не затрагивающих генетической основы [10], поскольку МАР иногда обнаруживаются и у совершенно здоровых пациентов, которые могут иметь то или иное количество микроаномалий. В этом плане более рациональной представляется точка зрения К. Mehes (1977), который считает, что частота МАР у детей с множественными ВПР и вообще с любой наследственной патологией гораздо выше, чем у практически здоровых детей. Выявление у ребенка определенного количества МАР, превышающего пороговое значение, может свидетельствовать о наличии у него ВПР и предупреждает врача о возможном существовании незаметной при первом осмотре врожденной патологии. До настоящего времени сведения о распространенности и пороговых значениях МАР у новорожденных детей весьма разноречивы и трудно сопоставимы. Так, по мнению Л.О. Бадаляна (1976), наличие 5—7 микроаномалий у одного ребенка можно принять за порог и говорить о множественных МАР у него, что, в свою очередь, с большой долей вероятности дает основание думать о нарушении у данного ребенка процессов эмбриогенеза. Гофман О.М. (1985) предлагает судить о множественности МАР при выявлении их у одного новорожденного ребенка числом 4 и более, в работах других авторов [8, 9] — 3 микроаномалии и более.

На основании вышеизложенного можно заключить, что множественные МАР высоко коррелируют со скрытыми ВПР, не выявляемыми сразу при рождении ребенка. Они должны определять направление поисков врачей и мобилизовать их внимание на выявление у видимо здоровых детей врожденных патологических состояний. МАР могут служить своеобразным клиническим скринингом для формирования новорожденных детей в группы риска по врожденной патологии и регистрации их для дальнейшего наблюдения.

По четкости регистрирования МАР можно разделить на 3 группы: альтернативные, измерительные, описательные [12]. К первым из них, как следует из названия, относятся микропризнаки, которые так же, как и ВПР, или есть, или их нет. Ко вторым — микропризнаки, определяемые абсолютным или относительным (*индексы–соотношения*) числовым значением (количественный показатель или критерий). К третьим — микропризнаки, к которым трудно применить количественные методы исследования (например, изменчивость формы анатомического образования и т.п. — качественный показатель или критерий). Такая градация признаков важна для диагностики и дифференциальной диагностики в случаях наследственной патологии.

МАР по своей природе полиэтиологичны и обуславливаются как генетическими, так и средовыми факторами. Можно предположить, что МАР возникают под влиянием тех же причин, что и ВПР, при условии, что этиологический фактор обладает меньшей патогенностью или действует в более благоприятном для плода периоде. Однако полиэтиологичность МАР создает трудности при их клинической оценке, так как одна, или несколько МАР могут оказаться вариантом нормы, симптомом заболевания, самостоятельным синдромом или даже самостоятельной нозологической формой.

По тому, при каких патологических состояниях фиксируются МАР и исходя из возможных механизмов их генетической детерминации, которые, в общем, не всегда ясны, представляется целесообразным разделить МАР также на 3 группы: 1) МАР в виде стертых (неполных) форм тех или иных ВПР, их причина — генотипическая и (или) средовая модификация действия гена (генов); 2) МАР, входящие в состав синдромов множественных ВПР, их этиология — плейотропное действие мутантного гена или дисбаланс генов при хромосомных aberrациях; 3) фоновые МАР, встречающиеся при многих патологических изменениях генетического материала, возможный механизм которых — мобилизация мутантным геном некоторых «микрорентотипов», обуславливающих тот или иной признак [11].

Определенный интерес представляет вопрос о

специфическом значении некоторых МАР. Подчас трудно говорить о специфичности какой-либо изолированной МАР, как диагностическом критерии, для того или иного ВПР, так как исследуемые микроаномалии могут быть, как уже указывалось выше, типичны для ряда синдромов ВПР и сами по себе иметь малую диагностическую ценность. Поэтому большое диагностическое значение приобретают определенные сочетания микроаномалий или комплексы МАР [19].

В связи с этим следует отметить, что в группах детей с патологией генотипа достаточно часто проявляется ряд устойчивых сочетаний, расцениваемых нами как комплексы МАР, вариантов строения анатомических структур различных суставов. Данные сочетания–комплексы складываются в определенный фенотип (аномальный или чаще условно–аномальный) изучаемых суставов, характерный для той, либо иной наследственной патологии. Анализируя полученные результаты в исследуемых группах плодов и новорожденных детей с трисомиями по 13, 18 и 21 парам хромосом, мы описали типы суставов нижней конечности, присущие каждому из указанных хромосомных синдромов МВПР, так называемые синдромальные (или специфические) артрогипы [5]. Например, для каждой из хромосомных aberrаций характерно свое анатомическое строение менисков коленного сустава и их связочного аппарата (т.н. мениско–связочный комплекс): для синдрома Патау (трисомия 13) — латеральный мениск, практически замкнутый в кольцо и недоразвитие связок менисков; для синдрома Эдвардса (трисомия 18) — наряду с большой вариабельностью строения менисков и гипоплазией их связок, отмечается постоянство развития поперечной связки колена, соединяющей передние рога обоих менисков; для синдрома Дауна (трисомия 21) — связки рогов менисков относительно развиты, поперечная и мениско–бедренные связки в большинстве случаев недоразвиты или отсутствуют, медиальный мениск серповидной формы, латеральный — в виде поперечного овала с достаточно широким телом. Отдельно хочется подчеркнуть, в плане изучения МАР, изменчивость строения некоторых внутрисуставных связок: связки головки бедренной кости (тазобедренный сустав) и крестообразных связок (коленный сустав). Следует отметить, что указанные образования, в силу своей уникальности и относительного постоянства, можно по праву считать своеобразными анатомическими маркерами для диагностики правильности развития исследуемых соединений [6, 7].

Заключение

Как видно из вышеизложенного, изучение МАР обусловлено не праздным интересом, а реальной необходимостью для дальнейшего перспективно-

го и успешного исследования генетики ВПР человека. Подобные перспективы достаточно велики как для медицины в целом, так и для артрологии, в частности: во-первых, МАР имеют решающее значение при постановке диагноза того или иного синдрома МВПР; во-вторых, МАР можно использовать при определении риска рождения ребенка с ВПР; в-третьих, представляется весьма перспективным применение МАР для изучения генетики ВПР опорно-двигательного аппарата, в связи с чем нами было выдвинуто и обосновано новое концептуальное направление в артрологии — *артрогенетика* [16]. Публикации по подобным вопросам относительно редки и противоречивы. Причина этого в определенных сложностях при изучении МАР, которые сводятся к следующему: трудоемкость сбора фактического материала и необходимость привлечения для этого достаточно квалифицированных специалистов; субъективизм в оценке МАР и сложности их отличия от нормального полиморфизма признака; отсутствие точных характеристик признаков МАР и унифицированных систем их учета специалистами различного профиля; не разработаны достаточно полно методологические подходы к изучению проблемы МАР в целом. Однако эти трудности, с нашей точки зрения, вполне преодолимы.

Разработка более четких критериев регистрации МАР даст шанс улучшить диагностику синдромов МВПР и стертых форм изолированных ВПР. Определение нормативов по ряду показателей предоставит возможность проводить объективную качественную и количественную оценку МАР. Исследование связи МАР и ВПР в генетически отягощенных семьях позволит уточнить наследование ряда ВПР и приблизиться к определению количества и характера взаимодействия генетических факторов, ответственных за формирование ВПР. Полученные научные результаты помогут разработать новые методы для генетического консультирования в таких семьях и более точно определять степень риска рождения детей с ВПР, в том числе, и костно-суставной системы.

МАР могут являться маркерами в оценке состояния здоровья детей. Ранняя диагностика МАР позволит выделить таких детей в группы риска по реализации врожденной патологии, разработать научно обоснованные меры, направленные на их углубленное обследование, медико-генетическое консультирование, диспансерное наблюдение, корригирующее лечение, дальнейшую реабилитацию детей с ВПР, а также проведение проспективного прогнозирования. Анализ факторов, сопровождающих повышенные пороговые значения МАР, поможет разработать адекватные профилактические мероприятия.

Литература

1. Бадалян, Л.О. Теоретические и практические подходы к проблеме мутагенеза и канцерогенеза окружающей среды / Л.О. Бадалян. — М., 1976. — С. 44.
2. Генетические проблемы в изучении системных врожденных ортопедических заболеваний / М.В. Волков [и др.] // Ортоп., травм., протез. — 1970. — № 4. — С. 8–14.
3. Гаврюшов, В.В. Справочник неонатолога / В.В. Гаврюшов. — М., 1984. — 317 с.
4. Гофман, О.М. Врожденные и наследственные заболевания у детей / О.М. Гофман. — М., 1985. — С. 96–104.
5. Киселевский, Ю.М. Анатомо-генетические и морфо-функциональные аспекты артрологии / Ю.М. Киселевский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2007. — №3. — С. 3–6.
6. Киселевский, Ю.М. Особенности строения, кровоснабжения и иннервации тазобедренного сустава плодов и новорожденных детей / Ю.М. Киселевский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2007. — №3. — С. 69–74.
7. Киселевский, Ю.М. Особенности анатомического строения коленного сустава новорожденных детей / Ю.М. Киселевский, А.В. Иванцов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2006. — №4. — С. 126–129.
8. Лапина, А.С. Характеристика малых аномалий развития у новорожденных детей / А.С. Лапина // Вопр. охр. материнства и детства. — 1987. — Т. 32, № 6. — С. 63–65.
9. Михайличенко, Н.П. Микроаномалии развития и их значение в оценке состояния здоровья детей / Н.П. Михайличенко. — В кн.: Перинатальная охрана плода. — Алма-Ата, 1989. — С. 92–98.
10. Терапология человека: рук-во для врачей / Кириллова И.А., Кравцова Г.И. [и др.]; под ред. Г.И. Лазюка. — М.: Медицина, 1991. — 480 с.
11. Усоев, С.С. Малые аномалии развития и их значение для характеристики популяции / С.С. Усоев // Проблемы современной антропологии: Тез. докл. II Всесоюз. конф. ВНО АГЭ. — Минск, 1983. — С. 167–168.
12. Малые аномалии развития в диагностике наследственных болезней / С.С. Усоев [и др.] // Вопросы антропологии: Тез. докл. III антропол. конф. — Тарту, 1985. — С. 228–229.
13. Ходос Х.Г. Малые аномалии развития и их клиническое значение / Х.Г. Ходос. — Иркутск: Вост. — Сиб. кн. изд-во, 1984. — 88 с.
14. Grichton, J.U. Minor Congenital Defects in Children et Low Bieth Weigh / J.U. Grichton, E.G. Dunn, K. McBurney // J. Paediatr. — 1972. — Vol. 50, N 5.
15. Hoedemaekers, R. The concept of abnormality in medical genetics / R. Hoedemaekers, H.H. Ten // Theor. Med. and Bioethics. — 1999. — Vol. 20, № 6. — P. 537–561.
16. Kiselevsky, Y. Arthro-genetics as a new conceptual direction in arthrology / Y. Kiselevsky // Acta clinica. — 2004. — Vol. 4, N 4. — P. 385–389.
17. La Veck, B. Minor Congenital Anomalies and Behavior Different Home Environments / B. La Veck, M.A. Hammond, G.D. LaVeck // J. Paediatr. — 1980. — Vol. 96, N 5.
18. Mehes K. Medical Genetics / K. Mehes // Amsterdam, 1977. — P. 483–486.
19. Mehes K. Minor Malformations in the Neonate / K. Mehes — Budapest, 1983.
20. Opitz J.M. Heterogeneity and Minor Anomalies / J.M. Opitz // Amer. J. Med. Genet. — 2000. — Vol. 91, N 4. — P. 254–255.

Поступила 28.06.07