

© С. Б. Хацкель, И. В. Попов, 2011
УДК 616-056-053.2/.5:362.73

С. Б. Хацкель¹
докт. мед. наук

И. В. Попов²
канд. мед. наук

¹ Специализированный дом ребенка № 12, Санкт-Петербург
² ООО «ДискавериМед», Санкт-Петербург

Анализ фенотипа у воспитанников домов ребенка

В статье представлены данные стигматизации — общее количество малых аномалий развития для оценки ортопедических, неврологических и висцеральных особенностей фенотипа воспитанников домов ребенка Санкт-Петербурга. Обследованы 882 ребенка, которым проведен количественный и структурный анализ малых аномалий. У обследованных было обнаружено 7793 малых аномалии, что составило в среднем на ребенка 8,8. Выявлено 107 видов аномалий. У всех воспитанников были перинатальные поражения мозга — гипоксическая энцефалопатия, инфекционные и алкогольные поражения центральной нервной системы.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, малые аномалии развития, стигматизация, особенности фенотипа, воспитанники домов ребенка, Элькар

Врожденные пороки развития встречаются у людей всех рас, культур и стран. Они могут быть изолированными или частью синдрома и являются важной причиной детской заболеваемости и летальности [1]. Однако чаще пороков отмечаются малые аномалии развития (МАР) [2]. МАР — это признаки дисплазии соединительной ткани [3] и, в отличие от пороков развития, не нарушают функции организма [4].

При оценке фенотипа большое значение придается стигматизации — общему количеству МАР. Если их у пациента более 5–6, то риск пороков развития и сопутствующей патологии возрастает [5, 6]. В этих случаях требуется применение лабораторных и визуализирующих методов из-за возможности генетической или полиорганной патологии [1, 7, 8]. МАР не специфичны для какого-либо заболевания, но по их сочетанию можно определить, например, алкогольный синдром плода. Однако только количественной оценки недостаточно. Так, у

людей с равным числом МАР может быть разная частота пороков сердца. В связи с этим, количественную оценку МАР следует дополнять структурным анализом [9]. У воспитанников домов ребенка подобные исследования ранее не проводились. Между тем, их реабилитация до сих пор мало эффективна [10].

В комплексную терапию нашим пациентам для коррекции биоэнергетического состояния мы включали препарат «Элькар» (*L-Carnitine*) внутрь за 30 мин до еды. Он нормализует белковый и жировой обмен, повышает секрецию и ферментативную активность желудочного и кишечного соков, улучшает усвоение пищи, снижает избыточную массу тела и уменьшает содержание жира в мышцах, повышает устойчивость к физическим нагрузкам, угнетает образование кетокилот и анаэробный гликолиз, уменьшает степень лактатацидоза, способствует экономному расходованию гликогена и увеличивает его запасы в печени и мышцах. Элькар оказывает анаболическое и липолитическое действие, нормализует повышенный основной обмен при гипертиреозе, являясь частичным антагонистом тироксина [11, 12].

Семен Борисович Хацкель
e-mail: hatskel-s@yandex.ru

Детям до 1 года мы назначали по 75 мг (10 капель) 3 раза/сут; от 1 года до 6 лет — по 100 мг (14 капель) 2–3 раза/сут.

Цель исследования — изучение фенотипа у воспитанников домов ребенка Санкт-Петербурга.

Материалы и методы

Обследованы 882 ребенка, которые воспитывались в психоневрологических домах ребенка Санкт-Петербурга. У них не было наследственных, врожденных заболеваний и серьезных пороков развития. В предельно одно-

родных группах детей по степени зрелости при рождении, половой принадлежности и этиологии поражения ЦНС проведен количественный и структурный анализ МАР. Массив данных обработан с помощью программы Statistica for Windows [13].

Результаты и обсуждение

У обследованных детей было обнаружено 7 793 МАР, что составило в среднем $8,8 \pm 0,1$. Всего выявлено 107 видов аномалий, например МАР глаз — 16 видов, челюстей — 4, а шеи — 1 (табл. 1).

Таблица 1

Частота малых аномалий развития (МАР) у воспитанников домов ребенка

Орган	Малые аномалии развития	Частота МАР у 1 ребенка
Кисть и стопа	Синдактилия II–IV пальцев стоп, сандалевидная щель, клинодактилия, ульнарная девиация мизинца, поперечная борозда ладони, брахи- и арахнодактилия, макро- и полидактилия	1,35
Ушная раковина	Низкое расположение, дисплазия, асимметрия, оттопыренные, маленькие, насечки на мочках, большие ушные раковины	1,29
Рот	Высокое нёбо, короткая уздечка верхней губы, тонкие губы, «карпий» рот, макро- и микростомия	0,96
Орган зрения	Эпикантус, голубая окраска склер, гипертелоризм глаз, разрез антимонголоидный, монголоидный, длинные ресницы, узкие глазные щели, глубокие глазницы, асимметрия глазных щелей, гипотелоризм, дакриоцистит, микрофтальм, птоз верхнего века, мегалокорнея, микрокорнея, колобома	0,81
Кожа и ее придатки	Гипертелоризм сосков, единичные и множественные гемангиомы, добавочный сосок	0,76
Мышцы	Диастаз прямых мышц живота, грыжа пупочная, паховая (пахово-мошоночная), белой линии живота	0,73
Нос	Переносица широкая, нос короткий, переносица седловидная, переносица плоская, спинка носа короткая, переносица узкая, длинный фильтр носа, искривление носовой перегородки, широкие ноздри, гребень перегородки	0,71
Голова	Асимметрия, долихоцефалия, лоб низкий, затылок нависающий, затылок плоский, лоб нависающий, брахицефалия, сдавлена с висков, лоб узкий, башенный череп	0,53
Челюсти	Микрогения, ретрогения, прогнатия, прогения	0,52
Волосы	Низкий рост волос на затылке, жесткие волосы, гипертрихоз, тонкие волосы, низкий рост волос на лбу, высокий рост волос на лбу, редкие волосы	0,31
Лицо	Асимметрия, надбровные дуги сглажены, надбровные дуги усилены, брови сросшиеся густые, мелкие черты, плоское лицо, грубые черты	0,22
Язык	Короткая уздечка, макрогlossия, ранула, раздвоенный язычок	0,21
Зубы	Диастема центральная, деформации врожденные, неправильный рост зубов, нарушения прикуса	0,15
Шея	Короткая	0,14
Половые органы	Крипторхизм, гидроцеле (водянка оболочек яичка), паховая дистопия яичек, гипоспадия, эписпадия, киста семенного канатика, недоразвития крайней плоти, фимоз, гипертрофия клитора	0,12
Кости	Грудная клетка воронкообразная, килевидная, раздвоение мечевидного отростка, недоразвитие XII ребра, шейные дополнительные ребра, удвоенные ребра Люшка	0,04

Из всех малых аномалий самыми частыми были частичная синдактилия II–IV пальцев стоп (у 77 % детей), высокое нёбо (76 %), гипертелоризм сосков (64 %), низко расположенные и/или диспластичные ушные раковины (54 %) и недоразвитие нижней челюсти (44 %). МАР дистальных отделов конечностей отмечены с частотой 1,35 у каждого ребенка, иначе говоря, у каждого из них было более одной аномалии данных органов. Ведущими аномалиями были частичная (кожная) синдактилия II–IV пальцев стоп, сандалевидная щель и клинодактилия пальцев кистей. Так же часто отмечены деформации ушных раковин — 1,29 у каждого ребенка, при этом низкое расположение и дисплазии ушных раковин имели равную частоту. Малые аномалии других органов отмечены с частотой менее 1,0 у каждого ребенка. Следует отметить, что среди МАР рта и ротовой полости наиболее частым было высокое нёбо. При аномалиях глаз особенно частыми были эпикантус, голубая окраска склер и гипертелоризм. У половины обследованных детей обнаружены аномалии развития мышц — дефекты передней брюшной стенки. Самыми редкими были аномалии костей — 0,04 в среднем у каждого ребенка. Сюда вошло 6 видов МАР грудной клетки, которые, как и другие, не требовали лечения.

Следующим этапом было изучение структуры МАР в зависимости от уровня стигматизации. Как оказалось, у детей чаще всего встречался высокий уровень стигматизации (10 МАР и более) — у 40,2 %. Средний уровень (6–9 МАР) выявлен у 38,5 %, а низкий (0–5 МАР) — только у 21,3 % детей. Каждый из уровней стигматизации был образован аномалиями разных органов. Однако частота МАР в уровнях различалась, а некоторых органов — во много раз. Чаще всего МАР были четырех органов (дистальные отделы конечностей, ушные раковины, область рта и кожа), и они явились основой каждого из трех уровней стигматизации. МАР других органов вошли, преимущественно, в высокий уровень. Например, аномалии мышц при высоком уровне стигматизации определяли в 2 раза чаще, носа — в 6 раз, а головы — в 9 раз чаще, чем при низком уровне стигматизации.

Фенотип детей разного пола различался 9 из 107 МАР, в том числе гениталий. У мальчиков чаще выявлены дефекты передней брюшной стенки: диастаз прямых мышц живота

у них был в 1,2 раза, паховые грыжи — в 4,5 раза чаще, чем у девочек. У девочек чаще выявлены соединительнотканые МАР кожи и ее придатков. Гипертелоризм сосков встречался в 1,2 раза, а гемангиомы (единичные и множественные) — в 1,5 раза чаще, чем у мальчиков. У мальчиков обнаружено 6 видов МАР наружных половых органов, у девочек — лишь аномалия клитора.

У детей разной степени зрелости при рождении структура МАР отличалась больше, чем у детей разного пола. При сравнении оказалось, что все виды МАР чаще встречались у доношенных детей. Например, аномалии ушных раковин и микрогениталий у них были в 2 раза чаще, сандалевидная щель — в 9 раз, паховые и пахово-мошоночные грыжи — в 2 раза, асимметрия глазных щелей — в 3 раза чаще, чем у доношенных детей.

У всех воспитанников домов ребенка были перинатальные поражения головного мозга. Распределение этиологических факторов у детей с разным уровнем стигматизации показало существенные различия. Так, у 93 % детей с низким уровнем стигматизации была гипоксическая энцефалопатия, у 2 % — инфекционное и у 5 % — алкогольное поражение ЦНС. В группе со средним уровнем стигматизации гипоксию мозга перенесли 84 %, нейроинфекции — 5 % и алкогольное поражение — 11 % детей. При высоком уровне стигматизации гипоксия головного мозга имела у 36 %, менингиты — у 10 %, алкогольное поражение — у 54 % обследованных детей. В табл. 2 представлена структура МАР, частота которых различалась в сравниваемых группах. При этом варианте анализа определена та же закономерность: самые частые виды МАР заняли верхние строки таблицы при любой этиологии поражения нервной системы. Однако при гипоксической энцефалопатии частота МАР почти всех видов была меньше, чем при иных поражениях головного мозга.

Дети, которые в антенатальном периоде перенесли менингиты и менингоэнцефалиты разной этиологии, имели не только более высокую, чем при гипоксии мозга, стигматизацию, но и отличались своим фенотипом. Так, из 39 видов МАР у них чаще встречались 14; 11 из них локализовались в краниофациальной области, в том числе асимметрия черепа. Реконвалесценты внутриутробной нейроинфекции отличались от детей с поражениями головного мозга иной

Таблица 2

Структура малых аномалий развития у детей с поражением нервной системы разной этиологии

Малая аномалия развития	Доминирующая этиология, %		
	гипоксия, n = 517	инфекция, n = 109	алкоголь, n = 256
Высокое нёбо	70,4	80,7	87,9**
Гипертелоризм сосков	58,8	66,6	74,8**
Низко расположенные уши	47,1	70,1	58,2**
Дисплазия ушных раковин	46,1	68,6	64,3**
Микрогения	36,7	49,1	57,2**
Диастаз прямых мышц живота	31,5	35,0	45,7**
Сандалевидная шель	22,3	43,8	35,6**
Эпикантус	18,3	21,0	39,2**
Низкий рост волос на затылке	12,7	45,6	31,1**
Долихоцефалия	8,5	12,2	20,6**
Голубая окраска склер	7,7	14,0	19,6**
Асимметрия головы	7,1	25,8	21,1**
Грыжа паховая / мошоночная	7,1	21,0	14,5**
Короткая шея	6,2	28,0	16,5**
Переносица плоская	6,0	5,2	16,0**
Нос короткий	5,8	19,3	22,1**
Гипертелоризм глаз	5,4	16,7	12,5**
Переносица седловидная	4,5	7,0	22,1**
Асимметрия ушных раковин	4,5	5,2	12,5*
Антимонголоидный разрез глаз	3,9	3,5	14,5**
Спинка носа короткая	3,7	5,2	18,5**
Асимметрия лица	3,5	26,3	16,0**
Асимметрия глазных щелей	2,3	0,0	10,5**
Затылок нависающий	2,0	10,5	9,5**
Низкий лоб	1,8	10,5	12,5**
Плоский затылок	1,8	17,5	6,5**
Тонкие губы	1,4	0,0	24,6**
Сглаженный фильтр носа	1,0	3,5	13,0**
Узкие глазные щели	0,8	0,0	13,5**
Деформация зубов	0,8	5,2	7,5**
«Карпий» рот	0,8	0,0	10,5**

Окончание табл. 2

Малая аномалия развития	Доминирующая этиология, %		
	гипоксия, n = 517	инфекция, n = 109	алкоголь, n = 256
Гипотелоризм глаз	0,8	3,5	5,5**
Глубокие глазницы	0,6	7,0	9,2**
Неправильный рост зубов	0,6	7,2	5,5**
Лоб нависающий	0,4	5,4	4,0**
Микрофтальм	0,4	3,5	5,6*
Макроглоссия	0,4	7,0	3,5*
Широкие ноздри	0,2	0,0	5,0*
Брахицефалия	0,2	1,7	5,0*

* $p < 0,01$; ** $p < 0,05$

этиологии и повышенной частотой МАР области рта. В частности, неправильный рост зубов у них отмечался в 12 раз, а макроглоссия — в 17,5 раза чаще, чем у воспитанников с гипоксическим поражением головного мозга.

Наиболее выраженная дисплазия соединительной ткани обнаружена у детей с внутриутробной алкогольной интоксикацией. У 97 % из них был высокий уровень стигматизации, а также максимальное разнообразие видов аномалий. Из 39 представленных в табл. 2 видов аномалий 25 встречались чаще, чем при иной этиологии поражения. При этом основу фенотипа составили такие распространенные МАР, как высокое нёбо и гипертелоризм сосков. В то же время, фенотип детей этой группы включал более редкие аномалии развития. В отличие от детей с гипоксической энцефалопатией, у них в 2 раза чаще были эпикантус и долихоцефалия, почти в 5 раз — короткий нос и седловидная переносица. Характерные для алкогольного синдрома плода аномалии встречались еще чаще: тонкие губы — в 17 раз, низкий лоб — в 7, узкие глазные щели — в 16, сглаженный фильтр носа и «карпий» рот — в 13, микрофтальм, широкие ноздри и брахицефалия — в 6 раз чаще.

Выводы

Проведенный анализ показал, что у 78,7 % воспитанников домов ребенка количество МАР выше «порогового уровня» и в 4 раза выше, чем в популяции ($2,3 \pm 0,08$ МАР [4]). Лишь у 21,3 % детей фенотип соответствовал норме. Столь высокая стигматизация детей потребовала количественного анализа МАР, что привело к выявлению клинически значимых уровней стигматизации. Каждый из трех уровней различался этиологией поражения ЦНС [14], глубиной нарушения развития и состава тела [10], частотой органной патологии [15].

Итак, определение уровней стигматизации и структурный анализ МАР являются несложным и полезным методом ранней диагностики в педиатрии. Особое медицинское и социальное значение фенотипирование имеет у детей, которые поступают в сиротские учреждения с неполным анамнезом или его отсутствием. В таких случаях комплексная оценка МАР позволяет предположить степень зрелости ребенка при рождении и этиологический фактор поражения головного мозга, что в целом может способствовать повышению качества реабилитации детей-сирот и детей, лишенных попечения родителей.

Литература

1. *Congenital malformations. Evidence-Based Evaluation and Management* / Ed. P. Kumar, Burton B. K. McGraw-Hill Medical Books Companies, Chicago, 2008.
2. *Marden P. M., Smith D. W., McDonald M. J. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. A study of 4,412 babies by surface examination for*

- anomalies and buccal smear for sex chromatin//J. Pediat. 1964. № 64. С. 357–371.
3. *Beighton R.* Inherited disorders of skeleton: Churchill Livigstone. Edinburg, 1988. P. 403–433.
 4. *Барашнев Ю. И., Бахарев В. А., Новиков П. В.* Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. М., 2004.
 5. *Бочков Н. П.* Медицинская генетика. М., 2003.
 6. *Ismail B., Cantor-Graae E., McNeil T. F.* Minor physical anomalies in schizophrenia: cognitive, neurological and other clinical correlates//J. Psychiat. Res. 2000. № 34. P. 45–56.
 7. *Красильников В. В.* Аномалии развития: Пособие для врачей. СПб., 2007.
 8. *Куликов А. М., Медведев В. П.* Роль семейного врача в охране здоровья подростка: дисплазии соединительной ткани у подростков и их распознавание//Рос. семейный врач. 2000. № 4. С. 37–51.
 9. *Земцовский Э. В.* Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб., 2000.
 10. *Хацкель С. Б.* Постнатальное развитие больных с энцефалопатией с различным уровнем стигматизации//Нижегород. мед. журн. 1991. № 2. С. 10–12.
 11. *Кадурина Т. И.* Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). СПб.: Невский диалект, 2000.
 12. *Кадурина Т. И.* Поражение сердечно-сосудистой системы у детей с различными вариантами наследственных болезней соединительной ткани//Вестн. аритмологии. 2000. №18. С. 87–92.
 13. *Боровиков В. П.* STATISTICA: Искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. СПб., 2001.
 14. *Хацкель С. Б., Клиценко О. А.* Клиническое и социальное значение уровня стигматизации у детей раннего возраста//Рос. семейный врач. 2007. № 1. С. 23–25.
 15. *Хацкель С. Б.* Особенности пищевого статуса и методы его оценки у воспитанников домов ребенка//Вопр. дет. диетологии. 2007. № 5. С. 18–24.

S. B. Khatskel¹, I. V. Popov²

¹Specialized Children's Home № 12, St. Petersburg

²«DiscoveryMed» Ltd, St. Petersburg

Analysis of the phenotype in the inmates of children's homes

In article the data on stigmatization — total frequency of minor congenital malformations in order to estimate orthopedic, neurological and visceral phenotype features of pupils of Children's homes of St.-Petersburg are presented. The quantitative and structural analysis of minor congenital malformations carried out in 882 children. 7793 minor congenital anomalies that has averaged on the child 8,8 have been found out. 107 kinds of anomalies are revealed. All pupils had perinatal brain defeats — a hypoxemic encephalopathy, infectious and alcoholic defeats of the central nervous system.

Key words: congenital malformations, minor congenital malformations, stigmatization, phenotype features, pupils of Children's homes, Elcar