

DOI: 10.26693/jmbs06.03.071

УДК 611.714/.716.018

Хмара Т. В., Ризничук М. О., Кузняк Н. Б.,  
Мельничук С. П., Батрановська С. О., Заморський І. І.

## ОНТОЛОГІЯ ВАРІАНТІВ БУДОВИ ТА ВАД РОЗВИТКУ ЧЕРЕПА. ЧАСТИНА ІІ. СПАДКОВІ СИНДРОМИ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Уроджені аномалії трапляються у 2-3% усіх дітей і близько 1% із них мають спадкові синдроми або чисельні вади розвитку. Приблизно 30% від загального числа випадків, мають щілину губи або піднебіння.

Черепно-лицеві аномалії є важливою проблемою педіатрії. Вони входять до числа основних причин дитячої смертності та захворюваності. Черепно-лицеві аномалії, в основному, впливають на розвиток черепа, зокрема кісток лицевого черепа. Ці вади варіюють від легких до тяжких, які можуть бути небезпечними для життя і вимагають негайного хірургічного втручання.

Огляд хворих із уродженою патологією черепа набуває важливого практичного значення, оскільки правильний діагноз часто може бути встановлений лише при врахуванні всіх стигм та вад розвитку.

Черепно-лицеві синдроми можна поділити на декілька груп. Найчастіше вони супроводжуються передчасним зрощенням швів черепа (краніосиностозом) та синдромами, які супроводжуються щілинами. Найбільш частими синдромами в цій групі є: синдром Крузона, синостоз швів, мікросомія, аномалії головного мозку та серединні щілини обличчя.

Ці порушення розвитку можуть призвести до різних наслідків для здоров'я: структурної перебудови дихальних шляхів, зміни зовнішнього вигляду, зміни структурно-функціональної організації головного мозку, органів слуху та зору, змін прикусу, мови та порушень психічного розвитку цих пацієнтів.

Уроджені вади черепа можуть бути спричинені генетичними мутаціями та шкідливими факторами навколишнього середовища.

На основі проведеного аналізу джерел літератури дано коротку характеристику найбільш поширених спадкових синдромів, які супроводжуються деформаціями мозкового і лицевого черепа, вказано тип успадкування та мутацію гена, який викликає дані порушення.

**Ключові слова:** уроджені вади розвитку, стигми, череп, спадкові синдроми.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження є фрагментом планової комплексної міжкафедральної теми кафедри анатомії людини імені М. Г. Туркевича і кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету «Особливості морфогенезу та топографії систем і органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу людини», № державної реєстрації 0115U002769.

**Вступ.** Природжені дефекти є основною причиною дитячої смертності та становлять до 21% останньої. Вони також займають 5 місце серед причин скорочення потенційної тривалості життя до 65 років і є основною причиною непрацездатності.

Показники частоти уроджених вад розвитку (УВР) значною мірою залежать від того, що саме відносять до УВР, оскільки точного визначення цього терміну не існує, і в тератологічних роботах (особливо експериментальних) нерідко як УВР описують уроджені пухлини, внутрішньоутробно розвинуті некрози, розлади кровообігу, дистрофічні процеси і навіть мацерацію. Саме тому важливо, одразу зрозуміти, що під терміном «уроджена вада розвитку» мають на увазі стійкі морфологічні зміни органу або усього організму, які виходять за межі варіації їх будови. До цього поняття не слід відносити постнатальні порушення пропорції чи розміри органів, які є проявом ендокринних порушень [1]. Більшість структурних аномалій спостерігають у 2-3% новонароджених, крім того у 2-3% дітей аномалії виявляють упродовж перших 5 років життя, що в сумі складає 4-6%. Генетичні чинники, такі як хромосомні аномалії та генні мутації, зумовлюють приблизно 15% УВР; екзогенні чинники оточення спричиняють близько 10% аномалій; комбінація генетичних чинників і чинників оточення (мультифакторне успадкування) – 20-25%; багатоплідна вагітність викликає 0,5-1% УВР [1].

Діагностичні та терапевтичні методи дозволили краще ідентифікувати УВР та знизили смертність у пацієнтів. Внаслідок збільшення тривалості життя УВР сьогодні є головним питанням охорони здоров'я через ресурси, необхідні для надання багатопрофільної допомоги [2].

Огляд хворих із уродженою патологією черепа набуває особливого значення, тому що правильний діагноз часто може бути встановлений лише при врахуванні всіх стигм та уроджених аномалій. Діагностика спадкових синдромів здійснюється на основі даних детального обстеження хворого і його родичів та максимально повного розкриття фенотипових змін. Виникнення патології відбувається під час пренатального онтогенезу – порушується нормальний ембріональний і фетальний розвиток під впливом екзо- та ендогенних чинників, до яких особливо чутливий організм у критичні періоди. Наслідками дії різноманітних ендо- та екзогенних чинників є порушення процесів росту і розвитку організму і виникнення УВР як самостійної одиниці або виникнення спадкових синдромів, як сукупності певних симптомів.

**Мета дослідження** – описати сучасну діагностику найбільш поширених спадкових синдромів із уродженими вадами і/або стигмами черепа.

**Результати дослідження.** На основі проведеного аналізу джерел наукової літератури, вибрано спадкові синдроми, які мають у своєму складі УВР мозкового і/або лицевого черепа. Коротко дана їх клінічна та генетична характеристики.

**Аненцефалія (аненцефалія; OMIM 206500)** – зумовлена недорозвиненням переднього відділу нервової трубки та пов'язаних із нею структур і характеризується відсутністю великого мозку, кісток склепіння черепа і м'яких тканин. Передня черепна ямка зазвичай вкорочена, турецьке сидло сплющено. При аненцефалії досить часто трапляється порушення розвитку структур заднього мозку, виражена гіпоплазія надниркових залоз й аплазія нейрогіпофізу. Аненцефалія несумісна з життям, що пов'язано з відсутністю структур головного мозку, які відповідають за основні функції життєзабезпечення в організмі людини і керують вегетативними функціями в ньому. Аненцефалія може бути наслідком незавершеного процесу формування склепіння черепа (краніошизу).

Залежно від ураження кісток основи черепа виділяють 3 групи аненцефалії: а) голоакранія – ураження потиличної кістки із змінами великого отвору; б) голоакранія поєднана з рахісхизмом – ураження потиличної кістки та хребтового стовпа; в) мероакранія – дефекти черепа без змін великого отвору.

Аненцефалія трапляється з частотою 1:1000 [3]. Викликана гомозиготною мутацією в гені *TRIM36* на хромосомі 5q22. Тип успадкування – спорадичні випадки, можливо – автосомно-рецесивний.

**Гіперостоз лобовий (лат. *Hyperostosis frontalis interna*; синдром Морган'ї-Мореля-Стюарта; Morgagni-Stewart-Morel syndrome**

**(OMIM 144800))** – синдром лобового гіперостозу, метаболічна краніопатія по класичному опису включає в себе триаду симптомів: потовщення внутрішньої пластинки лобової кістки, ожиріння, гіпертрихоз. Основним проявом синдрому, без якого він не існує як такий, є потовщення внутрішньої пластинки лобової кістки (гіперостоз).

Характерно ожиріння по центральному типу, тобто рівномірне ожиріння із жировим фартухом на животі. Серед хворих із синдромом Морган'ї-Стюарта-Мореля виявлено наступні ендокринні порушення: цукровий діабет I та/або 2 типу, галакторею, порушення менструальної функції, гіперпролактинемія. Найчастіше трапляється в жінок. Тип успадкування – автосомно-домінантний [4].

**Дизостоз нижньощелепний (син.: дизостоз отомандибулярний, синдром Тріччера-Коллінза; Treacher Collins syndrome (OMIM 154500))** – це уроджене порушення розвитку черепно-лицевої ділянки, яке характеризується двобічною симетричною ото-нижньощелепною дисплазією без аномалій кінцівок, і пов'язано з рядом дефектів ділянок голови і шиї.

У дітей відзначається характерний лицевий дизморфізм із двобічною симетричною гіпоплазією виличних кісток, підчочномкового краю (80% випадків) і нижньої щелепи (78%) (ретрогнатія, ретрогенія), що призводить до аномалії прикусу, також трапляється апертогнатія (так званий "відкритий прикус"). Переважна гіпоплазія м'яких тканин відзначається у ділянці виличної кістки, підчочномкового краю і щоках. До особливостей також відносяться складні порушення скронево-нижньощелепного суглоба, що призводить до обмеженої можливості відкриття рота різного ступеня тяжкості, антимонолоїдного розрізу очей (89%) і колобоми нижніх повік між зовнішньою і середньою третиною (69%), що супроводжується відсутністю вій на зовнішній третині нижньої повіки. Піднебіння має готичну форму й іноді трапляється щілина піднебіння (28%). Часто відзначається аномалія зовнішнього вуха, наприклад, мікротія або аотія, атрезія зовнішнього слухового ходу й аномалії розвитку слухових кісточок (60%), що викликає кондуктивну туговухість.

Розумові здібності, як правило, нормальні. Через вузькі верхні дихальні шляхи і обмежене відкривання рота в дошкільному віці можуть виникати труднощі з диханням і харчуванням. До менш поширених ознак відноситься енхондрома і/або передкозелкові фістули, аномалії будови хребта і серця, а також двобічні комісуральні щілини.

Синдром викликається мутаціями в гені *TCOF1* (5q32), або в генах *POLR1C* (6p21.1) або *POLR1D* (13q12.2). Тип успадкування – автосомно-домінантний [5].

**Дизостоз черепно-лицевий (OMIM 155000; Maxillofacial dysostosis; син.: синдром Петерс-Хевельса)** – характеризується передньо-заднім вкороченням верхньої щелепи, антимонголоїдним розрізом очей, незначною деформацією вušних раковин, різкою затримкою мови, а також нечіткою і нечленороздільною мовою. Успадковується за автосомно-домінантним типом.

**Краніосиностоз (лат. *Craniosynostosis*; син. краніостеноз)** – передчасне заростання одного або більше швів, що обмежує ріст черепа в тому чи іншому напрямку і призводить до його деформації. Це найбільш часта УВР черепа. Краніосиностоз може бути первинним або вторинним, пов'язаним із будь-яким захворюванням, зокрема гіпертиреозом, рахітом. Переважно краніосиностоз трапляється в ділянці стрілового шва, в результаті чого череп збільшується в передньо-задньому і зменшується в поперечному напрямках. Голова звужена, з виступаючим чолом і потилицею (скафоцефалія). З іншими УВР поєднується рідко. Порушення психічного розвитку трапляється у 9% хворих [6]. Тип успадкування автосомно-домінантний. Можливо існування автосомно-рецесивних форм. Розрізняють декілька форм:

- а) краніосиностоз простий – ізольоване передчасне заростання одного з швів черепа;
- б) краніосиностоз складний – ізольоване передчасне заростання двох і більше швів черепа;
- в) краніосиностоз синдромний – передчасне заростання швів черепа при синдромах Аперта, Карпентера [6].

Виділено вісім синдромів **краніосиностозу**: краніосиностоз I-VIII та Джексона-Вейса синдром (Jackson-Weiss syndrome; син.: *craniosynostosis, midfacial hypoplasia, and foot abnormalities*; OMIM 123150).

**Краніосиностоз I (craniosynostosis 1; CRS1; OMIM 123100)** – це ізольований краніосиностоз, який виникає за рахунок передчасного закриття вінцевих і стрілових швів та супроводжується скафоцефалією, доліхо- і оксифалією. Розумовий розвиток не порушений. Виникає внаслідок гетерозиготної мутації в гені *TWIST1* на хромосомі 7p21. Тип успадкування – автосомно-домінантний.

**Краніосиностоз-2 (CRS2; OMIM 604757)** викликаний мутацією в гені *MSX2* на хромосомі 5q35. **Краніосиностоз-3 (CRS3; OMIM 615314)** спричинений мутацією в гені *TCF12* на хромосомі 15q21. **Краніосиностоз-4 (CRS4; OMIM 600775)** викликається мутацією в гені *ERF* на хромосомі 19q13. Сприйнятливий до **краніосиностозу-5 (CRS5; OMIM 615529)** зумовлена зміною гена *ALX4* на хромосомі 11p11. **Краніосиностоз-6 (CRS6; OMIM 616602)** викликається мутацією в гені *ZIC1* на хромосомі 3q24. Сприйнятливий до **краніоси-**

**ностозу-7 (CRS7; OMIM 617439)** зумовлена зміною гена *SMAD6* на хромосомі 15q22.

**Джексон-Вайса синдром** – це краніосиностоз, який супроводжується гіпоплазією середньої частини обличчя, шкірною синдактилією другого і третього пальців стопи, короткою широкою плесневою кісткою. Синдром Джексона-Вейса викликаний гетерозиготною мутацією в гені *FGFR2*. Тип успадкування – автосомно-домінантний [7].

**Отвір тим'яний збільшений (син.: синдром Боннера, лат. *Foramen parietalium permagnum*)** – спадкова аномалія розвитку тим'яних кісток, яка характеризується локальними дефектами цих кісток різної величини, розташованими у пристрілової (парасагітальній) зоні; дефекти можуть бути одно- і двобічні; розмір отвору досягає 3,5×3,0 см. Рентгенологічно виявляються дефекти тим'яних кісток, округлої або овальної форми, біля ламбдоподібного шва і приблизно на відстані 1,0 см обабіч стрілового шва. Тип успадкування – автосомно-домінантний [1].

**Синдром Аперта (Apert; acrocephalosyndactyly, type I; ACS1; OMIM 101200)** – характеризується краніосиностозом вінцевих швів із формуванням брахіцефалії або акроцефалії, гіпоплазією середньої третини обличчя і симетричною синдактилією кінцівок. Нерідко у пацієнтів виявляють УВР головного мозку, а саме: дистопію мигдалин мозочка, стеноз яремного отвору, арахноїдальні кісти в ділянці задньої черепної ямки, мальформації мозолистого тіла і / або лімбічних структур. Викликаний гетерозиготною мутацією в гені *FGFR2* на хромосомі 10q26. Тип успадкування – автосомно-домінантний [8, 9, 10].

**Синдром Голденхара (син.: півлицева мікростомія; Goldenhar syndrome; OMIM 164210)** – черепно-лицеві аномалії верхньої щелепи, тим'яної і виличної кісток, які мають менший розмір і сплюснуті. У таких пацієнтів є асиметрія лица, недорозвинення верхньої щелепи, порушення слуху, привушні вирости (додаткові вušні раковини), сплюснення виличних кісток, аномалії внутрішнього і середнього вуха, аномалії хребців, аномалії вušних раковин (частіше однібічні), аж до недорозвинення, атрезія (зарощення) зовнішнього слухового ходу, мікрогнатія, порушення грудного вигодовування, порушення мови, щілина піднебіння і/або верхньої губи, вади очей (пухлини і дермоїди очного яблука) і хребтового стовпа (злиття і щілина хребта). У 50% випадків трапляються такі аномалії серця як тетрада Фалло, дефект міжшлуночкової перегородки, відкрита артеріальна протока, коарктація аорти. У 25% випадків виявляється розумова відсталість. Тип успадкування – спорадичні випадки, у деяких випадках – автосомно-домінантний [11].

**Синдром Карпентера (Carpenter; acrocephalopolysyndactyly type II; OMIM 201000; Carpenter-2 – OMIM 614976)** – характеризується краніосиностозом і полісиндактилією стоп (преаксіальна полідактилія і синдактилія стоп); УВР серця; затримкою росту, розумовою відсталістю, гіпогеніталізмом та ожирінням. Окрім того, можуть траплятися УВР головного мозку, аномалії ротової порожнини і зубів, соха *valga, genu valgum*, гідронефроз, передчасне статеве дозрівання і втрата слуху. Синдром Карпентера-1 викликаний гомозиготною мутацією в гені *RAB23* на хромосомі 6p11. Синдром Карпентера-2, при якому ознаки синдрому Карпентера поєднуються з транспозицією внутрішніх органів (*situs inversus*) викликається мутацією в гені *MEGF8*. Тип успадкування – автосомно-рецесивний [12].

**Синдром Крузона (Crouzon syndrome; син.: craniofacial dysostosis, type I; CFD1; OMIM 123500)** – характеризується краніосиностозом вінцевого, сагітального і ламбдоподібного швів, гіпертелоризмом, хибним екзофтальмом (за рахунок малих розмірів очних ямок) і розбіжною косоокістю, носом у формі дзьоба, гіпоплазією середньої третини обличчя. УВР ЦНС трапляються у пацієнтів із цим синдромом рідше, ніж при синдромі Аперта. Вони включають аномалію Кіарі 1-го типу і прогресуючу гідроцефалію. Стеноз яремних отворів у поєднанні зі звуженням яремних вен трапляється в 60% випадків, а зрощення шийних хребців у 22% хворих. Приблизно у половини – кондуктивна приглухуватість. Викликаний гетерозиготною мутацією в гені *FGFR2* на хромосомі 10q26. Тип успадкування – автосомно-домінантний [13, 14].

**Синдром Потоцького-Шаффера (Potocki-Shaffer; OMIM 601224)** – характеризується черепно-лицевими аномаліями (брахіцефалія, мікроцефалія, високий і широкий лоб, короткий фільтр, мікрогнатія, блефарофімоз, епікант, широкий кінчик носа, опущені кути рота), нейросенсорною втраченою слуху, короткою шиєю, мікропенією, затримкою психічного розвитку, розумовою відсталістю, множинними екзостозами. Тип успадкування – автосомно-домінантний [15].

**Синдром П'єра-Робена (Pierre-Robin; OMIM 261800)** – характеризується порушенням розвитку першої зябрової дуги з максимальним ураженням нижньої щелепи, як наслідок – недорозвинення нижньої щелепи, вторинна щілина піднебіння і глосоптоз, що призводять до небезпечного для життя обструктивного апное і ускладнень щодо харчування в неонатальному періоді [6].

**Синдром Пфайфера (Pfeiffer; acrocephalopolysyndactyly, type V; ACS5; OMIM 101600)** – рідкісний генетичний розлад, що характеризується краніостенозом та має автосомно-домінантний

тип успадкування. Симптоми включають черепно-лицеві аномалії (брахіцефалію, акроцефалію, краніосиностоз за рахунок передчасного закриття вінцевого шва, гіпертелоризм, гіпоплазію середньої третини обличчя), аномалії кистей і стоп (часткова синдактилія II і III пальців кисті; II, III і IV пальців стопи; широкі великі пальці кистей і гіпертрофія великих пальців стопи). Синдром поділяють на три типи:

Тип I характеризується класичним зовнішнім виглядом, що виявляється краніосиностозом, широкими великими пальцями кисті і стопи, синдактилією, гіпоплазією середньої третини обличчя, а також нормальним розумовим розвитком. Дана форма сумісна з життям.

Тип II – череп у вигляді «трилисника», проптоз очних яблук, широкі великі пальці кисті, різні аномалії внутрішніх органів, анкілоз ліктьового суглоба і тяжкі мальформації центральної нервової системи. Дана форма зазвичай супроводжується ранньою летальністю.

Тип III – краніосиностоз, виражений проптоз очних яблук, відсутність форми черепа у вигляді «трилисника», анкілоз ліктьового суглоба, різні аномалії внутрішніх органів. При цьому відзначаються тяжкі неврологічні порушення з несприятливим прогнозом і ранньою смертністю.

Викликаний гетерозиготними мутаціями в гені *FGFR1* на хромосомі 8 або в гені *FGFR2* на хромосомі 10. Тип успадкування – автосомно-домінантний [10, 16].

**Синдром Рітшера-Шинцеля (Ritscher-Schinzel; RTSC1; краніоцеребеллокардіальна дисплазія OMIM 220210)** – характеризується черепно-лицевими аномаліями, УВР серця і аномаліями розвитку мозочка. Характеризується виступаючою потилицею, брахіцефалією, виступаючим лобом, низько посадженими вухами, колобомою, гіпертелоризмом, монголоїдним розрізом очей, втисненим переніссям і мікрогнатією, щілиною піднебіння. Серед УВР серця трапляються дефекти межпередсердної і міжшлуночкової перегородок, стеноз аорти. Також виявляються УВР ЦНС: мальформація Денді-Уокера, гіпоплазія черв'яка мозочка, кісти задньої черепної ямки і дилатація шлуночків. У хворих відзначається затримка психомоторного розвитку. Цей синдром спричинений гомозиготною мутацією в гені *WASHC5* на хромосомі 8q24. RTSC2 (OMIM 300963), викликаний мутацією в гені *CCDC22* на хромосомі Xp11; і RTSC3 (OMIM 619135), викликаний мутацією в гені *VPS35L* на хромосомі 16p12. Тип успадкування – автосомно-рецесивний [17].

**Синдром Сетре-Чотзена (Saethre-Chotzen; acrocephalosyndactyly, type III; ACS3; ACS III; OMIM 101400)** – єдиний з описаних вище



синостозів, який характеризується асиметрією черепа та обличчя. Основні прояви включають: краніосиностоз, птоз верхніх повік, високе чоло з низькою лінією росту волосся, брахідактилію і шкірну синдактилію.

З лицевих стигм є сплюснення кореня носа, ніс може бути довгим, тонким, із загостреним або гачкуватим кінчиком. Верхня щелепа у таких хворих часто недорозвинена, що разом із високим чолом формує сплюснений лицевий профіль. Готичне піднебіння іноді із щілиною. Аномалії зубів включають надкомплектні зуби, гіпоплазію емалі та порушення розвитку дентину, що призводять до стоншення і звуження коренів. Деформації кінцівок включають часткову шкірну синдактилію між II і III пальцями кисті або стопи. Також трапляється брахідактилія, клинодактилія і роздвоєння кінцевих фаланг.

Викликаний гетерозиготною мутацією в гені *TWIST1* на хромосомі 7p21. Тип успадкування – автосомно-домінантний [18, 19].

#### Висновки

1. Спектр уроджених аномалій лицевого і мозкового відділів черепа – різний, починаючи від доброякісних й безсимптомних, і до аномалій,

які можуть потенційно викликати фатальну нестабільність.

2. Вади розвитку кісток черепа виникають під дією різноманітних внутрішніх (спадковість, гормональні порушення, біологічна неповноцінність статевих клітин тощо) та зовнішніх (іонізуюче випромінювання, вірусна інфекція, недостатнє забезпечення зародка киснем, вплив деяких хімічних речовин, амніотичні перетяжки тощо) факторів.
3. Різні черепно-лицеві аномалії є результатом недорозвинення першої і другої вісцеральних дуг, із яких утворюються кістки лицевого черепа і орган слуху на 2-му місяці внутрішньоутробного розвитку.
4. Уроджені вади розвитку черепа можна розділити на типові (самостійні нозологічні форми) і атипіві (комбіновані з іншими аномаліями чи захворюваннями).

#### Перспективи подальших досліджень.

Вивчення морфологічних передумов можливого виникнення УВР кісток лицевого і мозкового відділів черепа може бути підґрунтям для розробки та обґрунтування нових способів їх хірургічної корекції.

#### References

1. Prylutskyi OK. Morfo-funktsionalna anatomiya cherepa [Morphofunctional anatomy of the skull]. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny: Visnyk ukrayinskoï medychnoyi stomatologichnoï akademiyi*. 2013; 2(42): 282-286. [Ukrainian]
2. Corsello G, Giuffrè M. *Congenital Malformations and Syndromes: Early Diagnosis and Prognosis*. Springer-Verlag; 2012. 31 p.
3. Johnson CY, Honein MA, Flanders DW, Howards PP, Oakley GP Jr, Rasmussen SA. Pregnancy termination following prenatal diagnosis of anencephaly or spina bifida: a systematic review of the literature. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012; 94(11): 857-63. doi: 10.1002/bdra.23086
4. Nallegowda M, Singh U, Khanna M, Yadav SL, Choudhary AR, Thakar A. Morgagni Stewart Morel syndrome – additional features. *Neurol India*. 2005; 53(1):117-9. doi: 10.4103/0028-3886.15078
5. Algerian A, Gilardino MS. Treacher Collins Syndrome. *Clin Plast Surg*. 2019 Apr; 46(2): 197-205. doi: 10.1016/j.cps.2018.11.005
6. Rollnick BR, Kaye CI. Oculo-auriculo-vertebral anomaly. In: Buyse MD. *Birth Defects Encyclopedia*. Center for Birth Defects Information Services. Dover, MA; 1990. p. 1272-1274.
7. Cohen MM Jr. Jackson-Weiss syndrome. *Am J Med Genet*. 2001 May 15; 100(4): 325-9. PMID: 11343324. doi: 10.1002/ajmg.1271
8. Siminel MA, Neamțu CO, DiȚescu D, ForȚofoiu MC, Comănescu AC, Novac MB, et al. Apert syndrome – clinical case. *Rom J Morphol Embryol*. 2017; 58(1): 277-280. PMID: 28523332
9. Khelkar PC, Kadam AN, Karjodkar FR, Sansare KP. Apert's syndrome: A rare craniofacial disorder. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2020 Oct-Dec; 38(4): 430-433. PMID: 33402629. doi: 10.4103/JISPPD.JISPPD\_434\_20
10. Wong GB, Kakulis EG, Mulliken JB. Analysis of fronto-orbital advancement for Apert, Crouzon, Pfeiffer, and Saethre-Chatzen syndromes. *Plast Reconstr Surg*. 2000 Jun; 105(7): 2314-23. PMID: 10845283. doi: 10.1097/00006534-200006000-00002
11. Bogusiak K, Puch A, Arkuszewski P. Goldenhar syndrome: current perspectives. *World J Pediatr*. 2017 Oct; 13(5): 405-415. doi: 10.1007/s12519-017-0048-z
12. Lodhia J, Rego-Garcia I, Koipapi S, Sadiq A, Msuya D, Spaendonk RV, et al. Carpenter syndrome in a patient from Tanzania. *Am J Med Genet A*. 2020 Dec 24. doi: 10.1002/ajmg.a.62015
13. Lu X, Forte AJ, Steinbacher DM, Alperovich M, Alonso N, Persing JA. Cranial Fossa Development in Differing Subtypes of Crouzon Syndrome. *J Craniofac Surg*. 2020 May/June; 31(3): 673-677. PMID: 32049910. doi: 10.1097/SCS.00000000000006181

14. Lu X, Sawh-Martinez R, Forte AJ, Wu R, Cabrejo R, Wilson A, et al. Classification of Subtypes of Crouzon Syndrome Based on the Type of Vault Suture Synostosis. *J Craniofac Surg*. 2020 May/June; 31(3): 678-684. PMID: 32068731. doi: 10.1097/SCS.00000000000006173
15. Trajkova S, Di Gregorio E, Ferrero GB, Carli D, Pavinato L, Delplancq G, et al. New Insights into Potocki-Shaffer Syndrome: Report of Two Novel Cases and Literature Review. *Brain Sci*. 2020 Oct 28; 10(11): 788. PMID: 33126574. PMCID: PMC7693731. doi: 10.3390/brainsci10110788
16. Wilson AT, Den Ottelander BK, De Goederen R, Van Veelen MC, Dremmen MHG, Persing JA, et al. Intracranial hypertension and cortical thickness in syndromic craniosynostosis. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Jul; 62(7): 799-805. PMID: 32060907. doi: 10.1111/dmnc.14487
17. Sargar KM, Radmanesh A, Herman TE, Siegel MJ. 3-C Ritscher-Schinzel syndrome with spinal subarachnoid cyst. *J Perinatol*. 2015 Mar; 35(3): 233-4. PMID: 25712599. doi: 10.1038/jp.2014.220
18. Pelc A, Mikulewicz M. Saethre-Chotzen syndrome: Case report and literature review. *Dent Med Probl*. 2018 Apr-Jun; 55(2): 217-225. PMID: 30152628. doi: 10.17219/dmp/91050
19. Den Ottelander BK, Van Veelen MC, De Goederen R, Van De Beeten SD, Dremmen MH, Loudon SE, et al. Saethre-Chotzen syndrome: long-term outcome of a syndrome-specific management protocol. *Dev Med Child Neurol*. 2021 Jan; 63(1): 104-110. doi: 10.1111/dmnc.14670

УДК 611.714/.716.018

## ОНТОЛОГИЯ ВАРИАНТОВ СТРОЕНИЯ И ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЧЕРЕПА. ЧАСТЬ II. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ

*Хмара Т. В., Ризничук М. А., Кузняк Н. Б.,  
Мельничук С. П., Батрановская С. А., Заморский И. И.*

**Резюме.** Врожденные аномалии встречаются у 2-3% всех детей, и около 1% из них имеют наследственные синдромы или многочисленные пороки развития. Примерно 30% от общего числа случаев имеют расщелину губы или неба. Черепно-лицевые аномалии являются важной проблемой педиатрии. Они входят в число основных причин детской смертности и заболеваемости. Черепно-лицевые аномалии, в основном, влияют на развитие черепа, в частности костей лицевого черепа. Эти пороки варьируют от легких до тяжелых, которые могут быть опасными для жизни, и требуют немедленного хирургического вмешательства.

Осмотр больных с врожденной патологией черепа имеет большое практическое значение, поскольку правильный диагноз часто может быть установлен только при учете всех стигм и пороков развития. Черепно-лицевые синдромы можно разделить на несколько групп. Чаще всего они сопровождаются преждевременным сращением швов черепа (краниосиностоз) и синдромами, которые сопровождаются расщелинами. Наиболее частыми синдромами в этой группе являются: синдром Крузона, синостоз швов, микросомия, аномалии головного мозга и срединные расщелины лица.

Эти нарушения развития могут привести к различным последствиям для здоровья: структурной перестройке дыхательных путей, изменению внешнего вида, нарушению структурно-функциональной организации головного мозга, органов слуха и зрения, изменению прикуса, речи и нарушению психического развития этих пациентов. Врожденные пороки черепа могут быть вызваны генетическими мутациями и вредными факторами окружающей среды.

На основе проведенного анализа источников литературы дано краткое описание наиболее распространенных наследственных синдромов, сопровождающихся деформациями мозгового и лицевого черепа, указано тип наследования и мутацию гена, который вызывает данные нарушения.

**Ключевые слова:** врожденные пороки развития, стигмы, череп, наследственные синдромы.

UDC 611.714/.716.018

## Ontology of Variants of the Structure and Malformations of the Skull. Part II. Hereditary Syndromes

*Khmara T. V., Ryznychuk M. O., Kuzniak N. B.,  
Melnychuk S. P., Batranovska S. O., Zamorskii I. I.*

**Abstract.** Congenital abnormalities occur in 2-3% of all children and about 1% have hereditary syndromes or multiple malformations. About 30% of all cases have a cleft lip or palate. Genetic factors such as chromosomal abnormalities and gene mutations cause about 15% of congenital abnormalities; exogenous environmental factors cause about 10% of defects; a combination of genetic and environmental factors (multifactorial inheritance) cause 20-25%; multiple pregnancy causes 0.5-1% of congenital abnormalities.

Craniofacial anomalies represent an important pediatric problem. They are among the leading causes of infant mortality and morbidity. Craniofacial anomalies mainly affect the development of the skull and facial

bones. These defects range from mild to severe, which can be life-threatening and require immediate surgical intervention. Examination of patients with congenital cranial pathology is of particular importance, since a correct diagnosis can often be established only by taking into consideration all stigmas and malformations. The onset of pathology occurs during ontogenesis: normal embryonic development is disturbed under the influence of exogenous and endogenous factors, to which the body is particularly sensitive during critical periods. The consequences of various endogenous and exogenous factors are disruption of growth and development of the organism and occurrence of congenital malformations as an independent unit or occurrence of hereditary syndromes as a set of certain symptoms.

Craniofacial syndromes can be divided into several groups. They are most often accompanied by premature fusion of cranial sutures (craniosynostosis) and syndromes with cleft formation. The most frequent syndromes in this group are: Crouzon syndrome, suture synostosis, microsomia, cerebral anomalies and midface clefts. These developmental disorders can lead to a variety of health consequences, namely affecting these patients' respiratory health, appearance, brain development, hearing, vision, bite, speech, and mental development. Congenital malformations of the skull bones can be related to genetic mutations and environmental factors.

**Conclusion.** Based on the analysis of the literature, a brief clinical characterization of the most common hereditary syndromes accompanied by cerebral and facial skull deformities is given, the type of inheritance and the gene mutation that causes these disorders are indicated.

**Keywords:** congenital malformations, stigmas, skull, hereditary syndromes.

#### ORCID and contributionship:

Tatiana V. Khmara: 0000-0001-8023-5181<sup>D,F</sup>

Mariana A. Ryznychuk: 0000-0002-3632-2138<sup>C</sup>

Nataliia B. Kuzniak: 0000-0002-4020-7597<sup>A</sup>

Svitlana P. Melnychuk: 0000-0003-4328-590X<sup>E</sup>

Svitlana O. Batranovska: 0000-0003-2822-7314<sup>F</sup>

Igor I. Zamorskii: 0000-0003-0947-6729<sup>B</sup>

---

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,  
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,  
E – Critical review, F – Final approval of the article

#### CORRESPONDING AUTHOR

**Tatiana V. Khmara**

Chernivtsi, Bukovinian State Medical University,

Human Anatomy Department

1a, Aksenina St., apt. 16, Chernivtsi 58001, Ukraine

tel: +380997516550, e-mail: khmara.tv.6@gmail.com

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Received: 31.03.2021 p.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*