

В ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ



ОДЕССКИЙ
МЕДУНИВЕРСИТЕТ

GCAGGTATGCTACATTACAGGTATCAG
ACAGGCTACATTACAGGTATCAGGCTA
GCAGGTATGCTACATTACAGGTATCAGG

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ

ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО



Одесса
Одесский медуниверситет
2012

УДК 616-007-053.1
ББК 54.1.050
В 82

Авторы: В. Н. Запорожан, И. Л. Бабий, С. Р. Галич, Е. Л. Холодкова,
Н. А. Никитина, Е. А. Калашникова

Рецензенты: зав. кафедрой пропедевтической педиатрии и медицинской генетики
Львовского национального медицинского университета им. Даниила
Галицкого, директор ГУ «Институт наследственной патологии НАМН
Украины», д-р мед. наук, проф. О. З. Гнатейко

зав. кафедрой педиатрии и медицинской генетики Буковинского
государственного медицинского университета, д-р мед. наук,
проф. Т. В. Сорокман

Рекомендовано к печати
Ученым советом Одесского национального медицинского университета
(протокол № 1 от 31 августа 2012 г.)

У цьому практичному poradнику на основі мультидисциплінарного підходу до вивчення стану внутрішньоутробної й новонародженої дитини систематизовані сучасні знання щодо проблеми уроджених вад розвитку, особливостей їх формування, пренатальної, неонатальної й постнатальної діагностики, клінічних проявів, методів лікування та профілактики.

Врожденные пороки развития : практ. руководство /
В 82 В. Н. Запорожан, И. Л. Бабий, С. Р. Галич [и др.]. — Одесса :
ОНМедУ, 2012. — 320 с., илл.
ISBN 978-966-443-059-0

В настоящем практическом руководстве на основе мультидисциплинарного подхода к изучению состояния внутриутробного и новорожденного ребенка систематизированы современные знания о проблеме врожденных пороков развития, особенностях их формирования, пренатальной, неонатальной и постнатальной диагностике, клинических проявлениях, методах лечения и профилактики.

Для практических врачей, научных работников, студентов и преподавателей.

УДК 616-007-053.1
ББК 54.1.050

ISBN 978-966-443-059-0

© В. Н. Запорожан, И. Л. Бабий, С. Р. Галич, Е. Л. Холодкова,
Н. А. Никитина, Е. А. Калашникова, 2012
© Одесский национальный медицинский университет, 2012

«Природа не пожалела своих даров для Гуинплена. Она наделила его ртом, открывающимся до ушей, ушами, загнутыми до самых глаз, бесформенным носом, созданным для того, чтобы на нем подпрыгивали очки фигляра, и лицом, на которое нельзя было взглянуть без смеха».

*В. Гюго,
«Человек, который смеется»*

ПРЕДИСЛОВИЕ

Дети, имеющие врожденные пороки развития, во все времена занимали особое место в жизни социума. Отношение человеческого сообщества к ним определенным образом характеризовало гуманистические тенденции, господствующие в конкретном государстве в ту или иную эпоху. Коллективное общественное сознание прошло непростой путь от их осознанного уничтожения, как это было в Спарте, через религиозно-мракобесное отрицание, характерное для мрачного Средневековья, до принятия и активной разработки технологий коррекции, наблюдающихся в наши дни. А бурное развитие науки вообще и медицинской науки в частности позволяет выявлять наиболее грубые пороки развития до рождения и принимать решение относительно возможностей пренатальной и постнатальной коррекции некоторых из них. При этом обозначился ряд важных социальных, медицинских и этических вопросов, решение которых возможно только с использованием мультидисциплинарного подхода.

Книга, предлагаемая вниманию читателя, — результат коллективного труда. Она подготовлена представителями различных медицинских специальностей, имеющих отношение к зачатию, вынашиванию, рождению и дальнейшей медицинской помощи детям с врожденными пороками развития. Эмбриология как наука о развитии человеческого зародыша, ее патологический раздел — тератология, акушерство и его важнейший раздел — перинатоло-

гия, педиатрия и неонатология — это лишь основной перечень дисциплин, которые легли в основу данного труда.

Реализация мультидисциплинарного подхода к изучению состояния внутриутробного и новорожденного ребенка позволила собрать в единое руководство имеющиеся знания по частоте, особенностям формирования, пренатальной, неонатальной и постнатальной диагностике врожденных пороков развития в сочетании с данными о клинических проявлениях, методах их лечения и профилактики. Цель указанного труда — систематизировать сублимированные современные знания относительно существующих подходов как к проблеме в целом, так и к частным вопросам врожденных пороков развития.

Авторы выражают искреннюю благодарность специалистам, позволившим использовать результаты их практических наблюдений для иллюстрирования этой книги, — врачам ультразвуковой диагностики Е. В. Долгушиной, Л. Г. Витвицкой, С. В. Блонскому, В. А. Паненко, В. Ю. Солдатову, Е. А. Арбузовой, Е. В. Бондарь.

Надеемся, что руководство будет полезно в практической деятельности врачей семейной медицины, акушеров-гинекологов, перинатологов, неонатологов, педиатров, специалистов по функциональной диагностике.

**Академик
В. Н. Запорожан**

Раздел 1

ОБЩАЯ ЧАСТЬ

Глава 1

ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ЧЕЛОВЕКА

НАЧАЛО ЖИЗНИ: ВЗГЛЯДЫ И КОНЦЕПЦИИ

Когда начинается эмбриональное развитие человека? Можно ли отождествлять начало эмбриогенеза с началом жизни? Когда эмбрион можно назвать живым существом? Эти вопросы волнуют не только медиков и биологов, они не раз становились предметом горячих философских дискуссий, религиозных дебатов и политических спекуляций. Кто вправе решать, жить данному зародышу или можно сделать аборт? А если выполнить аборт, то когда, до какого периода пренатального развития? В настоящее время существует множество научных взглядов на данную проблему. Вероятно, правомерным было бы даже систематизировать имеющиеся концепции.

Метаболическая теория начала жизни предполагает, что сперматозоид и яйцеклетка являются такими же живыми существами, как и другие организмы. Следовательно, начало новой жизни отождествляют с началом жизнедеятельности женской и мужской половых клеток. С указанных позиций, контрацептивы, препятствующие овуляции или ограничивающие подвижность сперматозоидов, останавливают жизнь, а значит, являются abortивными средствами.

Сторонники *генетической теории* считают, что новая жизнь начинается с момента оплодотворения, так как вследствие слияния генетического материала матери и отца формируется совершенно уникальный геном нового организма. Последователи указанной теории отрицают этичность аборта в любом сроке беременности.

Многие эмбриологи утверждают, что организм имеет право на жизнь, начиная с момента, когда еще могут образовываться двойни (для человека этот период определен как 12-й день после коитуса, приведенного к оплодотворению). В научной медицинской литературе к зародышу моложе 12 дней иногда применяется термин «преэмбрион». Эти ученые считают *допустимыми аборт в сроке до двух недель* от предполагаемого момента зачатия.

Неврологическая концепция основана на том, что факт смерти признается в случае отсутствия возбудимости на электроэнцефалограмме (ЭЭГ), соответственно жизнь, по их мнению, начинается с момента регистрации импульсов ЭЭГ (приблизительно, в 27 нед. фетогенеза). Однако в большинстве цивилизованных стран осуществляется регистрация живорожденных детей после 22 нед. беременности. А практика успешного выхаживания глубоко недоношенных детей свидетельствует о возможности их выживания. В связи с этим прерывание беременности после указанного срока гестации может быть оправданно только при наличии летальных либо инвалидизирующих показаний.

Это, конечно, далеко не все существующие точки зрения, но, на наш взгляд, они наиболее интересны и близки к истине. Кто знает, сколько пройдет лет или веков, пока можно будет с полной уверенностью сказать, что человек обрел способность уловить момент начала жизни. А если такой момент не наступит никогда? Но в любом случае, врач должен максимально полно информировать женщину об известных особенностях начала жизни перед принятием ею решения о праве на жизнь эмбриона любого возраста и степени зрелости. Только тогда моральная ответственность за принятие решения будет лежать не на враче, а на пациентке. Владея современными знаниями по эмбриогенезу человека, врач должен быть готов дать четкий ответ на вопрос, когда еще можно принимать такое решение, а когда уже нельзя.

Современные методы медицинской технологии позволяют проследить самые интимные моменты начала жизни: оплодотворение, первое деление, формирование многоклеточного зародыша. Морфогенетические механизмы, лежащие в основе этих процессов, известны, а вот силы, заставляющие их протекать именно таким, и никаким другим способом, — нет.

Есть мнение, что эмбриология — это сборник постулатов, давно установленных и не вызывающих сомнений. Однако законы Менделя, открытые больше ста лет назад, продолжают и сегодня использоваться и постоянно дополняться благодаря

успешному развитию современной генетики. Никакая отрасль науки не может существовать обособленно, в чистом виде, в природе все взаимосвязано. Как нельзя понять процесс насыщения крови кислородом без знания анатомии респираторной системы, морфологии различных ее отделов, физиологии функционирования каждого из них и биохимических процессов, обеспечивающих обмен веществ, так нельзя понять и механизм формирования врожденных аномалий развития органов и процессов без знания эмбриологии.

Итак, эмбриология — это наука, изучающая процессы развития зародыша, начиная с этапа гаметогенеза (или прогенеза) и заканчивая образованием органов и систем органов, структура и функция которых практически не отличается от таковых у взрослого человека.

В процессе эмбрионального развития принято выделять периоды, каждый из которых знаменует образование или дифференциацию определенных структур, органов или систем. В эмбриогенезе человека такими периодами являются: *прогенез* (развитие половых клеток), *ранний зародышевый период* (1 нед.), *собственно зародышевый период* (до 9-й недели беременности) и *плодный период*.

В тесной связи с классической эмбриологией развивается одна из наиболее молодых отраслей медицины — *репродуктология*, основной задачей которой является изучение процессов воспроизводства и размножения, разработка возможностей их коррекции.

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ЭМБРИОГЕНЕЗА

Биологические науки в целом занимали весьма незначительное место в древнем Египте и древних культурах Вавилонии, Ассирии и Индии, естественно, и изучение эмбриологии находилось в зачаточном состоянии. Незрелый зародыш, будь то в яйце или в матке, был связан, в представлении древних, с чем-то непристойным в буквальном смысле этого слова. Тем не менее, египтянам мы обязаны открытием инкубации птичьих яиц — этим величайшим вкладом в дело систематического изучения эмбриологии. Несомненно, что этот метод существовал уже около 1400 г. до н. э. Любопытный пример приводит в связи с этим Плиний. «Когда Ливия Августа, — писал Плиний, — супруга императора Нерона, была беременна будущим цезарем Тиберием и страстно желала родить мальчика, она воспользовалась для предсказания такой женской приметой: «высиживала» яйцо, поместив его на своей груди, когда приходилось его вынимать, передавала на грудь кормилице, чтобы не прерывать нагревания. И предсказание ее не обмануло». Отсюда, может быть, сделали открытие, что если положить яйца в теплом месте в солому и согреть умеренным огнем, причем кто-нибудь будет переворачивать их ночью и днем, то появится новая жизнь.

Есть много свидетельств тому, что древнегреческая мысль стремилась истолковать тайну эмбрио-

нального развития. Почти все философы-досократики имели определенные представления об эмбриологических явлениях. «Эмпедокл, — писал Плутарх, — утверждает, что человек начинает формироваться после 31-го дня и оказывается совершенно сформировавшимся и сочлененным в своих частях через 50 дней без одного». Асклепиад утверждал, что «члены мужских зародышей, поскольку они более горячи, оказываются соединенными и приобретают форму в течение 26 дней, а многие из них даже раньше. Но вполне законченными и совершенными во всех своих частях они оказываются через 50 дней. Зародыши женщин требуют двух месяцев и больше, так как они нуждаются в естественном тепле. Что касается частей тела неразумных существ, эти части достигают полной завершенности раньше или позже, в зависимости от температуры их элементов». Эмпедокл допускал, что «зародыш — живое существо, хотя он и не имеет дыхания в своей груди; дышать он начинает в момент рождения, когда излишняя влага, содержащаяся в таких не рожденных плодах, выделяется и уходит, так что воздух извне входит в открытые, опустевшие сосуды». Сохранилось также такое замечание Плутарха: «Алкмеон утверждает, что голова образуется, прежде всего, являясь местообитанием разума. Врачи хотят считать, что первым появляется сердце, от которого идут артерии и вены. Некоторые считают, что большой палец ноги образуется прежде всего, другие — что пупок». По мнению Диогена, зародыш не является живым существом. Диоген считал, что «младенцы растут в матке неодушевленными, хотя и в тепле, в дальнейшем, при выходе младенца из чрева матери, врожденное тепло притягивает холод в легкие».

Было много разногласий по вопросу о том, как происходит питание зародыша. Атомисты Демокрит (род. около 460 г. до н. э.) и Эпикур (род. около 342 г. до н. э.) считали, что зародыш ест и пьет через рот, чем и объясняются его поиски немедленно после рождения верхушки груди. Однако Алкмеон утверждал, что «младенец в чреве матери питается всем телом и для этого он присасывается к ней и втягивает наподобие губки всю пищу, пригодную для питания».

Первые систематизированные сведения об эмбриологии принято связывать с именем Гиппократом (род. около 460 г. до н. э.), большая их часть имеет отношение, в основном, к акушерству и гинекологии. Его трактаты «Афоризмы», «О природе женщины», «О женских болезнях», «О сверхплодотворении» вмещают много информации о зародыше, но особенно важную роль в истории эмбриологии сыграли три его книги: «О диете», «О семени» и «О природе ребенка». Некоторые интересные моменты его объяснения образования зародыша в работе «О диете» заслуживают быть отмеченными. Прежде всего, следует подчеркнуть, что он стремится дать каузальное, а не просто морфологическое описание. Второй интересный момент — это указание на то, что зародыш высыхает в процессе развития, — наблюдение, которое можно проверить, сравнив содержание воды в зародыше цыпленка на 5-й и 21-й день высиживания (95 и 80 % соответственно). В том же трактате он предвосхищает теорию

преформации: «Все части зародыша образуются в одно и то же время. Все члены отделяются друг от друга одновременно и таким же образом растут. Ни один не возникает раньше или позже другого».

В сочинении «О семени» говорится о различии мужского и женского семени, причем последнее отождествляется с влагалищным секретом. Здесь же выдвигается предположение, что зародыш питается притекающей к нему материнской кровью, которая в нем свертывается, образуя мясо зародыша. В доказательство приводится тот факт, что во время беременности прекращаются менструальные кровотечения: следовательно, эта кровь получает другое назначение. Описывая причины вылупливания цыпленка из яйца (отожествляемые им с наступлением родов), Гиппократ утверждает, что «дитя действительно выходит из-за недостатка пищи». Такое утверждение вполне подтверждается современными знаниями о том, что к концу внутриутробной жизни наступает истощение функционирования плаценты, в то время как количество гемоглобина, форменных элементов крови плода дает возможность самостоятельного обеспечения окислительно-восстановительных процессов в организме.

Нисколько не умаляя значения упомянутых выше (а также не упомянутых в данной работе) трудов, мы, тем не менее, можем говорить, что начало общей или сравнительной эмбриологии положил Аристотель (жил в IV в. до н. э.). Аристотель усердно выполнял указания автора гиппократовского трактата «О семени» и вскрывал куриные яйца на различных стадиях развития. Несомненно и то, что Аристотель анатомировал и изучал всевозможных зародышей как млекопитающих, так и холоднокровных животных. Он даже упоминает об абортированном зародыше, по-видимому, человеческом.

Первый крупный свод по эмбриологии «О возникновении животных» состоит из пяти книг. Первая из них содержит описание форм полового члена, семенников и матки у различных видов животных, в нем же говорится о живорождении и яйцерождении. Много внимания уделено вопросу о происхождении семени и его роли в образовании зародыша. Аристотель приходит к выводу, что менструальная кровь является материалом, которому семя дает форму.

Во второй книге автор дает уникальную классификацию животных по эмбриологическим признакам. Там же приводится антитеза теориям эпигенеза и преформации, то есть новообразования и простого развертывания предшествующих структур. Отдельная глава посвящена разбору вопроса о том, в какой степени зародыш является живым на различных ступенях своего развития. В остальных трех томах ученый развивает сформулированные им теории и утверждения.

По глубине проникновения в проблему зарождения Аристотель не был превзойден ни одним из последующих эмбриологов, а по широкому диапазону интересов не имел себе равных.

Начиная с года смерти Аристотеля (322 г. до н. э.) и до 1534 г. — даты рождения Волхера Койтера, первого по времени эмбриолога эпохи Возрождения, история эмбриологии не ознаменовалась сколько-нибудь значительными достижениями.

ЭМБРИОНАЛЬНЫЙ ЭТАП ЖИЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Какой бы точки зрения относительно статуса человеческого эмбриона ни придерживались специалисты, для которых предназначена эта книга, говорить о зародыше как о пациенте чаще приходится после слияния гамет.

Если сперматозоиды попали в половые пути женщины примерно в период овуляции, потребуется лишь несколько часов на то, чтобы яйцеклетка оплодотворилась, а непосредственно процесс проникновения сперматозоида в яйцеклетку занимает около 45 мин. Для нормального оплодотворения необходимо наличие, как минимум, 20 млн сперматозоидов в 1 мл эякулята, хотя в ооцит проникает только один из них (рис. 1.1.1).

Оплодотворение

Активное движение сперматозоида по направлению к яйцеклетке обусловлено ее собственным влиянием. Сперматозоид совершает поступательные нелинейные движения, пока не достигнет яйцеклетки. Процесс оплодотворения начинается с узнавания сперматозоида яйцеклеткой. Такое клеточное узнавание приводит к тому, что содержимое акросомного колпачка спермия выделяется наружу (акросомная реакция). В состав содержимого акросомного колпачка входят гидролитические ферменты, растворяющие прозрачную оболочку ооцита, а также белки и гликопротеины, закрепляющие сперматозоид внутри яйцеклетки (галактозилтрансфераза и фертилин). В процессе сперматогенеза редуцируется большинство органелл, в ядре, несущем гаплоидный набор хромосом, большая часть комплексов ядерных пор исчезает, оно уплотняется и деактивируется. Центросома спермия претерпевает изменения, превращаясь в прецентросому, способную к захвату из материнских органелл для формирования полюса веретена деления во время оплодотворения и раннего развития.

Для успешного оплодотворения в сперматозоиде необходимо наличие трех основных компонентов:

- 1) гаплоидного набора отцовских хромосом;
- 2) сигнала для инициации метаболической активности яйцеклетки;
- 3) центросомы, направляющей группы микротрубочек внутри инсеминированного ооцита и приводящей к объединению ядер в активированной цитоплазме яйцеклетки, а также к формированию митотических веретен в процессе развития.

В цитоплазме яйцеклетки вокруг сперматозоида сразу после его проникновения происходит группирование микрофиламент и полимеров, формируется синкарион (рис. 1.1.2).

Вопрос о том, каким образом сперматозоид активирует яйцеклетку, до сих пор остается дискуссионным. Согласно одной теории, ооцит имеет рецепторы для гликопротеинов спермия, который, связываясь с ними, изменяет их так, что они активируют

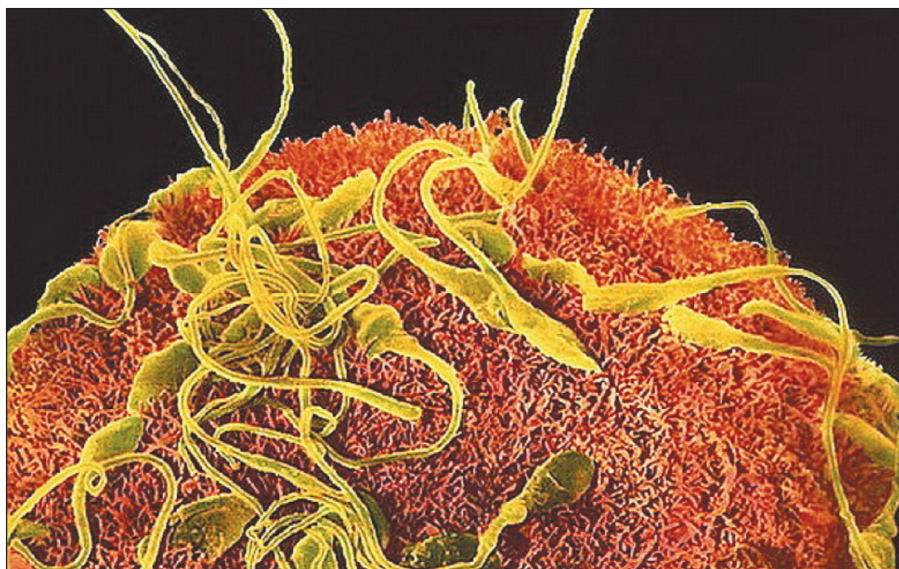


Рис. 1.1.1. Сперматозоиды «атакуют» яйцеклетку

каскад протеина или G фосфорилазу C и продукцию инозитол трифосфата, мобилизующие внутренний Ca^{2+} .

Существует и другая точка зрения: сперматозоид может активировать яйцеклетку, не будучи связанным с ее рецепторами, путем непосредственного введения в ее цитоплазму белка или фактора, относящегося к осцилинам. Эта теория помогает объяснить успех внедрения техники интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ICSI) в лечении бесплодия (рис. 1.1.3).

Остановка клеточного цикла в яйцеклетках позвоночных обусловлена наличием цитостатического фактора, который включает продукт *c-mos* гена и каскад митоген-активирующей протеинкиназы (МАП). Повышение уровня внутриклеточного кальция при внедрении сперматозоида разрушает цитостатический фактор и приводит к деструкции участка циклина в факторе, вызывающем M-фазу. Вследствие биодегенерации циклина ооцит, арестованный в метафазе II деления мейоза, вступает в анафазу и начинает первый клеточный цикл.

Наличие двух пронуклеусов в ооците свидетельствует о том, что оплодотворение произошло. Этот факт фиксируют, как правило, через 15–18 ч после инсеминации. Движения пронуклеусов не зависят от контроля генома и обусловлены перемещением микрофиламент, а центриоли сперматозоида регулируют формирование веретена деления. Стадия пронуклеусов длится 20–24 ч и состоит из типичных G₁, S, G₂ и M-фаз. Приблизительно через 12 ч после проникновения сперматозоида в яйцеклетку в мужском и женском пронуклеусах начинается синтез ДНК и продолжается в течение 3–5 ч. Фаза G₂ занимает около 5 ч. Патологии функционирования мужских центриолей приводят к нарушению образования веретена деления и остановке дальнейшего роста. На этих стадиях может происходить синтез небольшого количества РНК, по-видимому, для поддержания формирования пронуклеусов.

Пронуклеусы увеличиваются в размерах, сближаются и образуют синкарион. В профазе первого деления мужские и женские хромосомы конденсируются отдельно друг от друга, сливаются в виде ме-

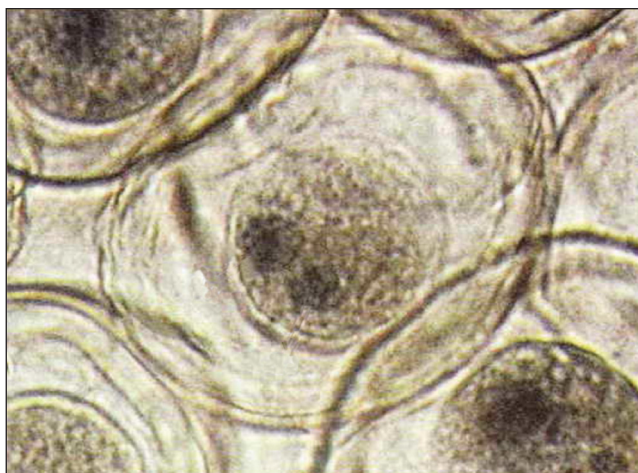


Рис. 1.1.2. Стадия синкариона

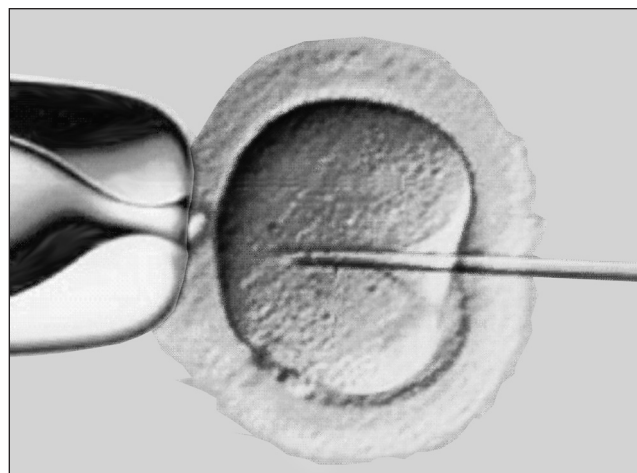


Рис. 1.1.3. Введение сперматозоида в яйцеклетку (интрацитоплазматическая инъекция)



Рис. 1.1.4. Бластоциста

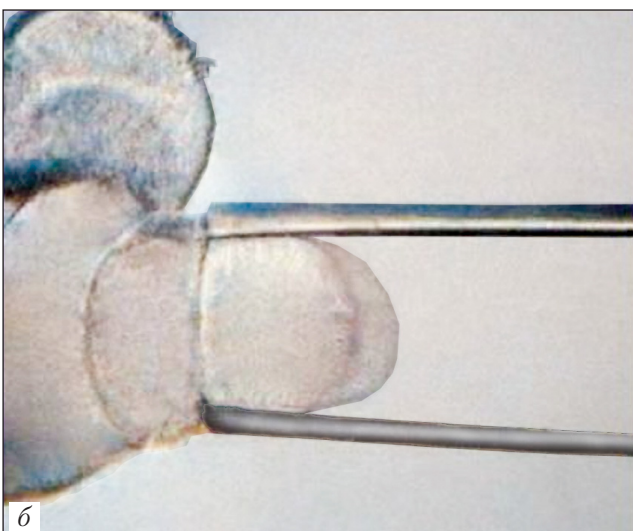
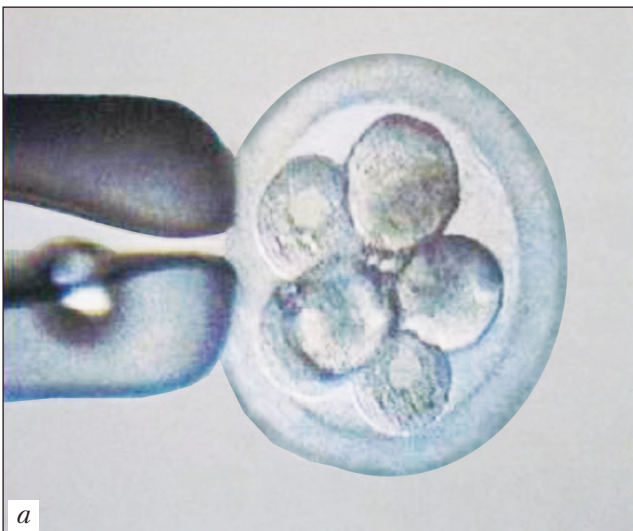


Рис. 1.1.5. Биопсия эмбриона (а, б)

тафазной пластинки и разделяются в анафазе. Один или более пронуклеусов могут не деконденсироваться и войти в состав одного из бластомеров на стадии двухклеточного зародыша либо просто быть изгнанными из ооцита. Такие пронуклеусы могут сливаться с ядром бластомера или развиваться независимо, формируя, таким образом, диплоидные, триплоидные и другие формы мозаичных эмбрионов.

Стадия синкариона обычно занимает несколько часов, затем начинается первое дробление зародыша, являющееся, по сути, митотическим делением, при этом зародышевая центриоль представляет собой производное проксимальной центриоли сперматозоида, которая разделена на две, разошедшиеся к разным полюсам веретена. Однако имеются данные о том, что зародыши, полученные партеногенетическим путем, способны дробиться, следовательно, материал центриолей может формироваться также и из материнских источников.

Дробление и формирование бластулы

Увеличение числа бластомеров происходит вследствие последовательных митотических делений. Первое деление дробления начинается приблизительно через 24 ч после оплодотворения. Как правило, один бластомер делится за другим, а плоскости делений проходят под прямым углом друг к другу. Бластомеры остаются связанными до стадии четырех клеток при помощи щелевых контактов и микроворсинок (рис. 1.1.4). Процессы дробления происходят по заранее определенной программе, которая также регулирует внутреннюю активность каждого бластомера. До стадии 16-клеточного зародыша бластомеры представляют собой овальные или округлые тельца, компактно расположенные в виде морулы.

Дифференциация внутреннего и наружного слоев начинается ориентировочно у 8–16-клеточного зародыша. В этот период многие органеллы клеток наружного слоя становятся поляризованными, а сами клетки соединены друг с другом при помощи десмосом и плотных контактов. У этих клеток формируются микроворсинки, и начинается синтез мембранных углеводов, щелочной фосфатазы и 5-нуклеотидазы, а также белков внеклеточного матрикса: ламинина, фибронектина и коллагена.

Рост и дифференциация эмбриона регулируются генетически. Уже доказано, что на ранних стадиях развития млекопитающих ядра бластомеров тотипотентны. Перенесения ядер отдельных бластомеров 2–4-клеточных зародышей мышей в энуклеированные яйцеклетки приводит к формированию нормального плода (рис. 1.1.5). Зародыши человека имеют подобное свойство, как было показано Veiga et al. (1987), когда из нескольких бластомеров, выживших после криоконсервации эмбриона, развился полноценный ребенок. Тотипотентность бластомеров ранних зародышей человека также подтверждается тем, что при разрушении одного бластомера или при изоляции отдельных бластомеров развиваются нормальные эмбрионы.

Формирование трофобласта (трофэктодермы) необходимо для процесса имплантации и происходит параллельно с образованием бластоцисты. Уже после первого дробления клетки могут быть отнесены к трофэктодерме или к внутренней клеточной массе (ВКМ). В регуляции процесса разделения клеток на эти виды тканей участвуют протеин-киназа С (ПКС) и β_4 -галактозил трансфераза (ГалТаза). Наружные клетки образуют поверхностный трофобласт, окружая полость бластоцисты; полярный трофобласт покрывает клетки ВКМ. По мере повышения дифференцированности на апикальной поверхности клеток наружной трофэктодермы формируются мембранные белки (например, β -микроглобулины) и антигены. Клетки ВКМ остаются неполярными и тотипотентными.

В процессе дальнейшего дробления некоторые клетки ВКМ и трофэктодермы отмирают, что является следствием запрограммированной клеточной гибели (апоптоза). Электрическая полярность и апикально-базальные взаимодействия в наружных клетках частично регулируют формирование бластоцеля путем образования АТФ и большого объема воды. Трансмембранный фермент Na^+/K^+ -АТФаза использует АТФ для перекачивания Na^+ и воды внутрь клеток. Жидкость, заполняющая бластоцель, подобна внутриклеточной жидкости, а вновь синтезированные белки выделяются в нее из клеток ВКМ и трофэктодермы.

Полностью дифференцированный трофобласт соединяется с ВКМ при помощи десмосом, щелевых и плотных контактов; базальной мембраны между ними нет.

Основным источником энергии для дробящегося эмбриона служит пируват, а в некоторых случаях — лактат. Начиная со стадии одноклеточного зародыша, отмечается активность цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования. На более поздних стадиях дробления начинает утилизироваться глюкоза, особенно для синтеза нуклеиновых кислот и липидов, а также с целью окисления. Некоторое количество глюкозы превращается в гликоген.

В виде микропиноцитозных пузырьков в клетках зародыша могут обнаруживаться материнские белки. Преимплантационные зародыши могут включать метионин — предшественник для универсального метилирования кофактора S-аденозил метионина.

Регуляторная активность материнских и зародышевых генов

Материнская и зародышевая РНК. У ранних эмбрионов имеется два источника генетической информации: материнская мРНК, унаследованная от ооцита, и эмбриональная мРНК, считанная после оплодотворения. Материнская мРНК кодирует многие факторы: гликопротеины прозрачной зоны, продукты онкогена *c-kit*, некоторые ферменты,

коннексин — предшественник белка зоны контактов. Она также может кодировать ген *oct3* — наиболее рано активирующийся ген, содержащий последовательности гомеобоксов, активные в тотипотентных или недифференцированных зародышевых клетках и примордиальных стволовых клетках.

Регуляция эмбриональной транскрипции начинается у 4–8-клеточных зародышей человека. Зародышевая мРНК кодирует зародышевые белки теплового шока, протеины, необходимые для поддержания второго деления дробления, и активность некоторых онкогенов во время перехода со стадии морулы на стадию бластоцисты. В этот период зародышевая транскрипция включает гены, кодирующие различные ферментативные системы, регулирующие дифференциацию и рост, она обладает чувствительностью к *a*-амантину. В это же время происходит активация отцовских генов, что проявляется возникновением отцовских вариантов β_2 -микроглобулинов и других белков.

Гены оказывают влияние на частоту дроблений. К главному комплексу гистосовместимости относят *Ped*, а его аллели кодируют поверхностный антиген Qa-2, который замедляет дробление. Продукты других его аллелей могут замедлять дробление.

Инактивация X-хромосомы у зародышей женского пола. Наличие двух X-хромосом обуславливает формирование женского пола зародыша. Обе X-хромосомы активны в период между ранними этапами дробления и стадией морулы, затем одна из них инактивируется, что проявляется конденсацией хроматина (гетеропикнотизацией). Неактивная X-хромосома становится генетически инертной по всей длине в большинстве клеточных линий зародыша. Этот процесс, по-видимому, является следствием метилирования цитозина в участках активаторов генов и на участках регуляции.

Вначале инактивируются X-хромосомы в клетках трофэктодермы, затем — во внутренней клеточной массе и, наконец, в зародышевой эктодерме. Отцовские аллели мужской X-хромосомы считываются незадолго до начала процесса инактивации.

Часть генов инертной X-хромосомы избегают инактивации. Некоторые из них расположены возле сегмента Y-хромосомы. Таким образом, эти гены остаются активными в обеих X-хромосомах: как в активной (Xa), так и в инактивированной (Xi). Новый ген — *xist* (Xi-specific transcripts) — проявляется только из Xi-хромосомы. Он локализуется возле центра инактивации и является специфичным для плодов женского пола. Этим объясняется возможность формирования соматических характеристик женского плода при X0 генотипе.

Управляет эмбриональной дифференциацией группа регуляторных генов, многие из которых являются онкогенами. Они содержат последовательность из 60 аминокислот гомеобокса ДНК и кодируют протеины и полипептиды, связывающие ДНК, активируя или инактивируя другие гены. Регуляторами транскрипции в клетках животных и человека являются гены *oct3*, *oct4*, *oct6*. Эти гены поддерживают тотипотентность или мультипотентность эмбриональных клеток и вначале считываются с материнской РНК, а затем с эмбриональных генов

тотипотентных и мультипотентных клеток. У эмбрионов человека до стадии 10 клеток экспрессирован ген *oct4*, а в дальнейшем — ген *oct6*.

Коррекция метилирования некоторых генов у ранних эмбрионов происходит путем деметилирования и возобновления метилирования. Такие гены есть и в неактивной X-хромосоме. Эти гены подвергаются метилированию в клетках ВКМ и ее производных.

Гены осуществляют регуляцию эмбрионального роста, дифференциации и имплантации через механизм экспрессии факторов роста, цитокинов и субстратов. Такие факторы могут брать начало из соседних клеток зародыша или из клетки матери, их регулируют гены, обеспечивающие внутриклеточные сигналы: *Notch* (относится к эпидермальному фактору роста, *EGF*), *dpp* (относится к троф-эктодермальному фактору роста, *TGFβ*). Эпидермальный фактор роста стимулирует синтез белка, возможно, при помощи Na^+/K^+ -АТФазы, и обеспечивает синтез человеческого хорионического гонадотропина (чХГ) синцитиотрофобластом.

Геномный импринтинг. Активность некоторых генов зародыша подавлена вследствие определенных ингибирующих процессов, произошедших в гонадах. Этот феномен назван «геномным импринтингом» и обеспечивается метилированием данных генов в яичниках или яичках. Таким образом, экспрессия генов в ранних эмбрионах зависит, от кого был унаследован этот ген: от отца или матери. Многие из этих эффектов меняются на противоположные на более поздних стадиях развития эмбрионов, хотя часть из них остается на всю жизнь. Гены, проявляющие импринтинг в процессе раннего эмбриогенеза, как правило, имеют отцовское происхождение, особенно если они были переданы через отца от деда.

Гены могут импринтироваться в течение длительного времени, даже постоянно. Этим объясняется, почему некоторые генные заболевания кажутся унаследованными от одного из родителей. Женщина-носительница активного гена, унаследованного от своего отца, может импринтировать его в своих яичниках. У ее потомства этот ген будет неактивен, а сыновья передадут ген своим детям, которые будут больны, так же как и их бабушка. Такие гены могут передаваться через три и более поколения одного пола, и затем подвергнутся необратимому метилированию.

Влияние импринтинга выражено в партеногенетических и андрогенетических эмбрионах, которые наследуют гены только одного из родителей. Андрогенетические эмбрионы, такие как *hydatidiform mole*, содержат только отцовские гены и материнские митохондрии; их трофобласт растет быстро вследствие импринтинга отцовских генов, а эмбриональные связи образуются медленно и неадекватно.

Примером импринтированных генов у взрослых может быть нейрофиброматоз первого типа, проявляющийся в виде злокачественных опухолей, костных дефектов и других аномалий развития. Эти процессы более серьезно выражены при передаче подобных генов от матери. Возникновение болезни Хантингтона также может быть следствием импринтинга.

Преимплантационный период развития

После оплодотворения одноклеточный зародыш, находящийся в маточной трубе, начинает дробиться и постепенно продвигается к месту имплантации — в матку. В постовуляторном периоде трубная жидкость обеспечивает все условия, необходимые для нормальной жизнедеятельности зародыша: рН = 7,3; содержание CO_2 = 5 %; осмотическое давление 285–300 мОсм/л; кислород, аминокислоты, витамины. За 5 дней пребывания в яйцевоме число клеток зародыша достигает 8–16 бластомеров. После вступления в полость матки эмбрион активно дробится в течение 24 ч, затем начинается имплантация.

В промежутке между стадиями 16 и 32 клеток в результате обособления и дифференциации клеток внутри зародыша начинает формироваться полость — бластоцель, заполненная жидкостью (синтезированной наружными клетками). Последующие деления обеспечивают появление двух основных клеточных линий: трофобласта, представленного слоем клеток, на одном из полюсов пузырька. К этому моменту происходит ферментативное расплавление блестящей оболочки — эмбрион «вылупливается» из чехла, предохранявшего от эктопической имплантации и предотвращавшего от цитотоксического воздействия лейкоцитов. На этой стадии бластоциста начинает продуцировать эстроген и чХГ.

Имплантация

Этот период включает в себя несколько последовательных процессов: расплавление блестящей оболочки, адгезию (прилипание) бластоцисты к эндометрию, внедрение зародыша вглубь эндометрия. Имплантация — крайне необычный процесс, так как имеет сходство с инвазией опухолевым материалом, вызывает необходимость толерантности эндометрия («хозяина») к генетически чужеродным клеткам (трофобластическая «прививка»), а также начало парадоксального слияния апикальных поверхностей клеточных мембран трофобласта и эндометрия.

В период имплантации матка находится в середине секреторной фазы, то есть ее железы достигают максимального развития и функционирования, строма отечная, рыхлая, богата легко поглощаемыми деполимеризованными веществами, спиралевидные артериолы пролиферируют и гипертрофируются, в поверхностном слое стромы наблюдаются преддцедуальные преобразования клеток.

Молекулярные взаимоотношения между зародышем и эндометрием в процессе имплантации можно разделить на клеточно-клеточные и клеточно-стромальные. Эти отношения обеспечиваются лектинами, интегринами, ферментами деградации матрикса и другими ингибиторами, а также различными факторами роста, цитокинами, их рецепторами и модулирующими белками. В процесс вовлечены несколько типов клеток: эпителий эндометрия, строма, фибробласты, эндотелий сосудов, гладкомышечная ткань, лимфоидные клетки и, кроме того, зароды-

шевая трофэктодерма, плацентарные фибробласты и различные фенотипы трофобласта.

В период наибольшей рецептивности на апикальной поверхности маточного эпителия появляются пиноподии — короткие выросты, которые участвуют в эндоцитозе и пиноцитозе. Их появление обусловлено уровнем секреции прогестерона. По-видимому, они обеспечивают имплантацию путем захвата макромолекул, всасывания маточной жидкости и адгезии бластоцисты к внутренней поверхности матки.

В процессе подготовки к имплантации эпителий матки вырабатывает секреторные и связанные с мембраной белки. Для того чтобы «имплантационное окно» эндометрия открылось, необходимы снижение поверхностного отрицательного заряда и фибриллизация структуры гликокаликса. Эти механизмы обеспечиваются различными молекулами клеточной адгезии: муцинами, интегринами и другими комплексами.

Для инвазии трофобласта в эндометрий требуется локальное расплавление внеклеточного матрикса при помощи матриксных металлопротеиназ и миграция клеток.

Исследования последних лет показали, что гистологически нормальный эндометрий может иметь патологическую экспрессию α - и β -интегринов, что приводит к необъяснимому бесплодию, гидросальпингу и эндометриозу.

Непосредственно после проникновения бластоцисты в толщу эндометрия, начиная от краев раны, развивается процесс эпителизации дефекта, хотя в некоторых случаях он становится местом преходящей геморрагии (признак Гартманна), прекра-

щающийся после формирования фибринового сгустка. Размеры преддецидуальных клеток стромы увеличиваются, их связи между собой разрываются, они преобразуются в децидуальные клетки. Децидуализация быстро распространяется по всей слизистой оболочке матки в толщу стромы между мышечными пучками.

Формирование зародышевых листков и дифференциация трофэктодермы

Первая неделя развития. Возможность наиболее полно изучить ранние стадии развития зародышей человека появилась только после достаточного развития вспомогательных репродуктивных технологий. Первым этапом дифференциации зародышевого узелка является ранняя гаструляция — расщепление на внутренний (гипобласт, энтодерма) и наружный (эпибласт, эктодерма) слои — зародышевые листки (рис. 1.1.6). *In vitro* первичные зародышевые листки образуются между 6–8-м днями после оплодотворения. Цитотрофобласт, синцитиотрофобласт и первичная энтодерма — на 6–7-й день. В этот период основные приготовления к имплантации таковы: возникновение микроворсинок трофобласта, межклеточные контакты между клетками трофобласта, увеличение ядер цитотрофобласта и синтез гликогена дифференцирующейся энтодермой. Секреция гепарин-сульфата и ламинина базальной мембраной поверхностной трофэктодермы может стать толчком для начала фазы прикрепления и быть индикатором готовности к имплантации.

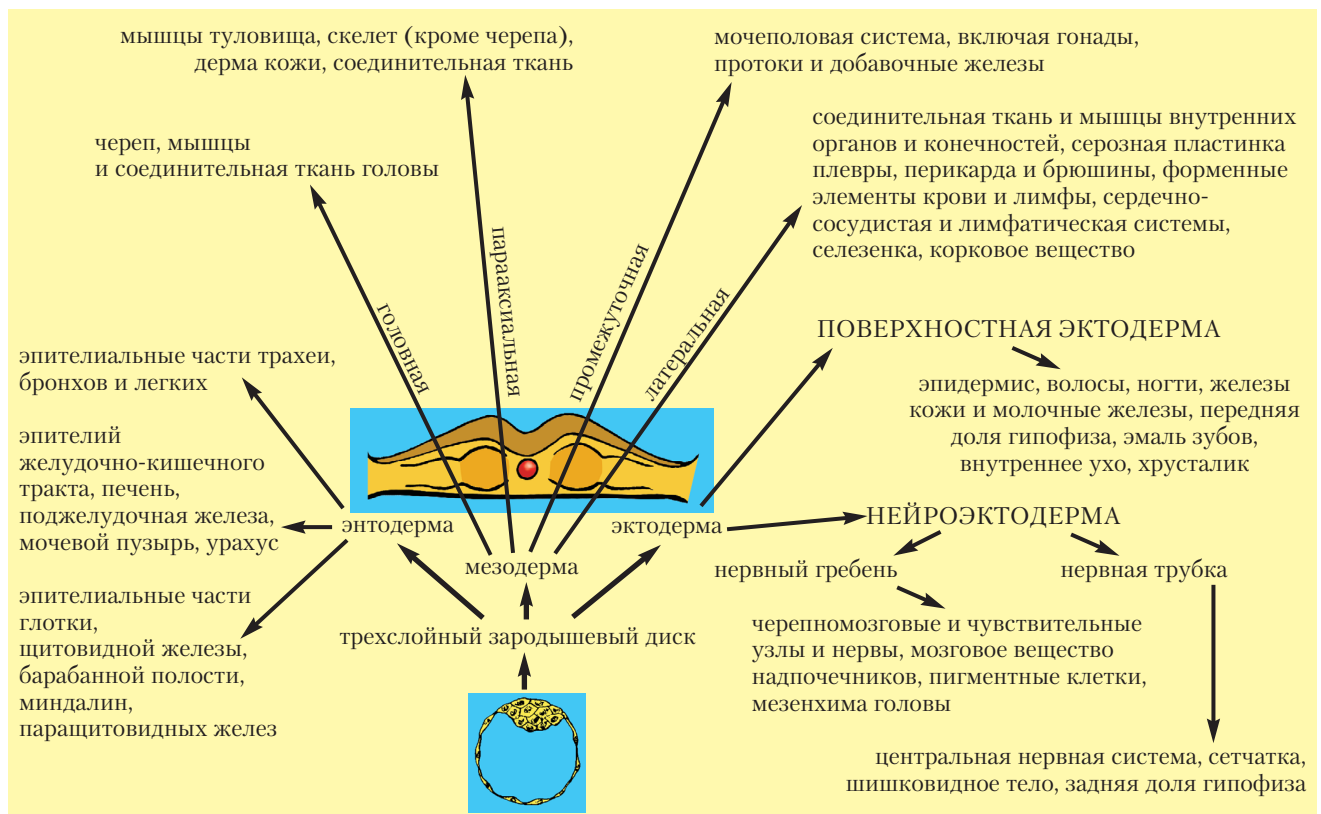


Рис. 1.1.6. Схема образования и дальнейшего распределения трех зародышевых листков

В период между 5-м и 8-м днями после оплодотворения трофобласт выделяет индукторы, цитокины и паракринные факторы, включающие инсулиноподобный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов. Проплиферация трофобласта и его гормональная секреция стимулируются местными лигандами рецепторов эпидермального фактора роста. В преимплантационных эмбрионах также обнаружен колониестимулирующий фактор-1 — лиганд для протоонкогена *c-fms*.

Вторая неделя развития. На 7–8-й день после оплодотворения в трофобласте дифференцируются два слоя: *цитотрофобласт*, расположенный ближе к зародышевому диску, и его производное — *синцитиотрофобласт*, полностью окружающий бластоцисту. Синцитиотрофобласт находится в непосредственном контакте с маточной тканью и является главным местом регуляции транспорта и синтеза плацентарных гормонов: ХГЧ, плацентарного лактогена (чПЛ), прогестерона и эстрогенов.

Между эктодермой и цитотрофобластом появляется полость, заполненная жидкостью, — амнион. Крыша амниотической полости сформирована плоскими амниотическими клетками — производными цитотрофобласта, тогда как дно — эктодермой. Вероятно, из эктодермы берут начало клетки, которые, размножаясь, выстилают изнутри полость бластоцисты. Так формируется внезародышевая энтодерма. Образовавшаяся полость представляет собой *желточный мешок*. Между цитотрофобластом и внезародышевыми энтодермальными клетками образуется клеточная масса — внезародышевая мезодерма, имеющая цитотрофобластическое происхождение. Эти клетки также отделяют стенку амниотической полости от трофобласта. Во внезародышевой мезодерме возникают небольшие полости, которые сливаются, формируя одну большую полость — *внезародышевый целом*, при этом внезародышевая мезодерма расщепляется на два листка. Листок, выстилающий трофобласт изнутри, а амниотическую полость снаружи, — это париетальная (или соматоплевральная) внезародышевая мезодерма. Листок, покрывающий снаружи желточный мешок, — висцеральная (или спланхноплевральная) внезародышевая мезодерма. Внезародышевый целом не входит в участок внезародышевой мезодермы, который соединяет стенку амниотической полости с трофобластом (амниотическая ножка). Теперь зародыш прикрепляется к стенке бластоцисты только в области нерасщепившегося участка внезародышевой мезодермы. Участки цитотрофобласта вдаются в синцитиотрофобласт и образуют *первичные ворсины хориона*. Желточный мешок уменьшается, выстилающие его клетки из плоских превращаются в кубические.

Собственно зародыш имеет вид двухслойного диска. Вскоре возле его края кубические клетки первичной энтодермы становятся цилиндрическими и формируют циркулярный участок — *прехордальную пластинку*, которая определяет центральную ось зародыша, а также головной и хвостовой концы.

После формирования прехордальной пластинки в результате взаимодействия зародышевой энтодермы и плюрипотентных клеток эпибласта некоторые клетки, лежащие вдоль центральной оси возле хво-

стового конца концептуса, начинают размножаться, образуя возвышение, выступающее в амниотическую полость, — *первичную полосу*. Остальные клетки эпибласта на дорзальной стороне зародыша составляют зародышевую эктодерму. В краниальном конце первичной полосы образуется скопление клеток — *первичный (Гензеновский) узелок*. Вскоре в центре узелка появляется углубление — бластопор.

Третья неделя развития. Начало третьей недели развития характеризуется поздней гастрულიацией путем иммиграции, в результате чего формируется третий зародышевый листок — мезодерма. Есть все основания считать, что в образовании мезодермы принимают участие только клетки первичной полосы, которые размножаются между эктодермой и энтодермой. Зародышевая мезодерма распространяется по всей площади диска, исключая область прехордальной пластинки: в этом месте эктодерма и энтодерма сохраняют связь, и в дальнейшем формируют ротоглоточную мембрану. В месте, расположенном каудальнее первичной полосы, также отсутствует мезодерма, а позже формируется клакальная мембрана.

Стенки амниотической полосы и желточного пузырька становятся трехслойными: мезотелий снаружи, мезодерма посередине и амниотическая мезенхима или энтодерма, соответственно, изнутри. В мезенхиме стенки желточного мешка разрастаются кровеносные сосуды.

В этот период первичные ворсины хориона интенсивно ветвятся, в них вырастает мезодермальный компонент, и они становятся *вторичными ворсинками*. В течение последующих нескольких дней во вторичные ворсины из желточного мешка прорастают кровеносные сосуды, превращая их к 16-му дню в третичные ворсины. Ворсины проникают между децидуальными клетками эндометрия, разрушая спиральные сосуды, при этом материнская кровь заполняет образующиеся лакуны, которые объединяются и формируют межворсинное пространство.

В результате прогрессивного увеличения зародышевого диска эмбрион на головном и хвостовом концах погибает, и часть желточного мешка оказывается заключенной внутри диска. Форма зародыша становится цилиндрической. Таким образом, внутри зародыша формируется трубка, выстланная сближающимися и срастающимися между собой краями зародышевой энтодермы — первичная кишка, из которой развивается большая часть пищеварительного тракта. Вначале кишка широко соединена с желточным мешком, но постепенно, по мере углубления туловищной складки, это соединение сужается и преобразуется в желточный стебелек. Желточный мешок прогрессивно уменьшается и становится незаметным (дефинитивный желточный мешок или пупочный пузырек). Параллельно с формированием головной и каудальной складок происходит образование латеральных складок на обеих сторонах зародыша. Теперь зародыш со всех сторон покрыт эктодермой, кроме места соединения с пупочным пузырьком (вителлоинтестинальное отверстие), которое становится пупочным отверстием. Так как происходит «вворачивание» зародыша внутрь себя и усиливается секре-

торная активность амниотического эпителия, амниотическая полость увеличивается и окружает его так, что эмбрион свободно плавает в амниотической жидкости.

Хотя до сей поры не существует единого мнения по вопросу о происхождении *нотохорды*, логично предположить ее возникновение из мезодермы. Клетки первичного узелка размножаются, мигрируют краниально и образуют между экто- и энтодермой срединную линию, достигающую каудального края прехордальной пластинки. Полость бластопора внедряется в нотохордальный отросток и превращает его в трубку — *канал нотохорды*. Дно канала в какой-то момент (ориентировочно, на 18–20-й день) начинает разрушаться, образуя соединение между амниотической полостью и желточным пузырьком. Стенки канала уплощаются, формируется нотохордальная пластинка, которая закручивается и вновь образует трубку. Пролиферация клеток трубки превращает ее в плотный тяж — окончательную *нотохорду*. В дальнейшем нотохорда вытягивается в длину и окружается позвоночным столбом, где частично сохраняется в межпозвоночных дисках в виде *nucleus pulposus*.

Приблизительно в 18 дней в эктодерме, лежащей над нотохордой, появляется неглубокое вдавление — нервная бороздка становится глубже и длиннее. К 20-м дням ее ростральная половина соответствует переднему мозгу, а каудальная, в основном, заднему. Дифференцируются нервные валики. В области среднего мозга нервная ось искривляется, образуя мезенцефальный сгиб. В течение последующих 3–4 дней края нервных складок смыкаются и формируют нервную трубку (рис. 1.1.7). Из каудальной части трубки образуется спинной мозг — вначале короткий, затем значительно увеличивающий свою длину.

Мезодерма образует промежуточный тяж и латеральную пластинку. Развивающийся целом разделяет латеральную пластинку на соматоплевральный и спланхноплевральный слой. С 16-го по 20-й день после оплодотворения справа и слева от нервной трубки и нотохорды дифференцируются полосы промежуточной мезодермы — *сомиты*.

На 20-й день различим миокард, который, по-видимому, является производным вентральной стенки перикардиальной полости (*кардиогенной пластинки*). Эндокард, развивающийся из мезенхимы между кардиогенной пластинкой и энтодермой, формирует сплетение, которое вскоре разделяется на предсердную, желудочковую и коническую части. Рострально кардиальное сплетение приводит к образованию первой аортальной дуги, продолжающейся в дорзальную аорту. Внутри и снаружи тела зародыша развиваются многочисленные кровеносные сосуды, но закрытая система кровообращения еще не сформировалась. Приблизительно с 22-го дня начинает сокращаться сердце. В этот период стенка органа состоит из миокардиальной мантии, сети — сердечного желе и эндокарда (рис. 1.1.8). Эндокардиальное сплетение представлено двумя вытянутыми каналами, предсердные части которых широко отделены друг от друга. Вскоре каналы сливаются в общую трубку, которая изгибается

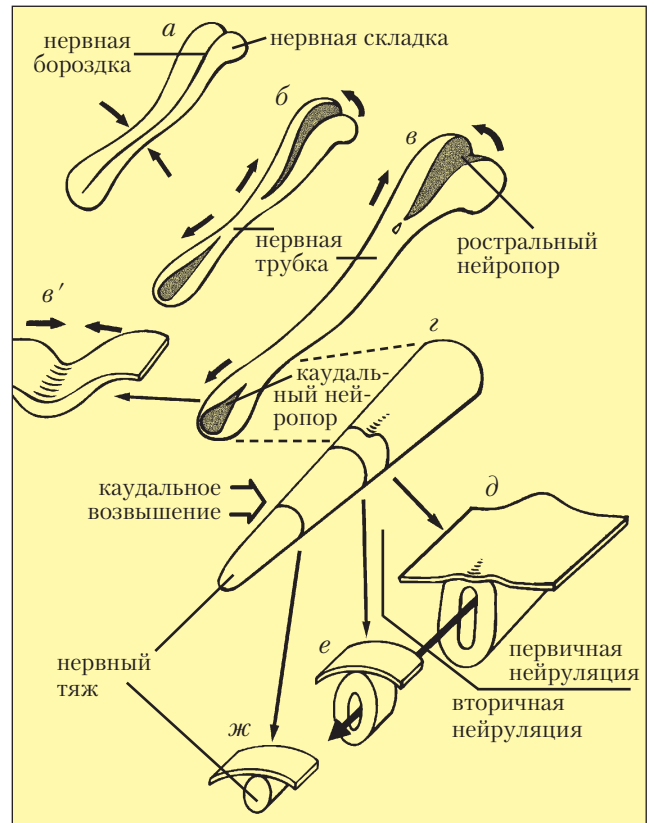


Рис. 1.1.7. Формирование нервной трубки. В 22 дня начинается слияние (б) нервных складок (а). Вследствие слияния образуются два нейропора на ростральном и каудальном концах (в, в') зародыша, которые закрываются в 24 и 26 дней соответственно. На г и д небольшая ямка показывает место возникновения каудального нейропора, за пределами которого нервная трубка формируется путем вторичной нейруляции; е — более рострально в тяже появляется полость, которая соединяется с той, что образовалась в результате первичной нейруляции

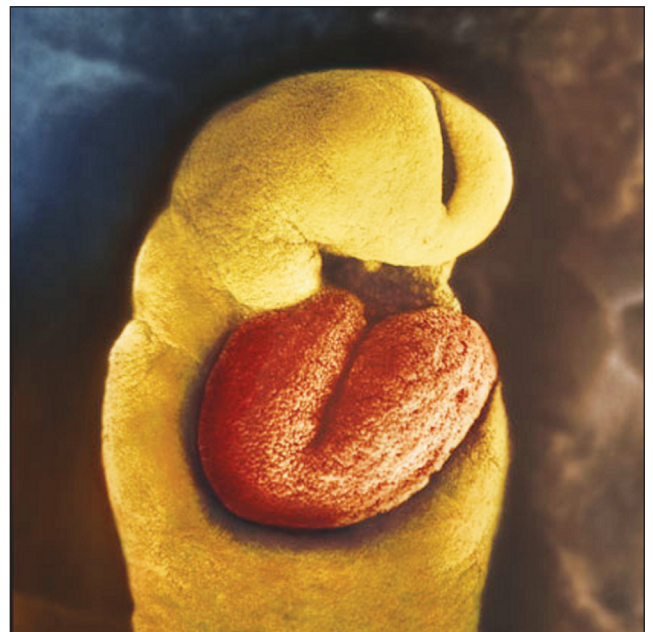


Рис. 1.1.8. Сердце, 22-й день после зачатия



Рис. 1.1.9. Шестинедельный эмбрион

в виде сердечной петли влево. Сердце теряет свою симметрию.

К концу третьей недели головная и шейная части зародыша представлены группой жаберных (глоточных) дуг, щелей и карманов. Вырисовываются закладка щитовидной железы, ларинготрахеальная борозда, печеночная пластинка, закладка легких и нефрогенный тяж.

В этот период передний мозг разделяется на телэнцефальную и диэнцефальную части. Напротив середины нервных валиков заднего мозга появляются утолщения эктодермы — слуховые диски. В переднем мозге формируется зрительная бороздка — признак развивающегося глаза.

Четвертая неделя развития. В этот период длина зародыша составляет 5 мм. Дифференцируется голова, начинают появляться зачатки конечностей. У зародыша имеются все признаки позвоночных: тубулярная ЦНС, нотохорда, рот, глотка и целом (полость тела); вскоре появляется основа позвоночника.

К середине недели сформированы основные части пищеварительной системы, прорывается ротоглоточная мембрана. Первая глоточная дуга формирует будущую нижнюю челюсть. Продолжается и завершается сегментация 25 пар сомитов.

Устанавливается односторонний ток крови через сердце.

В задней мезогастральной области появляется селезенка, имеющая вид мезенхимного уплотнения, куда вскоре врастает целомический мезотелий.

Формируются нервы от двигательных областей спинного мозга и спинальных ганглиев.

Сформирована первичная почка (мезонефрос); определяются зачатки мочеточников, открывающихся в клоаку, и половые валики — зачатки половых желез.

Пятая неделя развития. В течение недели длина зародыша удваивается и составляет 10 мм. Приобретают форму лицо и лоб; выражены глаза, ноздри и рот; начинает формироваться ушная раковина. На зачатках конечностей появляются ладонные и стопные пластинки. Наиболее каудальная часть туловища становится конусообразной. Ее проксимальная часть вмещает несколько копчиковых позвонков, в то время как дистальная — нет. В этот период длина позвоночного столба соответствует длине нервной трубки.

Начинают формироваться основные структуры проводящей системы сердца. Появляются первые зачатки лимфатической системы.

Шестая неделя развития. В 6 нед. длина зародыша составляет приблизительно 12 мм; голова очень большая, появляются пальцевые лучи кистей рук; формируется пигмент сетчатки; выражена структура печени. На УЗ-аппарате фиксируются движения.

Между 4-й и 7-й неделями наиболее каудальная часть зародыша сужается и вытягивается (рис. 1.1.9).

Седьмая неделя развития. Длина зародыша около 18 мм. Нос становится широким, плоским; глоточные дуги трансформированы; становится выраженной шея, продольные оси конечностей расположены почти параллельно, видны лучи пальцев стоп.

Восьмая неделя развития. К концу собственно зародышевого периода эмбрион имеет длину около 30 мм и все морфологические признаки, типичные для человека.

Голова округляется и четко отделяется от туловища шеи. Лучше определяются веки и ушные раковины. Вытягиваются конечности, пальцы обеих ног соприкасаются между собой («молящиеся стопы»).

Плодный период

Голова плода остается относительно большой, развивается спинка носа, появляются волосы в области бровей и губ. Редуцируется физиологическая пупочная грыжа. В 90 дней длина плода составляет 90 мм. Приблизительно в этот период фиксируются сосательные движения, которые иногда сопровождаются заглатыванием амниотической жидкости.

Во втором триместре плод достигает половины длины новорожденного, появляются волосы на голове. Вся поверхность кожи покрывается лануго. Отмечаются шевеления плода, ощущаемые матерью.

Во время третьего триместра накапливается подкожный жир, кожа покрывается смазкой, начинает исчезать лануго. У плодов мужского пола яички опускаются в мошонку.

Гипоталамо-гипофизарная регуляция функции яичников. Циклический характер функциони-

рования репродуктивной системы у женщин в определенной степени обусловлен циклическим функционированием гипоталамических центров и гипофиза, осуществляющих регуляцию синтеза и выделения половых гормонов (рис. 1.1.10).

Гипоталамус. Гипоталамус представляет собой скопление нервных клеток, сгруппированных в группы — ядра. К участкам, имеющим большое значение для репродуктивной функции, относятся: супраоптическое и паравентрикулярное ядра. Преоптическая и медиобазальная зоны, медиальное возвышение, а также аркуатное и супрахиазматическое ядра.

Супраоптическое ядро синтезирует, главным образом, вазопрессин, в то время как паравентрикулярное — окситоцин. Эти ядра непосредственно связаны с нейрогипофизом, куда по нервным волокнам транспортируют синтезированные гормоны для хранения и выделения в кровь. Другие ядра продуци-

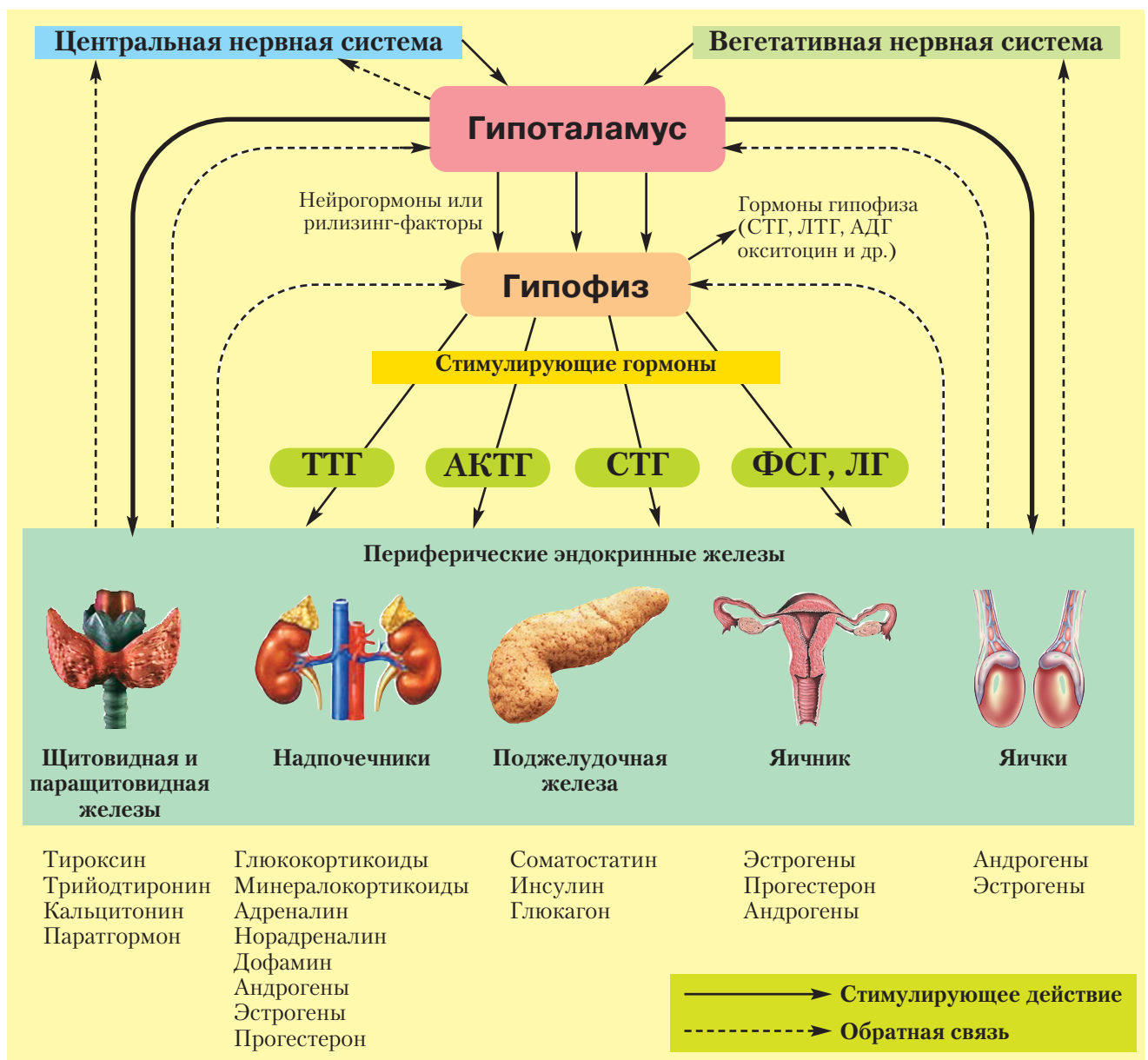


Рис. 1.1.10. Схема регуляции функции яичников

руют стимулирующие и подавляющие факторы: гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), тиротропин-рилизинг-гормон (ТРГ), соматостатин, кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ) и рилизинг-гормон для гормона роста, которые контролируют секрецию аденогипофиза. Эти вещества поступают в переднюю долю гипофиза по сосудам портальной системы гипоталамуса.

Гипофиз. Функционально гипофиз подразделяется на две основные части: аденогипофиз и нейрогофиз, связанные между собой промежуточной, лишенной сосудов, зоной.

Аденогипофиз представлен различными типами клеток, которые синтезируют 6 известных гормонов:

- гормон роста (соматотропин), ускоряющий рост организма;

- пролактин (лутеотропный, или маммотропный) гормон, вызывающий начало и дальнейшую секрецию молока;

- аденокортикотропин (АКТГ), стимулирующий рост коры надпочечников и секрецию глюкокортикоидных и андрогенных гормонов;

- различные фракции молекулы проопиомеланокортина (β -липотропин, эндорфины), которые, по видимому, стимулируют секреторную фазу. На гландулоцитах концентрация рецепторов к прогестерону увеличивается, а к эстрогену — начинает уменьшаться;

- тиротропный гормон (ТТГ), стимулирующий рост и секрецию щитовидной железы;

- гонадотропины (лутеинизирующий — ЛГ и фолликулостимулирующий — ФСГ гормоны): ФСГ определяет рост и развитие фолликулов яичников, секрецию эстрогенов растущими фолликулами; ЛГ обуславливает созревание доминантного фолликула, развитие и поддержку функционирования желтого тела, стимулирует синтез гормонов яичником.

К середине цикла концентрация эстрадиола в течение приблизительно 48 ч колеблется в пределах 300–500 пг/мл, что вызывает пик ЛГ и ФСГ. Это, в свою очередь, стимулирует завершение мейоза (редукционное деление) в ооците, лутеинизацию клеток гранулезы и синтез прогестерона и простагландинов. Овуляция происходит в ближайшие 36–40 ч после пика ЛГ. В первые 16 ч от начала роста ЛГ ооцит завершает профазу I первого мейоза, а метафазы второго мейоза — через 32–36 ч от установления пика ЛГ (за 1–2 ч до овуляции).

Начальная стимуляция рецепторов ЛГ совместно с пиком ЛГ сменяются рефрактерной стадией (десенситизацией рецепторов). Этот процесс сопровождается уменьшением количества и чувствительности рецепторов ЛГ, которое приводит к падению уровней цАМФ и ингибитора созревания ооцитов, снижению продукции эстрадиола и разрыву щелевых контактов, связывающих ооцит с окружающими его клетками гранулезы. Пик ЛГ также стимулирует лутеинизацию и начало стероидогенеза, выражающееся секрецией прогестерона путем индукции активности 3β -гидропрогестероид дегидрогеназы. Пик ФСГ усиливает продукцию активатора плазминогена, который принимает участие в отделении ооцит/кумулюс масс от стенки фолликула. Кроме

того, ФСГ играет роль в превращении клеток гранулезы в лутеиновые вследствие индукции рецепторов ЛГ. Разрыв фолликула устраняется с помощью ЛГ-индуцированной стимуляции синтеза простагландинов (преимущественно $\text{PGF}_{2\alpha}$ и PGE) и образования протеолитических ферментов типа коллагеназы.

Ранняя лутеиновая фаза (постовуляторная, ранняя секреторная). Клеточный ответ на высокий уровень ЛГ проявляется сменой секреции эстрадиола на прогестерон. Непосредственно перед овуляцией клетки гранулезы увеличиваются в размере, подвергаются вакуолизации и накапливают желтый пигмент — лутеин. В последующие 3 дня они могут синтезировать эстроген раньше других. Впоследствии эстроген будет управлять процессами повышения выживаемости доминантного фолликула и подавления развития остальных.

Поздняя фолликулярная стадия (постменструальная, предовуляторная). Данная стадия характеризуется быстрым ростом фолликула, развитием положительного (стимулирующего) обратного эффекта уровня эстрадиола на секрецию гонадотропина, пиком ЛГ и ФСГ, созреванием ооцита и формированием желтого тела. Поскольку преовуляторный фолликул продолжает синтезировать повышенное количество эстрадиола, синергичное действие эстрогена и ФСГ инициирует рост уровня ФСГ и увеличение количества рецепторов ФСГ и ЛГ на клетках гранулезы. Одновременно также синтезируется небольшое количество прогестерона и 17-гидроксипрогестерона. В последние 2–3 дня перед овуляцией наблюдается рост уровня прогестина. Преовуляторное повышение количества эстрадиола и прогестерона усиливают гипофизарный ответ на стимуляцию ГнРГ. Предполагают, что параллельное возрастание уровня прогестерона может индуцировать прогрессивное увеличение базального уровня ЛГ, наблюдаемое в этот период. Тем не менее, преждевременная лутеинизация клеток гранулезы подавляется наличием ооцита в фолликуле.

Под воздействием эстрогена продолжается пролиферация эпителиальных и стромальных клеток эндометрия, а также маточных желез. Гликогенез и накопление гликогена начинается, приблизительно, на 10-й день, приводя к удлинению и спирализации желез. Ядра гландулоцитов мигрируют к поверхности клеток вследствие заполнения цитоплазмы гликогеном. Теперь поверхностный эпителий становится цилиндрическим. Толщина эндометрия в середине цикла составляет 10–15 мм в максимальном диаметре, или 5 мм высоты. Увеличивается количество реснитчатых и микроворсинчатых клеток, локализация которых (вокруг устьев желез) обеспечивает продвижение и распределение секрета в следующей фазе, циркуляция возрастает параллельно с секрецией эстрогена и ростом фолликула. Это приводит к изменению соотношений ЛГ и ФСГ. На 5-й день цикла секреция ФСГ снижается, а ЛГ — повышается. Эти события в ранней фолликулярной фазе приводят к началу гонадотропин-зависимого роста корты фолликулов.

В середине фолликулярной фазы происходит отбор доминантного фолликула из группы растущих.

По-видимому, селекция одного из них зависит от плотности рецепторов к ФСГ, способности фолликула синтезировать эстроген и уровня его кровоснабжения.

В это время железы эндометрия преимущественно прямые, но продолжают расти под воздействием повышающегося уровня эстрогенов. Количество рецепторов к эстрогену на клетках стромы и желез в этот период наибольшее, тогда как имеется лишь четвертая часть рецепторов к прогестерону. Строма, главным образом, фиброзная, а ее клетки содержат крупное ядро вследствие интенсивных митотических процессов.

Дальнейшее увеличение количества клеток гранулезы в доминантном фолликуле сопровождается пролиферацией сосудов во внутренней теке. На 9-й день васкуляризация фолликула увеличивается вдвое по сравнению с другими фолликулами. Это приводит к повышению проникновения ФСГ к рецепторам клеток гранулезы, ЛГ и липопротеинов низкой плотности — к теке, пролиферации клеток гранулезы, усилению синтеза эстрогена, развитию антрума и активизации рецепторов к ЛГ, пролактину и простагландинам.

Повышенный уровень эстрогена и ингибина действует по механизму отрицательной обратной связи на секрецию ФСГ гипофизом. Уровень циркулирующего гормона снижается. Это событие вызывает атрезию всех фолликулов когорты, кроме доминантного, который продолжает развиваться до предовуляторного, несмотря на низкий уровень ФСГ, вследствие повышенной к нему чувствительности. Таким образом, главная особенность доминантного фолликула заключается в том, что он начинает увеличиваться в размерах.

Непосредственно перед началом менструального кровотечения уровни прогестерона, эстрогенов и ингибина в циркулирующей крови достаточно низкие. Такое состояние стимулирует высокую частоту низкоамплитудной пульсации ГнРГ, что приводит к предменструальному пику ФСГ. Секреция ФСГ обуславливает выделение когорты фолликулов. Когда ФСГ присоединяется к рецепторам клеток гранулезы, они начинают делиться, продуцировать ароматазу, обеспечивающую превращение андрогенов в эстрадиол, и образовывать большее количество рецепторов к ФСГ. Эстроген, в свою очередь, стимулирует пролиферацию клеток гранулезы и формирование рецепторов к ФСГ.

Низкие уровни гормонов, в частности прогестерона и эстрадиола, вызывают изменения эндометрия, приводящие к менструальному кровотечению. За 4–24 ч до начала менструации спазм спиральных артерий, по-видимому, обусловленный стимуляцией простагландина F₂-а и выбросом лизосомальных ферментов, вызывает ишемию и некроз функционального слоя эндометрия. По мере расслабления артерий эндометрий начинает отторгаться. Кровотечение длится 4–6 дней.

Несмотря на продолжающееся кровотечение, регенерация эндометрия начинается уже в последующие 2 дня. Так как уровень гормонов все еще остается низким, этот процесс обусловлен реакцией на потерю ткани. Репарационные процессы продолжа-

ются 5–6 дней. Восстановление микроциркуляции обеспечивается вращением ветвей сосудов базального слоя под действием местных факторов роста.

По мере повышения интрафолликулярного и циркулирующего уровней эстрогенов начинает вырабатываться и накапливаться фолликулярная жидкость, образуя пространства между клетками гранулезы. Вскоре эти пространства сливаются в общую полость — антрум. Гранулеза клетки вторичных фолликулов содержит ЛГ, пролактин, рецепторы к простагландинам и синтезируют белковый гормон ингибин. Этот гормон преимущественно подавляет выработку гипофизом ФСГ, а уровень его — синтез меланина в дендритных клетках базального слоя эпидермиса.

Функция нейрогипофиза заключается в выделении окситоцина и вазопрессина при определенных условиях.

Яичники, матка и изменения эндометрия в течение овариально-менструального цикла. Ткань яичника представлена корковым и мозговым веществом. Корковое вещество содержит фолликулы, в которых расположены ооциты. Каждый ооцит окружен слоем зернистых клеток (гранулеза), покрытых снаружи текой. Клетки этих оболочек имеют рецепторы к гонадотропинам и выполняют функцию синтеза стероидов. В ответ на стимулирующее действие ЛГ тека-клетки продуцируют андрогены, главным образом дегидроэпиандростерон и андростендион, а также небольшие количества прогестерона и тестостерона. Гранулеза-клетки под действием ФСГ метаболизируют андрогены в эстрогены путем ароматизации (в фолликулярную фазу) и синтезируют прогестерон (в лютеиновую фазу). После овуляции в результате действия ЛГ оболочки яйцеклетки становятся желтым телом и активно синтезируют прогестерон и эстрогены. В яичнике также образуется фактор созревания ооцитов, факторы роста, интерлейкины, ингибины, активины и фоллистатин.

Ранняя фолликулярная фаза (менструальная). Лопнувший фолликул подвергается трансформации в желтое тело. В составе желтого тела имеются крупные и мелкие лютеоциты, эндотелиоциты, перициты и фибробласты. Крупные лютеоциты синтезируют релаксин и окситоцин, а также стероиды; обладают высокой активностью ароматазы. Паралютеиновые клетки продуцируют интерлейкины и факторы роста. Под влиянием ангиогенезиндуцирующих факторов в слой гранулезы и антральную полость вырастают сосуды.

Несмотря на продолжающееся воздействие эстрогена, эндометрий сохраняет толщину на уровне 5 мм вследствие задержки митозов и синтеза ДНК, связанной с влиянием прогестерона на экспрессию рецепторов к эстрогену и его стимуляцией 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы и сульфотрансферазы. После овуляции эндометрий под воздействием прогестерона подвергается секреторной перестройке, что проявляется возникновением субъэпидермных вакуолей в базальной части железистого эпителия, гигантских митохондрий и ядерных каналов. К 6–7-му дню лютеиновой фазы продукты секреции движутся к верхушке желез, где выделяются в полость желез по апокриновому типу секреции. Ядра глан-

дулоцитов возвращаются в базальную часть клетки. Хотя прогестерон и подавляет пролиферацию желез, рост сосудистой сети продолжается при его поддержке. Пик продукции секрета эндометрия, который включает гликопротеины и пептиды, трансудат плазмы и иммуноглобулины, приходится на момент имплантации бластоцисты. В течение первой половины секреторной фазы в лизосомах накапливается кислая фосфатаза и литические ферменты, однако прогестерон стабилизирует лизосомальные мембраны и предотвращает выброс ферментов.

Выработка необходимого количества прогестерона зависит от исходного уровня ФСГ и ЛГ, а также от поддержания тонической секреции ЛГ и развития адекватного кровоснабжения. Максимальная секреция прогестерона наблюдается в течение 3–4 дней после овуляции. Продолжающаяся васкуляризация обеспечивает поступление необходимого количества холестерина, который является субстратом для образования прогестерона. Средняя продолжительность функционирования желтого тела составляет 11–14 дней.

Прогестерон обладает местным и общим фолликулоупрессорным действием.

Поздняя лютеиновая фаза (предменструальная, поздняя секреторная). Секреторная активность и длительность существования желтого тела зависят от уровня ЛГ. Отсутствие имплантации и соответствующей концентрации ЛГ приводит к активному лютеолизису. Изменение концентрации простагландинов вызывает активирование синтеза эстрогена самим желтым телом. Последние 3–4 дня функционирования желтого тела наблюдается снижение уровней прогестерона, эстрадиола и ингибина. На протяжении лютеиновой фазы происходит

снижение секреции двух основных ферментов, участвующих в синтезе прогестерона (отщепление боковой цепочки холестерина и 3-гидроксистероиддегидрогеназы), пик синтеза которых приходится на момент овуляции. Уменьшение количества стероидов и ингибина приводит к высвобождению подавления гипофиза от отрицательной обратной связи и повышению концентрации циркулирующего ФСГ. Именно с этим процессом, а также с реактивацией ингибина, селективно подавляющего ФСГ, связано более значительное, по сравнению с ЛГ, возрастание уровня ФСГ. Снижение уровня эстрадиола восстанавливает способность гипофиза отвечать на стимулы ГтРГ из гипоталамуса. Кроме того, усиление частоты пульсации ГтРГ приводит к преимущественной секреции ФСГ, что, в свою очередь, вызывает рекрутирование следующей когорты фолликулов.

К 13-му постовуляторному дню эндометрий дифференцируется на три зоны: базальная часть, заполненная прямыми сосудами и окруженная индифферентной веретенообразной стромой; средняя сетевидная губчатая часть, состоящая из рыхлой отечной стромы с сильно закрученными спиральными сосудами и истощенными расширенными обрывками желез; поверхностный плотный слой, содержащий крупные полигональные стромальные клетки. Главная особенность предимплантационного эндометрия — наличие отечной стромы. Отек может быть вызван повышением проницаемости сосудов как следствие эстроген- и прогестерон-индуцированной продукции простагландинов. Вокруг сосудов располагаются гранулоциты (К-клетки). В последние 2–3 дня лютеиновой фазы повышается митотическая активность прецедуальных клеток.

Глава 2

ОБЩИЕ ПОНЯТИЯ О ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЙ

Врожденные пороки развития (ВПР) — структурные или функциональные аномалии, в том числе метаболические нарушения, присутствующие с момента рождения (ВОЗ, Женева, 2009 г.).

К наиболее часто употребляемым синонимам термина «врожденные пороки развития» относятся: «пороки развития», «аномалии развития», «дисплазии», «врожденные дефекты», «врожденные мальформации». Отслеживание реальной частоты врожденных дефектов и понимание их причин затрудняется различными определениями термина «врожденный порок».

Представленный в определении ВОЗ подход, согласно которому понятие «врожденный дефект» предполагает аномалии не только структуры, но и функции и (или) метаболизма, существующие в момент рождения, разделяется не всеми специалистами. С клинической точки зрения, указанная трактовка этого понятия предполагает чрезмерно широкий спектр патологий, что затрудняет регистрацию ВПР и включает в группу пороков развития отклонения функционального и биохимического характера, различные по своему происхождению, социальной значимости и времени выявления. Большинство же врожденных нарушений обмена веществ обусловлены наследственными причинами (действие рецессивных генов) и проявляются не сразу после рождения. Следовательно, более узкое определение круга рассматриваемых отклонений помогает в оценке их частоты и обнаружении возможных причин появления врожденных дефектов.

Другой подход предполагает включение в понятие «врожденный дефект» существующие в момент рождения аномалии структуры, функции или метаболизма, которые приводят к физической, психической неполноценности или к смерти (определение организации March of Dimes). Согласно такому подходу, группа пороков развития значительно расширяется за счет трудно диагностируемых функциональных и биохимических отклонений, но при этом исключается целый ряд врожденных структурных

отклонений, которые не приводят к физической или психической неполноценности или к смерти, но имеют определенное клиническое значение. Классическими примерами этому могут быть дополнительные (рудиментарные) образования (сосок, палец). Их внешняя непривлекательность не сопровождается физической неполноценностью и, тем более, не приводит к смерти. Подобные аномалии могут иметь важное диагностическое значение, так как нередко свидетельствуют о наличии других, более опасных, но менее видимых врожденных дефектов.

Используемая в повседневной клинической практике «Международная классификация болезней» (МКБ-10) ограничивает понятие «врожденный порок» структурными отклонениями и изменениями вне зависимости от их влияния на здоровье и жизнь человека. Такая трактовка понятия врожденного порока развития клинически наиболее удобна, так как позволяет включать в когорту людей с врожденными дефектами лиц с любыми, в том числе незначительными врожденными дефектами структуры, которые не обязательно приводят к физической, психической неполноценности или смерти.

Аномалии развития и дисплазии — пороки, при которых анатомические изменения не приводят к существенному нарушению функций. Например, деформации ушных раковин, не обезображивающие лица больного и существенно не отражающиеся на восприятии звуков.

Врожденные уродства — грубые пороки развития, при которых обезображивается внешний облик. Большинство специалистов рассматривают термин «уродство» как понятие преимущественно социальное, а не медицинское.

Для уточнения существующих представлений необходимы дальнейшие исследования указанной проблемы. Имеющиеся в настоящее время научные данные свидетельствуют о крайней уязвимости процессов эмбрионального и фетального развития, что объясняет целесообразность расширения определения «врожденный дефект» с включением в это понятие гораздо более широкого круга структурных и функциональных последствий, многие из которых не вы-

являются через несколько лет или даже несколько десятков лет после рождения. Именно эти аргументы побудили экспертов ВОЗ к более широкой трактовке понятия «врожденный порок развития». Не дебатировав это авторитетное мнение, подчеркнем сложности, возникающие в клинической интерпретации, учете и анализе разнообразных ВПР при таком подходе, о чем указывалось выше. Возможно, разумной альтернативой стало бы разграничение понятий «врожденный порок развития» (более узкое понятие — установленная структурная аномалия при рождении) и «врожденный дефект развития» (более широкое понятие — аномалия структуры, функции или/и метаболизма).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Нередко наличие структурных или функциональных врожденных дефектов эмбриона, как и внутриутробного ребенка, сопровождается патологическим течением беременности и заканчивается спонтанными абортными или мертворождениями. По данным доклада Национальной академии наук Соединенного Королевства, почти половина беременностей приводит к потере ребенка, к рождению ребенка с врожденными дефектами или с хроническими заболеваниями (National Research Council, 2000).

Реальную частоту проявления врожденных дефектов определить сложно — это связано с неполным и непоследовательным сбором данных. Реестры врожденных дефектов используются не везде, а там, где они существуют, их качество существенно отличается. В США этот вопрос неоднократно рассматривался Комиссией по гигиене окружающей среды, которая установила, что несмотря на резкий рост числа случаев некоторых врожденных дефектов, у трети штатов вообще нет систем регистрации врожденных дефектов, а в большинстве других штатов такие системы неадекватны. Более того, даже в тех штатах, где поддерживаются реестры врожденных дефектов, в большинстве случаев они не охватывают детей, врожденные дефекты у которых обнаруживаются лишь через несколько месяцев или лет после рождения. Специалистами предлагались различные методы устранения этих недостатков. Большинство из них поддерживает создание улучшенных общенациональных систем отслеживания врожденных дефектов с регистрацией во всех штатах. Однако существует и альтернативная точка зрения, согласно которой считается более целесообразным сконцентрировать ресурсы и проводить комплексные меры в некоторых тщательно отобранных географических регионах.

Согласно имеющимся данным, примерно у 3,5 % всех новорожденных обнаруживаются структурные врожденные дефекты, которые регистрируются в документах при выписке из стационара. В то же время, в одном из наиболее масштабных исследований структурных врожденных дефектов указывается, что эта оценка может быть заниженной по сравнению с реальными показателями. Так, в рамках Перинатального проекта сотрудничества зарегистрирова-

лись результаты родов у 50 000 беременных женщин в 20 различных медицинских центрах. Родившиеся дети наблюдались до достижения ими возраста 7 лет. Общая доля структурных врожденных дефектов у них составляла почти 16 %. Половина из этих врожденных дефектов (7–8 %) была представлена тяжелыми врожденными пороками, а другая половина — менее тяжелыми. В большинстве штатов США, за исключением некоторых районов Калифорнии и муниципального района Атланты (Джорджия), не регистрируют такие заболевания, как умственная отсталость, церебральный паралич или другие функциональные врожденные дефекты. Поэтому выводы о частоте ВПР или о тенденциях в уровнях заболеваемости делать сложно даже в разрезе одной страны и чрезвычайно сложно — во всем мире.

Со второй половины XX в. отмечается значительное учащение пороков развития, особенно в развитых странах. В соответствии с данными ВОЗ, у 2,5–3 % всех новорожденных при появлении на свет обнаруживают различные пороки развития. При этом около 1 % составляют генные болезни, примерно 0,5 % — хромосомные и в среднем 1,5–2 % приходится на долю ВПР, обусловленных действием неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов. Известно также, что частота выявления ВПР с возрастом ребенка увеличивается и к концу первого года жизни достигает 5–7 % за счет проявления не выявленных при рождении пороков развития органов зрения, слуха, нервной и эндокринной систем.

Согласно официальной статистике, в Российской Федерации частота ВПР и наследственных заболеваний (НЗ) среди всех новорожденных составляет 4–5 %, а их доля в структуре младенческой смертности достигает 35–40 %. Ежегодно в России на каждую тысячу рождается от 40 до 50 детей с ВПР и НЗ. По данным Московской медицинской академии, хромосомные болезни и ВПР плода за период с 1995 по 1998 г. составили 20,2–40,5 на 1000 рождений. Общее число впервые зарегистрированных больных с ВПР и НЗ в 2000 г. достигло 213–220 тыс. Отмечается заметный рост числа больных с первичным диагнозом установленных врожденных аномалий от 1,48 % в 2000 г. до 1,74 % — в 2003 г.

В Украине ежегодно рождается около 10 тыс. детей с ВПР и НЗ. Из них около 350 детей имеют болезнь Дауна, около 300 — множественные ВПР, 90–100 новорожденных — редукционные пороки конечностей, около 400 детей — расщелины губы или неба, 120–140 — спинномозговую грыжу. В целом частота регистрируемых новорожденных с генетическими расстройствами в Украине сопоставима с европейскими показателями, с некоторой тенденцией к ежегодному уменьшению частоты рождения детей с ВПР. Так, за 7 лет (с 1993 по 1999 г.) показатель заболеваемости новорожденных ВПР в среднем по стране составил 26,0 на 1000 живорожденных, в 2006 г. снизился до 21,84 на 1000 живорожденных, в 2008 г. — до 20,76 %. По данным статистических отчетов в 2008 г., наивысшим указанный показатель зарегистрирован во Львовской, Сумской, Винницкой областях (42,84–49,88 %), самый низкий — в Запорожской, Луганской,

Черновицкой областях (15,35–19,33 %). Врожденные пороки развития и НЗ стабильно занимают второе место в структуре смертности детей первого года жизни. Ежегодно в Украине умирают более 200 новорожденных с ВПР, показатель смертности от этой причины составляет 0,44–0,47 %.

В Одесской области ежегодно рождается более 500 детей с ВПР, показатель заболеваемости — ниже среднего показателя по стране (18,0–18,5 %). При этом показатель смертности новорожденных детей, связанный с ВПР, по Одесской области выше, чем по Украине (0,44–0,47 %), и в 2008 г. составил 0,54–0,61 %.

ЭТИОЛОГИЯ

Причины 40–60 % ВПР неизвестны. К ним применяют термин «спорадические дефекты рождения» — понятие, обозначающее неизвестную причину, случайное возникновение и низкий риск повторного возникновения у будущих детей. Для 20–25 % аномалий более вероятны многофакторные причины, отражающие комплексное взаимодействие многих небольших генетических дефектов и факторов риска окружающей среды. Остальные 10–13 % аномалий связывают с воздействием внешней среды, для 12–25 % аномалий доказано наличие исключительно генетических причин.

Формирование пороков развития происходит преимущественно в период эмбрионального морфогенеза (3–10-я неделя беременности) в результате нарушения процессов размножения, миграции, дифференциации и гибели клеток. Эти процессы происходят на внутриклеточном, экстраклеточном, тканевом, межтканевом, органном и межорганном уровнях.

Нарушением размножения клеток объясняют гипоплазию и аплазию органов. Нарушение их миграции лежит в основе гетеротопий. Задержка дифференциации клеток обуславливает незрелость или персистенцию эмбриональных структур, а ее полная остановка — аплазию органа или его части. Нарушение физиологической гибели клеток, как и нарушение механизмов адгезии («склеивание» и срастание эмбриональных структур), лежат в основе многих дизрафий (например, спинномозговых грыж).

Экспериментальной эмбриологией доказано, что в формировании пороков развития большое значение имеет так называемый «тератогенетический терминационный период», то есть тот отрезок времени, в течение которого тератогенный агент может вызвать врожденный порок развития. Установлено, что этот период для разных органов различен. Следовательно, пользуясь данными эмбриологии, можно судить о сроках возникновения того или иного порока развития и составлять тератологические календари для пороков развития разных органов.

В основе формирования ВПР лежат остановка развития в критический период, нарушение про-

цесса формирования, или дисонтогенез, деструкция ткани. При этом может происходить недоразвитие органов либо их частей (гипогенезия) или избыточное их развитие (гипергенезия), отсутствие органов или части тела (агенезия), неправильное положение или перемещение органов, неправильное формирование той или иной ткани (дисплазия).

Различают двойные (множественные) пороки развития, в основе которых лежит неправильное развитие двух и более органов, и одиночные, связанные с нарушением формообразования одного органа.

КЛАССИФИКАЦИИ

По этиологическому признаку ВПР разделяют на наследственные, тератогенные (экзогенно-средовые), мультифакторные и пороки неустановленной этиологии.

К *наследственным ВПР* относят пороки, возникшие в результате мутаций в половых клетках родителей или более отдаленных предков пробанда, либо (что наблюдается значительно реже) в зиготе (зиготические мутации).

К *ВПР тератогенного происхождения* относят пороки, обусловленные повреждающим действием различных факторов на эмбрион или плод (пестициды, инфекции, лекарственные препараты и т. д.).

К порокам *мультифакторной природы* относятся те, которые сформировались при совместном действии генетических и экзогенных (средовых) факторов, причем ни один из них отдельно не является причиной порока. Считается, что около половины ВПР и НЗ плода имеют мультифакторное происхождение.

Пороки развития возникают под действием разнообразных внутренних (наследственность, гормональные нарушения, биологическая неполноценность половых клеток и др.) и внешних (ионизирующее облучение, вирусная инфекция, недостаток кислорода, воздействие некоторых химических веществ) факторов.

В зависимости от времени воздействия вредных факторов и объекта поражения выделяют следующие формы пороков развития.

Гаметопатии — патологические изменения в половых клетках, произошедшие до оплодотворения и приводящие к спонтанному прерыванию беременности, ВПР, наследственным заболеваниям. Это наследственно обусловленные врожденные пороки, в основе которых лежат спорадические мутации в половых клетках родителей или унаследованные мутации у более отдаленных предков.

Бластопатии — повреждения зиготы в первые 2 нед. после оплодотворения (до момента завершения дифференциации зародышевых листков и начала маточно-плацентарного кровообращения), вызывающие гибель зародыша, внематочную беременность, пороки развития с нарушением формирования оси зародыша (симметричные, асимметричные и не полностью разделившиеся близнецы, циклопия, аплазия почек и др.).

Эмбриопатии — поражения зародыша от момента прикрепления его к стенке матки (15-й день после оплодотворения) до формирования плаценты (75-й день внутриутробной жизни), проявляющиеся пороками развития отдельных органов и систем, прерыванием беременности. Поскольку в эмбриональный период происходит формирование основных морфологических структур органов, то естественно, что большинство врожденных пороков образуется именно в этот период. Наличие критических периодов, то есть стадий интенсивной дифференцировки органов, когда они наиболее легко повреждаются, определяет существование временной специфичности для различных органов. Так, воздействие повреждающего фактора на 4–6-й неделе внутриутробного развития часто ведет к формированию у плода порока сердца, на 12–14-й неделе — порока развития половых органов и др. Локализация дефекта также зависит от интенсивности повреждающего воздействия.

Фетопатии — общее название болезней плода, возникающих под воздействием неблагоприятных факторов в период с 11-й недели внутриутробной жизни до начала родов. Важнейшая роль в формировании фетопатии принадлежит состоянию плацентарного комплекса. К фетопатиям относят задержку внутриутробного развития, врожденные пороки в результате обратного развития зародышевых структур (кишечный свищ, открытый артериальный проток или овальное окно) или эмбриональных щелей (расщелины губы, неба, позвоночника, уретры). В эту же группу включают сохранение первоначального расположения органов (крипторхизм), гипоплазии и дисплазии отдельных органов и тканей (дисплазия почек, микроцефалия, гидроцефалия и др.), избыточное разрастание соединительной и других тканей при инфекциях (катаракта и др.), врожденные болезни (гемолитическая болезнь новорожденных, гепатиты, циррозы, пневмонии, миокардиты, энцефалиты и др.). Фетопатии нередко приводят к преждевременным родам, асфиксии при рождении, метаболическим и другим нарушениям адаптации новорожденных к внеутробной жизни и являются наиболее частыми причинами неонатальных болезней и смертности.

Некоторые понятия, определяющие врожденные пороки развития:

Агенезия — полное врожденное отсутствие органа.

Аплазия — врожденное отсутствие органа или выраженный его недоразвитие. Отсутствие некоторых частей органа обозначается термином, включающим в себя греческое слово *olugos* («малый») и название пораженного органа. Например, олигодактилия — отсутствие одного или нескольких пальцев.

Гипоплазия — недоразвитие органа, проявляющееся дефицитом относительной массы или размеров.

Гипотрофия — уменьшенная масса тела новорожденного ребенка, плода или отдельного органа.

Гиперплазия (гипертрофия) — увеличение относительной массы или размеров органа за счет увеличения количества (гиперплазия) или объема (гипертрофия) клеток.

Макросомия (гигантизм) — увеличенные длина и масса тела. Термины «макросомия» и «микросомия» нередко применяются для обозначения соответствующих изменений отдельных органов.

Гетеротопия — расположение клеток, тканей либо целых участков органа в другом органе или в тех зонах того же органа, где их быть не должно.

Гетероплазия — расстройство разграничения некоторых видов ткани. Гетероплазии следует дифференцировать от метаплазий — вторичного изменения разграничения тканей, которое связывают с хроническим воспалением.

Эктопия — смещение органа, то есть локализация в несвойственном для него месте. Например, наличие почки в тазу, сердца — вне грудной клетки.

Атрезия — полное отсутствие канала или естественного отверстия.

Стеноз — сужение канала или отверстия.

Название пороков, определяющих неразделение (слияние) органов, начинается с греческой приставки *syn* («вместе») — синдактилия (неразделение пальцев), симподия (неразделение нижних конечностей).

Персистирование — обратное развитие морфологических структур, которые в норме исчезают к определенному периоду развития (артериальный проток или овальное окно у ребенка в возрасте старше 3 мес.). Одна из форм персистирования — это дизрафия (арафия) — незаращение эмбриональной щели (расщелины губы, неба, позвоночника и др.).

Дисхрония — нарушение темпов (ускорение или замедление) развития. Процесс может касаться клеток, тканей, органов или всего организма.

Врожденные пороки могут проявляться и другими изменениями органов. Например, *нарушением лобуляции* (увеличение или уменьшение долей легкого или печени), образованием врожденных *водянок* (гидроцефалия, гидронефроз), *инверсией* (обратным — зеркальным расположением органов).

В зависимости от последовательности возникновения различают первичные и вторичные пороки.

Первичные ВПР непосредственно связаны с мутациями или воздействием тератогенных факторов.

Вторичные ВПР являются следствием первичных пороков (гидроцефалия, развившаяся при спинномозговой грыже) или обусловлены альтернативно-пролиферативными процессами в нормально развивающихся органах (гидроцефалия при токсоплазмозе).

Выделение первичных пороков из комплекса обнаруженных у ребенка нарушений развития имеет большое значение для медико-генетического прогноза, поскольку риск определяется по основному пороку.

По распространенности пороки делят на изолированные, системные и множественные.

Изолированными называют первичные пороки, которые отмечаются лишь в каком-либо одном органе (микроцефалия, шестипалость).

Системные пороки объединяют несколько первичных пороков в одной системе органов (ахондроплазия).

Множественные пороки составляют группу первичных пороков и дисплазии, отмечающиеся в двух и более системах органов (гидроцефалия в сочетании с дисплазиями лица и шестипалостью). Множественные пороки, в свою очередь, подразделяются на синдромы и неклассифицированные комплексы.

Под *синдромами* понимают устойчивые сочетания нескольких первичных пороков. Например, COFS-синдром (церебро-окуло-фацио-скелетный) включает в себя микроцефалию, микрофтальмию, катаракту, множественные дисплазии лица, скелетные аномалии (вывихи в суставах, сгибательные контрактуры) и ряд пороков других органов.

К *неклассифицированным комплексам* относят пороки, проявления которых не укладываются ни в один из известных синдромов.

В зависимости от этиологии различают пороки, обусловленные изменением наследственных структур (мутациями), воздействием тератогенных факторов, а также воздействием и мутаций, и тератогенных факторов (пороки мультифакториального генеза).

Всемирная организация здравоохранения предлагает классификацию ВПР, в основу которой положен анатомо-физиологический принцип деления тела человека на системы органов (ВОЗ, 1995 г.).

Классификация врожденных пороков развития

А. Врожденные пороки развития органов и систем:

1. Пороки ЦНС и органов чувств.
2. Пороки лица и шеи.
3. Пороки сердечно-сосудистой системы.
4. Пороки дыхательной системы.
5. Пороки органов пищеварения.
6. Пороки костно-мышечной системы.
7. Пороки мочевой системы.
8. Пороки половых органов.
9. Пороки эндокринных желез.
10. Пороки кожи и ее придатков.
11. Пороки последа.
12. Прочие пороки.

Б. Множественные врожденные пороки:

1. Хромосомные болезни.
2. Комплексы пороков, вызванные генными нарушениями.
3. Комплексы пороков, возникшие в эмбриональном периоде (с 16-го дня до 11 нед. после оплодотворения).
4. Комплексы пороков неустановленной этиологии.
5. Неуточненные неклассифицируемые комплексы множественных пороков.

ВЛИЯНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ НА СМЕРТНОСТЬ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Структурные врожденные дефекты влияют на формирование частей тела и могут обнаруживаться уже при рождении, хотя во многих случаях их диагностируют позднее, иногда даже после первого года жизни. Традиционно ВПР подразделялись на тяжелые и легкие. Большинство исследований врожденных дефектов и работ по их мониторингу связаны с тяжелыми структурными отклонениями, такими как расщепление губы/неба, врожденные пороки сердца, расщепление позвоночника и дефекты конечностей. Тяжелые врожденные дефекты остаются основной причиной младенческой смертности во многих странах мира. К основным врожденным дефектам, вызывающим смерть новорожденных, относятся патология сердца (31 %), респираторной системы (15 %), нервной системы (13 %), множественные аномалии (13 %) и костно-мышечные аномалии (7 %). Врожденные дефекты являются также основной причиной спонтанных аборт и гибели плода.

По данным анализа Калифорнийской программы мониторинга врожденных дефектов, расчетные затраты, связанные с детьми, которые ежегодно рождаются в США с одним или несколькими из 18 наиболее значительных тяжелых врожденных дефектов, включая церебральный паралич, составляют примерно 8 млрд долларов (в ценах 1992 г.). Эта сумма значительно увеличится, если учесть затраты, связанные с другими инвалидностями вследствие пороков развития. Затраты на специализированное обучение ребенка, страдающего аутизмом, например, составляет более 8 тыс. долларов в год, а затраты на медицинское обслуживание в школах-интернатах достигают 100 тыс. долларов в год. Затраты на медицинское обслуживание детей с дефицитом внимания и с гиперактивностью вдвое превышают затраты для обычных детей, они сталкиваются с повышенным риском серьезных травм и астмы, больше нуждаются в стационарном и амбулаторном лечении.

Следовательно, ВПР является проблемой не только медицинской, но и социальной.

КРИТИЧЕСКИЕ ПЕРИОДЫ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА

Беременность в среднем продолжается 280 дней, или 10 акушерских месяцев от первого дня последней менструации (продолжительность акушерского месяца 28 дней; 10 акушерских месяцев равняются 40 неделям). В течение этого времени из оплодотворенной яйцеклетки развивается зрелый плод, спо-

собный к внеутробному существованию. Во внутриутробном развитии человека условно различают два периода: зародышевый и плодовый.

Эмбриональный (зародышевый) период продолжается от момента оплодотворения до конца второго месяца беременности (8 нед.). В этот период образуются зачатки всех важнейших органов и систем (нервной, кроветворной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, выделительной и др.), происходит формирование туловища, головы, лица, зачатков конечностей. Зародыш приобретает черты, характерные для человека. Процессы развития в этот период весьма интенсивны, приспособительные механизмы еще не развиты, поэтому зародыш очень чувствителен к действию повреждающих агентов. Многочисленные факторы, среди которых недостаток кислорода, перегревание, микробы, вирусы, химические вещества, алкоголь, никотин, воздействующие в этот период, могут вызвать нарушение развития и гибель эмбриона или появление ВПР.

Плодовый (плодный) период начинается с конца второго — начала третьего месяца беременности (8–9 нед. гестации) и продолжается до момента рождения ребенка. В этот период плод быстро растет, происходит развитие тканей, органов и систем, находящихся в зачаточном состоянии, становление новых функциональных систем, обеспечивающих жизнедеятельность ребенка как в период его внутриутробной жизни, так и после рождения. Развитие внутриутробного ребенка происходит в непосредственной взаимосвязи с организмом матери, в котором участвуют биохимические, иммунные, эндокринные, нервные и другие механизмы.

Организм женщины во время беременности находится под воздействием разнообразных факторов окружающей среды, которые влияют на течение беременности и в ряде случаев вызывают развитие той или иной патологии плода. Однако реакция плода на повреждающие факторы зависит от стадии его развития и чувствительности его тканей к их воздействию.

В эмбриональном и плодовом периодах принято выделять периоды, когда зародыш обладает наибольшей чувствительностью к повреждающим веществам. Эти периоды получили название критических, их выделение чрезвычайно важно. Критические периоды развития характеризуются повышением обменных процессов, так как в это время создаются все необходимые условия для осуществления одного из этапов развития зародыша в целом, а также отдельных зачатков органов и клеток.

Патогенные воздействия, которые могут привести во время беременности к нарушению развития внутриутробного плода, имеют разнообразный характер. Наиболее часто к таковым относят переохлаждение, перегревание, недостаток кислорода, ионизирующее излучение, химические вещества, возбудители инфекции.

Первый критический период (имплантационный) начинается с момента оплодотворения и продолжа-

ется до момента прикрепления зародыша к стенке матки (7–8 дней после оплодотворения). Это так называемая стадия предимплантационного развития. На данной стадии зародыш относительно устойчив к действию повреждающих агентов. Повреждающее действие реализуется, обычно, по принципу «все или ничего». Однако в конце предимплантационного периода наблюдается кратковременный период повышенной чувствительности зародыша к повреждающим агентам. Именно в это время неблагоприятные факторы оказывают эмбриотоксическое действие, приводя к гибели зародыша.

Второй критический период (эмбриогенеза) — период образования зачатков органов и систем эмбриона, который у человека заканчивается к третьему месяцу внутриутробной жизни (3–12-я нед.). Этот срок наиболее чувствителен для развития самого эмбриона (3–7 нед.) и плаценты (9–12 нед.). В период образования органов, в результате патогенного действия повреждающих факторов на эмбрион, в первую очередь поражаются те органы и системы, которые находились в это время в процессе закладки и повышенного обмена веществ. Поэтому для поражения эмбриона в этот период характерно возникновение пороков развития (тератогенный эффект). У эмбриона человека в это время наиболее чувствительны к неблагоприятным факторам центральная нервная система, органы зрения, железы внутренней секреции и половые железы, поэтому аномалии этих органов встречаются чаще других. Профессор В. И. Медведь (2004) приводит данные относительно связи аномалий развития плода со временем действия поражающего фактора (табл. 1.2.1).

Доказано, что под воздействием повреждающих факторов во время образования плаценты происхо-

Таблица 1.2.1
**Дисморфогенез плода человека
в различные сроки действия повреждающих
факторов (по В. Krauer et al., 1984)**

| Срок от момента оплодотворения (дни) | Аномалии развития |
|--------------------------------------|---|
| 24 | Анэнцефалия |
| 28 | Менингоцеле |
| 27–40 | Укорочение конечностей |
| 30 | Атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ |
| 30 | Атрезия желчного пузыря |
| 34 | Транспозиция крупных сосудов |
| 36 | Расщепление верхней губы |
| 42 | Диафрагмальная грыжа |
| 42 | Дефект межжелудочковой перегородки |
| 49–56 | Атрезия 12-перстной кишки |

дят патологические изменения, в основе которых лежит возникновение первичной плацентарной дисфункции (недостаточности), клиническими проявлениями которой является задержка роста плода, а иногда и его внутриутробная гибель.

После завершения процессов формирования органов и плаценты начинается плодовой период (с конца второго — начала третьего месяца беременности до рождения). Эмбриотоксического и тератогенного эффектов, столь выраженных и типичных для предыдущих стадий, в этот период не наблюдается.

Исключение составляют лишь аномалии развития половых органов у плодов женского пола, так как половые органы начинают формироваться в относительно поздний период (12–14-я неделя эмбрионального развития). Указанные аномалии связывают с приемом гормональных препаратов, в том числе и оральных контрацептивов. В этой связи известно, что эстрогены и эстроген плюс гестогенсодержащие препараты — наиболее опасны для срока беременности от 8 до 17 нед. Результатом их применения может быть развитие опухолей гениталий, анатомических и функциональных дефектов, возможно нарушение полового развития у плода мужского пола (псевдогермафродитизм).

Опасность воздействия прогестеронсодержащих пероральных контрацептивов возрастает от начала беременности до 4 мес. Результатом их применения может быть нарушение формирования половых органов у плода и псевдогермафродитизма у девочек, возможны аномалии конечностей, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта. При необходимости ликвидации прогестероновой недостаточности как причины угрозы прерывания беременности и привычного невынашивания, а также с целью профилактики невынашивания при использовании вспомогательных репродуктивных технологий, ассоциации акушеров-гинекологов большинства стран мирового сообщества (США, Соединенное Королевство, Франция, Бельгия, Нидерланды, Польша и др.) рекомендуют для использования лекарственные препараты, представляющие собой полный аналог эндогенного прогестерона. Указанный подход в полной мере разделяется и нами.

Третий критический период — 18–22-я неделя беременности, когда происходят важнейшие процессы, связанные с формированием активности головного мозга внутриутробного человека, его рефлекторных реакций, эмоциональной сферы, регуляции кровяной системы, выработкой важнейших гормонов. Именно этот период считается третьим критическим периодом в развитии человека до рождения. В это время повреждающие факторы могут реализовать свое действие, проникая через плаценту или изменяя ее нормальную проницаемость. Плацента — это уникальный фильтр, который обладает ограниченной проницаемостью, защищая организм плода от множества веществ и токсичных продуктов, попадающих в организм матери. Однако она прони-

цаема для большинства лекарственных веществ, применяемых в акушерской практике (закись азота, наркотические анальгетики, витамины, большинство гормонов, сердечных препаратов, антибиотиков, противовоспалительных препаратов и др.). Лекарственные вещества, принятые беременной женщиной, проходя через плаценту, проникают в организм плода. Количество вещества, поступившего в организм плода, зависит от состояния плаценты, ее кровотока, физико-химических особенностей лекарственного агента (например, его молекулярной массы), а также от осложнений, которые могут возникнуть во время беременности (инфицирование, преэклампсия, употребление алкоголя, резус-конфликт и др.). При возникновении осложнений беременности барьерная функция плаценты нарушается, она становится проницаемой для тех веществ, которые в физиологических условиях не преодолевают плацентарный барьер.

ПОНЯТИЕ О НАСЛЕДСТВЕННО ОБУСЛОВЛЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В основе наследственно обусловленных заболеваний лежат мутации.

Мутация (mutatio — перемена) — изменение наследственных свойств организма в результате перестроек в структурах, ответственных за хранение и передачу генетической информации.

Заболевания, связанные с патологическими изменениями в хромосомах, обычно называют хромосомными заболеваниями. Под собственно наследственными заболеваниями понимают нарушения, обусловленные генными мутациями. В табл. 1.2.2 перечислены в качестве примера некоторые из наследственных аномалий, совместимых с жизнью, встречающиеся наиболее часто. В настоящей работе подробный анализ этой группы заболеваний не предусмотрен.

Наследственные аномалии могут быть изолированными, а могут сопровождать ВПР. Пренатальная диагностика наследственных аномалий позволяет решать вопрос о целесообразности вынашивания беременности при них. Сочетание наследственных (хромосомных) аномалий с ВПР, как правило, утяжеляет прогноз для жизни и здоровья ребенка.

Внутриутробный этап развития человека — чрезвычайно важный в его жизни. Существующие современные знания позволяют оценить только некоторые его аспекты, среди которых важное значение принадлежит возможным механизмам формирования ВПР.

Таблица 1.2.2

**Некоторые часто встречающиеся наследственные аномалии
и лечебно-реабилитационные мероприятия при них**

| Аномалия | Механизм наследования | Проявление | Лечебно-реабилитационные меры |
|--------------------|--|--|---|
| Фенилкетонурия | Аутосомно-рецессивное наследование — возможно рождение больного ребенка от здоровых родителей. Частота в популяции — 1 : 2000 | Грубая задержка умственного и физического развития, связанная с нарушением обмена аминокислоты фенилаланина | Обследование всех новорожденных на фенилкетонурию на 4–5-й день жизни. Специальная диета позволяет предотвратить развитие заболевания |
| Гемофилия | Сцепленное с полом рецессивное наследование. Болеют мужчины. Передается от матери сыновьям | Заболевание обусловлено дефицитом некоторых факторов свертывания крови. Проявляется чрезмерной кровоточивостью гематомного типа | Лечение при кровотечениях: введение препаратов, соответствующих дефициту факторов свертывания крови в зависимости от типа гемофилии, криопреципитата, свежезамороженной плазмы крови; антигемофильного глобулина. Профилактика травм и кровотечений |
| Дальтонизм | Сцепленное с полом рецессивное наследование. Наблюдается преимущественно у мужчин. Передается от матери сыновьям | Частичная цветовая слепота. Распространяется чаще всего на красный и зеленый цвета | Расстройство цветового зрения выявляют при помощи специальных таблиц или спектральных приборов. Лечению не подлежит |
| Болезнь Дауна | Хромосомная аномалия: у матери при созревании яйцеклетки под влиянием пока не выясненных причин в 21-й паре хромосом образуется 3 хромосомы вместо двух. Частота в популяции — 1 : 700 | Одна из форм врожденного слабоумия. Степень задержки отставания в умственном и речевом развитии значительно колеблется. Больные в основном ласковы, добродушны, приветливы | Лечебная педагогика, основанная на склонности больных к раздражительности. Обучение во вспомогательных школах, трудотерапия |
| Птоз верхнего века | Аутосомно-доминантное наследование, передается детям от родителей с врожденной формой заболевания | Опущение верхнего века вследствие нарушение развития мышцы, поднимающей его | Хирургическое лечение |

Глава 3

ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА И СОСТОЯНИЕ МАТЕРИНСКОГО ОРГАНИЗМА КАК ФАКТОРЫ РИСКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

ФАКТОРЫ РИСКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Материнский организм является первой экологической нишей человека. Поэтому состояние здоровья беременной женщины, равно как и реакция ее организма на разнообразные факторы окружающей среды, играет чрезвычайно важную роль в обеспечении здоровья внутриутробного ребенка.

Накопленные в настоящее время данные об особенностях внутриутробного развития человеческого мозга, современные достижения перинатологии и перинатальной психологии диктуют необходимость специалистам отказаться от принятого ранее понятия «внутриутробный плод», используя более современное понятие «внутриутробный человек», «внутриутробный ребенок» или «*внутриутробный пациент*» (ВП).

В настоящее время известно, что в возникновении ВПР и НЗ человека играют роль разнообразные факторы и причины. За последнее столетие некоторые из них определены, но около 2/3 до настоящего времени остаются невыясненными.

Анализируя известные факторы, значительным образом влияющие на возникновение ВПР, представляется рациональным разделить их на две большие группы:

1. Факторы риска ВПР, обусловленные состоянием здоровья матери (возраст, состояние половых клеток, соматические заболевания матери до беременности).

2. Факторы риска ВПР, обусловленные внешними факторами, воздействующими на организм матери в период беременности:

2.1. Физические факторы внешней среды (рентгеновское излучение, ионизирующая радиация, вибрация).

2.2. Химические факторы внешней среды.

2.3. Вредные привычки матери (наркомания, токсикомания, курение, алкоголизм).

2.4. Лекарства.

2.5. Заболевания матери во время беременности (острые инфекции, обострение хронических инфекций).

Тератогенные факторы (ТФ) – это факторы внешней среды, вызывающие ВПР. Действие ТФ зависит от их дозы и длительности воздействия (экспозиции). Для каждого ТФ существует определенная пороговая доза, обладающая тератогенным действием, величина которой на 1–3 порядка ниже летальной. Отличия тератогенного действия у различных биологических видов, а также у особей одного и того же вида связаны с особенностями всасывания, метаболизма, способности вещества распространяться в организме и проникать через плаценту.

АНТРОПОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ

Разнообразные факторы окружающей среды (ОС), измененной в результате деятельности человека, а также их сочетания могут обладать тератогенным эффектом. Известно, что в крупных промышленных центрах, имеющих развитую химическую, нефтехимическую и машиностроительную промышленность, дети с ВПР рождаются значительно чаще (108–150 случаев на 10 тыс. новорожденных), чем в сельской местности (20–54 случая на 10 тыс. новорожденных). Частота ВПР у детей, родившихся от матерей, занятых на обогатительных фабриках и горно-обогатительных производствах, еще выше (12,9–16,6 на 1000 родившихся).

Разнообразные научно-практические исследования подтвердили факт влияния факторов внешней среды на уровень ВПР, относя эту патологию к группе экологозависимых заболеваний. В настоящее время установлено, что среди различных веществ промышленного производства, загрязняющих окружающую среду, свойствами нарушать эмбриональное развитие (формировать ВПР) обладают: пыль и сажа; тяжелые металлы (органическая ртуть, свинец,

кадмий, никель, хром); продукты химического производства (красители, формальдегид, резинотехнические изделия и т. д.); оксиды углерода, серы и азота, сероводорода; фтор и фтористые соединения. В выбросах автотранспорта наибольшим мутагенным и канцерогенным эффектом обладает бензапирен. К сожалению, перечень указанных веществ определяется практически ежедневно в атмосфере города и на многих рабочих местах промышленных предприятий.

Известно, что большинство мутагенов обладают беспороговостью действия, следовательно, даже при незначительных их количествах может наступить кумулятивный эффект индуцированного мутагена. Устранение мутагенных факторов внешней среды — один из наиболее эффективных методов профилактики ВПР и НЗ в популяции. Однако в подавляющем большинстве исследовательских работ по изучению влияния окружающей среды на здоровье населения анализируется влияние того или иного отдельно взятого фактора, в то время как на человека в условиях населенных мест, быта, производства и так далее оказывают воздействие сложные комплексы факторов. Это выдвигает задачу установления реальной нагрузки на организм всего многообразия воздействий, с которыми в действительности контактирует человек и которые могут обладать большей мутагенной активностью в комплексе, чем каждый из составляющих в отдельности. Исходя из этого, большое практическое значение имеют клинико-эпидемиологические исследования частоты и структуры ВПР в регионах с различной степенью загрязнения внешней среды. К сожалению, подобных исследований выполнено мало и рекомендации для практических врачей почти отсутствуют. Отечественные и зарубежные исследования подтверждают, что отрицательные сдвиги в экологии имеют прямое воздействие на человека и формируют патологические нарушения, медико-биологические последствия которых могут быть для человечества самыми серьезными.

Г. И. Лазюк (1982) предлагает разделить основные известные причины врожденных пороков на несколько групп.

1. Эндогенные (внутренние) факторы:

а) изменения наследственных структур (мутации);

б) «перезревание» половых клеток;

в) эндокринные заболевания матери;

г) влияние возраста родителей.

2. Экзогенные (внешние) факторы:

а) физические — радиационные, механические воздействия;

б) химические — лекарственные препараты, химические вещества, применяемые в промышленности и в быту, гипоксия, неполноценное питание, нарушения метаболизма;

в) биологические — вирусные заболевания, протозойные инвазии, изоиммунизация.

Одной из главных причин пороков развития являются мутации. В организме они происходят постоянно (спонтанные мутации) под воздействием естественного фона радиации и процессов тканевого

метаболизма. При дополнительном воздействии на организм ионизирующего излучения или химических мутагенов происходят индуцированные мутации.

Мутации могут быть генными, хромосомными и геномными.

Генные мутации представляют собой новые молекулярные состояния гена. С мутацией единичных генов связано около 13 % пороков.

Хромосомные мутации — это изменения хромосом в виде транслокации, делеции, дупликации и инверсии.

Геномные мутации — изменение числа хромосом или хромосомных наборов.

Хромосомные и геномные мутации индуцируют развитие хромосомных болезней.

ФАКТОРЫ РИСКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ СОСТОЯНИЕМ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ

В настоящее время доказана роль в возникновении ВПР у ребенка таких факторов материнского организма, как возраст, состояние половых клеток, соматические и инфекционные заболевания до беременности.

Возраст

Зависимость состояния ребенка от возраста родителей, в котором произошло его зачатие, хорошо известна. У женщин старше 35 лет и мужчин старше 40 лет значительно увеличивается риск рождения ребенка с хромосомными болезнями, обусловленными количественными изменениями хромосом. У отцов с возрастом повышается риск рождения ребенка с пороками, обусловленными вновь возникшими доминантными мутациями. Наметившуюся в последние годы тенденцию к возникновению ВПР у молодых родителей специалисты объясняют преимущественно антропогенным действием окружающей среды, участием молодых людей в деятельности вредных производств.

Состояние половых клеток родителей

С возрастом тесно связан и другой важный фактор возникновения ВПР — состояние половых клеток родителей ребенка на момент зачатия. Комплекс патологических изменений в яйцеклетках и сперматозоидах, произошедших от момента их полного созревания до образования зиготы, получил название «перезревание» половых клеток. Данный феномен наблюдается, в основном, при увеличении времени от эякуляции до слияния спермия с яйцеклеткой.

Специалисты связывают его с изменением рН среды в половых путях, снижением подвижности сперматозоидов, с нарушением проходимости труб. Следствием «перезревания» считают нерасхождение хромосом, что в дальнейшем проявляется геномными мутациями.

Неполноценное питание матери

Как ТФ неполноценное питание матери действует при дефиците микроэлементов, особенно цинка, что обычно наблюдается у пациенток с хроническими энтероколитами, практикующими «безмясные» виды диет, при приеме больших доз салицилатов. Это может индуцировать пороки развития преимущественно ЦНС, главным образом гидроцефалию, микрофтальмию или анофтальмию, иногда — искривления позвоночника, расщелины неба, пороки сердца, грыжи.

Дефицит витаминов в организме беременной

Это важная причина возникновения дефектов нервной трубки эмбриона (анэнцефалия, расщепление позвоночника и энцефалоцеле). Выявлено, что у женщин с дефектом нервной трубки плода имеются низкие уровни фолата и витамина В₁₂. Данный факт лег в основу прекоцепционной подготовки женщины к беременности, рекомендуемой в настоящее время ВОЗ. С высокой долей достоверности доказано, что применение фолиевой кислоты до наступления беременности и в течение первых трех ее месяцев способствует снижению частоты вышеуказанных пороков на 88–92 %.

Экстрагенитальная патология матери

Среди эндокринных заболеваний, ассоциированных с ВПР, пальма первенства принадлежит *сахарному диабету*. Пороки развития у детей возникают как при клинически проявляющихся, так и при латентных формах заболевания матери, но особенно часто — у женщин, заболевших в препубертатном периоде (ювенильный диабет). При сахарном диабете наиболее часто встречаются пороки развития ЦНС (анэнцефалия, гидроцефалия, менингомиелоцеле), сердечно-сосудистой системы (декстракардия, дефекты межжелудочковой перегородки), мочевыделительной системы (дисплазия почек, гидронефроз, уретерогидронефроз), желудочно-кишечного тракта (обструктивные поражения) и опорно-двигательного аппарата (хондродисплазия).

Особого внимания заслуживает *ожирение*, распространенность которого среди населения прогрессивно увеличивается. По данным ВОЗ, более 1 млрд человек в мире имеют лишнюю массу тела, каждые 10 лет число лиц, страдающих ожирением, увеличивается на 10 % от предыдущего количества заболевших. Считается, что при значительном ожирении — индексе массы тела (ИМТ) больше 30 — существенно возрастает риск рождения детей с аномалиями развития нервной трубки, особенно со спинномозго-

выми грыжами, дефектами ЦНС, крупных сосудов (транспозиция магистральных сосудов и общий артериальный ствол) и передней брюшной стенки, врожденными пороками сердца, орофациальными расщелинами, крипторхизмом. Убедительно доказана связь ожирения с такими пороками ЦНС, как анэнцефалия и *spina bifida*. По мнению шведских исследователей, ожирение у матери может быть фактором риска развития у ребенка дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок, при этом у них ниже риск развития транспозиции магистральных сосудов, коарктации аорты, тетрады Фалло, врожденной гипоплазии левых отделов сердца. Имеются данные о том, что афроамериканки, страдающие ожирением, более предрасположены к рождению детей с врожденными пороками сердца и сосудов: у них риск рождения детей с врожденными пороками сердца в 6,5 раза выше по сравнению с представительницами европеоидной расы.

Отношение исследователей к вопросу о связи ожирения с риском развития орофасциальных расщелин неоднозначное. Так, L. Moore (2002) было обнаружено, что у беременных с ожирением (ИМТ > 28) риск рождения ребенка с орофасциальными расщелинами в 2 раза больше, чем у беременных с нормальной массой тела. По мнению В. М. Watkins (1995), риск возникновения данной аномалии развития у детей от матерей с ожирением низкий. G. Shaw (1995) указывает на отсутствие взаимосвязи ожирения у матери и врожденных пороков лица у ребенка.

Некоторые американские ученые считают, что не только ожирение, но и избыточная масса тела (ИМТ = 26–29,5) может быть фактором риска развития больших изолированных пороков сердца. Альтернативное мнение отрицает ИМТ как фактор прогноза возникновения аномалий развития сердечно-сосудистой системы.

Так как точно неизвестно, каким именно образом ожирение влияет на формирование ВПР, предполагается, что риск возникновения пороков возрастает за счет характерных для ожирения нарушений метаболизма (гипергликемии, гиперинсулинемии, повышенного уровня эстрогенов), либо связан с характерным сочетанием ожирения с сахарным диабетом (известный ТФ), либо обусловлен дефицитом определенных микроэлементов и витаминов. По данным M. Werler et al. (1992), прием фолиевой кислоты в рекомендованных ВОЗ количествах (300–400 мкг) у пациенток с прегравидарным ожирением не оказал ожидаемого превентивного действия, они нуждаются в более высоких профилактических дозах витаминов и микроэлементов.

Считается, что не только увеличение массы тела беременной, но и ее резкое снижение на ранних стадиях беременности может увеличить риск развития дефектов нервной трубки. Этот тератогенный эффект объясняют дефицитом фолиевой кислоты и кетоацидозом в организме женщины при похудении.

Доказана роль в возникновении врожденных заболеваний ребенка наличие у матери таких заболеваний, как эндемический кретинизм, вирулизирующие опухоли, фенилкетонурия, галактоземия, гистидинемия.

ФАКТОРЫ РИСКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ВНЕШНИМИ ВЛИЯНИЯМИ НА ОРГАНИЗМ МАТЕРИ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Физические и химические факторы внешней среды

Рождение детей с аномалиями развития у молодых родителей, в первую очередь, связывают с профессиональными вредностями (эмоциональное напряжение, контакт с продукцией химической промышленности, солями тяжелых металлов, ядохимикатами; воздействие низких и высоких температур, производственной пыли). Ряд исследователей указывают, что изменения в иммунной системе человека, обусловленные вредными производственными факторами, могут быть одной из причин хромосомных нарушений у плода. При изучении гуморального иммунитета у родителей, у которых родились дети с хромосомной патологией, обнаружены дисиммуноглобулинемия и повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови, обладающих мутагенными свойствами.

Рентгеновские лучи, воздействие *радиоактивных изотопов* могут оказывать прямое повреждающее действие на генетический аппарат человека. Кроме этого, ионизирующее излучение обладает токсическим эффектом и является причиной многих врожденных аномалий. Данное положение касается преимущественно ранних сроков беременности. В третьем триместре беременности действие рентгеновских лучей не обладает столь выраженным эффектом, что позволяет осуществлять в эти сроки рентгенологическую диагностику при наличии к ней показаний.

Тератогенный эффект может наступить при воздействии ионизирующих излучений, он зависит от вида и энергии радиоизотопов, длительности их воздействия (острое облучение опаснее хронического) и суммарной дозы, а также от срока беременности (чем меньше, тем больше радиочувствительность плода) и индивидуальной радиочувствительности. Поглощенная плодом доза излучения в 10 рад в первую и в 20 рад — во вторую половину беременности может вызвать изменение его развития, в первую очередь увеличение патологии со стороны ЦНС (микроцефалия, нарушение миелинизации, катаракта), недостаточность эндокринной и иммунной систем. Так, у женщин, проживающих на радиоактивно загрязненных территориях, частота ВПР составляет 20,0 %, в то время как в «чистых» зонах этот показатель не превышает 11,5 %. Удельный вес ВПР в структуре причин младенческой смертности на указанных территориях увеличивается в 5 раз.

Тератогенная роль *механических факторов* (давление матки на плод при маловодии, шум, вибрация и др.) в развитии пороков центральной нервной сис-

темы пока еще окончательно не выяснена. Известно, что амниотические тяжи, особенно амниотические сращения, могут приводить к развитию амниотических перетяжек на конечностях, формированию колюбомы лица.

Многочисленные эпидемиологические наблюдения свидетельствуют о непосредственной причинно-следственной связи *химического загрязнения* окружающей среды с ВПР. Это выявлено как в производственных условиях (у работниц металлургических заводов, в текстильной, газо- и нефтеперерабатывающей промышленности, у лаборанток и женщин-хирургов), так и в условиях населенных мест, атмосфера, водные источники и почва которых были загрязнены химическими соединениями. При этом констатировано возрастание частоты угрозы прерывания беременности, самопроизвольных выкидышей и ВПР. В ряде случаев установлена достоверная корреляционная связь патологии беременности с повышенным содержанием сернистого газа, фосфорного ангидрида, свинца, никеля, железа в атмосферном воздухе. Химические факторы окружающей среды, действуя на минимальных, пороговых уровнях, снижают общую резистентность организма и способствуют реализации истинных тератогенных и эмбриотоксических эффектов, проявлению различных генетических нарушений.

Предельно допустимые концентрации, разработанные в отношении большинства химических соединений, определены относительно организма женщин вне беременности. В то же время данные литературы свидетельствуют о том, что беременность существенно изменяет реактивность женского организма и нередко усиливает его чувствительность к неблагоприятным факторам окружающей среды, к числу которых, в первую очередь, следует отнести химические вещества.

Некоторые вещества, поступая в окружающую среду в низких концентрациях, могут взаимодействовать между собой, приводя к суммации и потенцированию токсического эффекта. Среди основных критериев активности загрязняющего агента в проблеме загрязнения биологической цепи существенное значение придается его способности вызывать внутриутробную смерть, снижение рождаемости и ВПР. Значимость влияния состояния окружающей среды на уровень перинатальной смертности подтверждают данные анализа, проведенного по отдельным географическим зонам. Наиболее высокий уровень смертности отмечается в промышленных зонах. В отдельных отраслях промышленности выявлена повышенная частота выкидышей и преждевременных родов, причем у горожанок этот показатель в 2 раза выше, чем у женщин, проживающих в сельской местности.

Г. Ш. Амбарцумяном (1988) было показано, что физическое развитие новорожденных детей, родители которых имели контакт с пестицидами, отставало от показателей физического развития новорожденных детей неконтактирующих родителей, что объясняется накоплением в организме матери пестицидов, проникающих через плаценту и проявляющих эмбриотоксическое действие, в результате которого нарушаются формирование и рост ребенка.

Доказано влияние на течение беременности различных сложных химических соединений, таких как формальдегид, аммиак, оксид углерода, непредельные углеводороды, входящих в состав смол, клеев, лаков, эмалей, красителей.

Установлено, что дефекты нервной трубки у зародышей возникают достоверно чаще при повышении *геомагнитной активности* в интервале от 12 до 18 сут. эмбрионального развития. Поскольку закладка значительной доли дефектов нервной трубки происходит на 2–3-й неделе эмбрионального развития, повышение геомагнитной активности в этот период считается одним из экологических факторов риска их возникновения. Установлено, что факторы окружающей среды, контролируемые солнечной и геомагнитной активностью и действующие на этапах закладки структур нервной системы в эмбриогенезе, способны повышать риск развития различных неврологических и психических нарушений. Показана связь между ВПР и *временем зачатия ребенка* с преимущественным развитием пороков у детей, зачатых в апреле, мае, июне и июле. Корреляция между датой окончания последней менструации у будущих матерей и риском для плода оказалась статистически достоверной для половины из исследованных врожденных заболеваний (заячья губа, косоплоскость, синдром Дауна). Установлено, что даже при отсутствии известных ТФ (возраст, сахарный диабет, ожирение и др.), при зачатии с апреля по июль возрастает риск рождения детей с ВПР. Причиной такого сезонного «перекоса» специалисты считают повышенную в это время года концентрацию нитратов, атразина (atrazine) и других пестицидов.

Исследование *воздействий токсикантов* на процессы развития как научное направление только начинает развиваться. Методы таких исследований отрабатываются на лабораторных животных, и лишь для относительно немногих присутствующих в среде обитания химических веществ были проведены исследования возможного воздействия на процессы развития человека. Функциональные последствия внутриутробной экспозиции подавляющего большинства присутствующих в среде обитания химических веществ на иммунную, репродуктивную, нервную и эндокринную системы человека остаются пока неизвестными.

Существующие данные свидетельствуют о большей чувствительности внутриутробного плода, в сравнении с организмом взрослого человека, к экспозиции токсикантов. Экспозиция в периоды особой уязвимости процессов внутриутробного развития может привести к долгосрочным или даже неизлечимым последствиям, многие из которых при рождении диагностировать невозможно. Известно, что растущий мозг человека крайне чувствителен к экспозиции по свинцу, ртути, марганцу, полихлорированным бифенилам, алкоголю, толуолу, различным наркотикам и пестицидам. Исследования на животных подтверждают крайне высокую чувствительность развивающегося мозга к этим и другим часто встречающимся химическим веществам.

Неразвитая иммунная система внутриутробного человека может подвергаться долгосрочному поражению в результате экспозиции по некоторым про-

мышленным химическим веществам и загрязнителям окружающей среды. Иммунотоксикология все еще находится на начальной стадии развития, и до сих пор не сформировалось консенсуса по значению различных изменений в показателях иммунной системы, связанных с внутриутробной экспозицией. В то же время, имеющаяся информация четко показывает, что иммунотоксиканты в период развития могут вызывать изменения в чувствительности к инфекционным и другим заболеваниям, включая аллергические.

Внутриутробная экспозиция, или экспозиция на ранней стадии развития, вызывает повышенный риск возникновения более широкого круга заболеваний, чем традиционные ВПР. Например, прием матерью в ходе беременности синтетического эстрогена (диэтилстильбестрол) повышает для ее дочерей риск развития рака влагалища, шейки матки и груди, а также других патологий репродуктивной и иммунной систем. У сыновей также повышается риск патологий репродуктивной системы, которые не диагностируются при рождении. Для лабораторных животных установлено, что экспозиция по эстрогенам в процессе внутриутробного развития приводит к радикальным изменениям в предстательной железе и яичках. Можно предположить, что аналогичные изменения у человека приведут к повышению риска рака простаты и яичек в будущем.

Изменения в функционировании репродуктивной системы и в поведении животных могут вызываться внутриутробной экспозицией по гормонально-активным веществам (National Research Council, 1999). В связи с этим ассоциации специалистов в большинстве стран рекомендуют ограничивать прием гормональных препаратов во время беременности, а при необходимости их назначения преимущество отдавать средствам, содержащим химический аналог натурального эндогенного гормона (прогестерон).

Имеющиеся научные данные указывают на крайнюю уязвимость процессов эмбрионального и фетального развития к экспозиции по экологическим факторам, что объясняет целесообразность расширения определения «врожденный дефект» и включения гораздо более широкого круга структурных и функциональных последствий, многие из которых не выявляются через несколько лет или даже нескольких десятков лет после рождения.

ЗАБОЛЕВАНИЯ МАТЕРИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Инфекционные заболевания

В случаях, когда тератогенное действие оказывают возбудители инфекций, пороговую дозу и дозозависимый характер действия ТФ оценить не удается. К таковым факторам относят ряд вирусных заболеваний, перенесенных во время беременности (краснуха, эпидемический паротит, инклюзионная цитомегалия).

При заболевании *краснухой* (даже в скрытой форме) в первом триместре беременности в 20–22 % случаев развивается эмбриопатия. У новорожденных она проявляется субтотальной катарактой, микрофтальмией, реже — пороками сердца и глухотой, обусловленной поражением полукружных каналов. У части таких детей наблюдается микроцефалия, иногда — гидроцефалия.

У детей, инфицированных *цитомегаловирусом*, возможно любое из приводимых ниже клинических состояний: низкая масса при рождении, гепатоспленомегалия, гепатит и желтуха новорожденных, тромбоцитопения, микроцефалия, хориоретинит, паховая грыжа, атрезия желчных протоков, поликистоз почек. Цитомегаловирус поражает внутреннее ухо, приводя к глухоте. Вирус может поражать зубы, вызывая аномалии прикуса, желтый цвет эмали зубов. Новорожденный ребенок может быть заражен цитомегаловирусом при переливаниях крови, донорским инфицированным молоком.

Из *протозойных инвазий* определенное значение в возникновении пороков имеет лишь токсоплазмоз. Пораженный при этом эмбрион обычно погибает, а у плода могут развиваться вторичная микро- или гидроцефалия, микрофтальмия.

Внутриутробная инфекция

Значительную роль в возникновении ВПР плода, особенно в патологии нервной системы, играет внутриутробная инфекция. Так, она выявлена в 10 % случаев при анэнцефалии, в 8,5 % при спинномозговых грыжах, в 22,2 % при энцефалоцеле. Не существует специфического и просто распознаваемого дефекта для каждого инфекционного заболевания, однако при множественных пороках развития следует заподозрить внутриутробную инфекцию. Как правило, возбудитель поражает быстроделяющиеся клетки различных органов и систем, что приводит к формированию множественных пороков развития.

Непосредственно гипоксия крайне редко является причиной пороков. Гипоксия может лишь индуцировать развитие пороков мультифакториального происхождения, например гидроцефалию. По-видимому, чаще пороки вызывают местное нарушение кровообращения, связанное с окклюзией сосудов.

Вредные привычки матери

К вредным привычкам относятся алкоголизм, наркомания, токсикомания, курение.

Алкоголь. Еще в 1959 г. Л. А. Богданович отмечала, что у женщин, хронически употребляющих спиртные напитки, дети в 34,5 % случаев рождаются недоношенными, в 19 % — физически ослабленными, в 3 % — с выраженными пороками развития. Позже был описан синдром алкогольных эмбриопатий. Для него характерны врожденная гипоплазия и постнатальный дефицит роста и массы тела, общая задержка физического и психического развития, микроцефалия, короткие и узкие глазные щели, узкий скошенный лоб, эпикант, узкая красная кайма верхней губы, гипоплазия нижней челюсти. Он часто сопровождается гиперрефлексией, тремором, изменчивым мышечным тонусом, реже — спонтанными клоническими судорогами, опистотонусом, слабо-

стью сосательного рефлекса. Кроме того, могут развиваться пороки сердца, почек, половых органов, конечностей. Установлено, что в первые годы жизни у таких детей сохраняется отставание в психомоторном, прежде всего речевом развитии, часто сочетающееся с гипервозбудимостью и двигательной расторможенностью. Специфической особенностью интеллектуальных нарушений у этих детей служит наличие нерезко выраженной интеллектуальной недостаточности и эмоционально-личностной незрелости. Имеют место также отдельные признаки «лобной психики», что проявляется малой критичностью, эйфорией, импульсивностью, слабой регуляцией произвольной деятельности.

Наркомания, токсикомания, курение приводят к отставанию ребенка в физическом развитии, к развитию синдрома задержки роста. Учитывая способность перечисленных веществ вызывать спазм сосудов, среди таких женщин часты случаи невынашивания и антенатальной гибели плода. Кроме того, при курении в период беременности повышается риск возникновения бронхиальной астмы у ребенка.

СВЯЗЬ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ С ПОЛОМ РЕБЕНКА

Во многих исследованиях было установлено, что частота появления тех или иных врожденных пороков развития зависит от пола ребенка (табл. 1.3.1). Например, пилоростеноз и булавовидная стопа чаще встречаются у мальчиков, тогда как врожденный вывих бедра — в 4–5 раз чаще у девочек.

Известно, что среди детей с одной почкой примерно в два раза больше мальчиков, тогда как среди детей с тремя почками примерно в 2,5 раза больше девочек. Та же картина наблюдается среди новорожденных детей со сверхнормативным числом ребер, позвонков, зубов и других органов, претерпевших в процессе эволюции редукцию числа, олигомеризацию, — среди них больше девочек. Среди новорожденных с их нехваткой, наоборот, больше мальчиков. Анэнцефалия в два раза чаще встречается у девочек. Сверхнормативные мышцы в 1,5 раза чаще обнаруживаются у трупов мужчин, чем женщин. Число мальчиков, рожденных с 6-м пальцем, в 2 раза превышает число девочек.

П. М. Раевский и А. Л. Шерман (1995) проанализировали частоту появления врожденных пороков в зависимости от системы организма. Преобладание мужского пола было отмечено для пороков филогенетически более молодых органов и систем органов.

Половые различия в частоте возникновения ВПР объясняются дополнительным воздействием гормонов внутриутробного ребенка с учетом времени дифференциации мужских гонад в процессе эмбрионального развития. Половая дифференциация начинается с 18-й недели гестационного возраста. При этом у плодов мужского пола значительно повышается содержание тестостерона.

Таблица 1.3.1

Соотношение полов у больных с врожденными пороками развития

| Врожденный порок развития | Соотношение полов, М : Ж |
|--|--------------------------|
| <i>ВПР, преобладающие у детей женского пола</i> | |
| Врожденный вывих бедра | 1 : 5,2; 1 : 5; 1 : 8 |
| Анэнцефалия | 1 : 1,9; 1 : 2 |
| Черепно-мозговые грыжи | 1 : 1,8 |
| Спинно-мозговые грыжи | 1 : 1,4 |
| Аплазия легкого | 1 : 1,51 |
| Дивертикулы пищевода | 1 : 1,4 |
| Желудок | 1 : 1,4 |
| <i>Нейтральные пороки</i> | |
| Недоразвитие берцовой и бедренной костей | 1 : 1,2 |
| Атрезия тонкой кишки | 1 : 1 |
| Атрезия пищевода | 1,3 : 1 |
| <i>ВПР, преобладающие у детей мужского пола</i> | |
| Заячья губа | 2 : 1 |
| Пилоростеноз | 5 : 1; 5,4 : 1 |
| Дивертикул Меккеля | Чаще у мальчиков |
| Дивертикулы толстой кишки | 1,5 : 1 |
| Атрезия прямой кишки | 1,5 : 1 |
| Агенезия почек двусторонняя | 2,6 : 1 |
| Агенезия почек односторонняя | 2 : 1 |
| Экстрофия мочевого пузыря | 2 : 1 |
| Врожденные нарушения проходимости почечной лоханки и врожденные аномалии мочеточника | 2,4 : 1 |
| Врожденный мегаколон (болезнь Гиршпрунга) | Чаще у мальчиков |
| <i>Все пороки развития</i> | 1,29 : 1 |

Последующие гормональные и физиологические различия мужских и женских эмбрионов могут объяснить некоторые половые различия в частоте врожденных пороков.

В связи с этим применение гормонотерапии во время беременности должно быть обоснованным и взвешенным. Помимо наличия показаний, *гормонотерапия при беременности* должна осуществляться с учетом влияния препарата на гонады внутриутробного пациента. Так, при необходимости назначения прогестерона предпочтение следует отдавать препарату или препаратам, обладающим свойством физиологической регуляции активности андрогенов, обеспечивающим формирование половой дифференцировки мозга плода.

В настоящее время указанный эффект доказан для препаратов, являющихся полным структурным аналогом эндогенного прогестерона (прогестерона масляный раствор, утрожестан, прометриум, урегест, прогестан, эндометрин, лютеина).

При использовании *прогестин*ов, не обладающих способностью контролировать активность андроген-

нов, возрастает риск рождения особей с нарушенной половой дифференцировкой мозга, характеризующихся соответствующими поведенческими реакциями, что было убедительно доказано в эксперименте и получило название «функциональный тератогенез».

СВЯЗЬ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ С НЕКОТОРЫМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

В практической деятельности важно учитывать, что для некоторых экологических факторов существуют надежные доказательства их связи с врожденными дефектами, а для других такие подтверждения не столь убедительны. Чаще всего различные работы, посвященные изучению одного и того же вещества или класса веществ, дают непоследовательные или противоречивые результаты. В таких случаях можно сделать вывод лишь о том, что имеющиеся данные делают определенное вещество «подозрительным», а для подтверждения результатов необходимы дальнейшие исследования. Таково состояние современного научного знания. В некоторых случаях данные указывают на необходимость более систематического и целенаправленного исследования, а в других, когда существуют достаточно убедительные доказательства, необходимо предпринимать меры для защиты здоровья человека.

Далее представлен анализ данных относительно связи отдельных ВПР с экспозицией разнообразных факторов внешней среды, а также приведены литературные источники, подтверждающие это.

Пороки сердца весьма распространены, встречаются примерно у одного из 400 новорожденных. Некоторые пороки сердца (небольшие отверстия в стенках сердца), могут закрываться без хирургического вмешательства. Другие же (гипоплазия левой половины сердца), несовместимы с жизнью, если ребенок не проживет достаточно долго для трансплантации сердца. Следовательно, убедительные данные о роли разнообразных тератогенных факторов в возникновении означенных ВПР являются весомым фактором, позволяющим создать систему профилактики формирования этих аномалий. Как показывают многочисленные исследования, роль разнообразных факторов в формировании ВПР сердца и сосудов различна (табл. 1.3.2).

Расщепление губы/неба. Эти ВПР встречаются примерно у 1 : 700–1000 новорожденных, частота в различных расовых группах отличается. Вероятность рождения ребенка с ВПР увеличивается в случае наличия дефекта у родителей, других детей в семье, у близких родственников. Дети рождаются и в семьях, где ранее дефектов не наблюдалось, что дает основания предполагать взаимодействие экологических факторов с отдельными генами (табл. 1.3.3).

Дефекты уменьшения конечностей включают отсутствие мышечной или костной ткани в любых частях конечности или конечностей и могут отли-

Таблица 1.3.2

Экологические факторы, связанные с пороками сердца

| Экспозиция | Источники |
|--|--|
| <p>Принимаемые матерью <i>лекарственные препараты</i>: гормоны, противотошнотные, противосудорожные, противовоспалительные препараты, транквилизаторы, антибиотики, кодеин, литий, нестероидные противовоспалительные средства</p> <p><i>Заболевания матери</i>: диабет, краснуха, болезни щитовидной железы, токсоплазмоз, вирус Коксаки В</p> <p>Употребление алкоголя матерью</p> <p><i>Профессия/экспозиция матери</i>: работа медсестрой, красители, краски, лаки</p> <p><i>Профессия/экспозиция отца</i>: изготовление ювелирных изделий, сварка, удаление краски, пайка свинцовыми припоями, уборщики, лесозаготовки, покраска, работа на лесопилке, употребление марихуаны, алкоголя, курение</p> <p>Растворители (бензол, трихлорэтилен, другие органические вещества, используемые в различных потребительских продуктах и в промышленных процессах)</p> <p>Пестициды (могут включать инсектициды, гербициды, фунгициды и т. д.)</p> <p>Побочные продукты хлорирования</p> <p>Проживание неподалеку от свалок опасных отходов</p> <p>Тяжелые металлы: свинец, мышьяк</p> <p>Ионизирующее излучение</p> <p>Курение матери</p> | <p>Rothman (1979); Hendrickx (1985); Zierler (1985); Ferencz (1991); Rubin (1991); Loffredo (1993); Hook (1994); Hernandez-Diaz (2000); Ericson (2001); Cedergren (2002)</p> <p>Rosenberg (1987); Freij (1988); Loffredo (1993); Vohra (2001); Cedergren (2002)</p> <p>Tikkanen (1988, 1992)</p> <p>Tikkanen (1992); Ferencz (1996); Loffredo (1997)</p> <p>Olshan (1991); Correa-Villasenor (1993); Loffredo (1993); Steinberger (2002)</p> <p>Correa-Villaseanor and Loffredo (1990); Correa-Villaseanor, Bao (1991); Tikkanen (1992); Redden (1993); Ferencz (1996); Loffredo (1996); Loffredo and Beaty (1997); Tikhonova (1997); Nurminen (2001)</p> <p>Correa-Villaseanor (1991); Ferencz (1992); Sherman (1995)</p> <p>Cedergren (2002); Hwang (2002)</p> <p>Shaw (1992); Croen (1997)</p> <p>Zierler (1988); Correa-Villaseanor (1991); Ferencz (1991); Engel (1994); Vinceti (2001)</p> <p>Correa-Villaseanor (1991, 1993)</p> <p>Loffredo (1993); Ferencz (1996)</p> |

Таблица 1.3.3

Экологические факторы, связанные с расщеплением губы/неба

| Экспозиция | Источники |
|---|---|
| <p><i>Принимаемые матерью лекарственные препараты</i>: противосудорожные, пероральные кортикостероиды, антибиотики, антагонисты фолиевой кислоты, ретинол, противотошнотные средства, амфетамины, анальгетики, химиотерапия, противоневритические препараты</p> <p><i>Заболевания матери</i>: диабет</p> <p><i>Употребление алкоголя матерью</i></p> <p><i>Профессия/экспозиция матери</i>: уборщица, меховая/кожевенная промышленность, эфиры гликоля, сельскохозяйственные работы</p> <p><i>Профессия/экспозиция отца</i>: пестициды, диоксин</p> <p>Растворители</p> <p>Пестициды</p> <p>Побочные продукты хлорирования/водопроводная вода</p> <p>Проживание неподалеку от свалок опасных отходов</p> <p>Тяжелые металлы, свинец</p> <p>Курение матери</p> <p>Диоксины</p> | <p>Saxen (1975); Milkovich (1977); Golding (1983); Rosa (1986); Arpino (2000); Czeizel (2000, 2001); Hernandez-Diaz (2000); Park-Wullie (2000); Schatz (2001); Matalon (2002)</p> <p>Aberg (2001)</p> <p>Lorente (2000)</p> <p>Garcaia (1998, 1999); Cordier (1992, 1997); Bianchi (1997)</p> <p>Sweeny (1994); Sever (1997)</p> <p>Holmberg (1982); Bove (1995); Nurminen (2001)</p> <p>Sherman (1995); Sever (1997)</p> <p>Bove (1995)</p> <p>Orr (1999)</p> <p>Vinceti (2001)</p> <p>Chung (2000); Lorente (2000)</p> <p>Sweeny (1994)</p> |

Таблица 1.3.4

Экологические факторы, связанные с дефектами уменьшения конечностей

| Экспозиция | Источники |
|---|--|
| <i>Принимаемые матерью лекарственные препараты:</i> талидомид, противосудорожные средства, антигистаминные препараты, кортикоиды, гормоны щитовидной железы, противотошнотные препараты, половые гормоны, варфарин, средства от головной боли, кокаин | Cordero (1981); Hayes (1982); Correy (1991); Kricker (1986); Fries (1992); el-Gindi (1993); Sharony (1993); Okada (1995); Castilla (1996); Siffel (1997); Orioli (2000); Robert (2001) |
| <i>Заболевания матери:</i> диабет | Koallaen (1989) |
| <i>Профессия/экспозиция матери:</i> экспозиция по сельскохозяйственным химикатам | Schwartz (1988); Kristensen (1991); Engel (2000) |
| Растворители | Donald (1991) |
| Пестициды | Kristensen (1991); Munger (1992); Sever (1997); Schwartz (1988); Engel (2000) |
| Тесты в период беременности, генетические тесты с отбором ворсин хориона | Burton (1992); Hsieh (1995) |
| Курение матери | Carr (1997) |

чаться различной степенью тяжести — от отсутствия пальцев на руках или ногах до полного отсутствия одной или обеих рук/ног. Встречаются примерно у одного новорожденного из 2000. Дефекты верхних конечностей встречаются в два раза чаще по сравнению с дефектами нижних конечностей. Некоторые из таких дефектов могут быть составной частью множественных синдромов и передаваться по наследству. Многие исследователи, однако, полагают, что большинство дефектов уменьшения конечностей могут вызываться взаимодействием чувствительного гена с внешней экспозицией, запускающей такой ген (табл. 1.3.4).

Гастрошизис. Представляет собой дефект передней брюшной стенки, что приводит к выходу тонкого кишечника и других внутренних органов за пределы брюшной полости. Развивается через 5–8 нед. после зачатия. Предполагают, что его вызывает нарушение притока крови к развивающейся брюшной стенке. В исследованиях указывали на связь между повышением риска гастрошизиса с определенными лекарст-

венными препаратами и химическими загрязнителями окружающей среды, для которых установлено влияние на кровоток (табл. 1.3.5).

Гипоспадия. При этой аномалии отверстие мочеиспускательного канала расположено не на кончике полового члена. Гипоспадия встречается довольно часто — примерно один случай на 300–500 живых новорожденных. В то же время, по имеющимся данным, за последние 25 лет частота гипоспадии в США и странах Европы удвоилась. Гипоспадия чаще наблюдается у мальчиков, чьи отцы страдали гипоспадией, и в семьях, где она встречалась у двух или более мужчин.

Последние исследования показывают, что повышение частоты гипоспадии может быть связано с факторами экспозиции, которые влияют на гормональный баланс в ходе беременности (табл. 1.3.6).

Существующие в настоящее время данные позволяют выделить экологические факторы, связанные с любыми структурными дефектами (табл. 1.3.7).

Таблица 1.3.5

Экологические факторы, связанные с гастрошизисом

| Экспозиция | Источники |
|---|--|
| <i>Принимаемые матерью препараты,</i> экспозиция: аспирин, противоотечные средства, марихуана, кокаин, ибупрофен, ацетаминофен, пероральные контрацептивы | Werler (1992); Torfs (1994, 1996); Martainez-Frajas (1997); Kozer (2002) Drongowski (1991) |
| <i>Профессия/экспозиция матери:</i> полиграфия, экспозиция по красителям | Barlow (1982); Torfs (1996) |
| <i>Профессия/экспозиция отца</i> | Stoll (2001) |
| Растворители | Torfs (1994, 1996) |
| Проживание неподалеку от свалок опасных отходов | Dolk (1998) |
| Курение матери | Goldbaum (1989); Haddow (1993) |
| Облучение матери | Torfs (1994) |

Таблица 1.3.6

Экологические факторы, связанные с гипоспадией

| Экспозиция | Источники |
|--|--|
| <p><i>Принимаемые матерью препараты:</i> ДЭС, противосудорожные средства, кокаин, аспирин</p> <p><i>Заболевания матери:</i> грипп</p> <p><i>Профессия/экспозиция матери:</i> оплодотворение <i>in vitro</i> с внедрением сперматозоида в яйцеклетку, фитоэстрогены при вегетарианском питании, работа в кожевенной промышленности</p> <p><i>Профессия/экспозиция отца:</i> автомеханик</p> <p>Пестициды</p> <p>Проживание неподалеку от свалок опасных отходов</p> <p>Диоксины</p> | <p>Correy (1991); Lindhout (1992); Lindhout (1994); Battin (1995); Arpino (2000); Klip (2001)</p> <p>North (2000)</p> <p>Garcaia (1998); Silver (1999); North (2000)</p> <p>Irgens (2000)</p> <p>Kristensen (1997); Longnecker (2001)</p> <p>Vrijheid (1997)</p> <p>Fara (1985); Mori (2001)</p> |

Таблица 1.3.7

Экологические факторы, связанные с любыми структурными дефектами

| Вещество/экспозиция | Врожденный дефект | Источники |
|---|--|---|
| <p><i>Растворители:</i> общая экспозиция по растворителям</p> <p>Бензол</p> <p>Толуол</p> <p>Хлороформ и тригалометаны (побочные продукты хлорирования питьевой воды)</p> <p>Эфиры гликоля</p> <p>Трихлорэтилен</p> <p>Перхлорэтилен</p> <p>Ртуть</p> <p>Свинец</p> <p>Полихлорированные бифенилы</p> | <p>Сердце, центральная нервная система, расщепление губы/неба</p> <p>Дефекты невральнoй трубки, сердце</p> <p>Фетальный синдром токсичного воздействия растворителей, мочевыводящие пути</p> <p>Центральная нервная система, расщепление губы/неба</p> <p>Расщепление губы/неба</p> <p>Центральная нервная система; сердце; расщепление губы/неба</p> <p>Расщепление губы/неба</p> <p>Центральная нервная система</p> <p>Аномалии легочных сосудов</p> <p>Синдром Юшо: поражение кожи, пигментация, отеки глаз, аномалии зубов и десен, аномальная кальцификация черепа (относительно высокодозовая экспозиция матери)</p> | <p>Holmberg (1979, 1980, 1982); Tikkanen (1988, 1992); Magee (1993); McMartin (1998)</p> <p>Savitz (1989); Bove (1995)</p> <p>Hersh (1985); McDonald (1987)</p> <p>Bove (1995)</p> <p>Cordier (1997)</p> <p>Goldberg (1990); Bove (1995)</p> <p>Bove (1995)</p> <p>Narada (1978)</p> <p>Correa-Villasenor (1991)</p> <p>Rogan (1988); Schatz (1996)</p> |

Глава 4

РОЛЬ ГЕСТАЦИОННОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ В ФОРМИРОВАНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В настоящее время специалисты предполагают, что от 1 до 10 % врожденных аномалий может быть обусловлено применением *лекарственных средств* (ЛС) матерью во время беременности. Однако истинный вклад ЛС в развитие врожденных аномалий, так же как и неблагоприятных исходов, оценить достаточно сложно. В 65–75 % случаев причина врожденных аномалий остается неизвестной. Предполагается, что применение ЛС во время беременности способствует развитию определенной части врожденных аномалий с неустановленной причиной. По данным одной из лучших в мире венгерской службы контроля за врожденными аномалиями, тератогены окружающей среды бывают причиной возникновения аномалий развития плода приблизительно в 3 % случаев, из них 1 % приходится на долю лекарственных препаратов. Существуют данные, согласно которым женщина принимает в среднем четыре лекарственных препарата за время беременности, не считая витаминов, минералов и биологически активных добавок.

Наиболее частые ошибки гестационной фармакотерапии — назначение препаратов с неустановленной эффективностью и выбор во время беременности препаратов, не безопасных для плода. По данным исследования, проведенного в Италии, каждая сотая беременная женщина получает ЛС, противопоказанные в период гестации. В Украине, как и в России, в отличие от многих других стран, нет собственной классификации категорий безопасности ЛС при беременности. Имеющееся в инструкциях по медицинскому применению предостережение: «Применять при беременности только в том случае, когда польза для матери превышает риск для плода» — не позволяет сравнить степень риска использования разных препаратов у беременных.

В связи с назревшей необходимостью оценить и сравнить безопасность ЛС у беременных во многих

публикациях стали использовать классификацию FDA (США). Согласно этой классификации, все ЛС, в соответствии с имеющейся информацией о безопасности, подразделяют на 5 групп. При появлении новой информации место каждого ЛС в этой классификации может изменяться. Классификация FDA, прежде всего, учитывает риск развития ВПР, возникающий при применении ЛС в первом триместре беременности. Однако учитывается, что некоторые препараты могут быть опасны и при применении в поздние сроки, особенно перед родами. Несмотря на то, что в инструкции по медицинскому применению подавляющего большинства лекарственных препаратов содержится предостережение о том, что их следует применять только в том случае, когда «польза для матери превышает риск для плода», на практике примерно 90 % беременных женщин получают хотя бы одно ЛС.

По некоторым данным, только 1,5 % женщин не принимают ЛС во время беременности. Распространенность гестационной фармакотерапии, нередко с малодоказательной базой к использованию тех или иных средств, заставляет рассматривать подобную стратегию как вариант «акушерской агрессии». Поэтому в большинстве стран назначение любого ЛС декларируется с позиций доказательной медицины, ограничено стандартами оказания акушерско-гинекологической помощи, клиническими рекомендациями и протоколами, контролируется системой фармакологического надзора. Однако непосредственную ответственность за целесообразность и безопасность назначения любого ЛС в период беременности несет лечащий врач.

Известно, что до 45 % беременных женщин имеют экстрагенитальную патологию, требующую медикаментозного лечения, а 60–80 % беременных регулярно принимают те или иные лекарства. Чаще всего это обусловлено тем, что во время беременности может наступить обострение и (или) декомпенсация различных хронических заболеваний. В таких случаях беременная женщина может нуждаться в фармакотерапии не меньше, если не больше, чем небеременная.



Рис. 1.4.1. Геморрагический некроз кожи головки ребенка



Рис. 1.4.2. Геморрагический некроз кожи правой паховой области



Рис. 1.4.3. Геморрагический некроз II и III пальцев стопы

Современные подходы к проведению аргументированной лекарственной терапии при лечении экстрагенитальных заболеваний у беременных, экстраполированные через собственный практический опыт такого применения с учетом возможных тератогенных, фето- и эмбриотоксических эффектов, блестяще изложены в монографии профессора В. И. Медведя «Введение в клинику экстрагенитальной патологии у беременных» (2004). Указанный труд, вне сомнения, уже стал настольной книгой для каждого практикующего акушера-гинеколога и терапевта, работающего с беременными.

В настоящее время к факторам, определяющим влияние лекарственных препаратов на внутриутробного ребенка, относятся химические свойства препарата, скорость прохождения через плаценту, длительность поддержания эффективной концентрации, особенности распределения в тканях плода, стадия развития плаценты, химические свойства (липофильность, степень ионизации препарата, молекулярная масса, сила связывания с белками плазмы). Тератогенез реализуется как путем прямого воздействия, так и путем опосредованного влияния через органы и ткани матери на развивающиеся ткани и созревание плода.

Рациональная лекарственная терапия при беременности должна проводиться со строгим соблюдением дозировок препаратов, рекомендуемых фирмой-изготовителем, с учетом возможного потенцирования их действия.

В качестве примера приведем клинический случай тяжелых геморрагически-некротических осложнений у новорожденного ребенка, родившегося от матери, получившей во время беременности разнообразные ЛС (всего 28 препаратов). Непосредственно перед родами осуществлялось лечение прогрессирующей плацентарной дисфункции, при которой беременная получала три ЛС однонаправленного действия (низкомолекулярный гепарин сульфатом в сочетании с гепариноидом пентасаном сульфатом и дезагрегантом аспекардом). Женщиной самостоятельно была превышена рекомендованная в аннотации суточная доза пентасана в 4,7 раза. На основании клинических и лабораторных данных неонатологи, совместно с гематологами, констатировали у новорожденного ребенка наличие афибриногенемии, дезагрегационной тромбоцитопении тяжелой степени и гиперфибринолиза на фоне задержки внутриутробного развития. В последующем у ребенка наступил геморрагический некроз кожи головки (рис. 1.4.1), геморрагический некроз кожи правой паховой области (рис. 1.4.2), некроз и самоампутация II и III пальцев стопы (рис. 1.4.3), впоследствии образовались ретробульбарная гематома, множественные гематомы брюшной полости.

Данный клинический случай подтверждает необходимость строгого следования рекомендациям, предоставляемым компанией-изготовителем, как в выборе дозировки препарата, так и в определении возможности сочетания нескольких препаратов. В данном случае были нарушены две важнейшие рекомендации, представленные в аннотации к препарату компанией-изготовителем: превышена максимальная суточная доза пентосана сульфата в 4,7 раза и

проигнорировано предупреждение относительно опасности одновременного назначения дезагреганта (аспекард). Несмотря на известную безопасность использования низкомолекулярных гепаринов при беременности, очевидно, что одновременное введение в организм беременной женщины нескольких препаратов, обладающих практически однонаправленным действием и способностью к кумуляции, приводит к потенцированию действия каждого. В связи с вышеизложенным, очевидна необходимость не только оценки целесообразности использования того или иного ЛС в период гестации, но и тщательного взвешенного подхода к сочетанию медикаментозных средств.

В настоящее время все известные ЛС, принимаемые беременными женщинами, различают по их возможному тератогенному действию, что позволяет определить тактику ведения беременности в зависимости от их опасности для внутриутробного пациента.

Высокая степень риска, обуславливающая необходимость прерывания беременности, возникает при приеме цитостатиков, иммуномодуляторов и иммунодепрессантов, противогрибковых антибиотиков.

Значительная степень риска возникает при приеме аминогликозидов, тетрациклина, рифампицина, хинолоновых производных, противопаркинсонических препаратов, нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов, сульфаниламидов, нейролептиков, варфарина, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов АТ-рецепторов.

По безопасности при беременности ЛС классифицируют на категории.

Категория А — контролируемые исследования у женщин не продемонстрировали риска для плода в первом триместре беременности (при отсутствии доказательств риска в более поздние сроки) и возможность вреда для плода представляется сомнительной.

Категория В — исследования на животных не выявили риска для плода, но нет данных, полученных в ходе контролируемых исследований у беременных женщин, либо в исследованиях на животных отмечалось неблагоприятное влияние, которое не было подтверждено в ходе контролируемых исследований у женщин в первом триместре беременности (при отсутствии доказательств наличия риска в другие триместры).

Категория С — в исследованиях на животных выявлен риск для плода (тератогенный, эмбриоцидный или иной эффект), а контролируемых исследований у женщин не проводилось, либо данные лабораторного тестирования на животных отсутствуют. Лекарства этой категории следует назначать только в том случае, когда необходимость его применения оправдывает потенциальный риск для плода.

Категория D — имеется доказанный риск неблагоприятного воздействия на плод, однако возможный эффект препарата у беременной женщины позволяет идти на этот риск (например, угрожающие жизни состояния). Эти препараты могут быть использованы только при отсутствии другой, более безопасной альтернативы.

Категория X — исследования на человеке или животных продемонстрировали неблагоприятное влияние на плод или имеются достоверные данные о таком влиянии, полученные эмпирическим путем, а неблагоприятное воздействие препарата перевешивает возможную пользу. Эти препараты не должны использоваться у беременных женщин.

Данные, полученные на небеременных женщинах в клинических исследованиях, переносятся на беременных женщин с определенной долей условности. Отсутствие доказательной базы снижает уровень обоснованности имеющихся рекомендаций, тем более что тератогенное и токсическое влияние лекарственных препаратов на плод — не миф.

Этические аспекты проведения клинических испытаний у беременных до настоящего времени сложны и не поддаются однозначной оценке. Даже самые тщательные лабораторные испытания не могут гарантировать их безопасность как для внутриутробного ребенка, так и для последующих поколений.

Клинические исследования ЛС при беременности имеют ряд особенностей, в том числе повышенное внимание к результатам доклинических испытаний. В настоящее время декларировано, что лабораторные испытания ЛС должны обязательно проводиться на нескольких поколениях животных, на разных животных и на высших приматах. Сохраняется специфика рассмотрения вопроса в этическом комитете, обусловленная необходимостью привлечения к обсуждению информированного согласия на подобные исследования отца ребенка с соизмерением потенциального риска для плода и пользы для матери. В исследованиях на беременных женщинах возникает необходимость тогда, когда нужные данные не могут быть получены на других категориях пациентов, а цель исследования соотносится с потребностями здоровья женщины, при этом риск причинения вреда матери и плоду минимален.

Действие ЛС на внутриутробного пациента можно разделить на *неспецифическое* (эффект для матери любого ЛС, если его доза достаточно велика) и *специфическое* (действует на плод независимо от того, вызывает ли оно токсическое действие на материнский организм).

Специфическое действие делят на такие виды:

эмбриотоксическое — влияние на зиготу и blastocyst (первые 3 нед.);

фетотоксическое — общее токсическое действие на плод или возникновение специального повреждающего эффекта (структурного или функционального);

тератогенное — вызывающее аномалию развития, при этом характер порока определяется сроком беременности, связанным с началом формирования органа.

Критерии риска применения ЛС при беременности определены в FDA. Критериями выбора служат эффективность, безопасность, удобство применения (приемлемость), экономические аспекты.

Безопасность применения рассматривается как со стороны матери, так и со стороны плода.

Безопасность ЛС со стороны матери определяется влиянием на функцию почек, печени, аллерги-

анамнезом, наличием хронических заболеваний, преэклампсии.

Безопасность ЛС со стороны плода определяется сроком беременности, проницаемостью плаценты, зрелостью ферментных систем плода, выделительной функцией почек у плода, концентрацией ЛС в амниотической жидкости, заболеваниями у матери, наличием преэклампсии.

В соответствии с существующими требованиями, все новые фармакологические препараты до их разрешения для применения в клинической практике проходят исследования на тератогенность в экспериментах на животных. К сожалению, результаты этих экспериментов далеко не всегда гарантируют безопасность испытываемого препарата для человека. Впервые это стало очевидно после так называемого «талидомидового скандала». Талидомид — снотворное средство, которое очень широко назначалось беременным женщинам, оказалось истинным тератогеном. Однако в экспериментальных исследованиях на разных видах животных тератогенных эффектов препарата выявлено не было.

В настоящее время выявление тератогенного действия ЛС в клинике затруднено в связи с тем, что имеется определенный естественный фон аномалий развития плода, связанных с другими причинами (вирусные инфекции, экология, алкоголизм и др.). Кроме того, во многих странах отсутствуют системы контроля безопасности лекарств, применяемых во время беременности, не разработаны эффективные и надежные методы изучения этого вида неблагоприятных побочных реакций. Очевидно, что выявление тератогенных свойств у ЛС наиболее вероятно тогда, когда вызываемые ими ВПР возникают часто, когда они необычны или тяжелы. Гораздо сложнее обнаружить аномалии, возникающие редко и проявляющиеся незначительными нарушениями, что может оставаться незамеченным и неучтенным долгое время.

Существует немало ЛС, которые потенциально опасны для плода, и их действие может проявляться при наличии определенных факторов риска. При назначении таких лекарств беременным женщинам рекомендуется очень серьезно подходить к оценке соотношения пользы и риска. Не менее важно обеспечение контрацепции при лечении препаратами, обладающими доказанными тератогенными свойствами.

Для обеспечения эффективной и безопасной терапии при необходимости проведения медикаментозного лечения беременным женщинам всеми контролирующими организациями рекомендуется повышать компетентность врачей и фармацевтов в вопросах оценки соотношения польза/риск при применении лекарств во время беременности. Считается, что назначать ЛС в период беременности целесообразно только при их необходимости. Для минимизации риска возникновения ВПР, обусловленного лекарствами, рекомендуется учитывать их тератогенность до беременности, во время беременности и в период грудного вскармливания (табл. 1.4.1–1.4.5).

Тератогенные эффекты — это только один из вариантов наиболее серьезных побочных реакций на лекарственные препараты. Неблагоприятное действие лекарств на плод и новорожденных может про-

являться и другими эффектами, например, выкидышами, недоношенностью, смертью плода, внутриутробной гипотрофией, геморрагическим синдромом, угнетением дыхания и сердечной деятельности, нарушениями сердечного ритма, неврологическими расстройствами, острой почечной недостаточностью, глухотой, слепотой и другими тяжелыми нарушениями функций жизненно важных органов и систем организма плода (см. табл. 1.4.2).

Как отмечалось выше, во время беременности у женщин могут возникать острые заболевания и различные состояния, требующие применения анальгетических и противовоспалительных препаратов, антибиотиков, средств от кашля и насморка и других медикаментов различных терапевтических групп. Часто лекарственные препараты этих групп применяются в рамках самолечения без учета противопоказаний и соблюдения дозового режима, что увеличивает риск возникновения нежелательных последствий как для матери, так и плода. В табл. 1.4.3 представлен перечень препаратов, которые очень широко применяются беременными женщинами, отпускаются без рецепта врача, и известно их неблагоприятное влияние на плод и новорожденных (см. рис. 1.4.3).

Далее приведен анализ лекарственных средств, наиболее часто используемых пациентками в период беременности, с позиций безопасности осуществления гестационной фармакотерапии.

Ацетилсалициловую кислоту (аспирин) в США принимают во время беременности от 10 до 45 % женщин. В исследованиях на животных было показано, что салицилаты могут вызывать врожденные аномалии, однако не получено убедительных доказательств того, что они возникают у плода при использовании аспирина женщинами на ранних сроках беременности. Известно, что применение аспирина в поздние сроки беременности может приводить к угнетению сократительной способности матки, кровотечениям у матери и новорожденного. В связи с этими данными, в США Управление по контролю за пищевыми и лекарственными продуктами (FDA) рекомендует избегать применения аспирина во время беременности. При этом фармацевтические компании обязаны выносить на этикетки препаратов, содержащих аспирин и отпускаемых без рецепта, предупреждения о недопустимости приема препарата в последние три месяца беременности, за исключением тех случаев, когда это рекомендует врач. На современном этапе развития медицинских знаний анальгетиком и антипиретиком выбора при беременности считается парацетамол. Отмечавшаяся в Украине в 2009–2010 гг. эпидемия пандемического гриппа, вызванного вирусом А/Н1N1/Калифорния/04/09, позволила убедиться в целесообразности указанных подходов. В условиях неконтролируемого использования пациентками аспирина пневмонии, вызванные этим вирусом, характеризовались выраженным геморрагическим компонентом и приобретали летальный характер.

Считается нежелательным системный прием во время беременности *нестероидных противовоспалительных средств* (НПВС). Эпизодическое симптоматическое применение этих препаратов не сопро-

Таблица 1.4.1

**Лекарственные средства, применение которых
противопоказано в период беременности (категория X)***

| Лекарства | Последствия для плода |
|--|---|
| Аминоптерин | Множественные аномалии, постнатальная задержка развития плода, аномалии черепно-лицевого отдела, смерть плода |
| Андрогены | Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы |
| Диэтилстильбэстрол | Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек |
| Стрептомицин | Глухота |
| Дисульфирам | Спонтанные аборт, расщепление конечностей, косолапость |
| Эрготамин | Спонтанные аборт, симптомы раздражения ЦНС |
| Эстрогены | Врожденные дефекты сердца, феминизация мужского плода, аномалии сосудов |
| Газовые анестетики (галотан) | Спонтанные аборт |
| Йод-131 | Кретинизм, гипотериоз |
| Метилтестостерон | Мускулинизация женского плода |
| Прогестины | Мускулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично-крестцовое сращение |
| Хинин | Задержка психического развития, ототоксичность, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода |
| Талидомид | Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек и желудочно-кишечного тракта |
| Триметадон | Характерное лицо (V-образные брови и низко поставленные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития |
| Ретиноиды — аналоги витамина А (изотретиноин-роаккутан, этретинат, тигазон, ацитретин) | Аномалии конечностей, черепно-лицевых отделов, сердца и ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин |

Примечание. * — по данным Lock and Kacew (1988), Schardein and Keller (1989), Kacew and Lock (1990), Cordero (1990), Kauffman (1990), Kacew (1993).

вождается увеличением риска развития осложнений у больных. Однако системное лечение НПВС в третьем триместре беременности может осложняться кровотечениями у плода, олигогидрамнионом, ранним закрытием боталлова протока с развитием легочной гипертензии, внутрочерепными кровотечениями, некротизирующими колитами у новорожденных.

Беременные часто прибегают к самолечению местными сосудосуживающими средствами, содержащими имидазолины. Эти препараты широко применяются при синуситах, простуде, аллергических ринитах. Между тем известно, что они вызывают угнетение ЦНС, брадикардию, гипотонию и миоз. Хотя отсутствуют специальные клинические исследования, посвященные изучению влияния этих препаратов на плод, риск развития серьезных побочных эффектов у плода нельзя исключить.

Использование слабительных средств во время беременности также не считается безопасным. Например, алоэ повышает тонус матки, увеличивая риск возникновения выкидышей, а сульфат магния — гипотонию, угнетение ЦНС и дыхания у плода.

Особого внимания заслуживает чрезмерное увлечение в период беременности витаминами и

пищевыми добавками, содержащими витамины, в результате чего возможна их передозировка со всеми вытекающими отсюда клиническими последствиями. Так, спонтанные выкидыши, гидроцефалия и аномалии развития сердца — нередко следствие злоупотребления витамином А. Передозировка витамина D проявляется задержкой психического развития и стенозом аорты у новорожденных. Желтуха и геморрагии — признаки нарушений в результате применения витамина К, а врожденные аномалии и расстройства желудочно-кишечного тракта — препаратов железа. Подвергается сомнению эффективность использования комбинированных витаминов и минералов беременными женщинами при железодефицитных анемиях. По мнению Американской медицинской ассоциации, стандартное назначение поливитаминов и минеральных веществ в период беременности и кормления грудным молоком является типичной, но в целом ненужной практикой. Хорошо сбалансированная диета с учетом потребностей беременных женщин и кормящих матерей снижает необходимость в таких препаратах.

Нет доказательств того, что профилактическое лечение препаратами железа имеет сколько-нибудь значимый эффект.

Таблица 1.4.2

**Лекарственные средства, обладающие тератогенным
и эмбриотоксическим действием (категория D)***

| Класс | Лекарство | Последствия для плода |
|--|---------------------------|---|
| Антибиотики | Стрептомицин | Ототоксичность |
| | Тетрациклин | Дисколорация зубов, дефекты эмали молочных зубов (у 50 %) |
| Антидепрессанты | Канамицин | Нарушения слуха |
| | Литий | Врожденные заболевания сердца (2 %), зоб, гипотония, неонатальный цианоз |
| | Имипрамин | Нарушения со стороны органов дыхания, дефекты конечностей, тахикардия, задержка мочи, неонатальный дистресс |
| Нестероидные противовоспалительные препараты (в третьем триместре) | Нортриптилин | Неонатальный дистресс, цианоз, гипертония, тремор, задержка мочи. Олигогидрамнион, преждевременное закрытие боталлова протока, геморрагии, дефекты нервной трубки |
| | Аспирин | Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных детей, стойкая гипертония легочной артерии |
| Антикоагулянты | Индометацин | Неонатальная гипертония легочных артерий, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть плода |
| | Варфарин | Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу |
| Гипотензивные средства | Хлоротиазид | Холестаз, панкреатит |
| | Резерпин | Гиперемия слизистой оболочки носа, летаргия, гипотермия, брадикардия |
| | Ингибиторы АПФ | Поражения почек, дефекты костной ткани, олигоамнион задержка роста плода (во втором и третьем триместрах) |
| Йодиоды | Йод-131 | Зоб, кретинизм, гипотиреоз |
| Противосудорожные средства | Фенобарбитал | Ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены, гипертония |
| | Фенитоин | Аномалии конечностей и черепно-лицевого отдела, задержка умственного развития, врожденные заболевания сердца, кровотечения |
| | Вальпроат натрия | Расщелина позвоночника |
| | Этосуксимид | Монголоидная внешность, короткая шея, задержка развития, дермоидная фистула |
| Противомалярийные средства | Хлорохин | Ототоксичность |
| Противоопухолевые средства (цитостатики) | Азатиопирин | Стеноз легких, полидактилия, лицевой дисморфогенез |
| | Бусульфан | Задержка внутриутробного и послеродового развития, помутнение роговицы, дефекты лица, черепа, сердца, внутренних органов |
| | Хлорамбуцил | Нарушения функции почек |
| | 5-фторурацилмеркаптопурин | Аборты, дефекты черепно-лицевого отдела |
| | Метотрексат | Отсутствие лобной кости, сращение костей черепа, аборты, задержка развития |
| | Винкристин | Синдром задержки развития плода (ЗРП), неправильное положение |
| | Колхицин | Спонтанные аборты, трисомия 21 |
| Антигрибковые средства | Циклофосфамид | Выкидыши, отсутствие больших пальцев рук, множественные дефекты глаз |
| | Метимазол | Зоб, изъязвление срединного отдела волосистой части головы |
| | Тиамазол (метимазол) | Дефекты скальпа (частота 1–5 %) |

Окончание табл. 1.4.2

| Класс | Лекарство | Последствия для плода |
|---|--|--|
| Оральные гипогликемические Транквилизаторы | Хлорпропамид | Синдром ЗРП, аномалии сердца |
| | Бензодиазепины | Синдром отмены у новорожденных, апноэ, гипотония, гипотермия (перед родами) |
| | Диазепам | Гипотермия, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей |
| | Карбамазепин | Дефекты невронального канала (1 %) |
| | Мепробамат | Врожденные дефекты сердца, синдром абстиненции, пороки диафрагмы |
| Витамины | Хлордиазепоксид | Депрессия, синдром абстиненции, гипервозбудимость |
| | Витамин А в дозах свыше 10 000 МЕ в сутки | Дефекты сердечно-сосудистой системы, ушных раковин и др. |
| Антикоагулянты | Ретиноиды при системном применении (изотретиноин, этретинат) | Выкидыши, дефекты лица, черепа, сердца, конечностей, ЦНС. Для изотретиноина: риск аномалий — 10 %, выкидышей — 40 % |
| | Производные кумарина | Гипоплазия носа, точечная хондродисплазия, дефекты костной ткани, лица и ЦНС (10 % после применения в первом триместре) |
| Алкалоиды спорыньи | Эрготамин (высокие дозы) | Дефекты невронального канала, интерстициальная атрезия |
| Гормоны с андрогенной активностью | | Маскулинизация наружных женских половых органов |
| Простагландины | Мизопростол | Недоразвитие конечностей, дефекты черепа, синдром Мебиуса, выкидыши |
| Комплексные соединения | Пеницилламин | Дряхлость кожных покровов (1 %) |
| Снотворные средства | Талидомид | Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, глухота, дефекты зрения (риск 20 % в первые 1–2 мес.) |

Примечание. * — по данным Lock and Kacew (1988), Schardein and Keller (1989), Kacew and Lock (1990), de Vires et al. (1993), Farrar and Blumer (1991), Cordero (1990).

Принято считать, что в промышленно развитых странах нет необходимости принимать препараты железа в профилактических целях. Их регулярный прием нужен только женщинам с анемией или тем, у которых имелось истощение запасов железа в организме в начале беременности при хронической недостаточности питания, менструальных кровопотерях или частых беременностях. Указанные препараты часто вызывают желудочно-кишечные расстройства, рвоту, запор или диарею у женщин, что заставляет отказываться от их приема. Однако в развивающихся странах всем беременным женщинам ВОЗ рекомендует принимать препараты железа в течение последних 4–5 мес. беременности, что является лечебной, а не профилактической мерой.

Контролируемое применение препаратов, обладающих тератогенными свойствами

В связи с невозможностью полного отказа от медикаментов при беременности, встает задача мини-

мизации риска их неблагоприятного действия. В практической деятельности нередко приходится сталкиваться с приемом пациентками ЛС до того, как женщина узнала о своей беременности. Установлено, что в Италии 40–90 % беременных женщин принимают те или иные (иногда по собственной инициативе) лекарственные препараты. В США женщины во время беременности получают в среднем от 2 до 5 (более старший возраст) препаратов. По данным службы контроля назначений препаратов во время беременности Франции, 99 % беременным женщинам выписывают, по крайней мере, один препарат, из них 1,6 % женщин принимают более одного препарата категории X. В Швеции около 35 % женщин в период беременности принимают один и более препаратов, относящихся, согласно шведской классификации, к высокой категории риска. Для некоторых из таких ЛС (с потенциальной или известной тератогенностью) разработаны специальные меры профилактики и контроля возможного риска.

Первоочередной мерой профилактики риска назначения ЛС считают предоставление работникам

Таблица 1.4.3

**Препараты безрецептурного ряда,
оказывающие неблагоприятное воздействие на плод и новорожденных**

| Препараты | Влияние на плод и новорожденных |
|---|---|
| Кодеин (в некоторых странах в составе многокомпонентных препаратов) | Расщепление неба, волчья пасть, синдром отмены |
| Декстрометорфан | Угнетение дыхания, синдром отмены |
| Дифенгидрамин | Дрожание, диарея, угнетение дыхания, синдром отмены |
| Эфедрин | Тахикардия |
| Сульфат железа | Врожденные аномалии, желудочно-кишечные расстройства |
| Гексилресорцинол | Гепатотоксичность, угнетение костного мозга, судороги |
| Индометацин | Нарушение функции почек, некротизирующие энтероколиты, сужение <i>ductus arteriosus</i> |
| Сульфат магния | Гипотония, гипоплексия, угнетение ЦНС и дыхания, снижение адаптации к внутриутробной жизни, судороги |
| Триселикат магния | Поражение почек |
| Парацетамол | Поражение почек, почечная недостаточность, врожденная катаракта |
| Фенилпропаноламин | Возбуждение ЦНС |
| Псевдоэфедрин | Алкалоз |
| Пиридоксин | Судороги |
| Салицилаты | Желудочно-кишечные кровотечения, петехии новорожденных, кефалогематомы, кровоточивость, сниженный вес новорожденных, повышение перинатальной смертности, легочная гипертензия у новорожденных |
| Витамин А (ретинол) | Спонтанные аборт, гидроцефалия, поражения сердца |
| Витамин D (холекальциферол) | Надклапанный стеноз аорты, задержка психического развития новорожденных |
| Витамин К (менадион) | Желтуха, гематологические нарушения |

здравоохранения и населению полной и достоверной информации о лекарстве, необходимой для обеспечения безопасной и эффективной терапии во время беременности. К сожалению, информация, предоставляемая фармацевтическими компаниями, часто бывает неполной и противоречивой. Нередко фирмы включают в информацию о лекарстве стандартную малоинформативную фразу, которая гласит о том, что «безопасность лекарств при использовании во время беременности не установлена». Специалисты считают, что преодоление этого недостатка в подаче информации может сыграть большую роль в обеспечении безопасного лечения.

Не менее важно в профилактике риска развития неблагоприятных воздействий препаратов на внутриутробного человека предупреждение женщин о возможных последствиях применения препаратов с тератогенной активностью, о правилах применения потенциально опасных лекарственных средств, о сроках, в течение которых должна быть исключена беременность до начала терапии или после ее окончания.

Применение лекарств с осторожностью означает, что их использования, по возможности, нужно избегать; при необходимости их назначения следует ознакомиться с информацией о том, каким образом возможно свести к минимуму риск. Некоторые ле-

карства следует использовать только в низких дозах или короткими курсами.

Особого внимания из числа препаратов, обладающих тератогенным действием, заслуживают талидомид, ретиноиды, а также витамин А, которые широко применяются в лечебной практике. Высокая тератогенная активность талидомида и ретиноидов явилась основанием для разработки специальных программ в США и Великобритании, цель которых – взятие под контроль больных, леченных этими препаратами, и выявление последствий их применения.

Талидомид (кантерган) – наиболее известный тератоген. Этот препарат был внедрен в клиническую практику в некоторых европейских странах в 50-е годы минувшего века в качестве снотворного средства и с целью профилактики тошноты у беременных. Запрещен к применению в 60-е годы, так как было установлено, что он явился причиной развития уродств у плода. В мире насчитывается приблизительно 10 тыс. человек с характерными аномалиями конечностей в результате применения препарата их матерями в период беременности. В настоящее время талидомид предлагается для лечения СПИДа, туберкулеза, синдрома Бечета и ряда других заболеваний. В 1998 г. в США разрешили применение препарата для лечения лепрозной эри-

темы. За период его использования были зарегистрированы серьезные побочные реакции: фокомелия; амелия; гипоплазия; аномалии сердца, почек, желудочно-кишечного тракта; крипторхизм; глухота; задержка развития плода; аутизм; врожденное отсутствие ушей. В Бразилии, где препарат применяется для лечения лепры, было выявлено 33 случая эмбриопатологии. Примечательно, что порог безопасной дозы препарата не установлен окончательно, но выявлены случаи аномалий развития плода при лечении талидомидом в дозе 50 мг в сутки в критический период беременности (первые 1–2 мес.). Кроме того, выяснилось, что имеется выраженная вариабельность в чувствительности к тератогенным эффектам препарата, а также четкая взаимосвязь между временем применения препарата в период беременности и типом врожденных дефектов.

Учитывая высокую тератогенную активность талидомида, в США были разработаны специальные программа и рекомендации по контролируемому его использованию в лечебной практике. Программа по профилактике риска применения талидомида называется «Система обучения по применению талидомида, обеспечивающая безопасность его использования». Рекомендации включают предложения использовать контрацептивные средства на определенных сроках до и после приема препарата, обеспечение соответствующей информацией врачей и пациентов. Кроме того, программой предусмотрено получение информированного согласия на лечение данным препаратом.

Ретиноиды — это аналоги витамина А, применяются для лечения дерматологических заболеваний, таких как тяжелые формы акне и псориаза. Тератогенность препаратов этой группы была выявлена в исследованиях на животных и людях. Помимо этого, были зарегистрированы неблагоприятные эффекты: выкидыши, врожденные поражения различных органов, особенно ЦНС, задержка развития плода. Ретиноиды остаются длительное время в организме человека и после прекращения лечения. По этой причине препараты указанной группы противопоказаны не только в период беременности, но чрезвычайно важным считается планирование беременности на определенных сроках до и после лечения.

Изотретиноин является изомером ретинола (витамина А), применяется для лечения тяжелых форм акне. Тератогенные эффекты изотретиноина у препарата были выявлены в исследованиях на животных еще до поступления его в медицинскую практику в 1982 г. Уже через год после появления изотретиноина в широкой лечебной практике в США появились сообщения о 7 случаях самопроизвольного аборта и 5 случаях возникновения врожденных дефектов у плода, которые связывались с использованием этого препарата во время беременности. Спустя еще 8 лет было зарегистрировано более 90 случаев врожденных аномалий развития плода у женщин, принимавших изотретиноин.

В клинических условиях показано, что применение этого препарата в первые недели беременности (в дозе от 0,4 до 1,5 мг/кг в день) в 22 % случаев возникали выкидыши, в 18 % — врожденные аномалии. Наиболее характерные аномалии, связанные с

терапией изотретиноином, — дефекты ЦНС (микроцефалия, гидроцефалия, мозговая грыжа), ушных раковин (микротия, стенозы и атрезия внешнего слухового прохода, морфологические изменения). Аномалии развития сердца были представлены коарктацией аорты, дефектами перегородок желудочков сердца. У новорожденных отмечали функциональные нарушения (слепота, глухота, нарушения психического развития). В связи с этим изотретиноин был отнесен к сильнодействующим тератогенам. И уже вскоре после первых сообщений компания-производитель препарата Hoffman-La Roche совместно с FDA стали принимать меры для предупреждения врачей о риске его применения. Лечение этим препаратом рекомендовано проводить в строго контролируемых условиях. Разработана специальная программа, предусматривающая меры по исключению беременности на период лечения, постановку тестов на выявление нежелательной беременности, обеспечение надежной контрацепции (см. табл. 1.4.4), соответствующее информирование пациенток о возможном риске, получение информированного согласия на терапию препаратом.

Эtretинат — ретиноид, применяемый для лечения псориаза. После введения препарат присутствует в организме еще очень длительное время, он обнаруживается в крови спустя два года после прекращения терапии. В связи с этим показано предохранение от беременности в течение 6–12 мес. после лечения этретинатом. В исследованиях на животных тератогенное действие этретината было выявлено при его использовании в дозах, применяемых у людей. В клинических условиях наблюдали аномалии развития ЦНС (расщепление спинного мозга, мозговая грыжа), конечностей, черепа и лицевой части головы.

Ретиноиды для местного применения используются с целью лечения различных дерматологических заболеваний, а также в составе косметических средств. Описано несколько случаев развития аномалий у плода вследствие лечения этими препаратами. В связи с этим не рекомендуется начинать терапию препаратом до зачатия и в период беременности. В случае же их использования в эти сроки, показан контроль (ультразвуковое обследование) за состоянием плода для своевременного выявления типичных признаков ретиноевой эмбриопатии.

Третиноин — производное ретинола. Показан только для местного применения при лечении тяжелых форм акне. Системное его использование несет высокий риск развития тератогенных эффектов и гипervитаминоза А. В ряде стран были приняты ограничительные административные меры относительно использования препарата. Так, в Германии, третиноин более не применяется в составе косметических средств, а в инструкции по применению внесена информация о том, что в эксперименте на животных выявлена тератогенная активность при его системном и местном применении. В результате третиноин был отнесен к числу препаратов, противопоказанных для применения у беременных.

Ретинол (витамин А). Известно, что витамин А жизненно необходим для поддержания функций различных органов, присутствует во многих продук-

Таблица 1.4.4

**Препараты категории X, применение которых
допускается только при условии обеспечения надежной контрацепции**

| Препараты | Время начала приема контрацептивных препаратов (за 1 мес. до начала) | Продолжитель- ность контрацепции после прекращения применения | Два вида контрацепции |
|---------------------------------------|---|--|--------------------------|
| Изотретиноин | + | + 1 мес. | + |
| Лефлюномил (арава) | - | - | - |
| Диклофенак + мизопростол (артротек) | - | - | - |
| Мизопростол (цитотек) | - | - | - |
| Интерферон- α -2b | - | - | - |
| Рибавирин и интерферон- α -2b | - 6 мес. | + 6 мес. | + |
| Ацитретин (сориатан) | + | + 3 года | + |
| Бексаротен (таргретин гель) | + | + 1 мес. | + |
| Бексаротен (таргретин капсулы) | + | + 1 мес. | + |
| Тазаротен (тазорак гель) | - | - | + |
| Талидомид (таломид) | + | + 1 мес. | + |
| Рибавирин (виразол) | - | - | - |
| Госерелин ацетат имплантат (золадекс) | + 12 нед. | - | - |

Примечание. «+» — информация присутствует в инструкциях к препаратам.

тах питания. Согласно рекомендациям ВОЗ, суточная доза витамина составляет 3300 МЕ, он имеет длительный период полужизни и обладает способностью накапливаться в организме. В специальных исследованиях на животных, посвященных выявлению его тератогенных свойств, была обнаружена взаимосвязь между частотой развития аномалий, летальных исходов у плода и дозой витамина А (дефекты сердца, черепа и лица). К 1986 г. в США зарегистрировано 18 случаев тератогенных эффектов в результате применения витамина А в высоких дозах (от 18 000 до 150 000 МЕ в сутки). Эти данные не согласуются с результатами европейского коллаборативного исследования, в котором не обнаружили каких-либо аномалий у 312 новорожденных, матери которых принимали витамин А в высоких дозах (50 000 МЕ в сутки). Однако несмотря на имеющиеся расхождения в результатах и учитывая, что тератогенные свойства ретинола обнаруживаются в эксперименте на животных, в ряде стран сочли целесообразным ограничить дозы витамина А для лечения в период беременности. Так, согласно рекомендациям Американского общества тератологов, беременные женщины не должны принимать витамин А в дозах свыше 8000–10 000 МЕ в сутки. Кроме того, фармацевтическим компаниям рекомендовано снизить содержание ретинола в составе фармацевтических препаратов до 5000–8000 МЕ. Аналогичные решения были приняты в Австралии, Германии, Ирландии и других странах. Считается, что при сбалансированной диете, обеспечивающей поступление витамина А в дозе 7000–8000 МЕ в сутки, это обстоятельство должно учитываться в случае употребления беременной биологически активных добавок (БАД) либо других витаминсодержащих смесей или препаратов. В случае необходимости назначения ретинола в больших дозах, реко-

мендовано предупреждать женщин о его риске для плода. Регулярный контроль с применением ультразвукового исследования показан тем женщинам, которые в период беременности получали препарат в высоких дозах.

Контролируемое применение и рекомендации по профилактике риска неблагоприятного воздействия на плод разработаны и в отношении других тератогенных препаратов, и в первую очередь препаратов категории X.

Надежная контрацепция на период планируемого применения таких лекарственных средств — одна из мер профилактики серьезных побочных эффектов. Как видно из табл. 1.4.4, только на 5 препаратов в инструкциях имеется информация о сроках приема контрацептивных средств. Для семи препаратов указаны сроки обеспечения необходимой контрацепции после прекращения их применения, что определяется особенностями их фармакокинетики (длительный период полужизни в сыворотке крови).

Кроме того, в случае крайней жизненной необходимости лечения шести препаратами из данного списка показано использование двух видов контрацепции. Например, при терапии бексаротеном рекомендуется применять дополнительно какой-либо другой, но не гормональный вид контрацепции. Это связано с тем, что препарат метаболизируется с помощью ферментной системы цитохрома 450, а также возможно нежелательное взаимодействие препаратов, назначаемых одновременно.

Профилактика риска развития ВПР у плода возможна путем проведения с определенной периодичностью тестов на выявление нежелательной беременности в тех случаях, когда назначаются препараты категории X. Результаты тестов должны быть отрицательными в интервале от 2 нед. до 24 ч до начала применения препаратов (см. табл. 1.4.5).

Таблица 1.4.5

**Рекомендации
по использованию тестов на беременность**

| Препараты | До начала терапии | Периодичность тестирования | Чувствительность тестов (не менее 50 мМЕ/мл) |
|---|-------------------|---|--|
| Изотретиноин | + | Два негативных теста | + |
| Лефлюномил (арава) | Перед | – | – |
| Диклофенак + мизопростол (артротек) | В течение 2 нед. | – | – |
| Мизопростол (цитотек) | В течение 2 нед. | – | – |
| Интерферон- α -2b | | – | – |
| Рибавирин и интерферон- α -2b – 6 мес. | Сразу перед | – | – |
| Ацитретин (сориатан) | В течение 1 нед. | Регулярно | + |
| Бексаротен (таргретин гель) | В течение 1 нед. | Ежемесячно | + |
| Бексаротен (таргретин капсулы) | В течение 1 нед. | Ежемесячно | + |
| Тазаротен (тазорак гель) | В течение 2 нед. | – | + |
| Талидомид (таломид) | В течение 24 ч | Еженедельно в первый месяц, затем ежемесячно | + |
| Рибавирин (виразол) | | – | – |
| Госерелин ацетат имплантат (золадекс) | Перед | Сразу до | |

Примечание. «+» – информация присутствует в инструкциях к препарату.

Проблемы, связанные с выбором лекарств для лечения беременных женщин

Помимо влияния препаратов на организм матери и плода, специалисты рекомендуют учитывать и влияние самой беременности на фармакокинетику препаратов (всасывание, распределение и выведение), что может изменять их эффекты. Так, замедление моторики желудочно-кишечного тракта в последние месяцы беременности приводит либо к увеличению всасываемости плохо растворимых препаратов (например дигоксина), либо к уменьшению всасываемости тех препаратов, которые метаболизируются в стенке желудочно-кишечного тракта (например хлорпромазина). Известно, что в последний триместр беременности объем внеклеточной жидкости увеличивается на 50 %, концентрация белков плазмы падает приблизительно на 20 %, а концентрация альфа-глобулинов увеличивается приблизительно на 40 %. Указанные изменения усиливаются при осложнении беременности преэклампсией. Все это приводит к тому, что в последнем триместре беременности содержание одних препаратов в крови значительно увеличивается, других – снижается, что в конечном итоге изменяет их предполагаемый эффект (диазепам, фенитоин, вальпроат натрия). В конце срока беременности значительно изменяется функция печени и почек, участвующих в метаболизме и выведении препаратов. В результате клиренс одних препаратов может увеличиваться, а других – снижаться со всеми вытекающими клиническими последствиями. Например, в период беременности концентрация в крови таких препаратов, как вальпроат натрия, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, может снижаться настолько, что возникает необходимость в коррекции доз и контроле их

уровня в крови. В связи с этим выбор препаратов для лечения в период беременности является довольно-таки трудной клинической задачей, при решении которой необходимо учитывать как их влияние на плод, так и влияние беременности на обмен препаратов.

Антибактериальные средства. К числу наиболее широко применяемых ЛС во время беременности относятся антибактериальные препараты. По данным зарубежных исследований, их принимают от 17 до 50 % женщин. В России антибиотики системного действия принимают 21,5 % женщин, местного действия – 50,3 %. Во многих случаях применение антибактериальных препаратов у беременных обосновано клинической необходимостью. Однако часто антибактериальные средства назначаются беременным и при отсутствии показаний, например, при ОРВИ. Необоснованное применение антибиотиков связано не только с потенциальным неблагоприятным влиянием на течение и/или исходы беременности, предполагается наличие долгосрочных эффектов на здоровье ребенка. Например, в фармакоэпидемиологическом исследовании, изучившем данные около 25 000 детей и их матерей, была выявлена ассоциация между применением антибактериальных препаратов во время беременности и риском развития аллергических заболеваний у новорожденных. Риск развития бронхиальной астмы, сенной лихорадки и экземы у детей, матери которых во время беременности принимали антибактериальные препараты, был выше, чем в контрольной группе, на 68, 56 и 17 % соответственно. Результаты не зависели от класса антибиотика и триместра беременности, в котором они применялись, однако была выявлена небольшая зависимость от дозы антибиотика, особенно в отношении риска развития бронхиальной астмы.

Вторая важная ошибка состоит в неправильном выборе антибиотика беременной женщине. Например, при инфекциях мочевыводящих путей у амбулаторных больных в России рациональный выбор антибиотика имеет место в 49,2 % случаев.

Результаты анализа, проведенного FDA и включавшего инструкции по применению ЛС, данные информационных служб о тератогенных эффектах и 124 реферируемых источниках медицинской литературы, позволили подразделить антибактериальные препараты на три группы:

1. Без тератогенного потенциала — бензилпенициллин и феноксиметилпенициллин.
2. С маловероятным тератогенным потенциалом — амоксициллин, хлорамфеникол, ципрофлоксацин, доксициклин, левофлоксацин и рифампицин.
3. С неопределенным тератогенным потенциалом — клиндамицин, гентамицин и ванкомицин.

В этом же анализе было показано, что в период беременности наблюдаются значительные изменения фармакокинетики пенициллинов, фторхинолонов и гентамицина, что может потребовать увеличения их дозы или уменьшения интервалов между их введениями.

В последние годы было проведено несколько достаточно больших исследований, преимущественно ретроспективных, посвященных влиянию антибактериальных средств на течение и исходы беременности. В частности, анализ всех доступных данных по безопасности антибиотиков при беременности, выполненный в 2003 г. в США, подтвердил безопасность пенициллинов (*бензилпенициллин*, *флемоксин*, *амоксициллин*, *ампициллин*, *феноксиметилпенициллин*).

Наиболее изученным и оптимальным препаратом, с точки зрения безопасности у беременных, является *бензилпенициллин*, однако примерно у 10 % беременных женщин наблюдается гиперчувствительность к нему. Кроме того, применение бензилпенициллина в ряде случаев ограничивает высокий уровень антибиотикорезистентности, наблюдающийся во многих регионах.

В качестве альтернативы пенициллинам рассматриваются прежде всего *цефалоспорины*, которые по классификации FDA также относятся к группе В. Они проходят через плаценту в высоких концентрациях. В связи с этим достаточно неожиданными оказались данные мета-анализа о том, что применение практически большинства цефалоспоринов, и особенно *цефалексина* и *цефтриаксона*, ассоциируется с токсическим влиянием на плод.

Наряду с пенициллинами, к широко применяемым препаратам у беременных относится макролид *эритромицин* (за исключением эритромицина эстолата, вызывающего поражение печени у матери). Безопасность эритромицина, входящего во многие руководства по лечению беременных, казалось бы, была подтверждена широким многолетним опытом применения. Однако при анализе данных Шведского медицинского регистра рождаемости были получены неожиданные результаты, предполагающие повышение риска врожденных пороков сердца (скорректированное отношение шансов 1,24 против

1,02 для пенициллина) и пилорического стеноза при его применении на ранних сроках беременности (отношение рисков 3,0).

В другом исследовании типа «случай–контроль», проведенном в Венгрии, не было выявлено тератогенных эффектов при использовании в первом триместре беременности ряда других макролидных антибиотиков — *спирамицина*, *рокситромицина*, *олеандомицина* и *джозамицина*.

Достаточно безопасным и наиболее изученным в период гестации представляется *азитромицин*. В мета-анализе 8 рандомизированных клинических исследований, включавших в общей сложности 587 беременных женщин, показано, что однократная доза азитромицина при инфекции, вызванной *S. trachomatis*, не уступает по эффективности курсу эритромицина, но лучше переносится. На основании результатов этого метаанализа FDA разрешило применение однократной дозы азитромицина для лечения хламидиоза у беременных.

В Европейских рекомендациях по лечению инфекций, передаваемых половым путем, среди макролидов препаратом выбора при хламидийной инфекции у беременных является *джозамицин*, а азитромицин относится к альтернативным средствам. В России джозамицин рекомендован для лечения хламидийной инфекции у беременных женщин после 16–20-й недели гестации.

Применение ряда других антибиотиков из группы макролидов, в частности *klarитромицина*, *мидекамицина* и *рокситромицина*, при беременности не рекомендуется. В целенаправленном многоцентровом исследовании с участием 157 женщин, получавших klarитромицин (из них 122 — в первом триместре) и другие «нетератогенные» антибиотики, не выявлено различия между группами в частоте больших и малых пороков развития (2,3 % против 1,4 % и 5,4 % против 4,9 % соответственно). Однако частота спонтанных аборт в группе klarитромицина была достоверно выше — 14 % против 7 % ($p = 0,04$).

Для лечения токсоплазмоза у беременных разрешено применять с осторожностью *спирамицин*.

Аминогликозиды проходят через плаценту в высоких концентрациях, относятся к категории D, ототоксичны. Наибольшую токсичность проявляют *стрептомицин*, *дегидрострептомицин* и *канамицин*. Известно, что аминогликозиды поражают восьмую пару черепно-мозговых нервов, приводя к снижению или утрате слуха. При использовании этих препаратов описаны случаи врожденной глухоты и поражения внутреннего уха, подтверждены данные об их неблагоприятном влиянии на плод: у детей, матери которых получали препараты этой группы в период беременности, наблюдалась дисколорация эмали зубов, пороки развития и гепатотоксические реакции.

Не было выявлено нежелательного действия *рифампицина* на плод при его назначении 20 беременным женщинам, однако исследования по этому препарату малочисленны.

Гликопептиды проходят через плаценту, могут вызывать транзиторные нарушения слуха у новорожденных.

Ванкомицин запрещен к применению в первом триместре беременности (категория С). Имеются данные относительно его безопасности в более поздние сроки беременности. Однако опыт его применения у беременных достаточно мал.

Хинолоны, фторхинолоны проходят через плаценту. В эксперименте показана их артротоксичность. Относятся к категории С, и применение их у беременных возможно лишь по жизненным показаниям.

При назначении *нитрофуранов* выявлялись ан офтальмия или микрофтальм, синдром гипоплазии левых отделов сердца, дефект межпредсердной перегородки, врожденная расщелина верхней губы (заячья губа) и неба (волчья пасть). Помимо этого, нитрофураны могут вызывать серьезные побочные эффекты у матери, включая тяжелые аллергические и гематологические реакции, поражения печени, легких и нервной системы. В связи с риском кровотечений у новорожденного их применения рекомендуют избегать в третьем триместре беременности и непосредственно перед родами.

Абсолютно не обоснованным считается назначение беременным женщинам потенциально токсичного и не входящего ни в одни международные и отечественные рекомендации *нитроксолина*. Так, резистентность к этому препарату у *E. coli* составляет 93 %.

Тетрациклины относят к категории D, они нарушают минерализацию костей и зубов, гепатотоксичны.

Хлорамфеникол (левомицетин) также небезопасен в последние месяцы беременности, так как может вызвать сердечно-сосудистый коллапс у новорожденных.

Препаратом выбора при остром цистите и бессимптомной бактериурии, которую в период беременности следует обязательно лечить, с учетом показателей эффективности, безопасности и переносимости считают *фосфомицином трометамол*. Согласно результатам недавно опубликованного исследования ARESC (Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis), проведенного в 68 центрах европейских стран и Бразилии и проанализировавшего данные 4264 пациентов, минимальный уровень резистентности *E. coli*, вне зависимости от страны, выявлен к фосфомицину. Фосфомицин трометамол безопасен для плода (категория В) в любые сроки беременности. Это единственный антибактериальный препарат, рекомендованный для применения в однократной дозе (для взрослых 3 г), терапевтический эффект которой сопоставим с 5–7-дневным курсом лечения другими антибиотиками.

По данным недавно опубликованного мета-анализа, женщинам с повышенным риском преждевременных родов следует с осторожностью назначать в поздние сроки беременности *метронидазол*.

Следовательно, имеющиеся данные позволяют рекомендовать к использованию у беременных пенициллинов, ингибитор-защищенных пенициллинов, цефалоспоринов, макролидов (эритромицин, азитромицин, спирамицин), метронидазола (второй и третий триместры), фосфомицина, клиндамицина (с осторожностью).

Сульфаниламиды. На фоне приема сульфаниламидов при беременности, у внутриутробного ребенка диагностировались анэнцефалия, синдром гипоплазии левых отделов сердца, коарктация аорты, атрезия хоан, пороки развития конечностей, диафрагмальная грыжа. В связи с этим рекомендуется избегать назначения препаратов, содержащих сульфаниламид (*котримоксазол, бисептол, бактрим*). Кроме того, сульфаниламид на последних сроках беременности способен проникать через плаценту и вытеснять билирубин из его связей с белками у плода, что сопровождается соответствующими клиническими последствиями.

Бензодиазепиновые транквилизаторы. Комитет по безопасности лекарственных средств Великобритании рекомендует избегать назначения транквилизаторов бензодиазепинового ряда в период беременности и лактации. Это обусловлено установленными особенностями препаратов этой группы, которые:

- проникают через плаценту, следовательно, имеется риск развития у плода побочных эффектов (гипотермия, гипотония, угнетение дыхания);

- могут вызывать физическую зависимость и синдром отмены у детей, матери которых в период беременности хронически употребляли бензодиазепины;

- проникают в грудное молоко кормящих женщин и могут наносить вред новорожденным.

С целью профилактики возникновения подобных осложнений женщинам детородного периода рекомендуется прекратить прием бензодиазепиновых препаратов (по согласованию с лечащим врачом) при репродуктивных намерениях или же при подготовке к беременности.

В инструкции по применению самого широко используемого бензодиазепинового транквилизатора *феназема* сообщается о том, что этот препарат оказывает токсическое действие на плод и увеличивает риск развития ВПП при применении в первом триместре беременности, а в более поздние сроки беременности может вызвать угнетение ЦНС у новорожденных.

Постоянное применение феназема во время беременности может приводить к физической зависимости с развитием синдрома отмены у новорожденных. Использование его непосредственно перед родами или во время родов может вызвать у новорожденных угнетение дыхания, снижение мышечного тонуса, гипотонию, гипотермию и слабый акт сосания (синдром «вялого ребенка»). В связи с этими данными, применение феназема противопоказано при беременности и периоде грудного вскармливания.

Противоэпилептические средства. Лечение эпилепсии у беременных — еще одна трудная клиническая задача, поскольку заболевание требует длительной терапии, а многие противоэпилептические средства обладают тератогенными свойствами (*карбамазепин, вальпроевая кислота, барбитураты*).

С *фенитоином* связывают развитие так называемого гидантоинового синдрома у плода, который регистрируется приблизительно у 10 % новорож-

денных, матери которых в период беременности принимали препарат. Синдром проявляется характерными изменениями черепа и лица в области глаз, носа, пальцев и ногтей. Имеется вероятность увеличения риска развития нейробластом и других новообразований у детей в результате применения фенитоина в период эмбриогенеза. Указанные эффекты противосудорожных препаратов, как правило, зависят от дозы. В этой связи лечение препаратами этой группы рекомендуется проводить в минимально эффективных дозах и под контролем их концентрации в крови.

Вальпроат натрия. Известно, что вальпроат натрия вызывает врожденные уродства плода и входит в категорию D по степени риска для плода согласно классификации FDA. Препараты этой группы могут вызывать развитие врожденных дефектов или повысить риск их возникновения, а также быть причиной неблагоприятных фармакологических эффектов у плода. Риск тератогенных эффектов зависит от дозы препарата и существенно возрастает при его использовании в первом триместре в дозировке, превышающей 1100 мг в день. Вальпроат натрия в основном используется для лечения эпилепсии, но в настоящее время возрастает частота его применения для лечения психических расстройств. В Австралии с 1980 г. были зарегистрированы 72 сообщения о рождении детей с врожденными уродствами, матери которых принимали вальпроат натрия во время беременности. В их числе было 18 случаев неполного закрытия позвоночного канала, 4 миеломенингоцеле и различных других множественных уродств, в основном связанных с влиянием на ЦНС. В большей части этих наблюдений вальпроат использовался для лечения эпилепсии, но в двух сообщениях говорилось об его применении для лечения биполярного расстройства. Один из случаев был описан в Австралийском и Новозеландском журнале по психиатрии и служил напоминанием о том, что вальпроат натрия необходимо использовать с большой осторожностью и лишь после тщательной оценки соотношения польза/риск при его назначении женщинам детородного возраста.

Исследователи из Нидерландов провели анализ медицинских карт 1411 детей, родившихся за период с 1972 по 1994 гг., матери которых страдали эпилепсией. Все они принимали противоэпилептические средства в первом триместре беременности. Контролем служила группа численностью 2000 детей, которые не подвергались воздействию противосудорожных препаратов. Было установлено, что у 64 % детей исследуемой группы был внутриутробный контакт с одним из препаратов этого ряда, у 24 % — с двумя препаратами, у 6 % — с тремя и у 2 % — с четырьмя.

Исследователи обнаружили, что риск врожденных уродств был высоким при терапии карбамазепином и вальпроатом натрия. Вальпроат преимущественно вызывает нарушение развития невральнотрубки: миеломенингоцеле, расщелины позвоночника (1–2 %). Описано несколько случаев лицевой дисморфии и пороков развития конечностей (особенно их укорочение), а также пороки развития сердечно-сосудистой системы. Применение вальпроатов при

беременности ассоциировано с геморрагическим синдромом у новорожденных, который связывают с гипофибриногенемией. Наблюдались случаи развития афибриногенемии со смертельным исходом. Предполагается ее связь с уменьшением ряда факторов свертывания крови, что побудило рекомендовать осуществлять таким новорожденным определение числа тромбоцитов, уровня фибриногена в плазме и факторов свертывания крови. Пациенток, находящихся в репродуктивном возрасте и принимающих вальпроат по разным показаниям, информируют о риске развития тератогенных эффектов, осведомляют о необходимости контрацепции во время лечения данным препаратом.

Топирамат. Согласно данным регистра эпилепсии и беременности Соединенного Королевства, использование топирамата как при монотерапии, так и в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами во время первого триместра беременности может сопровождаться повышением риска развития врожденных дефектов у новорожденных.

Противоэпилептические препараты разрешены к назначению при беременности только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Во время беременности рекомендуется избегать прерывание эффективного противоэпилептического лечения, поскольку прогрессирование заболевания может оказывать отрицательное влияние на мать и плод. Если противоэпилептическая терапия эффективна, для уменьшения риска развития пороков плода минимальную эффективную дневную дозу препарата разделяют на несколько приемов в день.

Антигипертензивные средства. Повышенное артериальное давление у матери — довольно частая причина гибели плода, особенно когда гипертония сочетается с протеинурией. Примечательно, что в Великобритании артериальная гипертензия является ведущей причиной смерти у беременных. Наиболее широко в качестве антигипертензивного средства у беременных используется *метилдофа*. Этот препарат значительно снижает артериальное давление и уменьшает число абортс у больных с эссенциальной гипертонией. Доказано, что метилдофа не тератогенна.

Во время беременности возможно применение *бета-адреноблокаторов*, которые также не тератогенны.

Применения *диуретических средств* для лечения гипертонии в период беременности рекомендуется избегать, так как они еще в большей степени могут влиять на сниженные перфузионные процессы плодово-плацентарной зоны, а у этих больных уже имеется ряд нарушений водного баланса.

Ингибиторы АПФ противопоказаны для лечения гипертонии у беременных, поскольку они могут быть причиной появления ВПР и нарушений у плода: недостаточной оксификации костей головы, поражения почек, олигогидрамниона, гипоплазии легких, задержки внутриутробного развития. Поэтому FDA рекомендовано немедленное прекращение приема всех ингибиторов АПФ при установлении беременности. Согласно данным, опубли-

кованным в “New England Journal of Medicine” в июне 2006 г., относительный риск развития врожденных уродств на фоне приема ингибиторов АПФ в течение первого триместра беременности составляет в среднем 2,71. При этом чаще других встречаются септалные дефекты сердца, патология нервной системы и мочевыводящего аппарата. Прием ингибиторов АПФ во втором и третьем триместрах ассоциируется с такими патологиями плода и новорожденного, как артериальная гипотензия, гипоплазия черепа, анурия, обратимая и необратимая почечная недостаточность, что зачастую приводит к летальному исходу. Сообщается также о риске развития олигогидрамниона, который приводит к контрактурам конечностей, деформации костей лицевого черепа, гипоплазии легких. Не исключается, что ингибиторы АПФ могут провоцировать преждевременные роды, задержку развития плода, преждевременное закрытие *ductus arteriosus*.

Доказан риск возникновения пороков развития и гибели плода при приеме *лизиноприла* или его комбинации с *гидрохлортиазидом*. Лизиноприл относится к препаратам категории риска D при назначении в течение второго и третьего триместров и к категории C — в течение первого триместра беременности. Поэтому применение лизиноприла не рекомендуется женщинам, планирующим беременность. В случае крайней необходимости назначения препарата следует сопоставить риск и пользу у каждой пациентки.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II противопоказаны при беременности в любые сроки гестации. Кроме того, рекомендуется избегать их применения у женщин, планирующих беременность, за исключением тех случаев, когда это крайне необходимо. При назначении препаратов этой группы в каждом случае оценивают потенциальную пользу и риск. Указанные рекомендации базируются на результатах когортного исследования, проведенного в США, при котором был выявлен повышенный риск развития врожденных аномалий, связанных с применением ингибиторов АПФ, и врожденных аномалий, выявленных при клинических испытаниях, вследствие применения антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Сульфат магния. Один из старейших и наиболее широко применяемых в отечественном акушерстве препаратов. Согласно результатам исследования, проведенного в США, сульфат магния в больших дозах повышает риск перинатальной смертности. Установлено, что использование сульфата магния в общей дозе до 48 г с целью токолиза сопровождается 8 % риском перинатальной смертности. Превышение дозы ассоциировано с возрастанием риска перинатальной смертности до 22 %. Указанная дозировка (48 г) — эквивалент общей дозы сульфата магния. При токолизе рекомендуется болюсное введение 4 г сухого вещества с последующей внутривенной инфузией препарата со скоростью 2 г/ч. Считается целесообразным осуществить переоценку необходимости использования сульфата магния в качестве токолитического препарата первого ряда. В нашей практике сульфат магния эффективно исполь-

зовался на протяжении десятков лет с целью токолиза, в особенности у пациенток, имеющих противопоказания к бета-миметикам. По нашему мнению, дозозависимое повышение показателя перинатальной смертности при токолизе сульфатом магния может быть обусловлено не самим препаратом, а той причиной, которая потребовала как использования препарата, так и повышения его дозы. С этих позиций, следует поддержать планируемые дополнительные клинические исследования с целью повторной оценки эффективности сульфата магния, изучить влияние на плод в условиях короткого и длительного использования. Данных о тератогенном действии препарата в доступной литературе не выявлено.

Гипогликемические средства. Гипогликемический препарат *метформин* относится к группе бигуанидов для перорального применения. Препарат назначается для лечения сахарного диабета 2 типа. В исследованиях, проведенных в Дании, было установлено, что применение метформина в период беременности увеличивает риск развития преэклампсии и перинатальной смертности. При лечении метформином, в сравнении с лечением инсулином, чаще отмечаются мертворождения (8,0 и 2,3 % соответственно), преэклампсия (32,7 и 10 % соответственно), выше перинатальная смертность (11,6 и 1,3 % соответственно). В связи с этим применение метформина противопоказано во время беременности и в периоде грудного вскармливания. При планировании беременности, а также в случае наступления беременности на фоне приема метформина он должен быть отменен и назначена инсулинотерапия.

Простагландины. Препарат *Сайтотек (мизопростол)* — простагландин из группы E. Он создан и рекомендован к использованию для профилактики возникновения язвы желудка у больных, получающих НПВС (включая аспирин), а также у больных с высоким риском развития данного осложнения вследствие лечения этими средствами. Особенно он показан для применения больными пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, приводящими к ослаблению состояния здоровья при наличии язвенных поражений желудка в анамнезе. Компания Searle — производитель препарата — распространила письмо, адресованное медицинским работникам, в котором настоятельно напоминает о том, что препарат противопоказан беременным женщинам при всех путях его введения. Поскольку Сайтотек — это синтетический аналог простагландина E, обладающий свойством повышать тонус матки, некоторые врачи стали применять его с целью прерывания беременности и индукции родов, несмотря на наличие противопоказаний к назначению в период беременности.

В результате необоснованного применения препарата в акушерской практике были зарегистрированы побочные реакции, в том числе и серьезные, закончившиеся летальными исходами для матери и ребенка. Компания-производитель обращает внимание специалистов на то, что она не проводила исследований препарата по этим показаниям, не намерена проводить их в будущем, а также поддерживать потребителей Сайтотека, принимающих препарат по

показаниям, которые не включены в инструкцию. Кроме того, обращается внимание на то, что не установлено влияние мизопростола на последующий рост, развитие и формирование функциональных систем организма детей, которые подвергались воздействию препарата в период индукции родов. В настоящее время фирма Searle вошла в состав Company of Pfizer group, которая подтверждает и поддерживает вышеозначенную стратегию.

На сайте FDA в инструкции по применению Сайтотека, во всех ее разделах, приводится информация с предостережениями и мерами профилактики серьезных ВПР, препарат отнесен к категории X по степени риска для плода. В частности, в инструкции отмечается, что в литературе описаны случаи, в которых с применением мизопростола в первый триместр беременности были связаны развитие дефектов черепа, краниального нерва, фациальные аномалии и дефекты конечностей. Кроме того, в инструкции на препарат специально выделена информация-предостережение, в которой указано, что FDA не одобрило вагинальное введение препарата с целью раскрытия шейки матки, индукции родов и лечения серьезных послеродовых геморрагий при наличии атонии матки.

К основным побочным эффектам препарата при его применении в акушерской практике относятся:

- гиперстимуляция матки, приводящая к ее судорожным сокращениям с последующим выраженным нарушением фетоплацентарного кровообращения;
- разрывы матки, требующие хирургического вмешательства (гистерэктомии и/или аднексэктомии);
- амниотическая эмболия.

Аборты, индуцированные Сайтотеком, могут быть неполными.

Увеличение риска указанных осложнений связано с использованием препарата в больших дозах, включая и дозу 100 мкг (1 таблетка). Риск возникновения этих осложнений возрастает с увеличением гестационного периода и у женщин, у которых в анамнезе отмечены хирургические операции на матке.

Цитостатики. Применение *миклофенолата мофетила* ассоциируется с высоким риском развития врожденных аномалий, прерывания беременности. Федеральное агентство по контролю лекарственных средств и пищевых продуктов США (FDA) и Roche laboratories Inc. уведомляют медицинскую общественность о появлении «медицинского руководства» по применению миклофенолата мофетила (селлсепт). Фармацевтам рекомендовано предоставлять копии руководства каждому больному, которому назначен данный препарат. Как считает FDA, также необходимо подготовить руководство по применению миклофеноловой кислоты (Novartis). «Медицинское руководство» содержит информацию о том, что миклофенолата мофетил может вызывать серьезные побочные эффекты, включая прерывание беременности у женщин, принимающих этот препарат. С миклофенолатом мофетила ассоциируются также высокий риск развития врожденных аномалий у плода, серьезных инфекций и определенных видов рака.

НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА НОВОРОЖДЕННЫХ В ПЕРИОД ИХ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Многие лекарственные средства в той или иной степени проникают в грудное молоко матери и в связи с этим могут оказывать большее или меньшее влияние на новорожденных.

Эпидемиологическими исследованиями установлено, что новорожденные в среднем имеют контакт с 18 медикаментами и у 1/3 из них возникают те или иные побочные эффекты. Считается, что концентрация лекарственных средств, поступающих в грудное молоко, не превышающая 1–2 % от дозы, получаемой матерью, в большинстве случаев не вызывает существенных побочных эффектов у новорожденного. Отдаленные последствия длительного поступления лекарства с молоком матери ребенку остаются неизученными и неизвестными. Препараты, концентрация которых в грудном молоке кормящей женщины превышает этот допустимый предел, принято считать опасными, они попадают в число противопоказанных для применения, либо в число тех, которые должны применяться с особой осторожностью в период лактации.

Применение лекарств с осторожностью означает, что их использования, по возможности, нужно избегать; при необходимости их назначения следует ознакомиться с информацией о том, каким образом возможно свести к минимуму риск; некоторые лекарства следует использовать только в низких дозах или короткими курсами. На практике считается целесообразным придерживаться правила, согласно которому *при выборе препаратов для лечения женщин в период лактации следует на первое место ставить безопасность лекарства для новорожденного.*

В табл. 1.4.6 представлен перечень препаратов, концентрация которых в молоке кормящей женщины достигает довольно высоких величин, и они могут оказывать нежелательное воздействие на ребенка. Женщине рекомендуют избегать лечения этими препаратами в период грудного вскармливания.

В перечень препаратов, противопоказанных для применения в период кормления, вошли *циклофосфамид, циклоспорин, доксорубицин, метотрексат, литий, эрготамин и фениндион, хлорамфеникол, алкалоиды спорыньи, клемастин, соли золота, тиоурацил.*

Шесть других препаратов: 5 % *аминосалициловая кислота, ацетилсалициловая кислота, сульфасалазин, фенобарбитал, примидон и клемастин* — вошли в список как потенциально опасные при попадании в организм ребенка через грудное молоко. Были зарегистрированы единичные случаи развития у детей побочных реакций, характерных для этих препаратов. Однако противопоказания к их назначению не являются абсолютными.

Таблица 1.4.6

**Лекарства, применение которых противопоказано
для женщин в период грудного вскармливания**

| Лекарства | Побочные эффекты |
|---|---|
| Алкоголь | Головокружение, задержка роста, синдром Кушинга, снижение выработки молока |
| Амфетамины | Раздражительность, нарушение сна |
| Бромкриптин | Угнетение лактации |
| Хлорамфеникол | Угнетение костного мозга, тошнота, отказ от еды |
| Циметидин | Снижение кислотности желудочного сока у ребенка, угнетение обмена лекарств, стимуляция ЦНС |
| Кокаин | Синдром отмены, судороги, нарушение поведенческих реакций |
| Циклофосфамид | Угнетение иммунитета |
| Циклоспорин | Потенциальная нефротоксичность |
| Доксорубин | Кардиотоксичность и угнетение костного мозга |
| Эрготамин | Тошнота, рвота, судороги, угнетение лактации |
| Соли золота | Сыпь, поражение почек и печени |
| Героин | Развитие наркотической зависимости у новорожденных |
| Йод-125 | Угнетение функции щитовидной железы |
| Йод-121 | Риск развития рака щитовидной железы |
| Литий | Нарушение функции ЦНС, сердечно-сосудистые нарушения |
| Метадон | При резкой отмене — синдром отмены опиата |
| Метимазол | Снижение функции щитовидной железы, использование пропилтиоурацила как альтернативного средства |
| Метотрексат | Угнетение иммунитета |
| Метронидазол | В молоке грудной железы присутствует в той же концентрации, что и в плазме крови женщины, поэтому возможно проявление мутагенных и канцерогенных эффектов |
| Морфин | Развитие привыкания |
| Фенциклидин | Геморрагии |
| Радиофармацевтические средства (галлий) | Угнетение костного мозга |
| Салицилаты | Метаболический ацидоз, сыпь; в качестве альтернативы предлагается ацетаминофен |
| Тинидазол | В грудном молоке присутствует в той же концентрации, что и в плазме матери, поэтому возможны мутагенные и канцерогенные эффекты |

Во многих странах мира *бромкриптин* перестали применять с целью подавления послеродовой лактации после появления 531 сообщения о неблагоприятных реакциях у женщин в возрасте 15–40 лет, включая 32 случая с летальным исходом в результате возникновения у них инсультов, эпилептоидных припадков, сердечных приступов и артериальной гипертензии.

Соответствующие перечни сделаны для радиофармацевтических, психотропных препаратов и лекарств, вызывающих зависимость. Препараты трех последних групп вредны не только для плода, но и для матери. Врачам рекомендуют руководствоваться этими источниками информации до получения дополнительных и более достоверных данных и подходить очень взвешенно к назначению препаратов кормящим женщинам.

Особенностью аномалий развития плода лекарственного происхождения является то, что многие из них, если не все, следует отнести к категории потенциально предсказуемых. Частоту возникновения неблагоприятных побочных реакций этого типа можно уменьшить за счет правильного и контролируемого применения лекарств с потенциально тератогенными и эмбриотоксическими свойствами, адекватной замены опасных для плода препаратов — на менее опасные. Например, галоперидол и трициклические антидепрессанты можно использовать вместо лития.

Монотерапия противосудорожными препаратами имеет преимущества перед политерапией этими средствами. Пропилтиоурацил можно назначать вместо метимазола, альфа-метилдофа — вместо ингибиторов АПФ.

Еще один вариант лекарственной стратегии — применение лекарственных препаратов с учетом их фармакологических эффектов в различные сроки беременности. Например, рекомендуется избегать использования химиотерапии в первом триместре, применения нестероидных противовоспалительных средств в третьем триместре, применения бензодиазепинов в высоких дозах непосредственно перед родами.

Очевидно, что рациональное и контролируемое применение препаратов в период беременности невозможно без соответствующей подготовки медицинского персонала и без достаточного обеспечения информационными материалами. Имеющиеся в настоящее время данные обуславливают необходимость разработки соответствующих рекомендаций с целью снижения риска неблагоприятного влияния лекарств при грудном вскармливании. Первоочередная мера в профилактике риска — повышение уровня компетентности врачей всех специальностей, а не только акушеров-гинекологов в вопросах безопасного применения медикаментов в период лактации. В этой связи очевидна особая роль информационных материалов, посвященных вопросам негативного влияния препаратов на новорожденных.

В настоящее время безопасности лекарственных средств для беременных женщин, плода и новорожденных уделяется большое внимание во многих странах мира, в которых разрабатываются и успешно применяются на практике различные методы мониторинга врожденных аномалий и других побочных реакций у плода и новорожденных. Однако при всех успехах, достигнутых в этой области в некоторых странах, все же решение этой проблемы нуждается в дальнейшем совершенствовании. Обеспечение безопасности медикаментов для плода и новорожденных при их использовании в период беременности — одна из важнейших задач соответствующих органов здравоохранения и служб фармаконадзора, поскольку недостаточное внимание к этой чрезвычайно актуальной проблеме несет риск генофонду человечества.

Необходимо помнить о том, что ни одно лекарство не является стопроцентно безопасным на ранней стадии беременности. При беременности лекарства должны назначаться только тогда, когда ожидаемая польза для матери превышает риск для плода, особенно во время первого триместра беременности следует, по возможности, избегать применения всех лекарств.

Проблема взаимоотношений лекарств и развивающегося человека приобретает в последнее время все большую остроту. Несмотря на то, что ни одно ЛС не внедряется в практику без предварительной оценки эмбриотоксичности и тератогенности, до 5 % всех врожденных аномалий имеют связь с приемом лекарственных препаратов, что соответствует 0,03–0,25 % случаев ВПР. В настоящее время до 60–80 % беременных, не страдающих какими-либо хроническими заболеваниями, принимают ЛС. Вероятность применения медикаментов многократно повышается при наличии сопутствующих хронических заболеваний. Серьезной проблемой является также коммерческая доступность практически лю-

бых ЛС. Таким образом, количество медикаментов, принимаемых беременными, постоянно растет.

Учитывая актуальность данной проблемы, совместная работа клинического фармаколога и генетика, направленная на определение вероятного риска формирования ВПР у плода под воздействием ЛС, принимаемых матерью, должна стать одним из ключевых направлений деятельности по снижению ВПР, связанных с приемом ЛС.

ОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке представлен широкий выбор БАД. Однако применять их рекомендуют с большой осторожностью, особенно во время беременности. Многие компоненты, нередко входящие в состав БАД, противопоказаны для применения в период беременности и способны привести к тяжелым последствиям как для плода, так и для матери. Так, в 2008 г. ученые из университета города Цинциннати (США) провели плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование, целью которого было установить влияние антиоксидантов, содержащихся в БАДах, на преждевременный разрыв плодного пузыря. Женщинам с установленным диагнозом хронической артериальной гипертензии или ранее перенесенной преэклампсией в период с 12-й по 19-ю неделю беременности назначались витамины С (1000 мг) и Е (400 МЕ). Вопреки всем ожиданиям, прием витаминов С и Е в данной дозировке ассоциирован с увеличением риска преждевременного разрыва плодного пузыря. Принимая во внимание возможность получения антиоксидантов с пищей, рекомендуется тщательно рассматривать целесообразность назначения каких-либо дополнительных средств, включая БАД, во время беременности с целью предотвращения эффекта кумуляции и развития неблагоприятных побочных реакций.

В период 1998–2003 гг. на территории 10 штатов США проводилось Национальное исследование по предотвращению врожденных пороков развития (the National Birth Defects Prevention Study). Было установлено, что 2,6 % матерей исследуемой группы (женщины, чьи беременности разрешились рождением детей с пороками развития) принимали до оплодотворения и на ранних стадиях беременности препараты для похудения; из них 1,3 % матерей исследуемой группы использовали средства, содержащие эфедру. Эфедрин-содержащие препараты ассоциировались преимущественно с развитием анэнцефалии, в то время как другие средства — с «декстротранспозицией» магистральных сосудов, а также аортальным стенозом. Таким образом, существует связь между применением средств для похудения в период до оплодотворения и на ранних стадиях бере-

менности и развитием врожденных пороков у плода. Согласно универсальной базе данных натуральных ЛС (Natural Medicines Comprehensive Database) и FDA, эфедра и эфедрин-содержащие средства противопоказаны во время беременности, так как обладают стимулирующим сокращения матки действием. Другие возможные осложнения в результате применения эфедрина — артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, инсульт, судороги.

Опубликован также обзор литературы, в котором указывается на риск тяжелых нефротоксических реакций при применении 17 БАД растительного происхождения. В связи с гепатотоксичностью во многих странах запрещено применение БАД, содержащих каву-каву. Тяжелые гепатотоксические реакции описаны и при применении целого ряда других средств растительного происхождения. Не исключают, что многие из растений обладают карциногенными свойствами, что делает их применение у беременных женщин крайне рискованным и неконтролируемым.

Рекомендуя БАД при беременности, врач должен осознавать, что это — не ЛС. Они не прошли исследования по гестационной безопасности, по безопасности для потомства. Следовательно, последствия их назначения беременным полностью лежат на совести врача.

ГЕСТАЦИОННАЯ ФИТОТЕРАПИЯ

Доказательная база использования лекарственных трав у беременных незначительна. Имеющиеся научные данные и существующая практика противоречат установившимся представлениям об абсолютной безопасности фитотерапии при беременности. Назначение фитотерапии во время беременности, так же как и проведение медикаментозного лечения, должно быть обоснованным и осуществляться по четким показаниям. Медицинская контрольная служба Великобритании обращает внимание медицинских работников на риск использования лекарственных трав. В частности, к небезопасным лекарственным травам относят:

— Broom (*Cytisus scoparius*) — ракичник;

— Comfrey (*Symphytum*) — окопник;
— Mistleote (*Viscam album*) — омела, яснотка белая;

— Sassafras (*Sassafras officinale*) — сасафрас;

— Golden ragwort (*Senecio aureus*) — крестовник.

Не рекомендовано применять у беременных следующие лекарственные травы:

— Berberis — барбарис;

— Black cohoch (*Cimicifuga racemosa*) — цимицифуга обыкновенная;

— Blood root (*Sanguinaria canadensis*) — волчья стопа канадская, кровяной корень;

— Fumitory (*Fumariaceae*) — дымянка аптечная;

— Juniper — можжевельник обыкновенный;

— Kelp (*Laminaria*) — ламинария морская;

— Mugwort (*Artemisia vulgaris*) — полынь обыкновенная;

— Pennyroyal (*Menlha pulegiun*) — мята болотная.

Важный аспект лечения беременных заключается в решении вопроса о целесообразности применения монотерапии растительными средствами либо в определении возможности сочетания лекарственных растений с фармакологическими препаратами.

Существующие данные свидетельствуют о том, что сочетание растительных средств с фармакологическими препаратами сходного действия нецелесообразно. Это связано с тем, что эффективные препараты ни в каком «потенцировании действия» не нуждаются. А совместное применение повышает вероятность неблагоприятных последствий лекарственных взаимодействий, риск которых при применении средств растительного происхождения, особенно комбинированных, весьма высок. Безопасность растительных препаратов в целом изучена крайне плохо, а доказательные данные об их безопасности в период беременности практически отсутствуют.

В базе данных ВОЗ содержится 16 154 сообщения о неблагоприятных побочных реакциях на средства растительного происхождения, в том числе 226 — с летальными исходами.

Таким образом, применение лекарственных средств у беременных должно рассматриваться как своеобразная агрессия, направленная против внутриутробного человека. Поэтому назначение любых препаратов должно быть взвешено и строго обосновано.

Глава 5

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

СТРАТЕГИЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Пrenатальная диагностика — дородовое исследование с целью обнаружения патологии человека на стадии внутриутробного развития.

Цель пренатальной диагностики — максимально раннее выявление врожденных пороков развития внутриутробного ребенка.

Пrenатальная диагностика ВПР служит важнейшим рычагом уменьшения перинатальной заболеваемости, перинатальной смертности и детской инвалидности.

В настоящее время в ряде стран доступна пренатальная диагностика эмбриона, развившегося в результате искусственного оплодотворения, при числе клеток около 10 (*предимплантационная диагностика*). При этом определяется наличие маркеров около 6000 наследственных заболеваний, после чего решается вопрос о целесообразности имплантации эмбриона в матку. Данная технология позволяет минимизировать риск рождения ребенка с ВПР при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также иметь собственного здорового ребенка парам, имеющим высокий риск наследственных заболеваний. Подобные технологии и значительный прогресс не только в репродуктологии и медицине, но и в развитии человеческого социума. Альтернативная точка зрения на развитие указанного направления состоит в опасении некоторых специалистов относительно того, что практика вмешательства в природное разнообразие генов несет в себе определенные скрытые риски.

Современное развитие пренатальной диагностики позволяет установить диагноз хромосомных болезней, большинства врожденных пороков развития, энзимопатий, при которых известен биохимический дефект. Однако указанные исследования осуществ-

ляются на разных сроках беременности, что следует учитывать при проведении обследования пациенток. Так, пороки, связанные с уменьшением или исчезновением конечностей, заращением естественных каналов, отсутствием головного или спинного мозга могут быть диагностированы после 12-й недели беременности. Пороки сердца, почек — только во второй половине беременности. Хромосомные болезни можно установить практически на любом сроке беременности. В табл. 1.5.1 приведены сроки, в которых возможна наиболее ранняя ультразвуковая диагностика ВПР и сроки их обязательного выявления.

В настоящее время к показаниям для пренатальной диагностики относят:

- наличие в семье наследственного заболевания;
- возраст матери старше 37 лет;
- носительство матерью гена X-сцепленного рецессивного заболевания;
- наличие в прошлом спонтанных аборт в ранние сроки беременности, мертворождений, детей с пороками развития, хромосомной патологией;
- наличие структурных перестроек хромосом у одного из родителей;
- гетерозиготность обоих родителей по одной паре аллелей при патологии с аутосомно-рецессивным типом наследования;
- зона повышенного радиационного фона.

Различают прямые и непрямые методы пренатальной диагностики. Непрямые методы предполагают обследование беременной (биохимические маркеры ВПР), прямые — внутриутробного ребенка. Прямые методы, в свою очередь, делятся на неинвазивные и инвазивные. К прямым неинвазивным методам относится ультрасонография. К прямым инвазивным методам — хорионбиопсия, амниоцентез, кордоцентез и фетоскопия.

Инвазивные методы пренатальной диагностики сопряжены с риском осложнений беременности, поэтому их рекомендуется применять только в том случае, когда для использования имеются веские по-

Таблица 1.5.1

Сроки выявления врожденных пороков развития при ультразвуковом исследовании

| Врожденные пороки | Срок возможного выявления (недели) | Срок обязательного выявления (недели) |
|--|------------------------------------|---------------------------------------|
| Акрания | 9–10 | 11–12 |
| Анэнцефалия | 11–12 | 12–13 |
| Гидроцефалия анатомического генеза | 15 | 17 |
| Агенезия мозжечка | 17 | 22 |
| Агенезия мозолистого тела | 22 | 25–27 |
| Мозговые грыжи | 15 | 18 |
| Аномалии лица и верхней челюсти | 18 | 22–23 |
| Врожденные пороки сердца: | | |
| трехкамерное сердце | 15 | 17–18 |
| обширный дефект межжелудочковой перегородки | 19–20 | 22–23 |
| обширный дефект межпредсердной перегородки | 22–23 | 25–27 |
| синдром Эбштейна | 22–23 | 25–27 |
| Агенезия легкого | 15 | 17 |
| Атрезия пищевода | 15 | 17–18 |
| Кишечная непроходимость | 15–17 | 19–23 |
| Агенезия почек | 15–17 | 17–19 |
| Скелетная дисплазия (ахондроплазия) | 14–15 | 16–17 |
| <i>Spina bifida</i> (обширная с грыжевым выпячиванием) | 17 | 19–22 |
| Гастрошизис | 18–20 | 21–23 |
| Омфалоцеле | 17–19 | 22–23 |

казания. Для того чтобы максимально сузить круг пациенток, нуждающихся в инвазивных методах пренатальной диагностики, используется стратегия выделения групп риска развития тех или иных проблем у внутриутробного пациента.

Пренатальная диагностика на современном этапе, прежде всего, — это правильно организованный процесс обследования всех беременных женщин с целью выявления ВПР, предполагающий два этапа (уровня) обследования.

Первый уровень обследования — массовые безвыборочные методы исследования (скрининг), формирующие «группы риска».

Второй уровень обследования — индивидуальные методы исследования плода в выявленных «группах риска» с использованием современных цитогенетических и молекулярно-генетических технологий.

Первый уровень обследования обеспечивается широким внедрением скрининговых методов.

Скрининговые методы обследования беременных женщин:

— эхографические исследования беременных (УЗИ);

— биохимические (иммунохимическое) исследования крови беременных («биохимические маркеры»).

Комплекс эхографических и биохимических исследований представляет собой комбинированный скрининг.

Современные подходы к пренатальной диагностике предполагают использование компьютеризированного расчета риска ВПР.

PRISCA (Prenatal Risk Assessment) — компьютерная программа для расчета риска врожденной патологии плода, учитывающая результаты физикальных гинекологических исследований, данные УЗИ

и сывороточных маркеров, а также влияние других факторов.

Программа PRISCA позволяет рассчитать вероятность различных видов рисков патологии плода и, тем самым, минимизировать необходимость применения инвазивных методов диагностики:

— риск трисомии по 21-й хромосоме (синдром Дауна);

— риск трисомии по 18-й хромосоме (синдром Эдвардса);

— риск развития пороков ЦНС (дефект нервной трубки — ДНТ).

При этом учитываются индивидуальные данные пациентки, факторы, влияющие на обнаружение отклонений от нормальных уровней биохимических маркеров.

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ОСНОВНЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

Свободная β-субъединица хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Концентрация свободной β-субъединицы ХГЧ в сыворотке крови беременных очень низка, около 10-й недели беременности она максимальна, составляет 1–3 % от всех производных ХГЧ, а к концу беременности понижается до 0,5 %.

Увеличение содержания в крови свободной β-субъединицы ХГЧ ассоциировано с наличием трисомии 21 (синдром Дауна).

PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) — ассоциированный с беременностью плазменный протеин А, синтезируется трофобластом. Его концентрация в норме во время беременности постоянно повышается. Стабильный маркер риска синдрома Дауна в сроки 10–18 нед. Оптимальным сроком сдачи крови для теста первого триместра беременности считается 10–12 нед.

Снижение показателя ассоциировано с наличием у плода трисомии 21 (синдром Дауна) или трисомии 18 (синдром Эдвардса).

Значимость показателя как маркера синдрома Дауна исчезает после 14-й недели беременности. Во втором триместре уровни в материнской крови при наличии у плода трисомии 21 не отличаются от таковых у беременных со здоровым плодом.

Альфа-фетопроtein (АФП) — специфический белок, который вырабатывается плодом во время беременности и попадает в материнский кровоток. В крови матери уровень АФП начинает нарастать с 10-й недели гестации и достигает максимума к 30-й неделе. Наибольшее диагностическое значение имеет определение его содержания в 16–18 нед.

Увеличение или понижение содержания АФП по сравнению с уровнем, характерным для нормального течения беременности, является признаком нарушения состояния плода. Уровень АФП в крови матери повышается при открытых дефектах нервной трубки у плода (менингомиелоцеле, *spina bifida*, анэнцефалия), при врожденной патологии почек (нефроз), желудочно-кишечного тракта (атрезия двенадцатиперстной кишки, гастрошизис, омфалоцеле), внутриутробной гибели плода (высвобождается большое количество белка и увеличивается проницаемость плацентарного барьера).

К снижению концентрации АФП в сыворотке крови беременных приводит задержка развития плода, сопровождающаяся нарушением продукции АФП печенью и при наличии риска рождения ребенка с трисомией по 21-й хромосоме. Снижение концентрации АФП в 2 раза меньше средних нормативных значений для данного срока беременности может быть обусловлено наличием синдрома Дауна. Поскольку уровень АФП при патологической беременности составляет лишь 0,7 от его уровня при физиологической беременности, рекомендуется анализ АФП комбинировать с определением других независимых маркеров — ХГЧ, свободного эстриола.

Хорионический гонадотропин человека синтезируется трофобластом с момента имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Во время первого триместра беременности уровень ХГЧ быстро возрастает, удваиваясь каждые 2–3 дня, достигает максимума на 8–10-й неделе гестации, после чего несколько снижается и остается постоянным в течение второй половины беременности. Снижение уровня ХГЧ характерно для патологии хориона, которая чаще всего сопровождается неразвивающейся беременностью или угрозой ее прерывания. Повышенное содержание гормона может быть обусловлено наличием многоплодной беременности или возникает вследствие хромосомных нарушений у плода. При синдроме Дауна уровень ХГЧ становится повышенным, при синдроме Эдвардса — пониженным.

Уровень свободного эстриола в материнской крови. Эстриол представляет собой женский стероидный половой гормон, который во время беременности вырабатывается плацентой, а его уровень отражает состояние плодово-плацентарной системы. Выраженное снижение, постоянно низкая величина или недостаточный подъем уровня эстриола указывает на возможные нарушения как со стороны плаценты, так и со стороны плода.

ВИДЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Пренатальный скрининг первого триместра беременности

Обследование осуществляется в сроке 10–13 нед. беременности и включает проведение:

— УЗИ-скрининга (величина шейной складки — NT);

— биохимического скрининга — двойного теста первого триместра беременности, предполагающего определение ХГЧ и PAPP-A.

В первом триместре PAPP-A и NT в норме увеличиваются с увеличением срока беременности. При беременности плодом с синдромом Дауна уровни PAPP-A в материнской крови, в среднем, в два раза меньше, а NT — увеличен примерно в 2 раза по сравнению с нормой.

Ограничения теста: не позволяет обнаружить дефекты открытой нервной трубки (нет АФП, поскольку его определение в первом триместре еще не имеет диагностической ценности для данного дефекта).

Компьютерный расчет риска в первом триместре с использованием программы PRISCA предполагает учет ряда факторов, доказано влияющих на точность расчета:

- возраст матери;
- срок беременности;
- масса тела;
- этническая принадлежность;
- курение;
- заболевание диабетом;
- количество плодов;
- наличие экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Рекомендуемые сроки тестирования при использовании программы — 9–14-я неделя по дню последней менструации.

При расчете с использованием программы учитываются следующие показатели:

- УЗИ (срок беременности, величина NT, копчико-теменной размер, бипариетальный размер);
- сывороточные маркеры (материал — сыворотка крови): PAPP-A, свободный β -ХГЧ.

К преимуществам скрининга в первом триместре относят возможность его осуществления в ранние

сроки, высокий уровень выявления патологии при условии учета показателей (РАРР-А + свободный β -ХГЧ + NT), высокую чувствительность определения (до 90 %), низкую частоту ложноположительных ответов (5 %).

Полученные биохимические показатели рассчитываются в специальных единицах, так называемых МоМ (multiple of median, кратное медианы), которые показывают степень отклонения каждого полученного показателя от медианы (среднего по популяции значения для данного срока беременности).

Для расчета МоМ используется следующая формула:

$$\text{МоМ} = \frac{\text{ПСК}}{\text{М}},$$

где ПСК — значение показателя в сыворотке крови пациентки; М — значение медианы показателя для срока беременности.

Например, медиана равна 2, а значение равно 1, МоМ будет равно 0,5. Если значение МоМ у пациентки близко к единице, то значение показателя близко к среднему в популяции, если выше единицы — выше среднего в популяции, если ниже единицы — ниже среднего. Нормативные показатели составляют от 0,5 до 2,0 МоМ.

В дальнейшем значение МоМ корректируются с учетом различных факторов (массы тела, расы, ЭКО, сахарного диабета, курения, количества плодов и т. д.). Рассчитанное ранее значение может измениться в ту или иную сторону.

На основании рассчитанных МоМ определяются риски для разных видов патологии.

Пренатальный скрининг второго триместра беременности

Квадро-тест (выполняется на 15–22-й неделе беременности) — самый распространенный и общепринятый на сегодняшний день тест пренатального скрининга синдрома Дауна и трисомии 18. Это метод скрининга с использованием измерения четырех маркеров в материнской сыворотке: АФП, ЕЗ, ингибина А, ХГЧ.

Четыре серологических маркера и возраст женщины используются вместе для оценки риска беременности синдромом Дауна.

В норме во втором триместре уровни АФП и ЕЗ растут (15 и 24 % в неделю), уровень ХГЧ уменьшается, а уровень ингибина медленно снижается перед 17-й неделей и также медленно растет после 17-й недели.

При беременности с наличием синдрома Дауна АФП и уровни ЕЗ, в среднем, ниже МоМ на 75 %. Напротив, ХГЧ и ингибин А увеличены приблизительно в 2 раза.

Интегральный тест — наиболее эффективный метод скрининга синдрома Дауна и трисомии 18. Тест выполняется в две стадии.

Первая стадия (между 10-й и 13-й неделями гестации) — определение РАРР-А и ультразвуковое исследование NT.

Вторая стадия (через 3–4 нед. после забора первого образца крови) — определение АФП, ЕЗ, ингибина А и ХГЧ. Оптимальный срок забора крови — 16-я неделя беременности, но возможно исследование до 22-й недели.

Включает пять биохимических маркеров (МоМ концентраций маркеров рассчитывают только по сроку гестации, уточненному на УЗИ) в сочетании с определением NT и учетом возраста женщины.

Интегральный тест хотя и основан на информации, полученной от двух образцов для анализа (и в первом и во втором триместрах), является новым подходом в пренатальной диагностике синдрома Дауна. Если рассчитать совокупный риск по результатам интегрального теста, то эффективность выявления этого синдрома у плода достигает 90 % (с 2 % ложноположительных результатов). Интегральный тест применяется в настоящее время в 19 странах. Если используется сокращенный вариант скрининга, то чувствительность обнаружения синдрома Дауна намного ниже.

К факторам, влияющим на результаты теста, относят массу тела матери, этническую группу, ЭКО, многоплодную беременность и инсулинозависимый сахарный диабет. В настоящее время существуют доказательства следующего:

- серологические уровни маркеров бывают снижены у полных женщин и повышены — у хрупких;
- серологические уровни АФП и ХГЧ выше и уровни ингибина ниже у женщин негроидной расы по сравнению с женщинами европеоидной расы;
- уровни ХГЧ и NT приблизительно на 10–15 %, выше и уровни ЕЗ и РАРР-А примерно на 10–20 % ниже у женщин, забеременевших в результате процедур ЭКО, по сравнению с женщинами с естественной беременностью;
- в первом и втором триместрах серологические уровни маркеров повышены при многоплодной беременности;

— уровни АФП снижены (приблизительно на 18 %), в то время как уровни ЕЗ и ингибина снижены в меньшей степени (приблизительно на 6 и 12 % соответственно) у женщин с инсулинозависимым сахарным диабетом;

— невозможно достоверно рассчитать риск по этим факторам еще и потому, что один из плодов-близнецов может быть здоровым. Вклад каждого маркера в оценку риска в этом случае точно рассчитать невозможно.

В связи с вышеизложенными обстоятельствами, для пациенток указанных групп сделаны соответствующие поправки.

Таким образом, диабет и многоплодная беременность служат противопоказаниями для проведения пренатального скрининга для определения синдрома Дауна.

На результаты скрининга также может влиять влагалищное кровотечение, произошедшее перед взятием пробы крови (кровотечение увеличивает уровень маркеров в крови матери). В этих условиях рекомендуется отложить анализ на одну неделю после остановки кровотечения.

Результат биохимического скрининга труднее интерпретировать после амниоцентеза, выполненно-

го перед взятием пробы крови, из-за возможности трансфузии от плода к матери, в результате чего может повыситься уровень АФП.

Если предыдущая беременность была с наличием синдрома Дауна у плода или с дефектом нервной трубки, то женщина относится к группе риска независимо от результатов пренатального скрининга, в этом случае ей всегда предлагается амниоцентез.

Вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна повышается с возрастом матери и увеличивается в 200 с лишним раз в период от 25 до 50 лет (вероятность возрастает от 1 : 1150 до 1 : 5).

Женщинам, у которых отмечаются положительные скрининг-результаты, предлагается диагностический амниоцентез, позволяющий подтвердить или исключить патологию плода.

Визуализирующие методы пренатальной диагностики

Ультрасонография, эхография (УЗИ) — использование ультразвука для получения изображения внутриутробного ребенка и его оболочек, состояния плаценты.

Ультразвуковое исследование относится к *скрининговым методам*, которые используют для обследования больших групп населения с целью выделения более ограниченных групп риска.

Данное исследование позволяет обнаружить у плода многие из пороков развития, о чем подробно будет изложено во втором разделе руководства.

Для качественной ультразвуковой диагностики ВПР необходимо исследование, проводимое по специально разработанным протоколам. Качество диагностики зависит от вида ультразвукового аппарата, квалификации специалиста УЗИ, тщательности выполнения исследования. Развитие методов медицинской визуализации способствуют постоянному совершенствованию аппаратуры для УЗИ. С целью повышения квалификационных возможностей специалистов ассоциациями ультразвуковой диагностики постоянно проводятся курсы повышения квалификации, тренинги. Большой вклад в обучение кадров вносят ведущие специалисты в этой области, среди которых значительна роль профессора М. В. Медведева (Россия, Москва), чьи рекомендации будут неоднократно цитированы в настоящей работе. Значительный вклад в обучение украинских специалистов внесли работы проф. Е. Я. Гречаниной (Харьков), проф. М. П. Веропотвеляна (Кривой Рог), проф. С. Б. Арбузовой (Донецк).

В первые два месяца беременности УЗИ не позволяет выявить аномалии развития плода, но может определить его жизнеспособность. При УЗИ на 5-й неделе беременности можно получить изображение оболочек эмбриона, к концу 6-й недели можно зарегистрировать его сердечную деятельность, а на 7-й неделе получить изображение и самого будущего ребенка.

На 12–20-й неделе беременности уже возможна диагностика многоплодной беременности, локализации плаценты, отсутствия головного или спинного мозга, дефектов костной системы, закрытия нев-

ральной трубки, заращения естественных каналов желудочно-кишечного тракта.

Метод считается безопасным, поэтому продолжительность исследования не ограничена и его можно применять повторно. При нормальном течении беременности проводят двукратное УЗИ, а при беременности с риском осложнений оно выполняется с интервалами в 2 нед. Проведение УЗИ плода обязательно при следующих условиях:

- наличии у родителей и ближайших родственников врожденных пороков развития;
- выявлении экстрагенитальных заболеваний у беременной, например, гипертонической болезни, сахарного диабета, тиреотоксикоза, порока сердца, ожирения и др.;
- наличии мертворожденных детей, перинатальной смерти двух и более детей;
- угрозе прерывания беременности, кровотечении;
- недостаточной прибавке массы тела беременной;
- несоответствии размеров матки сроку беременности;
- многоплодии;
- фибромиоме матки.

Эхография плаценты позволяет установить ее расположение, наличие отслойки отдельных участков, кисты, признаки старения, истончение или утолщение плаценты.

В определении хориальности при многоплодии решающую роль играют результаты УЗИ.

Значительно расширились возможности диагностики ВПР с использованием *3D-режима*, позволяющего осуществлять объемную реконструкцию анатомических образований и уточнять наличие и вид порока. Следующим важным шагом в визуализации ВПР было внедрение исследования в режиме реального масштаба времени (*4D-режим*), позволяющем анализировать анатомо-функциональные особенности внутриутробного человека в норме и при наличии ВПР.

Дополнительным методом, позволяющим проводить дифференциальную диагностику некоторых ВПР, служит *цветное доплеровское картирование (ЦДК)*. Доплерометрия кровотока в фетоплацентарном комплексе позволяет оценить кровообращение в различных звеньях системы мать-плацента-плод и уточнить степень поражения внутриутробного плода при наличии ВПР.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) — современный метод диагностики, применяемый практически во всех областях медицины, позволяющий получить подробное изображение внутренних органов и тканей человека. В акушерстве и гинекологии МРТ является не скрининговым, а экспертным методом диагностики патологий матки и придатков, молочных желез, а также плаценты и плода. Свидетельств повреждающего действия МРТ на эмбрион или плод не получено, однако рекомендовано избегать МРТ в первом триместре беременности. Применение МРТ при беременности показано в случаях, когда другие методы диагностической визуализации не дают удовлетворительной информации.

Показания для проведения МРТ плода:

1. Подтверждение и уточнение вида ВПР, выявленного в ходе УЗИ.

2. Выявление аномалий, которые на УЗИ определить невозможно. Например, поражение головного мозга внутриутробного ребенка при наличии внутриутробной инфекции.

3. Невозможность качественного проведения УЗИ в ситуациях, когда такое исследование осложнено или малоинформативно. К ситуациям, при которых проведение УЗИ плода осложнено, относят:

– ожирение матери, при котором большой слой подкожно-жировой клетчатки не дает возможность получить качественное изображение плода;

– уменьшение количества или отсутствие околоплодных вод на поздних сроках беременности;

– в третьем триместре беременности кости черепа ребенка становятся более плотными и ультразвуковой сигнал не проходит через черепную коробку плода, в результате чего изображения головного мозга плода становятся малоинформативными;

– положение плода, при котором визуализация некоторых зон (отделов) затруднена;

– наличие двух и более плодов (двойни). На больших сроках беременности при вынашивании двойни проведение УЗИ часто затруднено тем, что плоды перекрывают друг друга и сложно провести качественную диагностику каждого плода.

4. МРТ-исследование применяется как экспертный метод диагностики патологий в случае так называемого сверхценного плода (например, после ЭКО).

5. Планирование послеродовой тактики лечения плода.

В случае обнаружения у плода определенных патологий, планирование послеродового оперативного вмешательства осуществляется в процессе беременности. Врачи с целью дальнейшего лечения ребенка заранее планируют операцию, ее объем, наилучшее время проведения и т. д.

В связи с особенностями течения беременности и воздействия магнитного поля на организм, выполнения МРТ желательно избегать в первом триместре беременности, отдав предпочтение этому исследованию во втором или третьем триместре.

Выполнение МРТ беременным должно следовать за проведением УЗИ. При выявлении на УЗИ летальных или инвалидизирующих аномалий развития плода и подтверждении (уточнении) их характера на МРТ врач и родители принимают решение о прерывании беременности по медицинским показаниям, определенным действующими нормативными документами.

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Хорионбиопсия — взятие ткани хориона. Проводится между 8-й и 10-й неделями. Ткань использу-

ется для цитогенетических и биохимических исследований, анализа ДНК. С помощью этого метода можно выявлять все виды мутаций (генные, хромосомные и геномные). Значительным преимуществом хорионбиопсии является то, что она может быть использована на ранних этапах развития плода.

Амниоцентез — получение амниотической жидкости и клеток плода для анализа.

Основные показания для амниоцентеза делятся на общие и отдельные.

Общие показания:

– возраст беременной более 35 лет;

– нарушения нормы уровней альфа-фетопротеина, хорионического гонадотропина и свободного эстриола в крови беременной;

– наличие нескольких серьезных факторов риска осложнений беременности.

Отдельные показания:

– мертворождения, перинатальная смертность;

– рождение предыдущего ребенка с хромосомными болезнями или с дисморфическими признаками;

– хромосомный сбалансированный мозаицизм у родителей;

– синдром ломкой X-хромосомы у ближайших родственников;

– определение пола плода при риске наследственных X-сцепленных заболеваний (гемофилия, иммунодефицит и др.);

– наследственные болезни обмена веществ;

– воздействие тератогенных агентов на организм беременной в критические периоды развития плода;

– задержка внутриутробного развития и дисморфия плода по данным УЗИ;

– риск внутриутробных инфекций (краснуха, цитомегалия, токсоплазмоз).

Осложнения при этом методе исследования не превышают 1 %.

Амниотическая жидкость используется для биохимических исследований, которые выявляют генные мутации, а клетки используются для *анализа ДНК* (выявляет генные мутации), *цитогенетического анализа* и выявления X- и Y-хроматина (диагностирует геномные и хромосомные мутации).

Биохимические исследования амниотической жидкости могут дать ценную информацию. Например, диагностика адреногенитального синдрома у эмбриона возможна уже на 8-й неделе. Исследование спектра аминокислот амниотической жидкости позволяет выявить некоторые наследственные болезни обмена веществ у плода, например, аргинин-янтарную ацидурию, цитруллинурию и др.

Исследование амниотической жидкости применяется для выявления хромосомных отклонений от нормы, определения активности ферментов.

Кордоцентез — взятие крови из пуповины. Материал используется для цитогенетических, молекулярно-генетических и биохимических исследований. Проводится с 18-й по 22-ю неделю.

Преимущество кордоцентеза по сравнению с амниоцентезом заключается в заборе крови плода, что имеет решающее значение для диагностики внутриутробных инфекций, например, ВИЧ, краснухи, цитомегалии, парвовируса В19.

Однако показания для проведения кордоцентеза ограничены в связи с высоким риском осложнений, таких как внутриутробная гибель плода (до 6 %), недонашивание беременности (9 %).

Фетоскопия — осмотр плода фиброоптическим эндоскопом, введенным в полость амниона через переднюю стенку матки. Метод позволяет осмотреть плод, пуповину, плаценту и провести биопсию.

Фетоскопия имеет ограниченное применение, так как сопровождается высоким риском прерывания беременности и технически сложна. Современные технологии позволяют осуществлять биопсию кожи, мышц, печени плода. Материал используется для диагностики тяжелых наследственных заболеваний, например, генодерматозов, мышечных дистрофий, гликогенозов и др.

Риск прерывания беременности при применении методов пренатальной диагностики, нарушающих целостность тканей, составляет 1–2 %.

Везикоцентез — прокол стенки мочевого пузыря плода для получения его мочи. Материал исполь-

зуется для исследования в случаях серьезных заболеваний и пороков развития органов мочевой системы.

Доимплантационная диагностика (предимплантационная) наследственных болезней стала возможной благодаря появлению вспомогательных репродуктивных технологий и использованию множественных копий эмбриональной ДНК.

Существуют технологии для выявления болезни Тея-Сакса, гемофилии, миодистрофии Дюшенна, фрагильной X-хромосомы и др., но они являются дорогостоящими и доступны немногим крупным центрам.

Разрабатываются методы выделения клеток плода, циркулирующих в крови беременной, для проведения цитогенетических, молекулярно-генетических и иммунологических анализов.

Дальнейшее развитие и распространение методов пренатальной диагностики наследственных заболеваний позволят значительно снизить частоту наследственной патологии новорожденных.

Глава 6

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ПРИ НАЛИЧИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

На современном этапе развития акушерства и перинатологии ведение беременности предполагает систему организационно-медицинских мероприятий с целью своевременной диагностики врожденных пороков развития. Указанная стратегия направлена на снижение показателей перинатальной и детской заболеваемости и смертности, минимизации детской инвалидности.

Кроме того, современная цивилизованная семья имеет право знать, какого ребенка вынашивает женщина, а в случае обнаружения летальных или инвалидизирующих пороков развития — принять решение о целесообразности вынашивания такой беременности, возможностях пренатальной и постнатальной коррекции имеющихся пороков, наличии

прогноза для жизни и последующей адаптации в каждом конкретном случае.

Массовый УЗ-скрининг беременных проводится при сроках гестации 9–11, 16–21, а по показаниям — в 32–36 нед. (Приказ МЗ Украины № 503 от 28.12.2002 «Об усовершенствовании акушерско-гинекологической помощи в Украине»). Биохимический скрининг первого и второго триместров проводится в группах риска.

При подозрении на наличие ВПР плода при скрининговом УЗИ, диагностике ВПР, положительных биохимических маркерах ВПР врач-акушер-гинеколог должен тщательно спланировать дальнейшее ведение беременной, в котором целесообразно предусмотреть следующие мероприятия (рис. 1.6.1):

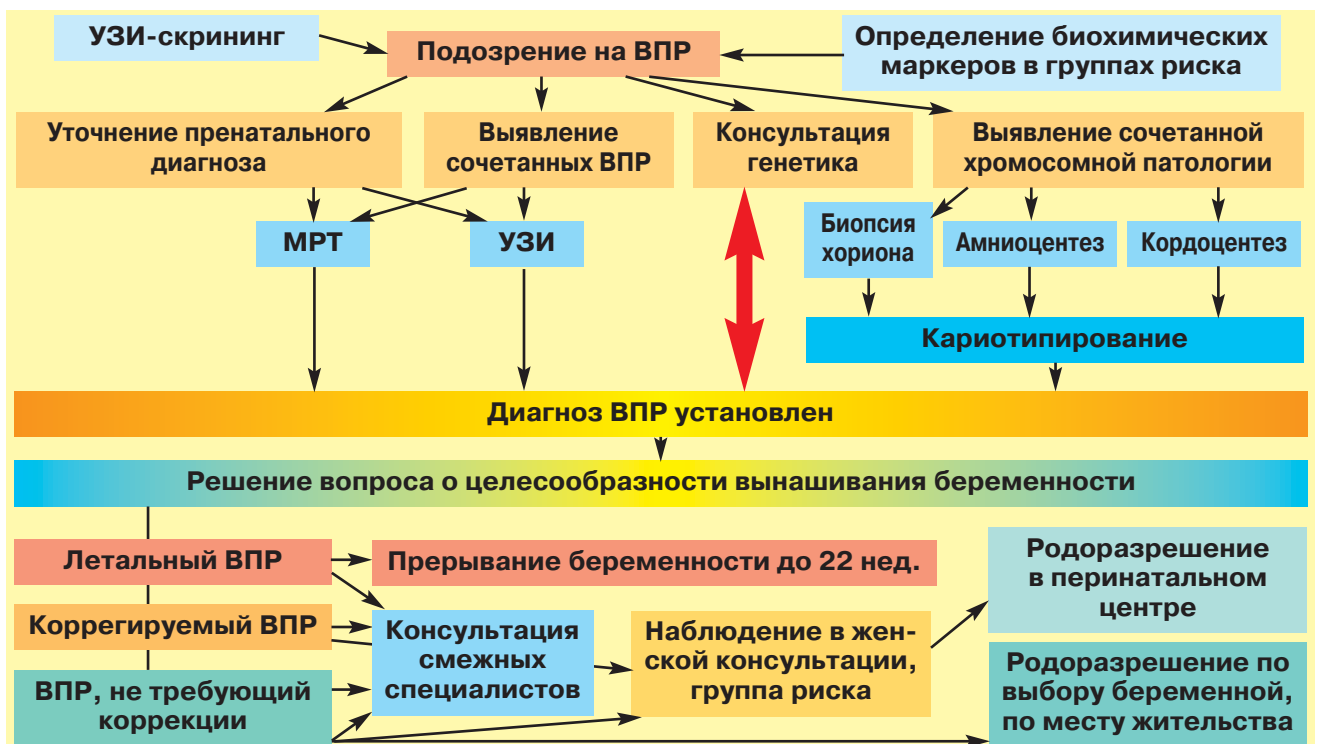


Рис. 1.6.1. Тактика ведения беременности при врожденных пороках развития

— тщательная УЗ-визуализация анатомии внутриутробного человека на аппарате экспертного класса, в т. ч. с использованием режима цветного доплеровского картирования (ЦДК), 3D- и 4D-режимов визуализации, проведенная специалистами УЗИ высшей категории, прошедшими специальную подготовку по пренатальной диагностике и имеющими опыт такой диагностики. Цель этого этапа — подтверждение и уточнение наличия ВПР, вида ВПР, тщательная визуализация всех структур плода, поиск других признаков ВПР (множественные ВПР);

— дополнительное использование возможностей МРТ-диагностики с целью уточнения вида ВПР, степени его выраженности, сочетания с другими ВПР, не диагностируемыми (труднодиагностируемыми) при УЗИ (выраженность мозговых извилин, непораженные структуры мозга при гидроцефалии, пороки желудочно-кишечного тракта и др.);

— генетическое консультирование семейной пары;

— инвазивная диагностика с целью исключения хромосомных аномалий;

— решение вопроса о целесообразности вынашивания беременности.

Решение вопроса о целесообразности вынашивания беременности с ВПР плода — одна из наиболее сложных проблем — медицинских, эмоционально-психологических и социальных.

Первый вопрос, на который следует ответить, — является ли выявленный порок летальным или инвалидизирующим. Диагностика ВПР, относящихся к летальным или к инвалидизирующим, — медицинское показание для прерывания беременности.

Возрастающие возможности пренатальной диагностики, связанные с бурным прогрессом развития методов медицинской визуализации, методик лабораторного определения маркеров ВПР, сопровождаются необходимостью решения целого ряда проблем, носящих этический характер. Главная из них, вызывающая постоянные дебаты и сопротивление со стороны различных религиозных организаций и конфессий, — это проблема этичности прерывания патологической беременности. В современном социуме медицинские сообщества и законодательные органы разных стран по-разному относятся к решению указанной проблемы. Большинство цивилизованных стран, в том числе Украина, приняли нормативные документы, согласно которым, при наличии ВПР, несовместимых с жизнью, ВПР, способствующих инвалидизации и не поддающихся постнатальной коррекции, рекомендуется прерывание беременности в сроках до 22 или 24 нед. беременности. При этом роль медицинских работников состоит в диагностике патологии и максимально полном информировании пациентки и ее семьи относительно характера порока (пороков), пренатального и постнатального прогнозов, возможностей пренатальной и постнатальной коррекции. Окончательное решение о вынашивании беременности или ее прерывании принимается самой беременной и ее семьей. Максимально объективное информирование о наличии того или иного ВПР возможно только на основании грамотно проведенной пренатальной диагностики.

Решение о прерывании беременности при ВПР или о ее дальнейшем вынашивании принимает бере-

менная лично или совместно со своей семьей. Задача медицинских работников — максимально точно установить вид порока (пороков) и предоставить пациентке полную информацию относительно прогноза для ребенка в случае его рождения. При этом чрезвычайно важна полнота и квалифицированность предоставляемой информации.

При диагностике нелетальных пороков решается вопрос о возможности и сроках их коррекции. В некоторых странах хирургическое лечение определенных ВПР осуществляется пренатально (гидроцефалия, гидронефроз, диафрагмальные грыжи, тератомы копчика и др.). Указанные технологии считаются высокозатратными, клиническая целесообразность некоторых в настоящее время дебатруется.

При возможности постнатальной хирургической коррекции ВПР беременной предоставляется консультация смежного специалиста или специалистов (гастрохирурга, нейрохирурга, кардиохирурга, уролога) с целью определения возможностей и сроков последующей операции, обсуждения прогноза для дальнейшей жизни и здоровья ребенка.

В процессе выработки тактики ведения, чрезвычайно важно решение вопроса о наличии сопутствующей ВПР хромосомной патологии. При доказанном наличии таковой вынашивание беременности считается нецелесообразным.

Согласно действующим в Украине нормативным документам, в сроке беременности до 12 нед., осуществляется медицинский аборт по желанию женщины. Ранняя УЗИ диагностика некоторых грубых ВПР в сочетании с положительными биохимическими маркерами позволяет рекомендовать таким пациенткам проведение медицинского аборта в безопасные сроки.

Решение вопроса о прерывании беременности поздних сроков (с 13-й до 22-й недели) в Украине осуществляется специальными комиссиями, созданными при областных управлениях здравоохранения, включающими специалистов различного профиля.

Учитывая высокий риск для матери при прерывании беременности поздних сроков, значительные морально-этические проблемы этого вмешательства, нецелесообразным считается вынашивание беременности при следующих ВПР:

- центральной нервной системы;
- сердечно-сосудистой системы при отсутствии возможности хирургической коррекции;
- совместимых с жизнью, но трудно корригируемых хирургическим путем после рождения, а также имеющих высокий процент послеоперационной летальности (ВПР передней брюшной стенки, атрезия пищевода с трахеопищеводным свищом, спинномозговые и диафрагмальные грыжи);
- множественных врожденных пороков развития (МВПР).

В случае поздней диагностики ВПР плода или отказа родителей от прерывания беременности женщина должна находиться под наблюдением в женской консультации, ей проводится полное клинико-лабораторное обследование, осуществляются консультации специалистов. Контролируется состояние фетоплацентарного комплекса в динамике беременности.

При возникновении осложнений беременности, ассоциированных с ВПР (угроза прерывания беременности, угрожающие преждевременные роды, дисфункция плаценты), особенно при их упорном, прогрессирующем течении, проведение корригирующей медикаментозной терапии, как правило, бывает неэффективным. Поэтому при наличии тяжелых пороков (летальных и инвалидизирующих) медикаментозная коррекция нецелесообразна. Практика показывает, что чрезмерные усилия специалистов по сохранению подобных беременностей могут быть сопряжены с повышением вероятности возникновения в дальнейшем необходимости оперативного родоразрешения в интересах матери (преждевременная отслойка плаценты, клинически узкий таз при опухолях мозга или гидроцефалии больших размеров). Прогноз для жизни и здоровья таких детей, как правило, неблагоприятный, а наличие рубца на матке у матери увеличивает риск вынашивания последующих беременностей.

Развитие медицины на современном этапе позволяет осуществлять хирургическую коррекцию некоторых ВПР в пренатальном периоде. В настоящее время развивается направление, называемое внутриутробной хирургией, в рамках которого проводятся внутриутробные операции на ребенке.

Фетальная (внутриутробная) хирургия — раздел хирургии, объектом которого является ребенок, находящийся в утробе матери. Операции на внутриутробных детях проводятся в случаях, когда антенатальная коррекция состояния может улучшить исходы для здоровья и жизни новорожденных.

«Отцом» пренатальной хирургии в США считается Майкл Харрисон, который совершил настоящий прорыв в науке в 1980–1990 гг. и разработал многие методы, которыми врачи пользуются до сих пор. Подобная манипуляция впервые была проведена в Советском Союзе без отставания от основной мировой тенденции в 1989 г.

В фетальной хирургии существуют два основных типа доступа: открытый (с рассечением брюшной стенки и матки) и фетоскопический (доступ к органам плода при помощи эндоскопа). В целом на сегодняшний день намечается тенденция к более широкому использованию фетоскопического доступа по сравнению с открытым. Показания к применению каждого из доступов различны, и один доступ не может в полной мере заменить другой.

Показания к внутриутробной операции возникают при таких пороках, хирургическая коррекция которых позволит минимизировать неблагоприятное влияние самого порока на дальнейшее внутриутробное развитие ребенка.

Операции проводятся в специализированных центрах под эндоскопическим и ультразвуковым контролем с использованием новейших методов (видеоуправляемая хирургия, навигационная система). В большинстве случаев пренатальная хирургия базируется на так называемой технологии EXIT («вне матки, частично внутри»). Это операции, при которых не прекращается пуповинный кровоток, что обеспечивает нормальную систему газообмена и кровотока и снижает риск оперативного вмешательства. Большинство операций проводится только после

28-й недели беременности. Спектр показаний к внутриутробным операциям достаточно широк. В настоящее время показаниями к фетальной хирургии являются следующие ВПР:

- кистозно-аденоматозный порок развития легких;
- диафрагмальная грыжа;
- обструкция дыхательных путей у плода (атрезия гортани и трахеи, мембраны, кисты глотки и др.);
- крестцово-копчиковая тератома;
- миеломенингоцеле (между 15-й и 24-й неделями гестации);
- обструктивная уропатия плода (ряд ВПР верхнего и нижнего отделов мочевого тракта);
- врожденные дефекты развития сердца;
- опухоли;
- болезни крови (анемии или иммунный конфликт, в т. ч. гемолитическая болезнь);
- многоплодная беременность, осложненная синдромом фето-фетальной трансфузии (СФФТ).

Открытые хирургические вмешательства осуществляются под общим обезболиванием, поскольку анестетики угнетают сократительную способность матки. Плоду дополнительно могут вводить анальгетики и анестетики. Доступ в матку осуществляется путем широкой лапаротомии, края раны на матке клипируют для предотвращения кровотечения. Плод частично обнажается и выводится в рану, во время операции осуществляют мониторинг его состояния. После операции пациентку наблюдают в палате интенсивной терапии, при этом проводят массивный токолиз, который в настоящее время редко сопровождается побочными эффектами. Пациенток выписывают из стационара в течение недели. В последующем родоразрешение проводят путем операции кесарева сечения из-за угрозы разрыва матки.

Сегодня ученые активно работают над десятками методов, которые, возможно, помогут спасти жизнь многим детям. В их числе — введение откорректированных генов, вызывающих врожденные аномалии, в стволовые клетки, циркулирующие в крови плода. Таким образом, есть надежда, что когда-нибудь в будущем операции уйдут в прошлое, как и сами болезни.

Некоторые пороки развития, прежде не диагностированные, сегодня могут быть выявлены антенатально и корригированы до рождения. Однако формирование правовой базы значительным образом отстало от развития лечебных технологий фетальной хирургии. До сих пор не определены *права плода как пациента*, отсутствует централизованный регистр ВПР, подлежащих внутриутробному лечению. Не определено четко и будущее фетальной хирургии. Следовательно необходимы многоцентровые рандомизированные исследования, подтверждающие преимущества антенатального вмешательства перед общепринятым постнатальным. В настоящее время разработка концепции «плод как пациент» с решением комплекса медицинских, юридических и этических вопросов, связанных с внутриутробным вмешательством, продолжает оставаться актуальной проблемой перинатологии.

Большинство специалистов справедливо считают, что все беременные женщины с корригируемыми

пороками развития плода должны быть учтены в специальной *пренатальной диспансерной группе* до рождения ребенка.

Беременность и роды у женщин с ВПР и наследственными заболеваниями плода имеют свои особенности.

К самым частым осложнениям беременности при наличии ВПР относят *угрозу прерывания и невынашивание беременности*. Эти осложнения, возникающие в ранние сроки гестации, ассоциируются с высоким риском хромосомных аномалий, который значительно ниже во втором триместре. В случаях упорного течения угрозы прерывания беременности, не поддающейся традиционной сохраняющей терапии, целесообразно заподозрить и, по возможности, исключить наличие ВПР.

Другое частое осложнение беременности при наличии ВПР — *дисфункция плаценты*. Морфологическая основа этого — нарушение дифференцировки ворсин хориона и развития фетального сосудистого русла, что трактуется как патологическая незрелость ворсинчатого хориона и является ВПР плаценты. При микроскопии выявляются значительные инволютивные и дистрофические изменения плаценты, выраженный некроз, ангиоматоз и склероз децидуальной оболочки. При ВПР дисфункция плаценты первична (формируется до 16-й недели беременности). Для первичной дисфункции плаценты при ВПР характерно прогрессирующее течение, естественный итог которого — *внутриутробная гибель плода* в разные сроки беременности (*несостоявшийся аборт, антенатальная гибель плода*). Учитывая этиологию дисфункции, очевидно, что при наличии ВПР ее коррекция чаще всего неэффективна. Поэтому при выявлении выраженной дисфункции плаценты во втором триместре беременности, особенно в случае ее прогрессирования, важная задача — тщательная визуализация структур плода для диагностики ВПР. А при патологоанатомическом исследовании плодов, погибших антенатально, в особенности имеющих врожденный порок плаценты (патологическая незрелость ворсин), следует осуществлять тщательный поиск ВПР.

У пациенток с ВПР беременность нередко осложняется *маловодием*, патогенез которого может быть обусловлен как недостаточной функцией амниона (не исключено, что и это — признак первичной плацентарной дисфункции), так и наличием ВПР мочевыделительной системы плода. *Многоводие* также ассоциируется с наличием аномалий развития плода, практически всегда сопровождает множественные врожденные пороки развития и ВПР желудочно-кишечного тракта. Последние два осложнения нередко сочетаются с *неправильными положениями и тазовыми предлежаниями плода*.

В процессе наблюдения за беременной, имеющей ВПР, решается вопрос о месте и методе родоразрешения. В настоящее время ни у кого из специалистов не вызывает сомнения необходимость родоразрешения таких пациенток исключительно на третьем уровне оказания акушерско-гинекологической помощи — в перинатальных центрах. Дородовую госпитализацию целесообразно осуществить за 2 нед. до родов.

Важное значение в определении тактики родоразрешения и дальнейшей неонатологической и хирургической помощи имеет проведение *пренатального консилиума*. Пренатальный консилиум уточняет диагноз, определяет метод родоразрешения и дальнейший план лечения, который может впоследствии корригироваться в зависимости от конкретной ситуации.

Родоразрешение женщин с ВПР и наследственными заболеваниями плода также имеет некоторые важные особенности.

Наличие большинства ВПР является фактором, который исключает (или делает нецелесообразным) возможность осуществления кесарева сечения в интересах внутриутробного ребенка, поэтому большинство таких пациенток рожают через естественные родовые пути. Традиционно при наличии ВПР плода операция кесарева сечения выполняется только по акушерским показаниям.

Однако развитие современных хирургических технологий позволяет сегодня выделить группу внутриутробных пациентов, у которых постнатальная хирургическая коррекция более эффективна в случаях их бережного рождения путем кесарева сечения. Если есть возможность предоставить таким детям оперативную помощь сразу после рождения (в условиях крупных перинатальных центров), при наличии консультативного заключения профильного специалиста и решения перинатального консилиума, то элективное кесарево сечение целесообразно провести при следующих ВПР:

- гастрошизис;
- диафрагмальная грыжа;
- *spina bifida*;
- сращение близнецов.

В случае родоразрешения пациенток с перечисленными ВПР вне перинатальных центров, при отсутствии возможности предоставления квалифицированной хирургической и неонатологической помощи, перечисленные состояния не могут быть обоснованным показанием для родоразрешения путем кесарева сечения.

Если постнатальная хирургическая коррекция порока невозможна, то проводят родоразрешение через естественные родовые пути с возможностью применения плодоразрушающих операций при наличии к ним показаний.

При наличии двойни родоразрешение путем операции кесарева сечения допустимо в условиях отсутствия ВПР у второго плода. Установление диагноза «сросшейся двойни» также требует оперативного родоразрешения путем кесарева сечения в связи с ассоциированными с этой патологией серьезными нарушениями в течении родового акта.

В настоящее время сообщается, что от 14 до 25 % родов у пациенток с ВПР являются *преждевременными*.

Наличие ВПР плода ассоциируют с высокой частотой *несвоевременного излития околоплодных вод*.

Частота других осложнений родов не отличается от общепопуляционной.

Подавляющее большинство ВПР плода не осложняют течение родов. Причиной нарушения их естественного течения становятся пороки развития, де-

формирующие плод настолько, что это препятствует нормальному родоразрешению.

Наличие *выраженной гидроцефалии* при головном предлежании плода может обусловить целесообразность проведения цефалоцентеза, медленной эвакуации жидкости с последующим родоразрешением через естественные родовые пути. При тазовом предлежании опорожняют полость черепа через спинномозговой канал, в который вводят троакар, либо женский катетер. Учитывая высокие показатели перинатальной смертности, характерные для цефалоцентеза (более чем 90 % случаев), его проведение рекомендуют ограничить случаями, когда гидроцефалия сочетается с другими прогностически неблагоприятными пороками (танатоформная дисплазия, синдром Меккеля). Цефалоцентез проводится под эхографическим контролем. Макрокrania или выраженная гидроцефалия, при отсутствии сопутствующих пороков с неблагоприятным прогнозом, не относятся к показаниям для цефалоцентеза. В случае необходимости срочного извлечения плода при выраженной гидроцефалии выполняют перфорацию головки с последующей краниоклазией.

При *анэнцефалии* нередко наблюдается широкий плечевой пояс, что может затруднять родоразрешение. Учитывая абсолютно летальный риск этого ВПР, считается целесообразным применить одноили двустороннюю клейдотомию.

При наличии *мозговых грыж* тактика родоразрешения зависит от их величины. При значительных размерах мозговых грыж и затруднении рождения головки плода рекомендуется проводить пункцию грыжевого мешка, а при ее невозможности — операцию краниотомии.

Выраженные опухоли шеи обуславливают возникновение разгибательных предлежаний головки, что может привести к формированию клинически узкого таза. В таких случаях важна ранняя диагностика разгибательных вставлений и, до появления признаков клинического несоответствия, рекомендуется вскрыть капсулу опухоли, а затем выполнить операцию краниотомии.

При наличии у плода больших *спинномозговых грыж*, локализующихся в области крестца, также может быть затруднено самостоятельное родоразрешение. В этих случаях рекомендуется после рождения головки и плечевого пояса плода не ожидать рождения его туловища, а ввести руку во влагалище, охватить опухоль и извлечь ее вместе с остальной частью плода.

Препятствием во время родов могут быть *кистозные опухоли почек, печени, селезенки, поджелудочной железы, опухоли ягодичной области* (тератомы, саркомы, лимфангиомы). Тактика родоразрешения зависит от вида выявленной патологии внутренних органов.

Вышеперечисленные оперативные вмешательства при вагинальных родах сопряжены с высоким ри-

ском и для матери, что требует их выполнения врачами, имеющими соответствующую высокую квалификацию.

Роды через естественные родовые пути при наличии ВПР требуют постоянного мониторингового контроля за частотой сердечных сокращений внутриутробного плода. При диагностике интранатального дистресса плода у рожениц с ВПР операция кесарева сечения не улучшает перинатальные показатели. В связи с этим большинство специалистов не рекомендуют осуществлять такое вмешательство в интересах плода, с учетом возможности наличия не диагностированных пренатально сочетанных ВПР и наследственных заболеваний, высоким риском операции кесарева сечения для матери.

Повседневная акушерская практика богата неожиданностями, что заставляет нередко решать тактические вопросы родоразрешения исходя из конкретной ситуации и условий. Не вызывает сомнений тот факт, что наличие ВПР при любом виде родоразрешения является значимым фактором риска как травматизма плода и родовых путей матери, так и высокой перинатальной заболеваемости и смертности.

Ведущим учреждением Украины по вопросам беременности и родов у женщин, имеющих патологию внутриутробного пациента, является отделение патологии плода Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины (руководитель — проф. И. Ю. Гордиенко). Значительный опыт, накопленный сотрудниками этого учреждения, позволил сформулировать ряд организационных и медицинских принципов наблюдения за такими пациентами. В частности, определено понятие пренатальной диспансеризации, включающее практически алгоритм наблюдения за внутриутробным пациентом.

Пренатальная диспансеризация (цит. по И. Ю. Гордиенко) — принципиально новая система, включающая мероприятия, направленные на антенатальную охрану плода и профилактику перинатальных повреждений. Субъектом диспансеризации является внутриутробный пациент, а не беременная женщина. Логическое продолжение этапа установления пренатального диагноза и комплексного наблюдения за плодом — это программное, бережное родоразрешение, интенсивная терапия и выхаживание новорожденного, а также медицинский контроль за детьми первых лет жизни. При наличии корригируемых пороков развития осуществляется пренатальная диспансеризация с последующим наблюдением и лечением новорожденных у специалистов: хирургов, невропатологов, урологов, ортопедов, кардиохирургов, генетиков и других специалистов.

В настоящее время развитие пренатальной медицины продолжается, следовательно, в недалеком будущем ее возможности будут расширяться и в интересах внутриутробного пациента, его родителей, а значит, и общества в целом.

Раздел 2

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Глава 1

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ОРГАНОВ ЧУВСТВ

Эмбриогенез. Головной и спинной мозг человека развиваются из участка эктодермы (нервной пластинки), в середине которой к 18 дням внутриутробной жизни появляется нервная бороздка, а по бокам образуются складки – будущие нервные гребни (рис. 2.1.1).

В период с 22-го по 24-й дни гребни смыкаются, и к 26-му дню образуется нервная трубка (рис. 2.1.2).

Замыкание нервной борозды начинается в месте соединения будущего головного и спинного мозга. Перед и после слияния поверхностных (эктодермальных) клеток обеих сторон, из места аналогичного слияния нейроэктодермальных клеток нервных складок выделяется часть клеток нервного гребня, которые мигрируют в различные отделы организма (табл. 2.1.1).



Рис. 2.1.1. Нервная трубка. Человеческий эмбрион, 18-й день гестации



Рис. 2.1.2. Нервная трубка. Человеческий эмбрион, 26-й день гестации. Стадия трех пузырей (фото Lennart Nilsson; <http://www.lennartnilsson.com>)

Таблица 2.1.1

Локализация клеток и тканей – производных нервного гребня

| Вид клеток | Локализация |
|---------------------------------------|---|
| Нейроны | Черепно-мозговые узлы V, VII, IX и X пар черепно-мозговых нервов, спинномозговые узлы, автономные узлы |
| Поддерживающие клетки | Неврилемма, клетки-спутники узлов, олигодендролия, клетки мозговых оболочек (частично) |
| Пигментные клетки | Меланоциты кожи и внутренних органов, сосудистой оболочки глаза (но не сетчатки) |
| Эндокринные и связанные с ними клетки | С-клетки щитовидной железы, хромоаффинные клетки мозгового вещества надпочечников, каротидное тельце, клетки APUD-системы пищеварительного тракта (частично) |
| Эктомезенхима | Кость и хрящ лицевого и висцерального скелета и частично свод черепа; соединительная ткань скелетной мускулатуры; дерма кожи лица и вентральной части шеи; соединительная ткань слюнных, щитовидной и паращитовидных желез и тимуса; стенки крупных артерий – производных аортальных дуг; собственное вещество и задний эпителий роговицы; соединительная ткань сосудистой оболочки глаза и склеры; ресничные мышцы; эмаль и дентин |

Онтогенез головного мозга включает несколько последовательных стадий: дорсальной индукции; вентральной индукции; нейрональной пролиферации; нейрональной миграции; организации и миелинизации (табл. 2.1.2).

В результате дорсальной индукции нервной трубки на 4-й неделе гестации формируются три основных отдела головного мозга (стадия трех пузырей): I – передний – прозэнцефалон; II – средний – мезэнцефалон) и III – задний – ромбэнцефалон (рис. 2.1.3, а; см. рис. 2.1.2).

Таблица 2.1.2

Основные этапы внутриутробного нейроонтогенеза и соответствующие им сроки гестации (по М. Levin, 1989; J. Volpe, 1996)

| Срок гестации | Этап нейроонтогенеза |
|-----------------------------|---------------------------|
| Ранний нейроонтогенез | |
| 3–4 нед. | Дорсальная индукция |
| 5–6 нед. | Вентральная индукция |
| Поздний нейроонтогенез | |
| 8–16 нед. | Нейрональная пролиферация |
| 12–20 нед. | Нейрональная миграция |
| 24 нед. и после рождения | Нейрональная организация |
| 32–40 нед. и после рождения | Миелинизация |

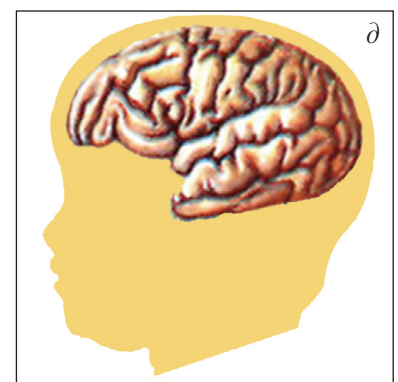
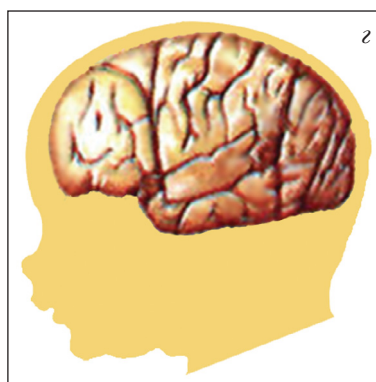
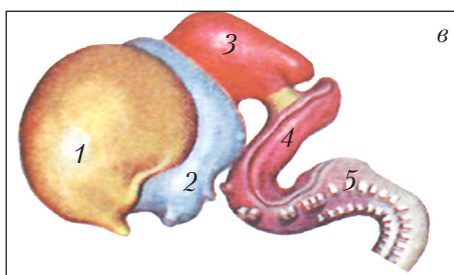
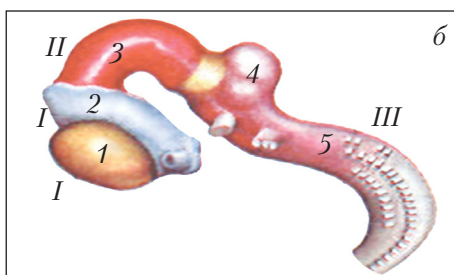
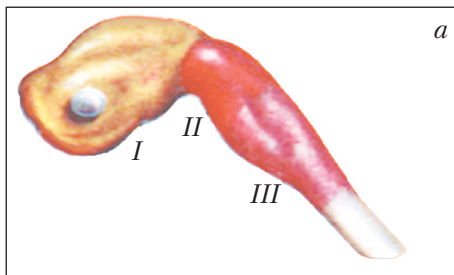


Рис. 2.1.3. Развитие мозга человека в онтогенезе (схема): а – стадия трех пузырей: I – передний мозг (прозэнцефалон); II – средний мозг (мезэнцефалон); III – задний мозг (ромбэнцефалон); б, в, з, д – стадия пяти пузырей: 1 – телэнцефалон; 2 – диэнцефалон; 3 – мезэнцефалон; 4 – метэнцефалон; 5 – миелэнцефалон



Рис. 2.1.4. Человеческий эмбрион. 6-я неделя. Стадия пяти пузырей (фото Lennart Nilsson — <http://www.lennartnilsson.com>)

На 6-й неделе гестации, вследствие вентральной индукции нервной трубки, из них формируются еще два отдела мозга (стадия пяти пузырей): 1 — телэнцефалон; 2 — диэнцефалон; 3 — мезэнцефалон; 4 — метэнцефалон; 5 — миелэнцефалон (рис. 2.1.3, б, в; рис. 2.1.4).

Под влиянием разнообразных неблагоприятных факторов, воздействующих в период эмбриогенеза мозга, формируются пороки развития нервной трубки (дисгенезии, дизрафии).

Дизгенезии (дизрафии) мозга — нарушения развития нервной трубки, возникающие пренатально в участках спинного или (и) головного мозга. Данное понятие включает нарушения нейруляции и (или) скелетного окружения нервной трубки (*spina bifida*).

Согласно МКБ-10, к аномалиям развития нервной трубки относят состояния, представленные в табл. 2.1.3.

Эмбриопатогенез. Согласно современным воззрениям, причины возникновения дефектов нервной трубки имеют мультифакторное происхождение. Одной из ведущих причин формирования пороков развития нервной трубки считается недостаток фолатов. Доказана также роль ряда неблагоприятных факторов окружающей среды, в том числе общей экспозиции по растворителям, бензолу, трихлорэтилену, ртути, хлороформу и тригалометанам (побочные продукты хлорирования питьевой воды). Имеются данные относительно тератогенного влияния на развитие мозга человека алкоголя, варфарина, аминотрептилина, метотрексата.

Дисгенезии, возникающие в раннем нейроонтогенезе, относят к *эмбриопатиям*, являющимся грубыми нарушениями структур формирования мозга. Например, миелошизис и менингомиелоцеле формируются в первые 4 нед. гестации, менингоцеле и скрытая *spina bifida* — на 5–8-й неделе или в начале плодного периода. Дисгенезии головного мозга, возникающие в позднем нейроонтогенезе и связанные с процессами пролиферации, миграцией нейронов, организацией нейрональных слоев, а также с формированием миелиновых оболочек, относят к *фетопатиям*. Данные аномалии часто представлены внешне незначительными изменениями структуры мозга.

Таким образом, характер дисгенезии, следовательно, и клинические проявления мозговых аномалий определяются стадией онтогенеза, в которой мозг подвергается действию патогенного фактора (факторов). Очевидно, что чем в более ранней стадии развития мозга воздействовал повреждающий фактор, тем более грубые пороки развития мозга формируются и тем менее благоприятный прогноз для жизни и здоровья будущего человека.

Церебральные эмбриопатии — пороки развития головного мозга, возникающие в периоде раннего нейроонтогенеза (3–10-я неделя): анэнцефалия; аномалия Арнольда — Киари; голопрозэнцефалия; септооптическая дисплазия; лобарная аплазия; агенезия прозрачной перегородки; синдром Денди — Уокера; арахноидальные кисты; порэнцефалия.

Церебральные фетопатии — нарушения развития головного мозга, возникающие в периоде позднего нейроонтогенеза (с 12-й недели беременности и до рождения): микроцефалия; мегалэнцефалия; гидроцефалия; туберозный склероз (болезнь Бурневилля — Прингла); нейрофиброматоз I–II типа (болезнь Реклингхаузена); энцефалотригеминальный ангиоматоз (синдром Штурге — Вебера); шизэнцефалия; лисэнцефалия; пахигирия; полимикрогирия; нейрональные гетеротопии; агенезия мозолистого тела.

АГЕНЕЗИЯ МОЗОЛИСТОГО ТЕЛА

Агенезия мозолистого тела (АМТ) — аномалия мозга, представляющая собой полное или частичное отсутствие волокон мозолистого тела между полушариями головного мозга (рис. 2.1.5).

В МКБ-10 выделяют: Q 04.0 Врожденная аномалия мозолистого тела.

Частота. Истинная частота АМТ неизвестна, поскольку в некоторых случаях аномалия не имеет клинических симптомов. В рентгенологических сериях исследований сообщается о частоте от 0,3 до 0,7 %. У детей с задержкой умственного развития в 2–3 % случаев выявляется АМТ.

Эмбриопатогенез. Действие тератогенов редко приводит к АМТ, но из доказанных неблагоприятных факторов отмечают алкоголь и варфарин. Имеются данные об этиологической роли внутриутробного инфицирования и нарушений кровообращения (ишемии).

Таблица 2.1.3

Врожденные пороки развития мозга в МКБ-10

| Код | Врожденный порок | Код | Врожденный порок |
|--------|---|--------|--|
| Q 00 | Анэнцефалия и подобные пороки развития | Q 05.1 | <i>Spina bifida</i> в грудном отделе с гидроцефалией |
| Q 00.0 | Анэнцефалия | Q 05.2 | <i>Spina bifida</i> в поясничном отделе с гидроцефалией |
| Q 00.1 | Краниорахишизис | Q 05.3 | <i>Spina bifida</i> в сакральном отделе с гидроцефалией |
| Q 00.2 | Инэнцефалия | Q 05.4 | <i>Spina bifida</i> с гидроцефалией, неуточненной |
| Q 01 | Энцефалоцеле | Q 05.5 | <i>Spina bifida</i> в шейном отделе без гидроцефалии |
| Q 01.0 | Лобное энцефалоцеле | Q 05.6 | <i>Spina bifida</i> в грудном отделе без гидроцефалии |
| Q 01.1 | Носолобное энцефалоцеле | Q 05.7 | <i>Spina bifida</i> в поясничном отделе без гидроцефалии |
| Q 01.2 | Затылочное энцефалоцеле | Q 05.8 | <i>Spina bifida</i> в крестцовом отделе БДУ* |
| Q 01.8 | Энцефалоцеле других областей | Q 05.9 | <i>Spina bifida</i> , неуточненная |
| Q 01.9 | Энцефалоцеле, неуточненное | Q 06 | Другие врожденные аномалии (пороки развития) спинного мозга |
| Q 02 | Микроцефалия | Q 06.0 | Амиелия |
| Q 03 | Врожденная гидроцефалия | Q 06.1 | Гипоплазия и дисплазия спинного мозга |
| Q 03.0 | Врожденный порок сильвиева водопровода | Q 06.2 | Диастематомиелия |
| Q 03.1 | Атрезия отверстий Мажанди и Лушки | Q 06.3 | Другие пороки развития конского хвоста |
| Q 03.8 | Другая врожденная гидроцефалия | Q 06.4 | Гидромиелия |
| Q 03.9 | Врожденная гидроцефалия, неуточненная | Q 06.8 | Другие уточненные пороки развития спинного мозга |
| Q 04 | Другие врожденные аномалии (пороки развития) мозга | Q 06.9 | Врожденный порок развития спинного мозга, неуточненный |
| Q 04.0 | Врожденная аномалия мозолистого тела | Q 07 | Другие врожденные аномалии (пороки развития) нервной системы |
| Q 04.1 | Аринэнцефалия | Q 07.0 | Синдром Арнольда – Киари |
| Q 04.2 | Голопрозэнцефалия | Q 07.8 | Другие уточненные пороки развития нервной системы |
| Q 04.3 | Другие редукционные деформации мозга | Q 07.9 | Пороки развития нервной системы, неуточненные |
| Q 04.4 | Септооптическая дисплазия | | |
| Q 04.5 | Мегалоэнцефалия | | |
| Q 04.6 | Врожденные церебральные кисты | | |
| Q 04.8 | Другие уточненные врожденные аномалии мозга | | |
| Q 04.9 | Врожденная аномалия мозга, неуточненная | | |
| Q 05 | <i>Spina bifida</i> (неполное закрытие позвоночного канала) | | |
| Q 05.0 | <i>Spina bifida</i> в шейном отделе с гидроцефалией | | |

Примечание. * – БДУ – без дополнительных уродств.



Рис. 2.1.5. Агенезия мозолистого тела

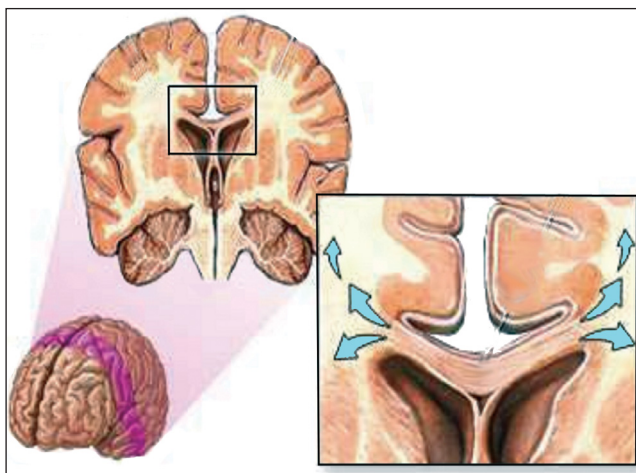


Рис. 2.1.6. Локализация мозолистого тела

Знание органогенетической последовательности развития мозга помогает дифференцировать врожденную аномалию развития, обусловленную повреждающими внешними факторами (ранние сроки беременности), от приобретенного повреждения (разрушения) мозга, обусловленного ишемией или инфекционными причинами (поздние сроки беременности).

Мозолистое тело — широкая срединная структура мозга, соединяющая два мозговых полушария (главная комиссура мозга) и содержащая более 300 млн аксонов (рис. 2.1.6–2.1.8). Формирует нижнюю стенку межполушарной борозды и крышу третьего желудочка.

Мозолистое тело развивается в период позднего нейронтогенеза, с 10-й до 12-й недели беременнос-

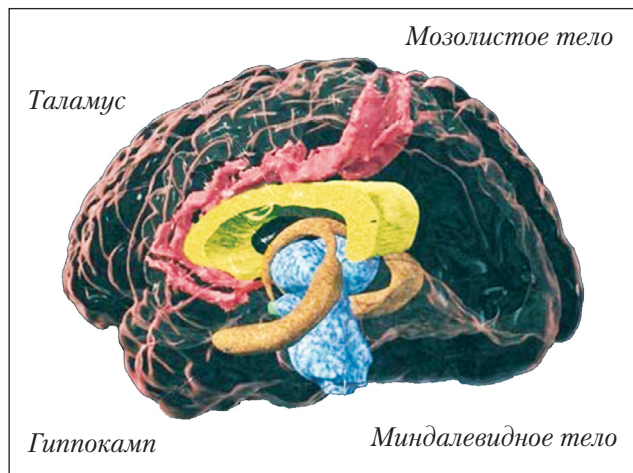


Рис. 2.1.7. Объемная схема человеческого мозга с мозолистым телом

ти. Первыми формируются его передние отделы, позже — задние. Наиболее поздно развивается лобная часть мозолистого тела (18–20 нед.). Полностью процесс образования мозолистого тела завершается к 20-й неделе.

Предполагают, что АМТ является следствием нарушения развития спаечной пластинки или роста каудального компонента мозолистого тела. Степень выраженности аномалии зависит от того, в каком сроке беременности произошло действие повреждающего фактора.

При поражающем воздействии вредного фактора в ранние сроки беременности наступают грубые нарушения развития мозолистого тела (полное его отсутствие), в более поздние сроки — частичное отсутствие (гипогенезия мозолистого тела). Агенезия пе-

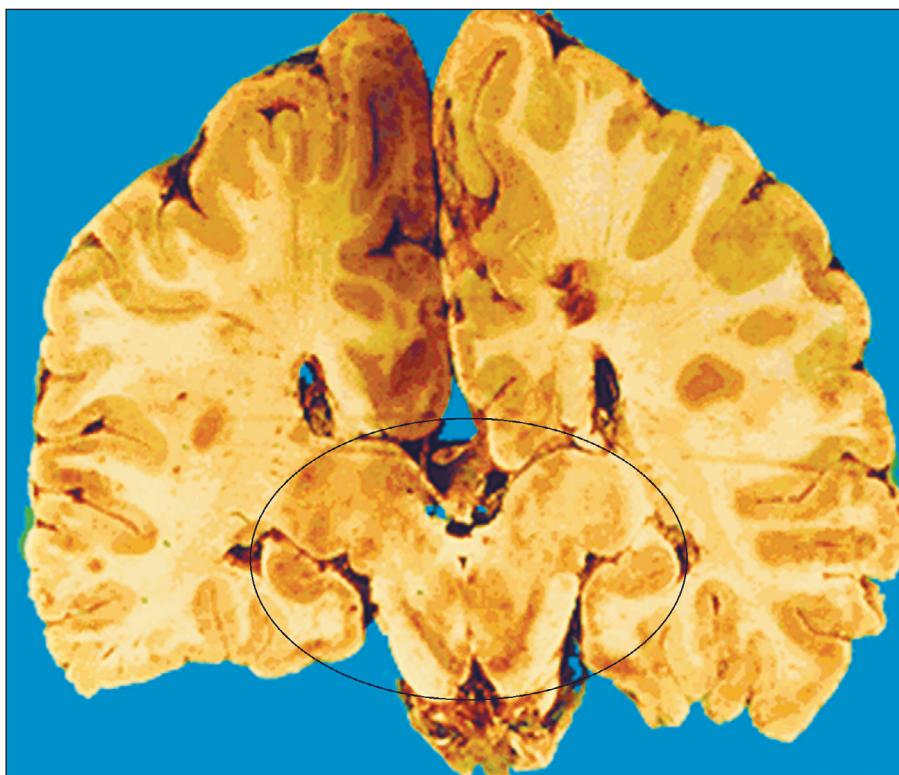


Рис. 2.1.8. Мозолистое тело в разрезе мозга

редних отделов мозолистого тела свидетельствует о воздействии повреждающих факторов в более ранние сроки беременности, а наиболее частыми причинами агенезии задних отделов — воспаление и нарушение кровообращения (ишемия).

При АМТ отмечается патологическое расширение третьего желудочка мозга, имеющее вид кистозного выроста в область боковых желудочков. Может наблюдаться утолщение передней спайки, осуществляющей дополнительную взаимосвязь неокортекса.

Пренатальная диагностика. Основным методом диагностики — ультразвуковое исследование (УЗИ), дополнительный — магнитно-резонансная томография (МРТ).

Наиболее ранний срок возможного выявления порока — 22 нед. беременности, срок обязательного выявления — 25–27 нед.

Агенезия МТ может быть заподозрена при втором обязательном УЗ-скрининговом исследовании в тех случаях, когда диагностика осуществляется в 21–22 нед. беременности. Порок должен быть обязательно выявлен при проведении УЗИ после 25-й–27-й недели. Следовательно, при проведении УЗИ после 32-й недели беременности, как того требуют существующие в Украине нормативы, АМТ может быть диагностирована во всех случаях.

Ультразвуковые признаки АМТ следующие. При поперечном сканировании головного мозга плода мозолистое тело не визуализируется, но УЗИ позволяет выявить косвенные признаки отсутствия этой структуры, получившие название «срединной» (межполушарной) кисты (рис. 2.1.9):

- диспропорциональное увеличение задних рогов боковых желудочков (вендрикуломегалия);
- смещение кверху третьего желудочка;
- узкие и смещенные латерально передние рога боковых желудочков;
- отсутствие полости прозрачной перегородки;
- расширение межполушарной борозды.

При наличии перечисленных признаков осуществляется тщательное изучение анатомии головы плода в коронарных и сагиттальных плоскостях. Агенезия мозолистого тела подтверждается при трансвагинальном сканировании в сагиттальной (рис. 2.1.10) и коронарной плоскостях (рис. 2.1.11) на основании отсутствия изображения волокон мозолистого тела.

Пренатальный диагноз АМТ может быть дополнительно подтвержден с использованием режима ЦДК, при котором отсутствует основная артерия, питающая мозолистое тело (рис. 2.1.12).

В литературе имеются сообщения о возможности пренатальной диагностики *частичной агенезии мозолистого тела*. При этом виде патологии, как правило, выявляется только один признак — увеличение задних рогов боковых желудочков. Расширенный и смещенный кверху третий желудочек дифференцируют с другими патологическими кистозными структурами, например, со срединной арахноидальной кистой или с расширенной полостью прозрачной перегородки. При проведении дифференциального диагноза принципиальным моментом является оценка формы боковых желудочков, которые при АМТ имеют типичную каплеобразную форму.



Рис. 2.1.9. Срединная киста: вендрикуломегалия (боковые желудочки), смещение кпереди третьего желудочка, отсутствие полости прозрачной перегородки. Поперечное сканирование (по М. В. Медведеву)

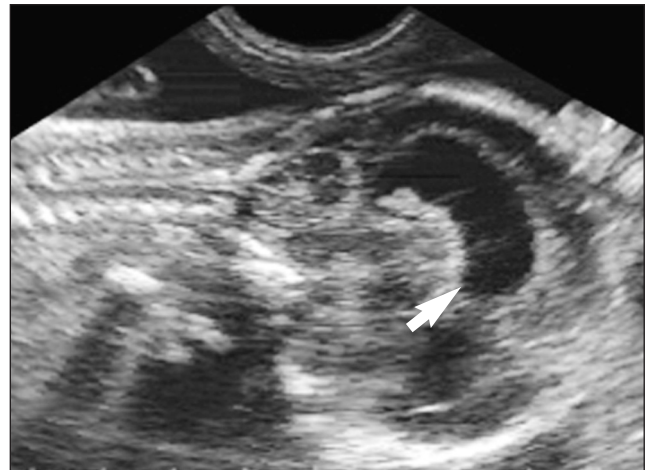


Рис. 2.1.10. Сагиттальное сканирование мозга плода. Мозолистое тело отсутствует (по М. В. Медведеву)



Рис. 2.1.11. Сканирование в коронарной плоскости. Отсутствие изображения волокон мозолистого тела (по М. В. Медведеву)

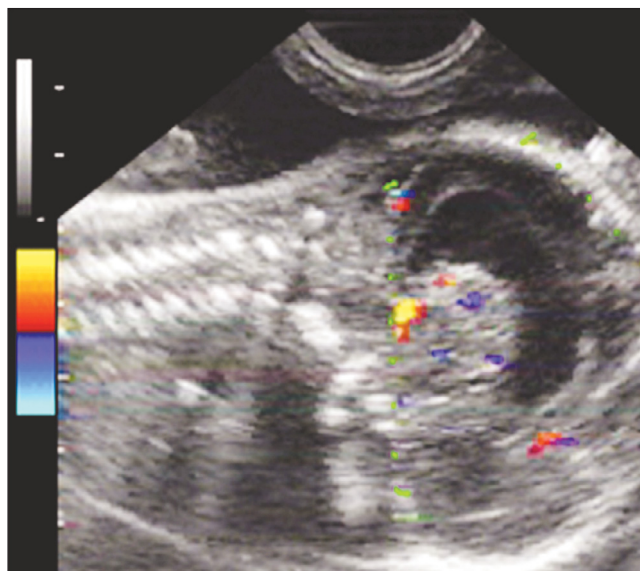


Рис. 2.1.12. Изображение артерии мозолистого тела отсутствует. Режим ЦДК (по М. В. Медведеву)

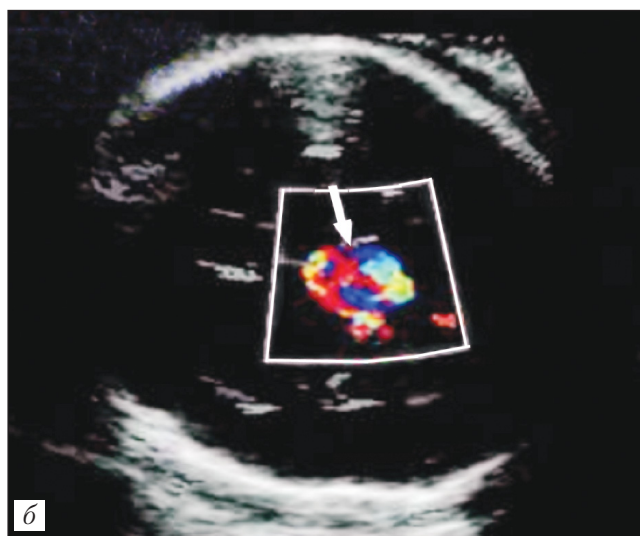


Рис. 2.1.13. Аневризма вены Галена. Расширенный третий желудочек (а), турбулентный кровотоки в расширенном третьем желудочке (б)

Дифференциальный диагноз. Путем исследования в режиме ЦДК исключают аневризму вены Галена. В расширенном третьем желудочке головного мозга при АМТ не регистрируется турбулентный артериальный и венозный кровотоки (см. рис. 2.1.12), характерный для аневризмы вены Галена (рис. 2.1.13, б).

Лобарную голопроэнцефалию позволяет исключить наличие разделения лобных рогов боковых желудочков.

Синдром Денди — Уокера исключают на основании визуализации червя мозжечка на всем протяжении и отсутствия кистозного расширения четвертого желудочка.

Синдром Арнольда — Киари исключается при визуализации интактных полушарий мозжечка и отсутствии смещения его миндалин.

Spina bifida может быть исключена путем тщательного осмотра позвоночника плода на всем его протяжении от шейного до крестцового отдела.

Магнитно-резонансная томография используется как дополнительный метод диагностики для уточнения диагноза АМТ. МРТ-признаки порока таковы:

- широкое и параллельное расположение тел боковых желудочков;

- высокое расположение третьего желудочка (между телами боковых желудочков);

- часто — расширение задних рогов боковых желудочков (иногда их деформация в виде «ухвата»).

Кроме того, МРТ позволяет диагностировать возможные дополнительные мозговые аномалии (позднее образование мозговых извилин, аномалии миграции, гетеротопии), которые выявляют преимущественно в третьем триместре беременности (время развития мозговых борозд и извилин в норме).

МРТ-признаки нарушения формирования извилин и клеточной миграции могут сочетаться с АМТ (лисэнцефалия (агирия и пахигирия), шизэнцефалия, гетеротопии, полимикрогирия).

Лисэнцефалия имеет две формы — агирию и пахигирию, которые характеризуются определенными МРТ-признаками:

Агирия (полная лисэнцефалия) — отсутствие извилин и борозд, чаще в теменно-затылочных областях.

Пахигирия (неполная лисэнцефалия) — широкие плоские извилинки, мелкие борозды, чаще в лобно-височных областях.

При *шизэнцефалии* определяются расщелины серого вещества мозга по направлению от поверхности коры к боковым желудочкам. Имеет две формы: шизэнцефалия с разделенными краями — края широко отстоят друг от друга; шизэнцефалия с закрытыми краями — края плотно прилегают друг к другу.

Полмикрогирия — уменьшение размеров и увеличение числа извилин в каком-либо отделе полушария мозга, иногда двустороннее.

Субэпендимальная гетеротопия — расположение серого вещества под эпендимой желудочков мозга.

Субкортикальная гетеротопия — аномальное расположение серого вещества в белом веществе.

Синдром двойной коры — в утолщенной коре определяется тонкий слой белого вещества.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. При установлении УЗ-диагноза АМТ рекомен-

дуется проводить следующие диагностические мероприятия:

- кариотипирование (высокий риск хромосомных аномалий);
- изучение семейного анамнеза (высокая частота ассоциации с менделевским наследованием);
- тщательный поиск (УЗИ, МРТ) дополнительных мозговых и экстрацеребральных аномалий (аспления, анофтальмия, расщелина губы, незаращение неба, аномалии костей и др.).

Срок беременности, при котором наиболее часто выявляется порок (25–27 нед.), не позволяет своевременно решить вопрос о целесообразности вынашивания беременности, так как, согласно законодательным актам Украины, прерывание беременности по медицинским показаниям осуществляется до 22-й недели. Поэтому в большинстве случаев беременность донашивают до срока родов.

Порок сопряжен с высоким риском осложнений беременности, среди которых угроза прерывания беременности, первичная плацентарная дисфункция, а также СЗРП. Морфологической основой плацентарной дисфункции при АМТ нередко бывают врожденные пороки развития плаценты. Следовательно, при упорном течении угрозы прерывания беременности, прогрессировании плацентарной дисфункции, выраженном СЗРП имеет смысл осуществлять тщательный поиск указанного порока.

Возможности пренатальной коррекции нет.

Родоразрешение — спонтанные своевременные роды через естественные родовые пути. Оперативное родоразрешение осуществляется только по акушерским показаниям. Расширение показаний для кесарева сечения в интересах плода (дистресс или выраженные формы СЗРП) имеет смысл только при исключении сочетанных аномалий плода (хромосомных и нехромосомных).

Сочетание с другими пороками. Чрезвычайно высок риск ассоциированных мозговых (до 80 %) и экстрацеребральных (до 60 %) аномалий.

Из числа *ассоциированных мозговых аномалий* описаны порок Денди — Уокера, голопроэнцефалия, синдром Арнольда — Киари, аномалии мозговых извилин и неврональные гетеротопии, внутричерепные липомы.

Агенезия мозолистого тела сочетается со многими *экстрацеребральными аномалиями*: врожденными болезнями сердца, скелетными и мочеполовыми дефектами, гематологическими заболеваниями, аспленией, анофтальмией, расщелинами губы и неба, альбинизмом, врожденным мегаколоном.

Риск хромосомных аномалий относительно высок (20 %): АМТ — гетерогенная патология, входящая в состав более чем 40 хромосомных aberrаций, свыше 120 моногенных заболеваний и синдромов множественных пороков развития.

Хромосомные aberrации включают трисомии 13 и 18, синдром XXXXY, несбалансированные транслокации.

Риск нехромосомных синдромов высокий: АМТ встречается при врожденных нарушениях метаболизма, например, при неклеточной гипергликемии, синдромах Зельвегера и Леви, дефиците пируваткарбоксилазы и дегидрогеназы, муколипидозе.

Клиника. Клинические проявления порока зависят от формы АМТ и его сочетания с другими аномалиями развития. Сочетанные формы заболевания манифестируют тяжелой неврологической симптоматикой, степень которой определяется выраженностью других аномалий ЦНС. Дети, не имеющие сочетанной патологии ЦНС, как правило, чувствуют себя хорошо и практически не имеют неврологических нарушений.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Основа ранней диагностики — выявление неврологических симптомов, характерных для аномалий ЦНС, сочетанных с АМТ. Порок чаще всего выявляется при тщательном обследовании таких детей.

Диагностика изолированных форм чрезвычайно трудна, так как клинические проявления связаны с маломанифестными аномалиями мозга (аномалии извилин), которые сложны для диагностики при УЗИ.

В большинстве случаев для детей с АМТ характерна существенная задержка развития мозга, диагностируемая на протяжении первого года жизни. Даже при хорошем неврологическом статусе новорожденного ребенка, перцепционные и моторные дефекты могут появляться позже, составляя некоторые нейропсихологические синдромы. В большинстве случаев неврологические изменения минимальны, при электрофизиологическом исследовании наблюдается умеренное нарушение проводимости между полушариями.

Лечение. Возможность постнатальной коррекции отсутствует.

Прогноз для жизни пациента зависит от формы АМТ. Прогноз для здоровья неоднозначный. Сочетанные формы заболевания являются тяжелой неврологической патологией, степень которой определяется выраженностью других аномалий ЦНС.

В большинстве случаев для детей с АМТ характерна существенная задержка развития мозга. При удовлетворительном неврологическом статусе новорожденного ребенка перцепционные и моторные нарушения могут появляться позже, составляя некоторые нейропсихологические синдромы.

Профилактика. С целью профилактики всех пороков развития нервной трубки рекомендован прегравидарный (3 мес. до зачатия) прием фолиевой кислоты в суточной дозе 0,4 мг для всех женщин или 0,8 мг — для пациенток из группы риска. В течение 3–12 нед. беременности прием 0,4 мг фолиевой кислоты продолжается. Существуют рекомендации международных организаций относительно целесообразности прегравидарного назначения больших доз фолиевой кислоты (0,8–5,0 мг в сутки) в группах риска (ВПР в анамнезе, сахарный диабет, прием вальпроевой кислоты при беременности).

АНЭНЦЕФАЛИЯ

Анэнцефалия (акrania, экзэнцефалия) — отсутствие полушарий большого мозга, костей и мягких тканей свода черепа.

Акrania (экзэнцефалия) — отсутствие свода черепа при наличии фрагмента мозговой ткани.

Согласно МКБ-10, выделяют рубрику «Q 00 Анэнцефалия и подобные пороки развития», в которую включены:

Q 00.1 Краниорахишизис.

Q 00.2 Инэнцефалия.

Популяционная частота — 1 : 1000, в последние годы прогрессивно уменьшается благодаря широкому внедрению скрининговых УЗИ.

Эмбриопатогенез. Анэнцефалия — грубая аномалия мозга вследствие нарушения процесса закрытия нервной трубки в течение первых 28 дней с момента оплодотворения. Основной причиной считают дефицит фолиевой кислоты. Имеются данные относительно поражающего воздействия аминоптерина, метотрексата, неблагоприятного влияния сахарного диабета и гипертермии у матери. Определенное значение имеет сочетание аномалии с хромосомными aberrациями (трисомия 18, кольцевая хромосома 13).

Анэнцефалия и связанные с ней дизрафические расстройства — не просто дефекты нервной трубки, а сложные пороки развития, влияющие на начальное образование мезэнхимы, что приводит к формированию дефектов скелета и неполному слиянию нервных складок. Считается, что первичное повреждение, которое мешает нормальному закрытию нервной трубки, находится в нейроэктодерме и/или связанной с ней мезодерме.

Предполагается, что недоразвитие костей свода черепа (акрания) способствует тому, что мозговые структуры, покрытые только оболочками мозга (экзэнцефалон), подлежат обширному разрушению путем резорбции амниотической жидкостью и травматизации при соприкосновении со стенкой матки, вследствие чего экзэнцефалон модифицируется в анэнцефалон.

Порок сопровождается укорочением передней черепной ямки, уплощением турецкого седла, выраженной гипоплазией надпочечников и аплазией нейрогипофиза. Предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования.

Пренатальная диагностика. Основной метод пренатальной диагностики — УЗИ, дополнительные — МРТ и биохимический скрининг.

Сроки возможного выявления порока для акрании — 9–10 нед.; для анэнцефалии — 11–12 нед. Сроки обязательного выявления порока для акрании — 11–12 нед., для анэнцефалии — 12–13 нед.

Диагностика анэнцефалии в первом триместре беременности осуществляется при помощи УЗИ. Наиболее раннюю диагностику акрании можно провести в 9–10 нед. на основании отсутствия костей свода черепа. Однако до 10–11 нед. диагноз ставится с осторожностью, так как для этого срока в норме характерна частичная кальцификация костей свода черепа. Поэтому экзэнцефалия и анэнцефалия диагностируются при скрининговом трансвагинальном ультразвуковом исследовании не ранее 11–12-й недели.

При этих аномалиях у плода не обнаруживается характерный костный контур головы, а ткань мозга представлена однородной гомогенной структурой (рис. 2.1.14). Дополнительным УЗ-признаком отсутствия костей свода черепа (экзэнцефалия) могут быть некоторые колебания мозговой ткани при движениях плода.

С целью дифференциальной диагностики с анэнцефалией М. В. Медведев рекомендует дополнительно использовать ЦДК. При анэнцефалии, в отличие от экзэнцефалии, не выявляется привычная картина кровотока в сосудистой системе головного мозга. Наличие аномальных мозговых сосудов при ЦДК свидетельствует в пользу экзэнцефалии (рис. 2.1.15).

В связи с тем, что в первом триместре мозговые полушария еще не уничтожены контактом с амниотической жидкостью и травматическим трением, при чрезвенечном сканировании мозговая дуга визуализируется в виде двух полукруглых структур, плавающих в амниотической жидкости выше орбит («симптом Микки Мауса»).

Во втором триместре УЗ-признаки анэнцефалии не вызывают сомнения, так как полностью отсутствуют кости мозгового черепа и уже не определяется ткань головного мозга (рис. 2.1.16, 2.1.17).

При чрезвенечном сканировании мозговая дуга долей мозга визуализируется в виде двух полукруглых структур выше орбит, плавающих в амниотической жидкости, — «симптом лягушки» (рис. 2.1.18).



Рис. 2.1.14. Акрания, экзэнцефалия при беременности 12 нед. (по М. В. Медведеву)

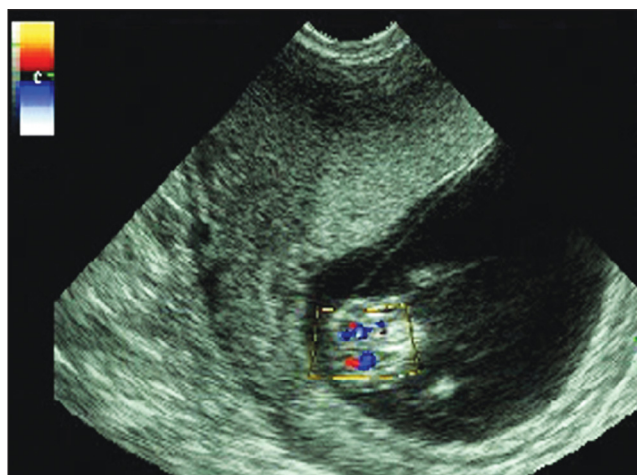


Рис. 2.1.15. Аномальные сосуды мозга плода (экзэнцефалон) при исследовании в режиме ЦДК (по М. В. Медведеву)



Рис. 2.1.16. Анэнцефалия. Отсутствие костей мозгового черепа и ткани мозга (из архива Л. Г. Витвицкой)



Рис. 2.1.17. Анэнцефалия (по М. В. Медведеву)

Дифференциальный диагноз. В большинстве случаев, особенно в ранние сроки беременности, дифференциальный диагноз анэнцефалии и экзэнцефалии представляет значительные трудности. Отсутствие фрагментов мозговой ткани свидетельствует о наличии анэнцефалии (см. рис. 2.1.16–2.1.18), отчетливое выявление фрагмента мозговой ткани позволяет предполагать наличие экзэнцефалии (рис. 2.1.19).

Существенную помощь в дифференциальной диагностике указанных пороков оказывает ЦДК — при анэнцефалии отсутствует привычная картина сосудистой системы головного мозга из-за окклюзии на уровне внутренних сонных артерий, при экзэнцефалии определяются аномальные сосуды.

Анэнцефалия может сочетаться с многоводием, с расщеплением шейного отдела позвоночника (рис. 2.1.20).

Для уточнения ультразвукового диагноза может быть использовано исследование в 3D- и 4D-режимах, позволяющих осуществлять объемную реконструкцию визуализируемого объекта и (или) его



Рис. 2.1.18. «Симптом лягушки». Лицо плода с анэнцефалией (из архива Е. В. Долгушиной)

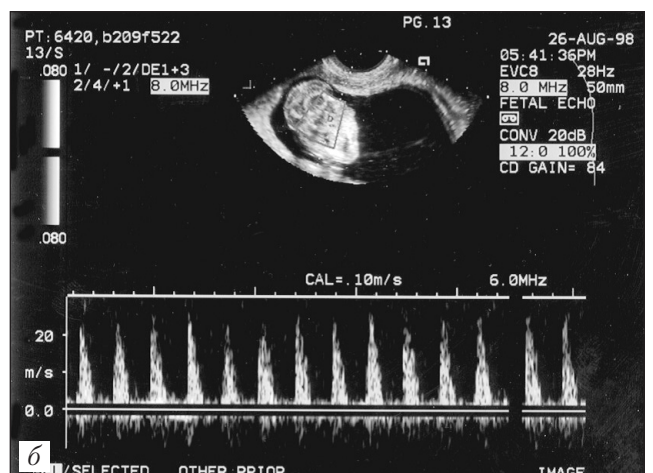


Рис. 2.1.19. Экзэнцефалия. Беременность 12–13 нед.: а — продольное сканирование; б — поперечное сканирование. Режим ЦДК. Кровоток в аномальном мозговом сосуде (по М. В. Медведеву)



Рис. 2.1.20. Расщепление шейного отдела позвоночника при анэнцефалии (по М. В. Медведеву)

тщательный осмотр в реальном масштабе времени. По мнению М. В. Медведева, принципиальных диагностических преимуществ у этой технологии в сравнении с рутинным ультразвуковым исследованием в случае анэнцефалии нет. Однако применение технологий объемной визуализации позволяет нагляднее представить изменения головы плода при экзэнцефалии в ранние сроки беременности (рис. 2.1.21–2.1.23).

Биохимический скрининг во втором триместре беременности позволяет выявить значительное количество случаев анэнцефалии и акрании, поскольку для обоих пороков развития характерно повышение содержания альфа-фетопroteина (АФП) в сыроворотке крови матери.

При анэнцефалии полушария мозга визуализируются в виде пузырей, заполненных ликвором, базальные ганглии и зрительные бугры гипопластичны, структуры задней черепной ямки в большинстве случаев сформированы правильно. Хорошая визуализация порока при УЗИ делает нецелесообразным проведение МРТ с диагностической целью, так как

прогноз при этом пороке не зависит от наличия или отсутствия других аномалий.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Анэнцефалия, акрания, экзэнцефалия относятся к абсолютно летальным порокам развития. Пациентке рекомендуют прерывание беременности по медицинским показаниям в любом сроке беременности.

Пренатальное обследование включает определение АФП, кариотипирование и тщательное ультразвуковое исследование с определением сочетанных пороков. Особое внимание уделяют анатомии сердца, лица, почек, наличию амниотических тяжей.

Важное значение имеет своевременное информирование беременной женщины и ее семьи о наличии летального порока, обнаруженного при обследовании. Родителей предупреждают о том, что в случае пролонгирования беременности 50 % плодов с анэнцефалией могут родиться живыми, 66 % из них проживут несколько часов, некоторые могут жить в течение недели.

Принятие добровольного информированного и осознанного решения о прерывании беременности или ее вынашивании является неотъемлемым правом матери, декларированным международными законодательными актами.

В случаях вынашивания беременности лечение угрозы прерывания, плацентарной дисфункции, СЗРП, осложняющих беременность, нецелесообразно. Высок риск антенатальной и интранатальной гибели плода.

Родоразрешение проводится только с учетом состояния матери, без расширения показаний к кесареву сечению в интересах плода. Предпочтение отдают родам через естественные родовые пути со спонтанным началом. При анэнцефалии нередко наблюдается широкий плечевой пояс, что может затруднить рождение ребенка. В таких случаях применяется одно- или двусторонняя клейдотомия. Кесарево сечение показано только при наличии опасных для жизни матери осложнений (преждевременная отслойка, предлежание плаценты, тяжелая патология матери при отсутствии условий для быстрого родоразрешения).

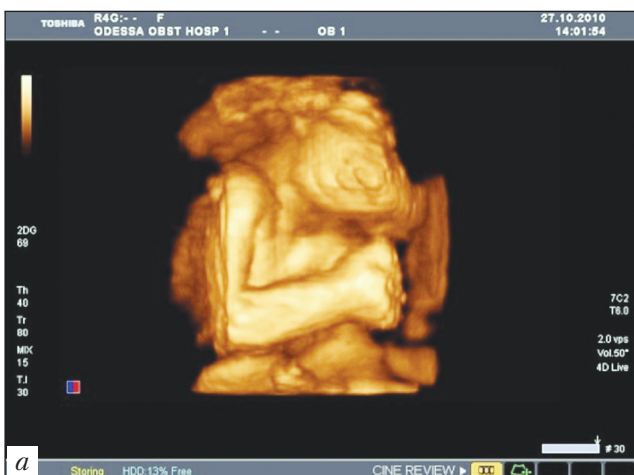


Рис. 2.1.21. Анэнцефалия (а, б). 3D-режим (из архива В. А. Паненко)

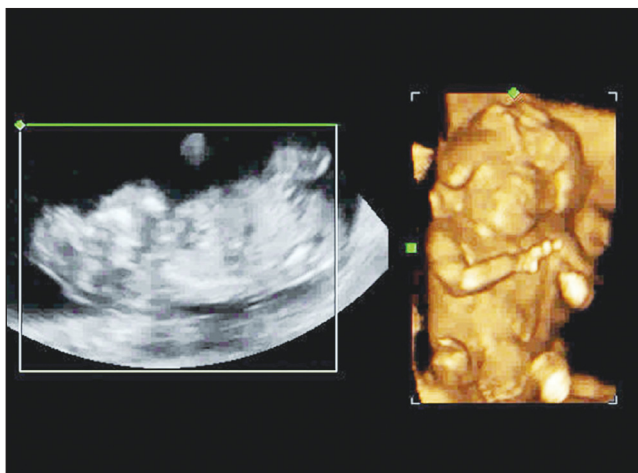


Рис. 2.1.22. Экзэнцефалия. Эхограммы в В-режиме и режиме объемной реконструкции. Беременность 13 нед. (по М. В. Медведеву)

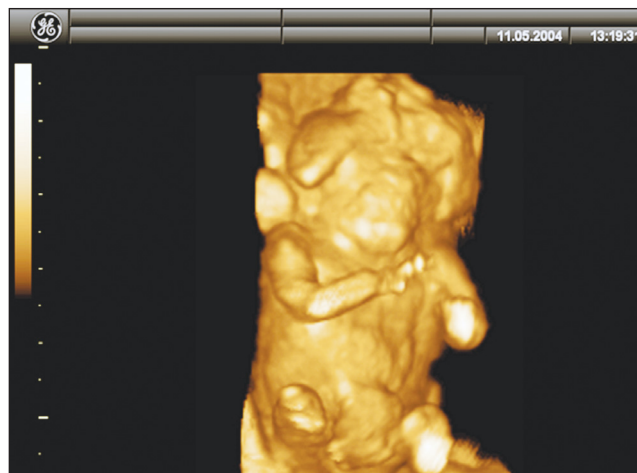


Рис. 2.1.23. Экзэнцефалия. Увеличенное изображение. 3D-режим. Характерные изменения головы плода (по М. В. Медведеву)

Сочетание с другими пороками. В 25–50 % случаев имеются другие аномалии: *spina bifida (cranio-rachischisis)*; расщелины губы и неба; аномалии шейного отдела позвоночника, ушей и носа, пупочная грыжа; коронарная сердечная болезнь; аномалии полового члена у мальчиков. Анэнцефалия входит в состав синдрома Меккеля — Грубера. Описаны редкие семейные случаи анэнцефалии, наследующиеся по Х-сцепленному типу.

Клиника. Анэнцефалия однозначно является летальным пороком. Чаще всего дети уже рождаются мертвыми. Описаны отдельные случаи живорождения детей, проживших от нескольких минут до недели.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Диагностика после рождения не представляет сложности, так как порок имеет характерный вид (рис. 2.1.24), нередко сочетается с другими аномалиями (рис. 2.1.25).

Порок может сочетаться с дефектом подлежащего участка спинного мозга (краниорахишизис). Как правило, орган зрения у детей сформирован, имеют-

ся зрительный и глазодвигательный нервы, то есть передний и средний мозг сформированы. Возможно уменьшение аденогипофиза или отделение его от головного мозга, что приводит к уменьшению надпочечников.

Анэнцефалию чаще обнаруживают у плодов женского пола.

Лечение. Использование технологий искусственной вентиляции легких (ИВЛ) позволяет на некоторое время продлить жизнь новорожденных. Указанная мера имеет смысл в тех странах, где решается вопрос о получении органов для трансплантации. Например, законы многих штатов США не отождествляют понятие анэнцефалии с понятием смерти мозга, факт рождения ребенка с этим пороком не дает возможности врачам самостоятельно принимать решение о возможности забора у них органов для трансплантации. Поэтому в США решение этой этически непростой проблемы отдано юристам.

Прогноз. Живорожденные дети с анэнцефалией могут прожить несколько часов, имеются данные о детях, проживших неделю. Консультация генетика и



Рис. 2.1.24. Анэнцефалия



Рис. 2.1.25. Анэнцефалия в сочетании с незаращением верхней губы, расщелиной неба

синдромолога после рождения ребенка целесообразна с целью установления синдромологического диагноза. Эмпирический риск для анэнцефалии и акрании при последующих беременностях составляет от 3 до 5 %.

Профилактика. Употребление больших доз фолиевой кислоты (4 мг) за 3 мес. до следующей беременности позволяет уменьшить риск повторения анэнцефалии на 70 %.

ГОЛОПРОЗЭНЦЕФАЛИЯ

Голопрозэнцефалия (ГПЭ) — группа сложных аномалий головного мозга, обусловленных неполным разделением эмбрионального переднего мозга (*prosencephalon*) на промежуточный мозг (*diencephalon*) и конечный мозг (*telencephalon*), образующий полушария. Практически всегда сочетается с неполным развитием срединных структур лица.

Согласно МКБ-10, голопрозэнцефалия имеет код Q 04.2.

Конкретные данные о частоте аномалии разноречивы. По одним из них, выявляется 1 случай на 6000–16 000 рождений, по другим — от 1 случая на 5200 живорожденных до 1 случая на 54 000 родов. Частота порока намного выше среди эмбрионов (1 на 250). Истинная частота стертых форм ГПЭ неизвестна, поскольку пациенты могут не иметь неврологических нарушений и лицевых дефектов.

Эмбриопатогенез. Голопрозэнцефалия образуется в результате нарушений развития внутриутробного мозга под влиянием разнородных причин, среди которых выделяют хромосомные, генетические и тератогенные факторы. К формированию этого порока приводит действие этанола, ретиновой кислоты и гландаина. Порок может развиваться на фоне диабета матери. В литературе описаны случаи семейной ГПЭ, наследуемой как по аутосомно-рецессивному, так и по аутосомно-доминантному типу.

Предполагается, что деление *prosencephalon* и *diencephalon* начинается в прехордальной мезенхиме, расположенной между ротовой полостью и внутренней поверхностью *prosencephalon*. Отсутствие сагитального деления *prosencephalon* в период от 4 до 8 нед. беременности приводит к различным вариантам слияния мозговых структур. При этом передний мозг (прозэнцефалон) практически не дифференцируется, не формируются полушария, базальная часть

конечного и промежуточного мозга (палеопаллиум, зрительный перекрест и нейрогипофиз) отсутствует. При патологии формирования прехордальной мезенхимы мезэнцефальный нервный гребень не образует нормальной структуры лица, зачатков органа зрения и мозга. Нарушается процесс формирования полушарий и зрительных вдавлений, в результате чего развивается истинная циклопия; иногда глазные зачатки не расходятся, образуя синофтальм.

Данный порок характерен для трисомии 13-й хромосомы. Предполагают, что 90 % пораженных эмбрионов элиминируется в собственно зародышевом периоде.

Классификация. В зависимости от степени сагитального неразделения коры, таламуса и гипоталамуса различают три формы: алобарную (*alobar*); семилобарную (*semilobar*) и лобарную (*lobar*) (рис. 2.1.26).

Возможно выявление промежуточных вариантов. Алобарный тип является наиболее тяжелым поражением мозга, когда деление коры на два полушария полностью отсутствует.

Пренатальная диагностика. Основные методы пренатальной диагностики — УЗИ и МРТ.

Ранняя пренатальная диагностика возможна в первом триместре беременности. С целью диагностики ГПЭ в 13 нед. беременности осуществляется оценка структур головного мозга с использованием трансабдоминального сканирования. При алобарной форме ГПЭ отсутствует нормальное изображение «бабочки» вследствие визуализации единственного желудочка мозга неправильной формы и больших размеров, отсутствия серпа мозга и межполушарной борозды (рис. 2.1.26, б; 2.1.27).

Дополнительное использование трансвагинальной эхографии позволяет четко установить отсутствие деления зрительных бугров, серпа мозга и межполушарной борозды (рис. 2.1.28, 2.1.29).

При ГПЭ часто выявляется микроцефалия или вентрикуломегалия. При семилобарном типе ГПЭ в некоторых случаях можно выявить третий желудочек и часть задних рогов боковых желудочков мозга.

Во время эхографического исследования большое внимание уделяют оценке структур лица, поскольку ГПЭ, как правило, сочетается с лицевыми аномалиями: циклопией, пробосцисом, расщеплением верхней губы и неба (рис. 2.1.30, 2.1.31).

Использование трехмерной эхографии позволяет получить более наглядную картину. Типичная картина для алобарной ГПЭ в 3D-режиме сканирования представлена на рис. 2.1.32, 2.1.33.



Рис. 2.1.26. Схематическое изображение картины мозга при различных формах голопрозэнцефалии: а — норма; б — алобарная; в — семилобарная; г — лобарная



Рис. 2.1.27. Единственный желудочек мозга больших размеров при алобарной форме голопроэнцефалии. Трансабдоминальное сканирование (по М. В. Медведеву)

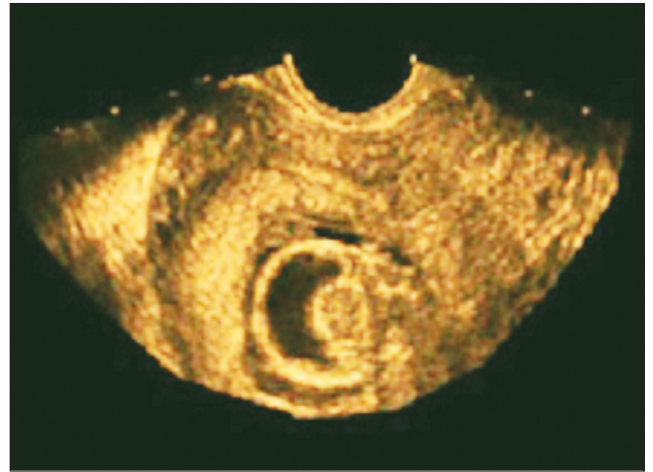


Рис. 2.1.28. Алобарная форма голопроэнцефалии. Отсутствие разделения зрительных бугров. Трансвагинальное сканирование (по М. В. Медведеву)

Большинство пороков лица (циклопия, пробосцис, расщелины) потенциально могут быть выявлены уже в ранние сроки беременности при условии консультативного обследования с применением трехмерной эхографии, что, в свою очередь, требует поиска ГПЭ (рис. 2.1.34).

Метод МРТ помогает в уточнении диагноза, поскольку не все аномалии, характерные для этой патологии, можно выявить при эхографическом исследовании (рис. 2.1.35, а, б). Основные проекции МРТ — аксиальные изображения. При МРТ отчетливо диагностируется наличие ГПЭ и уточняется ее форма (рис. 2.1.35, в, г).

Основной МРТ-признак голопроэнцефалии — неполное разделение полушарий различной выраженности.

Для *алобарной формы* характерны:

- единая полость третьего и боковых желудочков с тонким слоем коры вокруг;
- отсутствие мозолистого тела, межполушарной щели и серповидного отростка;



Рис. 2.1.29. Поперечное сечение головы плода при лобарной голопроэнцефалии: отсутствие изображения полости, прозрачной перегородки (по М. В. Медведеву)



Рис. 2.1.30. Голопроэнцефалия, микроцефалия, истинная циклопия, синофтальм (из архива В. А. Паненко)

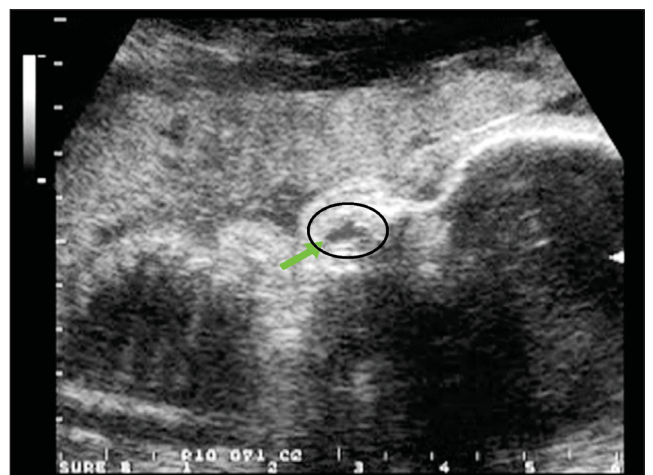


Рис. 2.1.31. Сочетание алобарной формы голопроэнцефалии с расщелиной верхней губы, указанной стрелкой (по М. В. Медведеву)

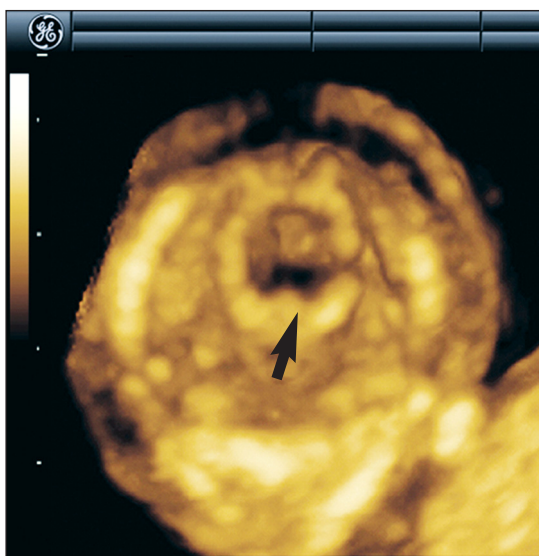


Рис. 2.1.32. Голопрозэнцефалия. Единственный желудочек головного мозга. Объемная реконструкция структур головного мозга (по М. В. Медведеву)



Рис. 2.1.33. Голопрозэнцефалия, микроцефалия, пробосцис, истинная циклопия, синофтальм. Беременность 19–20 нед. 3D-режим (из архива В. А. Паненко)

- извилины широкие и плоские (пахигирия);
- подкорковые ганглии и зрительные бугры соединены (всегда сочетается с мальформациями лица).

Для *семилобарной формы* характерны:

- единая полость третьего и боковых желудочков меньших размеров;
- частичное или полное отсутствие мозолистого тела;
- частичное отсутствие серповидного отростка;

- подкорковые ганглии и зрительные бугры соединены (часто сочетается с мальформациями лица). Для *лобарной формы* характерны (рис. 2.1.35, в, г):
- единая полость боковых желудочков;
- частичное отсутствие межполушарной щели;
- недоразвитие мозолистого тела (мальформации лица редки).

Тактика ведения беременности и родоразрешения. В основе ведения беременности при ГПЭ лежит максимально точная диагностика порока и его сочетания с другими аномалиями, как хромосомными, так и нехромосомными. Пренатальное обследование должно включать кариотипирование плода и тщательное ультразвуковое исследование с оценкой анатомии лица, кистей, стоп, сердца, мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта. При выявлении у плода несбалансированной транслокации необходимо исследовать кариотип родителей для исключения носительства сбалансированной транслокации одним из них.

Определение специфического синдрома во время беременности важно, чтобы не только сформулировать соответствующий прогноз, но и вычислить риск повторения.

При принятии решения о целесообразности вынашивания беременности учитывается форма ГПЭ, так как алобарная и семилобарная формы ассоциируются с высокой смертностью новорожденных, лобарная — с тяжелой неврологической патологией. При диагностике ГПЭ ставится вопрос о прерывании беременности в любом сроке.

Характерен высокий риск внутриутробной (антенатальной и интранатальной) гибели плода, что требует в последующем чрезвычайно тщательного патологоанатомического, рентгенологического и генетического исследования.

При наличии ГПЭ в течение беременности может выявляться плацентарная дисфункция, коррек-



Рис. 2.1.34. Голопрозэнцефалия. Беременность 13 нед. 3D-режим поверхностной реконструкции плода. Пробосцис (по М. В. Медведеву)

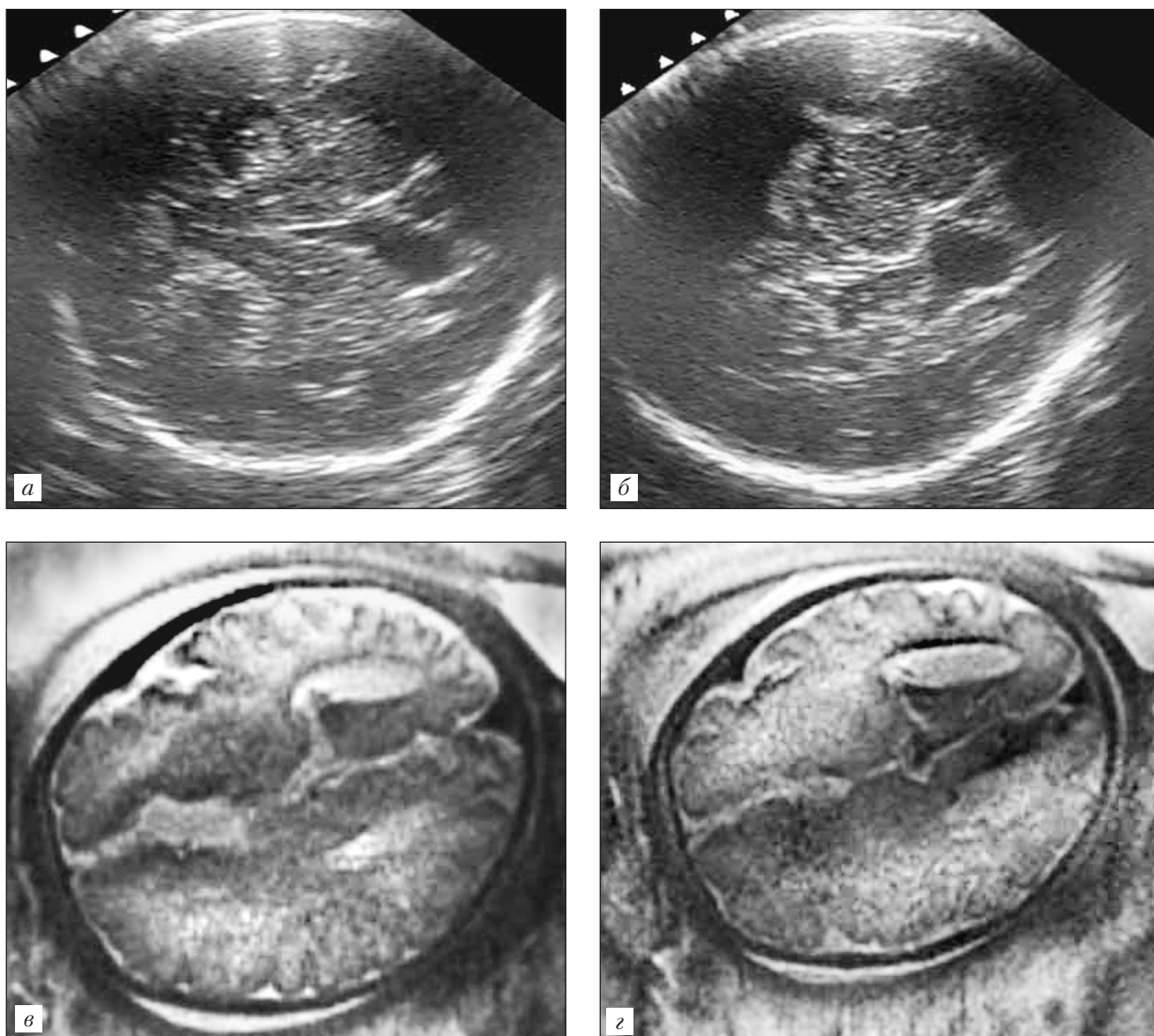


Рис. 2.1.35. Диагностика лобарной голопроэнцефалии при УЗИ (а, б) и МРТ (в, з). Беременность 35–36 нед.: а, б — аксиальные трансвентрикулярные УЗИ-сканы плода, выявляется anomальное строение желудочкового комплекса, но поставить точный диагноз не представляется возможным; в, з — МРТ. SS FSE-аксиальные трансвентрикулярные сканы плода. Лобарная голопроэнцефалия (по К. Ф. Юсупову и соавт.)

ция которой нецелесообразна, так как не устраняет причину и не влияет на исход беременности. В случаях диагностики СЗРП всегда необходимо осуществлять поиск ГПЭ, так как это существенным образом влияет на тактику родоразрешения. Очевидно, что в случае сочетания ГПЭ с СЗРП родоразрешение путем кесарева сечения не улучшит перинатальные показатели. Поэтому родоразрешение при ГПЭ проводится исключительно в соответствии с акушерской ситуацией. Кесарево сечение в интересах ребенка не проводится.

Сочетание с другими пороками. Голопроэнцефалия — это гетерогенная патология, которая встречается при более чем 40 синдромах.

Риск хромосомных аномалий высокий (50 %): ГПЭ ассоциирована с трисомией 13 (до 40 %), несба-

лансированными транслокациями, кольцевыми хромосомами, полиплоидией.

Наиболее частыми находками являются трисомии 13, 13q-, 18, 18p- и триплоидии. Описаны хромосомные aberrации, затрагивающие 2, 3, 7, 13, 18 и 21-ю пары хромосом.

Риск вторичных нехромосомных синдромов относительно высокий (15–20 %). Эмпирический риск повторения составляет 5–6 %. Голопроэнцефалия является симптомом следующих синдромов:

- синдром *Grota (Grote)*: ГПЭ + октодактилия, отсутствующие голени, кардиальные аномалии;

- синдром *Steinfeld*: ГПЭ + срединная расщелина губы, почечные аномалии, короткое предплечье, отсутствующие пальцы, сердечные аномалии, отсутствие желчного пузыря;



Рис. 2.1.36. Циклопия при голопрозэнцефалии у новорожденного ребенка

– *голопрозэнцефалии* – *фетальный синдром акинезии*: ГПЭ + микроцефалия, микрогнатия, многочисленные контрактуры, косолопость;

– *синдром Velocardiofacial*: ГПЭ + срединная расщелина губы, незаращение неба, сердечные дефекты;

– *синдром Меккеля – Грубера (Meckel–Gruber)*: ГПЭ + энцефалоцеле, полидактилия, поликистоз почки, другие аномалии ЦНС.

Клиника. Клинические проявления обусловлены формой ГПЭ и синдромом, в состав которого входит аномалия.

При тяжелых формах ГПЭ у новорожденных (алобарной и семилобарной) развивается апноэ, и без поддержания функции дыхания наступает смерть. У выживших детей неврологический дефицит очевиден уже в периоде новорожденности, проявляясь в гипотонии, гипорефлексии, проблемах сосания.

Сочетанные пороки развития лица очевидны при первичном осмотре новорожденного ребенка (рис. 2.1.36).

При умеренных поражениях (лобарная форма) постепенно начинают проявляться признаки задержки психомоторного развития. У детей с фенотипическими проявлениями ГПЭ задержка умственного развития и неврологические нарушения бывают более выраженными.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Основа диагностики – клиническая симптоматика, описанная выше. Для новорожденных с тяжелыми формами ГПЭ (алобарной и семилобарной) характерно наличие апноэ. При условии своевременной и эффективной ИВЛ возможно сохранение жизни. У выживших младенцев нарушен акт сосания, наблюдается гипорефлексия, снижен мышечный тонус. При умеренных поражениях (лобарная форма) диагноз может быть поставлен уже в период новорожденности, когда постепенно начинают проявляться признаки нарушения психомоторного развития. В дальнейшем у детей диагностируют задержку умственного развития и неврологические нарушения, которые бывают более выраженными.

Применение нейросонографии (НСГ), КТ и МРТ позволяет выявить форму голопрозэнцефалии (алобарная, семилобарная, лобарная). При алобарной форме определяется единая полость вместо боковых и третьего желудочков; зрительные бугры не разделены; отсутствуют обонятельные луковицы, мозолистое тело и серповидный отросток мозговой оболочки. Алобарную форму необходимо дифференцировать с гидроанэнцефалией (отсутствие гемисфер мозга). Семилобарная форма характеризуется наличием одного желудочка, отмечается рудимент затылочных долей. Боковые желудочки сливаются в области передних рогов и тел, отсутствуют мозолистое тело и обонятельные луковицы, зрительные бугры могут быть частично разделены, третий желудочек гипоплазирован. При лобарной форме боковые желудочки соединены между собой на уровне передних рогов, отсутствует прозрачная перегородка, нижние и задние рога хорошо различимы, третий желудочек дифференцирован. Септооптическая форма голопрозэнцефалии, а также агенезия полости прозрачной перегородки при НСГ, КТ и МРТ имеют аналогичные лобарной голопрозэнцефалии характеристики.

Лечение. Никакая терапия порока не эффективна.

Прогноз. Незначительное количество детей с указанной патологией проживают в течение года, их смерть наступает на фоне прогрессирования неврологической симптоматики. При лобарной форме прогноз для жизни менее пессимистичен, однако такие дети характеризуются задержкой умственного развития, наличием сочетанных обонятельных и зрительных аномалий.

Важный аспект медицинской помощи – выявление неблагоприятных факторов, воздействовавших во время беременности, а также обсуждение прогноза и возможного риска повторения. Особое внимание уделяют истории семьи, обращают внимание на проявление доминантных форм патологии. При изолированной голопрозэнцефалии, не входящей в состав какого-либо синдрома, эмпирический риск повторения порока составляет 6 %.

Профилактика. Специфическая профилактика не описана.

ВЕНТРИКУЛОМЕГАЛИЯ

Вентрикуломегалия — патологическое расширение желудочковой системы головного мозга, не сопровождающееся увеличением размеров головы. Вентрикуломегалия может быть начальной стадией развития гидроцефалии.

В МКБ-10 порок не классифицируется. Однако это один из наиболее часто выявляемых пренатально ультразвуковых феноменов, который впоследствии может проявиться в виде летальных церебральных пороков или сочетаться с другими аномалиями.

Частота аномалии высокая — 0,3–1,5 на 1000 новорожденных. Считается, что среди внутриутробных плодов она выше, так как вентрикуломегалию связывают с повышенным риском самопроизвольного прерывания беременности.

Эмбриопатогенез. Развитие вентрикуломегалии обусловлено нарушениями, наступающими в процессе формирования желудочковой системы мозга человека (рис. 2.1.37, 2.1.38).

Вентрикуломегалия чаще является вторичным проявлением разрушения мозга, обусловленного *врожденной инфекцией, сосудистыми механизмами*, другими ВПР мозга или комбинацией этих процессов. Возможно сочетание вентрикуломегалии с новообразованиями мозга и генетическими аномалиями других органов.

Вне зависимости от этиологического фактора, прогрессирование ВМ происходит вследствие стено-

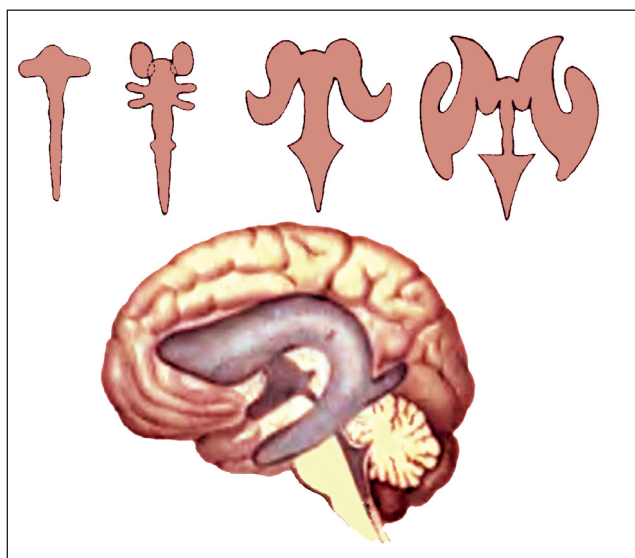


Рис. 2.1.37. Желудочковая система мозга человека в онтогенезе

за водопровода мозга (сильвиев водопровод соединяет третий и четвертый желудочки мозга).

Врожденный стеноз водопровода обусловлен генетическим фактором. Сопровождается задержкой умственного развития, спазматической параплегией.

Приобретенный стеноз водопровода развивается под влиянием внутриутробных инфекций (ВУИ) или внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), возникших вследствие длительного или значительно выраженного страдания (гипоксии) внутриутробного плода (антенатальный дистресс плода, СЗРП).

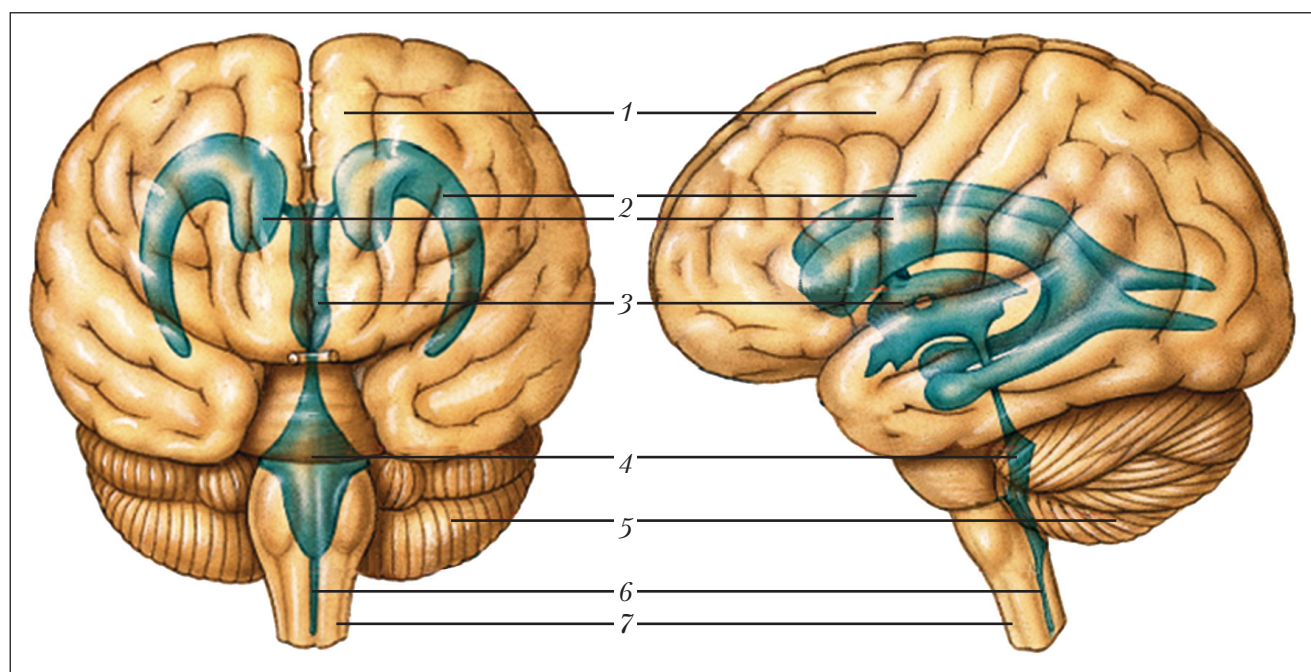


Рис. 2.1.38. Желудочковая система мозга человека: 1 — лобная доля; 2 — передние рога боковых желудочков мозга; 3 — третий желудочек; 4 — четвертый желудочек; 5 — мозжечок; 6 — центральный канал спинного мозга; 7 — спинной мозг



Рис. 2.1.39. Поперечное сечение головы плода при вентрикуломегалии. Отчетливо видно расширение желудочков головного мозга (по М. В. Медведеву)

Пренатальная диагностика. Основным методом пренатальной диагностики — УЗИ, дополнительный — МРТ.

На УЗИ ширина тела боковых желудочков головного мозга практически не меняется с начала второго триместра до конца беременности. Вентрикуломегалия диагностируется при обнаружении одностороннего или двустороннего расширения желудочков мозга более 10 мм при осевом трансвентрикулярном УЗ-сканировании (рис. 2.1.39).

Диагностические критерии УЗ-измерения желудочков мозга: *нормальная ширина* желудочков мозга — до 10 мм; при *пограничной вентрикуломегалии* ширина желудочков мозга достигает 10–15 мм; мягкая форма пограничной вентрикуломегалии — 10–12 мм; выраженная форма пограничной вентрикуломегалии — 13–15 мм.

Пограничная вентрикуломегалия может быть вариантом нормы. Отмечается чаще у плодов мужского пола, что связывают с большими размерами желудочков у мальчиков. Чаще самостоятельно разрешается перед рождением. В подавляющем большинстве случаев не имеет никаких последствий для ребенка. Реже может быть самой ранней манифестацией мозгового повреждения от разнородных причин, в том числе первоначальной мозговой мальформации.

При *умеренной вентрикуломегалии* расширение желудочковой системы достигает 15–20 мм.

Выраженная вентрикуломегалия (гидроцефалия) определяется на основании расширения желудочков мозга более 20 мм.

Анализ собственных клинических наблюдений позволяет поддержать точку зрения специалистов, относящих к вентрикуломегалии расширение желудочков мозга от 10 до 15 мм, к гидроцефалии — более 15 мм.

Спонтанная желудочковая асимметрия — это разница в размерах желудочков справа и слева более 2 мм без их расширения (наблюдается в норме).

Клинические формы вентрикуломегалии следующие.

Вентрикуломегалия, сочетанная с другими аномалиями мозга (45–80 %):

— в сочетании с синдромом Киари II (Chiari II) — маленькой задней ямкой, маленьким дизморфичным мозжечком, сглаженной большой цистерной мозга, дефектом спинного мозга с миеломенингоцеле;

— в сочетании с синдромом Денди — Уокера — расширенным четвертым желудочком, полным или частичным отсутствием мозгового червя.

Вентрикуломегалия, обусловленная разрушением мозга (вторичная), может быть односторонней (чаще) или двусторонней. Наиболее частая причина образования — гипоксия, внутриутробная инфекция или сосудистые повреждения мозга плода.

Для вентрикуломегалии, обусловленной *внутриутробными инфекциями*, характерно сочетание расширения желудочка (желудочков) мозга с внутричерепными гиперэхогенными очагами, перивентрикулярными кистами (кистой). При цитомегаловирусном инфицировании во время УЗИ обнаруживаются вентрикуломегалию в сочетании с множественными узловатыми субэпендимными очагами окостенения, иногда сгруппированными в перивентрикулярные гиперэхогенные группы.

При наличии ВЖК *гипоксического генеза* расширенный желудочек мозга имеет четкую форму, что ассоциировано с осаждением фибрина в сгустке крови (гиперэхогенное геморрагическое повреждение, обнаруживаемое в паренхиме мозга). При исследовании в динамике гиперэхогенный сгусток крови ликвидируется, становится гипоэхогенным и, в конечном счете, исчезает, оставляя порэнцефалическую кисту, наполненную ликвором, связанную с желудочковой системой.

Диагноз изолированной вентрикуломегалии устанавливается при отсутствии других аномалий ЦНС. Порок может быть односторонним.

Диагностическая ценность МРТ в определении диагноза при вентрикуломегалии изучена недостаточно для получения четких практических рекомендаций. Метод исследования позволяет визуализировать расширение желудочка (рис. 2.1.40).

Имеются данные о том, что изолированная форма может быть предвестником значительного повреж-

дения мозга, которое выявляется в более поздние сроки беременности, например нарушения миграции нейробластов. В связи с этим предлагается осуществлять внутриутробную МРТ после 22–24 нед. с целью своевременной диагностики истончения серого вещества мозга, что может приводить к замедленному развитию мозга внутриутробного пациента.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. При обнаружении венрикуломегалии важно оценить ее распространенность (один, два, три желудочка и т. п.), степень (границы, выраженность), сочетание с любыми другими мозговыми и экстрацеребральными аномалиями.

Родителям предлагают осуществить кариотипирование, обследование на наличие внутриутробных инфекций.

Результаты УЗИ оцениваются в динамике беременности с целью дифференциальной диагностики и наблюдения за развитием венрикуломегалии.

При ведении беременности учитывается высокий риск самопроизвольного аборта, наследственных заболеваний, сочетания с другими мозговыми аномалиями.

Определяя прогноз, учитывают высокий риск мертворождения, перинатальной и неонатальной смерти (до 60–70 %).

Изолированные повреждения мозга сопряжены с низким риском перинатальной смерти, высокой частотой рождения жизнеспособных детей (до 80 %), большинство из которых (до 60 %) в последующем характеризуются нормальным неврологическим развитием.

Раннее обнаружение и прогрессивное увеличение венрикуломегалии — факторы, свидетельствующие о неблагоприятном прогнозе для внутриутробного ребенка. В этих случаях только 30–40 % живорожденных детей имеют нормальное неврологическое развитие. Прогноз обычно благоприятен для внутриутробных детей с желудочковой асимметрией без расширения.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что расширение желудочков мозга, обусловленное генетическими причинами, обычно менее выражено, чем расширение, обусловленное разрушением мозга при ВУИ. Односторонняя венрикуломегалия достоверно чаще является следствием разрушения мозга вне зависимости от вызвавшей это разрушение причины (кровоизлияние или инфекция). Двусторонний порок — чаще следствие генетических аномалий.

Прогноз для умственного развития будущего ребенка зависит от гестационного возраста, в котором прогрессировала венрикуломегалия: чем в более ранние сроки беременности она возникла, тем менее благоприятен прогноз.

С учетом требований нормативных и законодательных документов Украины, оценить прогноз для внутриутробного пациента необходимо до 22 нед. беременности. Выраженные формы венрикуломегалии в сочетании с другими аномалиями, относящимися или не относящимися к известным генетическим синдромам, могут быть показанием для прерывания беременности в поздних сроках (до 22-й недели гестации). Данная патология в Украине лечится только постнатально.

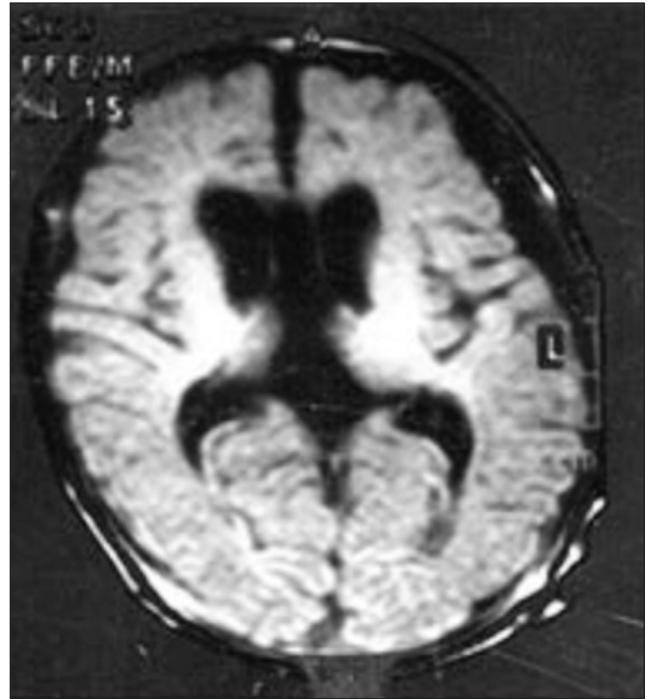


Рис. 2.1.40. Венрикуломегалия билатеральная. Магнитно-резонансная томография

Родоразрешение при венрикуломегалии не имеет особенностей, зависит от акушерской ситуации и сочетанной патологии внутриутробного ребенка.

Сочетание с другими пороками. Риск хромосомных аномалий при данном пороке различный:

- при изолированной форме — 1,5–12 %;
- при венрикуломегалии, сочетанной с другими ВПР, — 9–36 %;
- при венрикуломегалии, сочетанной с приобретенным внутриутробным повреждением мозга (кровоизлияния, инфицирование), — практически отсутствует.

Риск нехромосомных синдромов высокий.

Венрикуломегалия является симптомом следующих синдромов:

- *синдром Miller–Dieker*: венрикуломегалия + лизэнцефалия, микроцефалия, аномалии сердца, лица, полидактилия;
- *синдром Goldethar*: венрикуломегалия + лицевая асимметрия, позвоночные аномалии, незаращение губы и неба;
- *синдром Meckel–Gruber (Меккеля — Грубера)*: венрикуломегалия + энцефалоцеле, полидактилия, поликистоз почек, другие аномалии ЦНС;
- *синдром Neu–Laxova*: венрикуломегалия + лизэнцефалия, микроцефалия, проптоз, ЗРП, артрогрипоз, другие аномалии ЦНС;
- *синдром Walker–Warburg*: венрикуломегалия + аномалии глаза, аномалии ЦНС (лизэнцефалия, срединные аномалии), мозжечковые аномалии, микроцефалия, цефалоцеле);
- *синдром Gorlin*: венрикуломегалия + лицевые аномалии, макроцефалия и множественные новообразования.

Клиника. Изолированные формы специфических проявлений не имеют.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Диагностика основана на дополнительных методах исследования — УЗИ и МРТ. Причины развития вентрикуломегалии требуют уточнения, в том числе обследования на наличие других пороков и врожденных инфекций.

Лечение. Стеноз акведука можно лечить путем вентрикулоперитонеального или вентрикулоатриального шунтирования для декомпрессии мозга ребенка. В настоящее время в клиниках некоторых развитых стран это является лапароскопической процедурой, представляющей реальную альтернативу с хорошими результатами.

Прогноз. Изолированные врожденные расширения желудочков в 25–30 % случаев самопроизвольно резорбируются, в 50–60 % случаев остаются устойчивыми, в 14–20 % — прогрессивно нарастают. Установить прогноз для этих форм сложно, так как имеющиеся данные основаны на изучении маленьких серий случаев в чрезвычайно разнородных когортах. Несмотря на это, некоторые важные прогностические моменты могут быть очерчены. Прогноз для жизни детей обычно благоприятный. Прогноз для здоровья зависит от гестационного возраста возникновения, выраженности, распространенности, скорости прогрессирования вентрикуломегалии и степени поражения структур мозга.

Профилактика состоит в преконцепционной подготовке к беременности, выявлении и санации очагов инфекции, генетическом консультировании, прегравидарном приеме фолиевой кислоты.

ГИДРОЦЕФАЛИЯ

Гидроцефалия (врожденная водянка головного мозга) — заболевание, характеризующееся увеличением объема спинномозговой жидкости в полости черепа, сопровождающееся атрофией мозгового вещества (рис. 2.1.41).

Расширение желудочковых систем мозга и субарахноидальных пространств развивается как результат нарушения ликвороциркуляции либо соотношения ликворопродукции и ликворорезорбции (обратного всасывания).

В МКБ-10 выделяют: Q 03 Врожденная гидроцефалия.

Частота развития данного порока составляет, по одним данным, 0,2–4 случая на 1000 новорожденных, по другим — от 0,1 до 2,5 случаев на 1000 новорожденных. Изолированные формы диагностируются с частотой 0,39–0,87 на 1000 новорожденных. Установлено, что около 60 % плодов с гидроцефалией — мальчики.

Эмбриопатогенез. Причины развития гидроцефалии могут быть пренатальными — вследствие перенесенной вирусной инфекции, токсоплазмоза, или постнатальными — вследствие новообразования. Встречаются семейные случаи заболевания. Желудочки почти всегда расширены. По характеру нарушения ликвородинамики различают обструктивную (окклюзионную) и коммуникационную формы гидроцефалии.

Обструктивная гидроцефалия характеризуется нарушением оттока ликвора внутри желудочковой

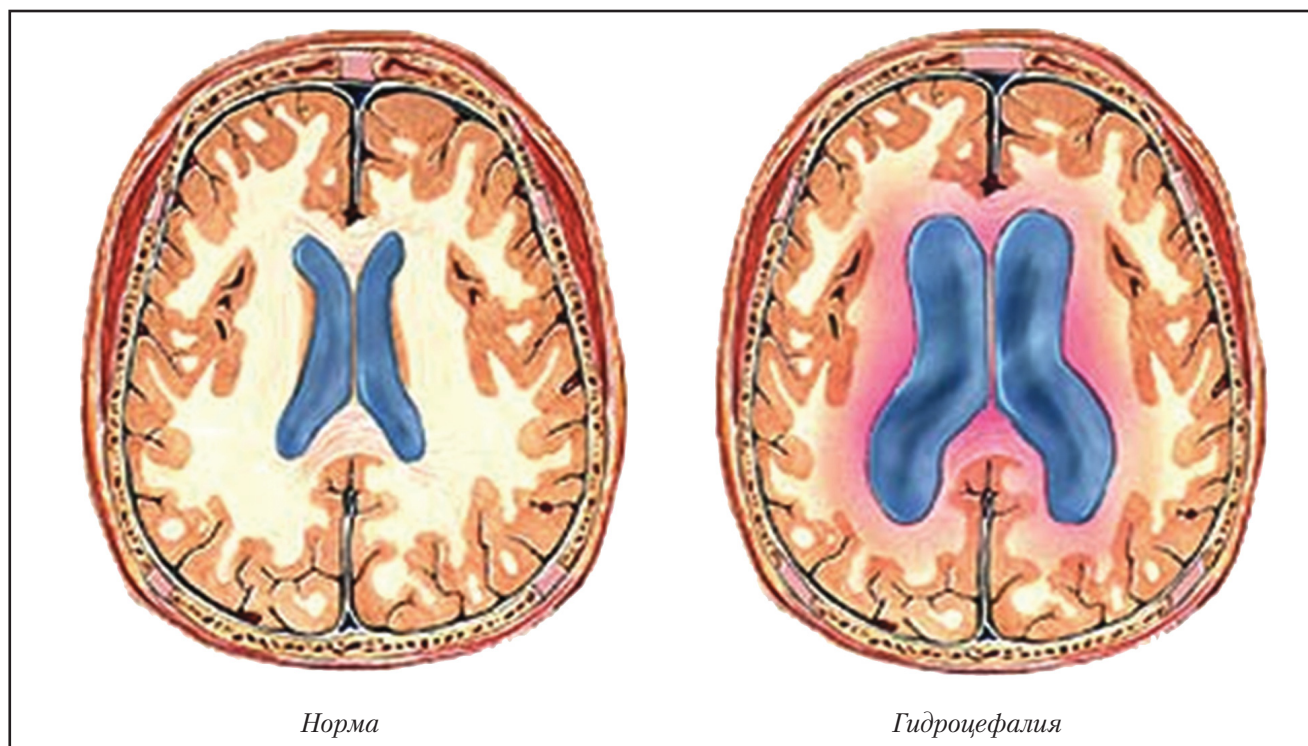


Рис. 2.1.41. Врожденная гидроцефалия

системы, в результате чего жидкость из желудочков не поступает в субарахноидальное пространство и формируется внутренняя гидроцефалия. Закупорка чаще происходит на уровне водопровода мозга, но может быть и в четвертом желудочке или в его сообщениях с подпаутинным пространством.

Коммуникационная гидроцефалия проявляется наличием избыточного количества ликвора в желудочковой системе и субарахноидальном пространстве, при этом отток нарушен либо в связи с окклюзией субарахноидальной системы, либо вследствие облитерации субарахноидального пространства на базальной поверхности мозга, то есть закупорка располагается вне желудочковой системы.

В некоторых случаях обнаруживают значительное разрушение полушарий мозга, а внутри мозговых оболочек располагается спинномозговая жидкость — гидранэнцефалия. Черепно-мозговые нервы, как правило, присутствуют. Это означает, что мозг был сформирован, но вторично изменен.

Изредка к гидроцефалии приводит повышенная продукция спинномозговой жидкости (например, на фоне папилломы сосудистых сплетений) или нарушение реабсорбции ее в субарахноидальном пространстве.

Гидроцефалию считают изолированной в случаях, когда не удастся выявить сочетанные аномалии, за исключением тех изменений, к которым приводит повышенное внутричерепное давление. Изолированная гидроцефалия часто вызывается обструкцией на уровне силвиева водопровода, который соединяет третий и четвертый желудочки мозга.

Наиболее частая сочетанная аномалия — менингоэнцефалоцеле с формированием синдрома Арнольда — Киари, который встречается у 1/3 плодов с гидроцефалией. Гидроцефалия может возникнуть на фоне другой патологии структур головного мозга: при синдроме Денди — Уокера, голопроэнцефалии, агенезии мозолистого тела, арахноидальных кистах, аневризме вены Галена. В некоторых случаях нарушение оттока спинномозговой жидкости развивается в результате внутрижелудочковых кровоизлияний и внутричерепных опухолей.

Стеноз/атрезия силвиева водопровода — наиболее частая причина развития гидроцефалии. Стеноз может быть изолированной патологией, развивающейся вторично на фоне кровоизлияния, внутриутробной инфекции (цитомегаловирус, токсоплазмоз, краснуха), опухоли, а также входит в состав синдромов множественных пороков развития (например, синдром Уокера — Варбурга). Семейные случаи стеноза силвиева водопровода в основном X-сцепленные, однако описаны и редкие наблюдения с аутосомно-рецессивным типом наследования. У 25 % пациентов с X-сцепленной формой гидроцефалии отмечается особенность развития пальцев (разогнутые и отведенные большие пальцы рук), но этот признак не является патогномичным.

Выделяют следующие формы гидроцефалии: открытая (сообщающаяся) и закрытая (окклюзионная), наружная и внутренняя; по течению — острая и хроническая, компенсированная и декомпенсированная.

При *открытой форме* гидроцефалии отмечается расширение всех желудочковых систем мозга и отсутствие препятствия для тока цереброспинальной жидкости во всей ликворной системе.

Закрытая форма характеризуется нарушением циркуляции жидкости внутри желудочковой системы по различным причинам: аномалии ее развития, спаечные процессы, новообразования.

При *наружной форме* гидроцефалии скопление жидкости происходит в субарахноидальном пространстве.

При *внутренней форме* гидроцефалии жидкость скапливается в мозговых желудочках.

Таким образом, открытая форма гидроцефалии может быть наружной либо внутренней, а закрытая (окклюзионная) форма, как правило, является внутренней.

Открытая внутренняя форма гидроцефалии приводит к резкой дилатации желудочковой системы и истончению вещества мозга.

Пренатальная диагностика. Осуществляется на основании УЗИ. Гидроцефалия выявляется во втором и третьем триместрах. При поперечном сканировании головы на уровне бипариетального размера измеряется ширина тела желудочков мозга. В среднем этот показатель составляет 7,6 мм. Расширение бокового желудочка, превышающее 10 мм, свидетельствует о вентрикуломегалии.

Гидроцефалия определяется при выраженном расширении желудочков мозга более 15 мм, а по некоторым источникам — более 20 мм (рис. 2.1.42).

В постановке диагноза гидроцефалии помогает изучение структуры сосудистых сплетений мозга. В норме сосудистые сплетения расположены симметрично и выполняют большую часть полости боковых желудочков. Вследствие увеличения размеров желудочков при гидроцефалии сосудистые сплетения смещаются к латеральным стенкам. С прогрессированием гидроцефалии нарастает ширина боковых желудочков, лобных и затылочных рогов, увеличиваются размеры третьего и четвертого желудочков.

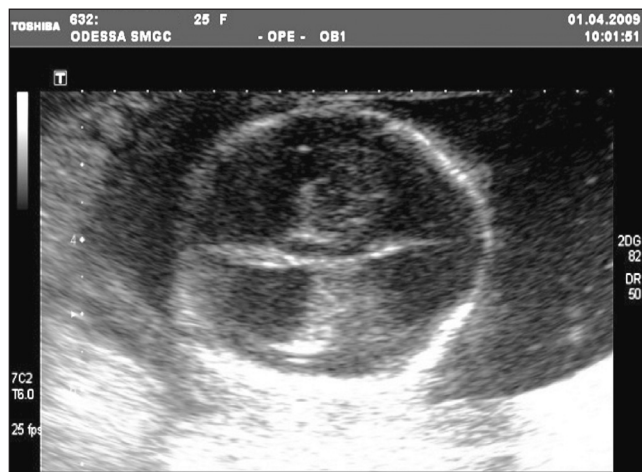


Рис. 2.1.42. Выраженная гидроцефалия (из архива Л. Г. Витвицкой)

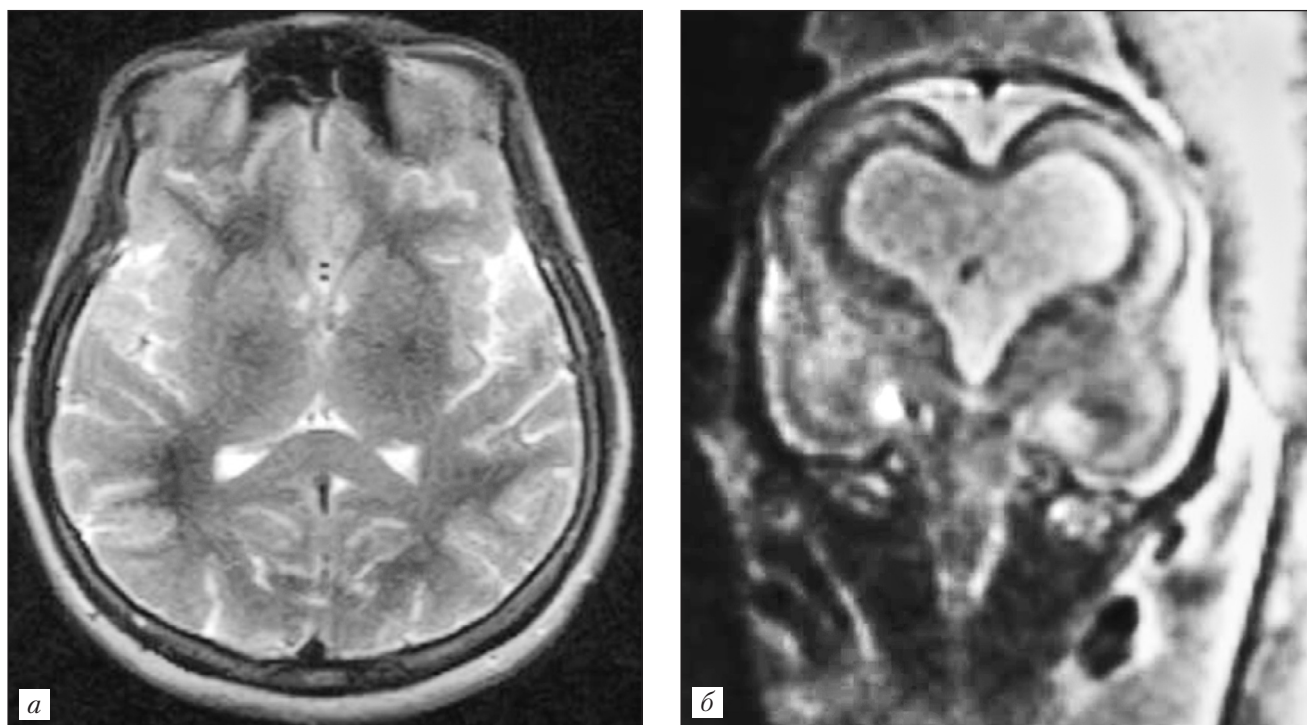


Рис. 2.1.43. Окклюзионная гидроцефалия. Беременность 20 нед. Магнитно-резонансная томография: *а* — SS FSE, коронарный скан плода; *б* — MPG, аксиальный скан плода

Во избежание ложноположительных диагнозов при УЗИ рекомендуется соблюдать определенные методические рекомендации. Ширину тела бокового желудочка измеряют в полушарии, расположенном дальше от датчика. Принципиальным моментом для диагностики является идентификация сосудистых сплетений, поскольку за латеральную стенку «увеличенного» желудочка можно принять область островка.

Магнитно-резонансная томография позволяет не только выявить гидроцефальный синдром, но зачастую и определить его генез. Диагностируются окклюзионная гидроцефалия, гипоплазия (источник коры полушарий) головного мозга (рис. 2.1.43).

Тактика ведения беременности и родоразрешения. При выявлении гидроцефалии тщательно оценивают анатомию мозговых структур и позвоночника для исключения сочетанной церебральной патологии и *spina bifida*. Комплексное обследование плода предполагает тщательное эхокардиографическое исследование, поскольку для гидроцефалии характерно сочетание с врожденными пороками сердца.

Гидроцефалия ассоциирована с высоким риском самопроизвольного прерывания беременности. При наличии угрозы прерывания беременности, плацентарной дисфункции, сочетанных с гидроцефалией, оценивают их возможную причину.

При выявлении клинических признаков инфекций перинатального периода (ВУИ) осуществляют специфическое лечение тех из них, для которых лечение определено.

Лечение плацентарной дисфункции при наличии гидроцефалии, особенно сочетанной с другими пороками, нецелесообразно, так как плацентарная дис-

функция при гидроцефалии сопряжена с высоким риском прогрессирования и гибели внутриутробного ребенка.

При выявлении гидроцефалии до периода жизнеспособности плода (до 22-й недели беременности) с родителями внутриутробного ребенка обсуждают вопрос о целесообразности вынашивания беременности. Гидроцефалия является медицинским показанием для прерывания беременности в поздние сроки (с 13-й по 22-ю неделю). В более поздних сроках беременности тактика определяется с учетом характера разрушения мозга.

В связи с вышеизложенным, пренатальное обследование должно включать кариотипирование, вирусологические тесты, тщательное ультразвуковое исследование с подробной оценкой структур спинного мозга и позвоночника, опорно-двигательной системы и кистей.

Родителям должна быть предоставлена консультация нейрохирурга для обсуждения возможностей лечения в неонатальном периоде.

В случае пролонгирования беременности показано динамическое ультразвуковое наблюдение каждые 2 нед.

При нарастании гидроцефалии по достижении зрелости легких плода ставится вопрос о досрочном родоразрешении и проведении шунтирования. Эффективность пренатального шунтирования желудочков, практикуемая в некоторых странах, до сих пор не доказана, и эта операция широко не применяется.

Родоразрешение осуществляется преимущественно через естественные родовые пути. Кесарево сечение рекомендуется проводить только при выраженной макроцефалии и доказанном отсутствии

других пороков развития и хромосомных аномалий. При наличии грубых сочетанных аномалий, ухудшающих прогноз для жизни внутриутробного ребенка (например, при голопроэнцефалии), операцией выбора является цефалоцентез.

Имеются данные, согласно которым установлено отсутствие достоверных различий между выраженностью гидроцефалии и умственным развитием детей. Нарушение умственного развития ассоциировано со степенью прогрессирования гидроцефалии и гестационным возрастом внутриутробного пациента на момент ее пренатального обнаружения.

В случае гибели плода или новорожденного проводят подробное патологоанатомическое исследование, включая рентгенографию. При выявлении несбалансированных транслокаций у плода показано кариотипирование родителей для исключения носительства сбалансированной транслокации одним из супругов. Заключительное медико-генетическое консультирование семьи должно быть направлено на выяснение возможного типа наследования этой патологии и определение риска рождения больного ребенка при следующих беременностях.

Сочетание с другими пороками. Сочетанные аномалии диагностируются в 70–80 % наблюдений, при этом половина из них являются экстракраниальными и не всегда могут быть выявлены пренатально. Известно, что около 25 % случаев гидроцефалии, диагностированной до родов, связано с хромосомными дефектами. Имеются данные о сочетании гидроцефалии с опухольями, внутрижелудочковыми кровоизлияниями, стенозом силвиева водопровода, артериовенозной мальформацией, более чем с 40 хромосомными аномалиями, многочисленными синдромами множественных пороков развития, моногенными заболеваниями и скелетными дисплазиями. Наиболее частая сочетанная аномалия — менингоэнцефалоцеле с формированием синдрома Арнольда — Киари, который встречается у 1/3 плодов с гидроцефалией. Кроме того, гидроцефалия может формироваться на фоне другой патологии структур головного мозга: при синдроме Денди — Уокера, голопроэн-

цефалии, агенезии мозолистого тела, арахноидальных кистах, аневризме вены Галена.

Клиника. Клинические проявления зависят от скорости прогрессирования заболевания. При врожденной гидроцефалии отмечаются увеличение окружности черепа при рождении, нарушение пропорций головы и тела (в норме окружность головы на 2 см больше, чем окружность груди), увеличение размеров родничков, расхождение швов и усиление венозного рисунка на голове (рис. 2.1.44). Может отмечаться пульсация большого родничка. Нарушается соотношение мозгового и лицевого черепа. Перкуторно определяется феномен «треснувшего горшка». При сочетании гидроцефалии с повышением внутричерепного давления дети возбуждены, пронзительно кричат, срыгивают, слабо прибавляют в массе. Выявляются признаки нарушения функции черепных нервов: горизонтальный нистагм, сходящееся косоглазие, симптом «заходящего солнца», парез лицевого нерва по центральному типу. Сухожильные рефлексы высокие, с расширенной зоной.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Основа диагностики — клиническая симптоматика, описанная выше. Важную диагностическую ценность представляет еженедельная динамика окружности головы. Необходимо отличать врожденную макрокранию от гидроцефалии. Первая характеризуется нормальными темпами роста головы и семейным анамнезом макрокрании. Гидроцефалию также следует дифференцировать от мегалоэнцефалии (макроэнцефалии) — пропорционального увеличения всего мозга без гидроцефалии, которое часто сопровождается отставанием умственного развития; макроэнцефалия может быть врожденной, но может также возникнуть и после рождения. Причины возникновения неизвестны.

По краниограммам можно предположить тип гидроцефалии: например, маленькие размеры задней черепной ямки указывают на стеноз водопровода, а большие — на синдром Денди — Уокера. Степень расширения желудочков мозга и наличие внутрижелудочкового кровоизлияния определяют с помощью



Рис. 2.1.44. Голова ребенка с гидроцефалией

УЗИ. Компьютерная томография позволяет получить значительно более точное изображение желудочковой системы и обнаружить в ряде случаев внутривентрикулярные перегородки. Она также выявляет такие сопутствующие аномалии, как мальформация Арнольда — Киари. Это исследование особенно полезно при обструктивной гидроцефалии, причиной которой служит опухоль либо сосудистая аномалия. При многокамерности желудочковой системы введение контрастного вещества в различные полости позволяет оценить наличие сообщений между ними. В случаях сочетания гидроцефалии с опухолями и сосудистыми мальформациями, а также при обнаружении многокамерных желудочков должна использоваться МРТ. Ангиография показана в случаях сочетания гидроцефалии с мальформациями вены Галена и другими сосудистыми аномалиями.

К *клиническим критериям диагностики* относят прогрессирующее с рождения увеличение размеров головы, расхождение швов и родничков, истончение костей черепа. Характерны неврологические расстройства: спастические парезы, нарушения координации, возможны тремор рук, ног, подбородка.

При наличии окклюзионной формы гидроцефалии отмечаются пароксизмальные кризы с выраженной головной болью, сопровождающейся рвотой, вынужденным положением головы, вегетативными нарушениями — бледностью кожи, брадикардией. Возможны нарушения дыхания, тонические судороги, глазодвигательные расстройства.

При компенсированных формах врожденной гидроцефалии на фоне значительной внутричерепной гипертензии клиническая симптоматика отсутствует, и нервно-психическое развитие ребенка не страдает.

Согласно клинико-морфологическим данным, выделяют два вида:

1) гидроцефалия внутренняя (гидроцефалия закрытая, гидроцефалия окклюзионная) — спинномозговая жидкость накапливается в вентрикулярной системе;

2) гидроцефалия наружная (гидроцефалия открытая, гидроцефалия сообщающаяся) — спинномозговая жидкость накапливается в подпаутинном пространстве.

Обеим формам свойственны общие признаки. Увеличение окружности головы достигает 50–70 см

(при норме 34–35 см). В 30 % случаев увеличение объема головы наблюдается при рождении, в 50 % — через 3 мес. после рождения. Отмечаются истончение и расхождение костей черепа, выраженная подкожная венозная сеть, выбухание родничков, диспропорция мозговой и лицевой частей черепа — маленькое лицо, нависающий лоб. Волосы на голове редкие. Повышение внутричерепного давления сопровождается неврологической симптоматикой: рвотой, косоглазием, спастическими парезами с повышением сухожильных рефлексов, нарушением координации. Характерна задержка умственного развития. На глазном дне отмечаются застойные явления и отек соска зрительного нерва. В случае деформации костных структур основания черепа могут возникнуть симптомы сдавления мозжечка, ствола мозга и верхней части спинного мозга, патология со стороны черепных нервов, расстройства движений и координации, нистагм.

У ребенка первых месяцев жизни может развиваться вторичная гидроцефалия как следствие нарушения оттока ликвора из желудочковой системы. Избыточному накоплению ликвора могут способствовать внутричерепные образования (внутрижелудочковые кровоизлияния, кровоизлияния в вещество мозга, внутричерепные гематомы) и спинномозговая грыжа. Еще одним фактором, приводящим к формированию вторичной гидроцефалии, является внутриутробная инфекция (цитомегаловирусная, токсоплазмоз) вследствие отека и других воспалительных изменений в тканях.

Параклинические критерии диагностики. На глазном дне развиваются застойные явления, а в поздней стадии заболевания — вторичная атрофия зрительных нервов. При исследовании цереброспинальной жидкости выявляют следующие патологические изменения: при открытой форме гидроцефалии давление цереброспинальной жидкости превышает 200–300 мм вод. ст., количество белка снижено, диссоциация между давлением в желудочках и спинномозговом канале отсутствует. Для окклюзионной формы гидроцефалии характерно наличие диссоциации между спинномозговой и желудочковой жидкостью. В то время как в спинномозговой жидкости количество белка повышается, в желудочковой жидкости отмечается его резкое снижение.

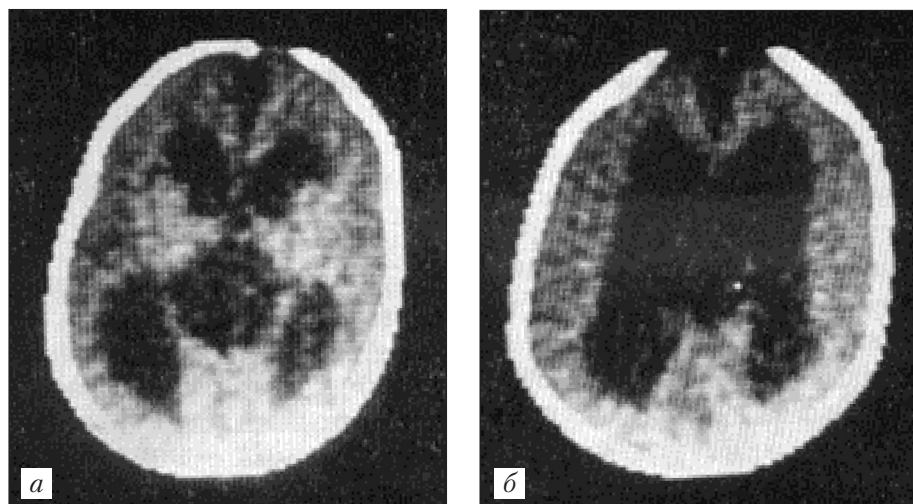


Рис. 2.1.45. Компьютерная томография при симметричной гидроцефалии у ребенка 2,5 мес. (а, б)

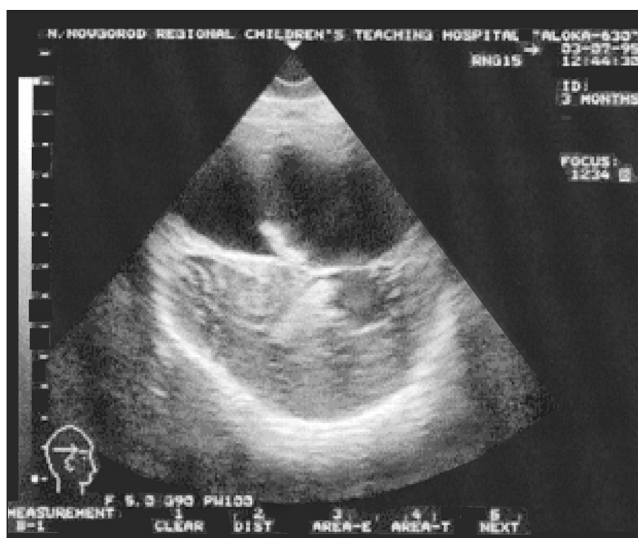


Рис. 2.1.46. Эхографическая картина выраженной асимметричной гидроцефалии

При установлении диагноза используют следующие методы обследования: нейросонографию, люмбальную пункцию, реоэнцефалографию, электроэнцефалографию, краниографию, компьютерную томографию и др. (рис. 2.1.45, 2.1.46).

Дифференциальную диагностику проводят с опухолью мозга, вторичной, приобретенной гидроцефалией, развивающейся после воспалительных процессов в оболочках мозга или травмы, рахитом, макрокранией, мегалоэнцефалией.

Лечение. Эффективность медикаментозной терапии уже сформировавшейся врожденной гидроцефалии не доказана. При остром течении врожденной или постнатальной инфекции, приводящей к развитию вторичной гидроцефалии, показана этиотропная и патогенетическая терапия основного заболевания. Терапия во многом определяется этиологией процесса (токсоплазмоз, сифилис и др.). Прогрессирующее течение и развитие окклюзионного синдрома являются показаниями для проведения нейрохирургического лечения, в процессе которого устраняют обструкцию и создают дополнительные пути оттока для ликвора.

Прогноз. Зависит от тяжести и скорости прогрессирования гидроцефалии. Ранняя стабилизация процесса обуславливает лучший прогноз заболевания.

Профилактика. Минимизация действия неблагоприятных факторов, вызывающих гидроцефалию, служит профилактикой ВПР.

МИКРОЦЕФАЛИЯ

Микроцефалия — значительное уменьшение размеров черепа (более чем на 2 стандартных отклонения ниже нормы) и мозга, сопровождающееся структурными нарушениями цитоархитектоники коры, нарушениями расположения и вида мозговых извилин, задержкой психического развития и неврологическими изменениями.

Согласно МКБ-10, классифицируют: Q 02 Микроцефалия.

Частота. Общая частота всех форм микроцефалии составляет 1,6 случая на 1000 новорожденных, частота изолированной микроцефалии на первом году жизни — 1 случай на 1360 младенцев.

Эмбриопатогенез. Микроцефалия является результатом наследственных заболеваний (врожденных нарушений метаболизма) или воздействия на мозг различных вредных факторов, описана при более чем 125 хромосомных аномалиях, 400 моногенных заболеваниях, тератогенных эмбриопатиях, синдромах множественных пороков развития и сосудистых нарушениях.

К факторам, способствующим формированию микроцефалии, относятся также инфекции (цитомегаловирус, токсоплазмоз, краснуха), алкоголь, ретиновая кислота, ионизирующее излучение, кокаин и фенилкетонурия у матери. Кроме того, описан аутосомно-рецессивный синдром, характеризующийся маленькими размерами головы и нормальным интеллектуальным развитием.

Пренатальная диагностика. Диагноз изолированной микроцефалии может быть поставлен пренатально на основании комплекса фетометрических измерений при УЗИ. Наиболее частым диагностическим критерием микроцефалии считается уменьшение бипариетального размера (БПР) головки на 3 и более стандартных отклонения, однако при использовании этого критерия в 44 % случаев отмечен ложноположительный диагноз, что связывают с возможными индивидуальными особенностями формы и размеров головы. Для уточнения диагноза рекомендовано измерять и другие показатели: окружность головы, лобно-затылочный диаметр, отношение окружности головы к окружности живота. По мнению специалистов, только использование всех эхографических критериев может несколько повысить точность диагностики микроцефалии.

Во многих случаях диагноз микроцефалии, поставленный в пренатальном периоде, не находит подтверждения после родов, и новорожденные не имеют клинических признаков этой патологии. В большинстве случаев никаких эхографических проявлений этой аномалии при обследовании плода до 22 нед. беременности не отмечается. Точность пренатальной диагностики микроцефалии повышается при выявлении сочетания уменьшения размеров головы (по отношению к длине бедренной кости или к сроку беременности) на 3 нед. и более и каких-либо отклонений от нормального развития отдельных структур мозга. Считается, что при микроцефалии нередко обнаруживается снижение звукопроводимости костей свода черепа уже во втором триместре беременности.

Пренатальная диагностика микроцефалии не вызывает сомнения при выраженных формах порока, в особенности при его сочетании с другими аномалиями мозга. Одной из наиболее частых сочетанных аномалий является циклопия (рис. 2.1.47).

Диагноз уточняется при использовании 3D- и 4D-режимов визуализации (рис. 2.1.48).

Магнитно-резонансная томография — дополнительный метод диагностики микроцефалии. К



Рис. 2.1.47. Микроцефалия и циклопия. Беременность 19–20 нед. (из архива В. А. Паненко)



Рис. 2.1.48. Микроцефалия, циклопия, пробосцис. Беременность 19–20 нед. (из архива В. А. Паненко)



Рис. 2.1.49. Диагностика микроцефалии у новорожденного ребенка

МРТ-признакам микроцефалии относят малые размеры мозга, истончение коры, сглаженность борозд и извилин.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. При подозрении на микроцефалию тщательно изучают анатомию плода в целях исключения сочетанных аномалий. Вопрос о прерывании беременности ставится в случае обнаружения сочетанных аномалий либо после подтверждения хромосомной патологии, так как высока вероятность получения ложноположительных результатов при фетометрии.

В случае принятия решения о вынашивании беременности, при поздней пренатальной диагностике порока, беременность вынашивают до срока родов. Для гестационного течения характерны высокая частота угрозы прерывания беременности, угрожающих преждевременных родов, плацентарной дисфункции, коррекция которых нецелесообразна и неэффективна. Высок риск антенатальной гибели внутриутробного ребенка и перинатальной смерти.

Пренатальное обследование должно включать определение кариотипа плода и тщательное ультразвуковое исследование. При выявлении сочетанных аномалий для уточнения пренатального диагноза рекомендована консультация синдромолога. В случае обнаружения у плода несбалансированной транслокации определяют кариотип родителей для исключения носительства сбалансированной транслокации одним из супругов.

Родоразрешение осуществляется в срок, через естественные родовые пути. Кесарево сечение — по акушерским показаниям. Расширение показаний для оперативного родоразрешения в интересах внутриутробного ребенка нецелесообразно.

Сочетание с другими пороками. Микроцефалия сочетается со многими хромосомными аномалиями, моногенными заболеваниями, тератогенными эмбриопатиями, синдромами множественных пороков развития и сосудистыми нарушениями.

Клиника. Различают первичную наследственную форму (истинную микроцефалию), вторичные формы: эмбриопатическую, возникающую в результате различных патогенных факторов (инфекции, интоксикации, профессиональные вредности, гипоксия плода и новорожденного и т. д.), и синдромологическую (как синдром при многих хромосомных aberrациях и при некоторых болезнях обмена).

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. У новорожденного ребенка микроцефалией считается уменьшение окружности мозгового черепа более чем на 5 см (рис. 2.1.49).

При осмотре выявляют диспропорцию мозгового и лицевого черепа, недоразвитие мозгового черепа, узкий покаты́й лоб, выступающие надбровные дуги, большие оттопыренные уши, готическое небо.

Большой родничок закрыт уже при рождении либо закрывается в первые месяцы жизни. Для детей со вторичной микроцефалией характерны неврологические нарушения: изменения мышечного тонуса, спастическое состояние, судороги, тремор, косоглазие, задержка становления статических и локомоторных навыков. При наследственной микроцефалии неврологическая симптоматика не выражена.

Наряду с вышеуказанными клиническими проявлениями у детей с микроцефалией выражены симптомы интеллектуального дефекта (идиотия, имбецильность, дебильность). Выделяют две психопатические группы. Больные первой группы с торпидным клиническим вариантом вялы, малоподвижны, безучастны к окружающему. Второй, эретический вариант течения отмечается чаще и характеризуется чрезмерной подвижностью, суетливостью, постоянным стремлением к деятельности и нарушением способности к концентрации внимания.

Диагноз микроцефалии устанавливают на основании результатов клинико-генеалогического обследования, данных биохимических, рентгенологических и цитологических исследований.

Дифференциальную диагностику микроцефалии проводят с микрокранией, краниостенозом, хромосомными синдромами, фенилкетонурией, другими метаболическими нарушениями, врожденным токсоплазмозом, фетальным цитомегаловирусным, краснушным синдромами и т. д.

Лечение. Показана медикаментозная терапия: стимулирующие, седативные, противосудорожные, дегидратирующие средства, длительный прием глутаминовой кислоты, церебролизина, аминоклона. Комплексное лечение включает проведение массажа, лечебной физкультуры, педагогических мероприятий и трудовую адаптацию.

Прогноз для жизни и здоровья зависит от причины аномалии, ее клинической формы и степени умственной отсталости ребенка.

При микроцефалии с аутосомно-рецессивным типом наследования у детей развиваются эпилепсия, умственная отсталость и гипотония. В случаях семейной микроцефалии неврологический статус ребенка и его психическое развитие не страдают. При микроцефалии, возникшей в результате внутриутробного инфицирования возбудителями группы TORCH, как правило, отмечается выраженная задержка психомоторного развития, хотя могут быть и исключения.

Профилактика. Специфическая для этого порока профилактика не разработана. Как и при других пороках развития нервной трубки, рекомендуется прегравидарный прием фолиевой кислоты в дозировке 0,4–0,8 мг за три месяца до зачатия и на протяжении трех недель гестации.

СПИННОМОЗГОВАЯ ГРЫЖА

Спинномозговая грыжа (*Spina bifida*) — это неполное закрытие позвоночного канала, представляет собой сочетанный порок развития спинного мозга и позвоночника, формирующийся вследствие дефекта закрытия нервной трубки. Чаще проявляется дефектом позвоночника (расщепление позвоночника) с выпячиванием в позвоночный канал мозговых оболочек (менингоцеле), корешков спинного мозга (менингорадикулоцеле), вещества спинного мозга (менингомиелоцеле) или вещества мозга со спинномозговым каналом (менингоцистоцеле).

Spina bifida — синоним термина «спинномозговая грыжа» (*spina* — позвоночный столб, *bifidus* — расщепленный надвое).

В МКБ-10 выделяют рубрику Q 05 *Spina bifida* (неполное закрытие позвоночного канала).

Частота встречаемости *spina bifida* зависит от географического региона и времени диагностики порока. В Великобритании она составляет 4 случая на 1000 новорожденных, в США — 0,5 на 1000, значительно варьируя в зависимости от расовых и географических особенностей. По данным отечественных авторов, частота составляет от 0,5 до 1 случая на 1000 новорожденных. В России ежегодно рождается около 7,5 тыс. детей (0,5 % от 1,5 млн новорожденных), имеющих *spina bifida*, из которых 300 младенцев ежегодно погибает вследствие развития данной патологии. С внедрением в широкую практику пренатального скрининга частота *spina bifida* при рождении значительно снизилась.

Эмбриопатогенез. *Spina bifida* — порок развития, возникающий в связи с нарушением закрытия нервной трубки на 4-й неделе эмбрионального развития. Имеются различные теории механизмов развития *spina bifida*. К наиболее вероятным механизмам относят вторичное открытие нервной трубки или же нарушение замыкания нервной бороздки в условиях недостатка фоллатов или воздействия других поражающих факторов. Предполагается, что эти процессы обусловлены дефицитом мезенхимы. При этом глубина нервных складок уменьшена и не обеспечивает их смыкания для формирования трубки в отдельных участках. Известно, что каудальный нейропор закрывается, приблизительно, на уровне 31-го сомита, который соответствует уровню будущего 2-го крестцового позвонка. Если закрытие нейропора нарушается, нервная трубка остается открытой в пояснично-крестцовой области. Так как каудальнее нейропора спинной мозг формируется не из нервной пластинки, а из плотного тяжа, подобные нарушения в этом участке должны развиваться по другому механизму, и, скорее всего, происходит вторичное открытие уже канализированного участка спинного мозга.

Процесс закрытия обычно начинается в области четвертого спинного сегмента и затем распространяется вверх и вниз по позвоночному столбу. Если динамика закрытия нарушается, грыжа формируется в краниальном и/или каудальном отделах. Такой механизм объясняет частое сочетание анэнцефалии и менингомиелоцеле.

Среди причин формирования порока — генетический дефект, унаследованный от одного из родителей, и воздействие неблагоприятных факторов внешней среды, способствующих появлению мутаций в гене. Настораживающими моментами, побуждающими к тщательному поиску патологии, являются наличие в анамнезе спонтанных аборт (выкидышей), преждевременных родов, младенческой смертности в семье и у родственников. Генетическая предрасположенность к появлению ребенка с дефектом нервной трубки является основным показателем включения беременной в группу высокого риска.

К внешним факторам, способствующим появлению дефекта развития нервной трубки, относятся:

— радиацию (проживание в районах, загрязненных радионуклидами, работа с источниками радиационного излучения);

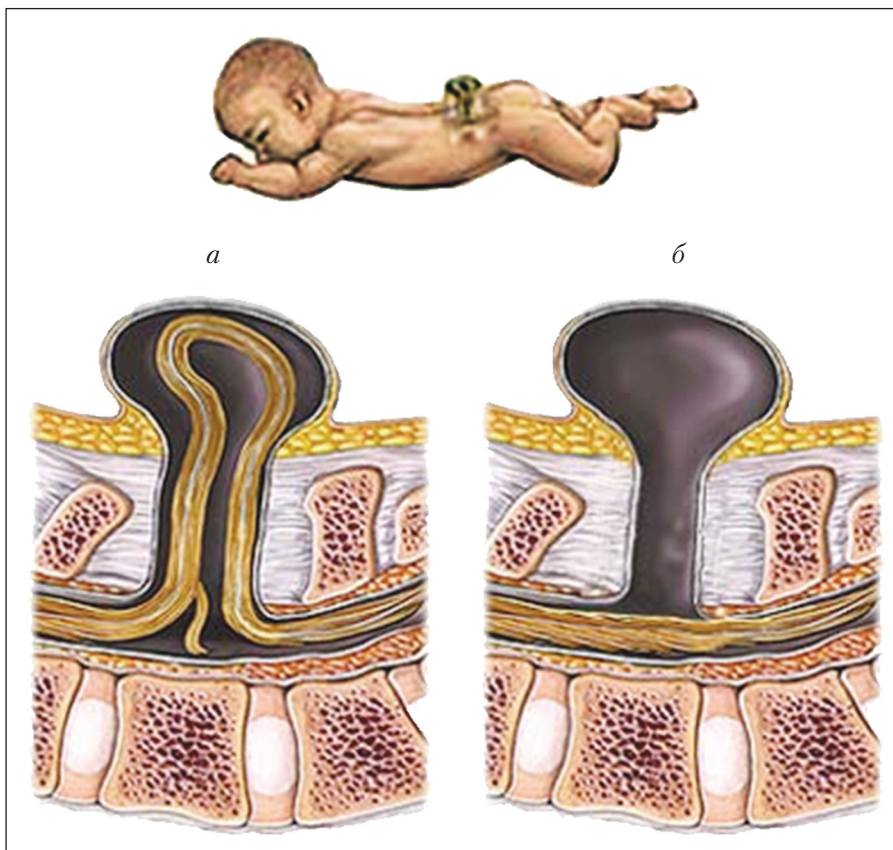


Рис. 2.150. Схема образования менингомиелоцеле (а) и менингоцеле (б)

— токсические вещества химического происхождения (нефтепродукты, удобрения, пестициды и т. д.);

— применение женщиной до беременности и в первые ее месяцы противосудорожных препаратов (вальпроевая кислота);

— высокую температуру тела или применение горячих ванн в начале беременности;

— сахарный диабет и ожирение;

— несбалансированное питание, дефицит витаминов, и особенно фолиевой кислоты;

— хромосомные аномалии (трисомии 13, 18, триплоидии, тетраплоидии, дупликации, делеции, несбалансированные транслокации).

Наиболее часто грыжи локализуются в пояснично-крестцовом отделе позвоночного канала.

Открытые кистозные расщепления позвоночника (истинные спинномозговые грыжи), в зависимости от степени вовлечения в патологический процесс нервных структур разделяют на несколько форм.

Оболочечные формы (менингоцеле) — расщепление позвоночника с выпячиванием в дефект твердой мозговой оболочки, но без вовлечения в процесс нервных структур. Твердая мозговая оболочка после выхода из костного дефекта истончается и исчезает. Купол грыжевого мешка представлен тонкой пиальной оболочкой. Кожа грыжевого выпячивания истончена, а на вершине нередко отсутствует (рис. 2.150, б). Содержимое грыжевого мешка — мозговые оболочки и ликвор (спинномозговая жидкость), форма его — обычно стебельчатая со суженной ножкой. Костный дефект захватывает обычно два-три позвонка. Каких-либо клинических проявлений при данной форме спинномозговых грыж не отмечается,

и только угроза разрыва грыжевого мешка, увеличивающиеся его размеры служат основанием для хирургической пластики дефекта.

Корешковая форма (менингорацикулоцеле) — расщепление позвоночника с выпячиванием в дефект оболочек спинного мозга и его корешков, которые частично могут заканчиваться в стенке мешка или входить в него, создавая петлю, но в дальнейшем, распространяясь в межпозвоночные отверстия, формируют нормальные нервы. Костный дефект захватывает 3–5 позвонков. Неврологический дефект при этой форме спинномозговых грыж зависит от количества вовлеченных в патологический процесс корешков, слепо заканчивающихся в стенке грыжевого мешка. В зависимости от этого дефекты могут проявляться от легкой слабости в конечностях и тазовых нарушениях до грубых парезов и недержания мочи.

Мозговая форма (менингомиелоцеле или менингомиелорацикулоцеле) — расщепление позвоночника с вовлечением в грыжевой мешок оболочек, спинного мозга и его корешков (см. рис. 2.150, а, рис. 2.151). Пиальная оболочка выстилает грыжевой мешок, твердая мозговая оболочка заканчивается в зоне расщепления позвоночника, спинной мозг и корешки часто слепо заканчиваются в грыжевом мешке. Костный дефект, обычно широкий и протяженный, захватывает от 3 до 6–8 позвонков. Шейки как таковой грыжевой мешок не имеет и из спинномозгового канала непосредственно переходит в грыжевое выпячивание. Кожа на вершине выпячивания отсутствует, грыжа покрыта тонким просвечивающимся листком пиальной оболочки. Степень неврологического дефекта всегда тяжелая — отсут-

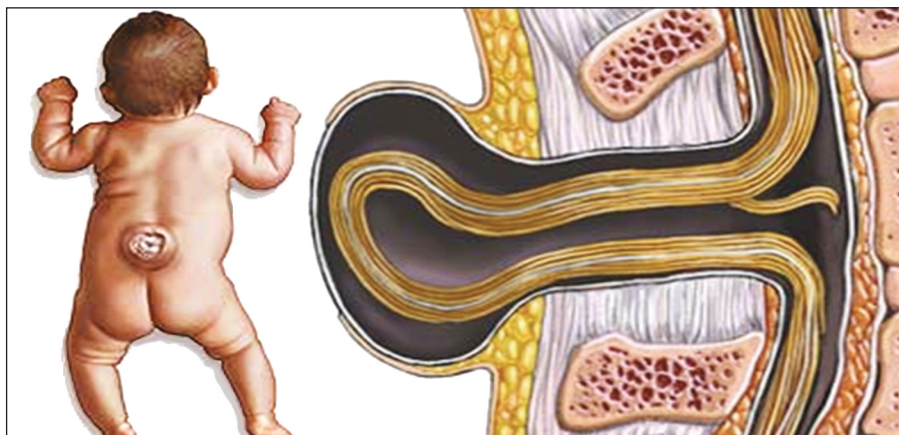


Рис. 2.1.51. Миелоцистоцеле

ствии движений в конечностях, их недоразвитие, деформации, недержание мочи и кала. Именно эта мозговая форма спинномозговых грыж встречается наиболее часто, и она нередко приводит к разрыву грыжевого мешка с истечением спинномозговой жидкости — к ликворее.

Кистозная форма (миелоцистоцеле) — достаточно редкая форма спинномозговых грыж, при которых конечный отдел спинного мозга резко расширен за счет центрального канала спинного мозга. Поэтому грыжевой мешок выстлан изнутри цилиндрическим эпителием, как и центральный канал. Нервные корешки отходят от наружной поверхности грыжевого выпячивания и направляются к межпозвоночным отверстиям. Степень неврологического дефекта, как и при мозговой форме, тяжелая — отсутствие движений в конечностях, грубые тазовые нарушения.

Осложненная форма (spina bifida complicata) характеризуется сочетанием одной из вышеперечисленных форм спинномозговых грыж с доброкачественными опухолями (липомами, фибромами), которые фиксированы к оболочкам, спинному мозгу или его корешкам.

Редкой разновидностью открытой *spina bifida* является **миелошизис**. При этом нервная борозда остается открытой на одном или нескольких уровнях (обычно в пояснично-грудном) так, что видны крыльчатая и базальная пластинки. Миелошизис различных участков можно определить в течение первых 5 нед. пренатального развития. Пояснично-крестцовый миелошизис начинает формироваться во время первичной нейруляции, то есть в первые 4 нед.

Spina bifida сочетается более чем с 40 синдромами множественных пороков развития. Отмечается возрастание частоты этой патологии при монозиготных двойнях и при экстрофии клоаки.

Пренатальная диагностика. Дородовое ультразвуковое обследование, МРТ и биохимический скрининг доказали свою эффективность в выявлении *spina bifida*.

Срок возможного выявления порока при УЗИ — 15 нед., срок обязательного выявления — 18 нед.

После 16-й недели при эхографическом исследовании хорошо визуализируются задние центры оссификации позвоночника. В норме они располагаются параллельно друг другу или под незначитель-

ным углом. При наличии *spina bifida* определяется прерывание сплошной линии позвоночного столба (рис. 2.1.52), а остистые отростки позвонков при поперечном сканировании не смыкаются и образуют U- или Y-образную конфигурацию (рис. 2.1.53).

Грыжа может быть видна при продольном сканировании (рис. 2.1.54), однако маленькие дефекты чаще диагностируются во время тщательного исследо-

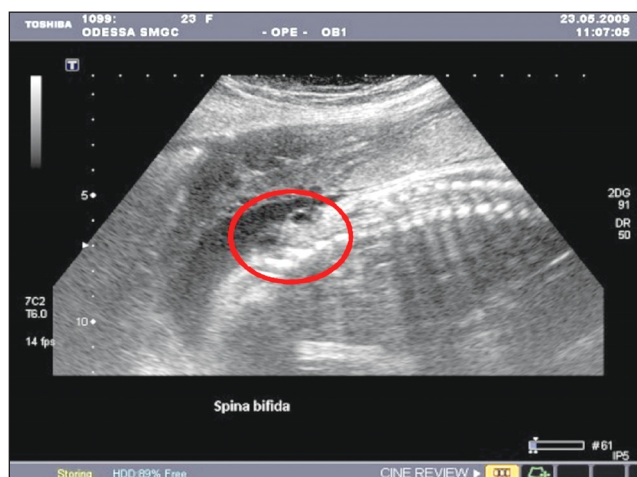


Рис. 2.1.52. Прерывание сплошной линии позвонков при *spina bifida* (из архива Л. Г. Витвицкой)



Рис. 2.1.53. Поперечное сечение туловища плода в поясничном отделе (по М. В. Медведеву)



Рис. 2.1.54. Продольное сканирование позвоночника плода при менингоцеле (из архива Л. Г. Витвицкой)

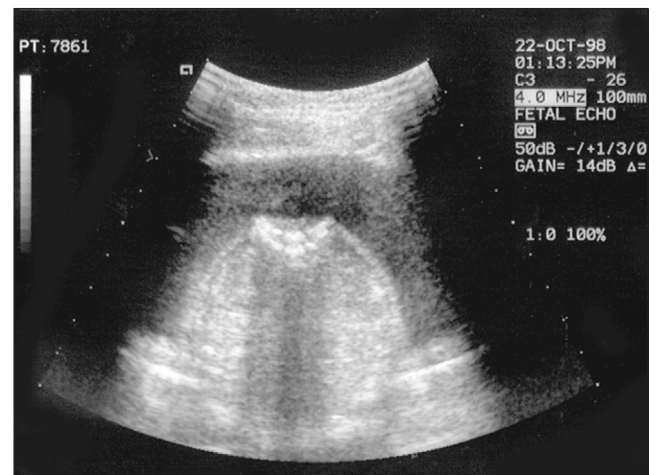


Рис. 2.1.55. Поперечное сканирование туловища плода со *spina bifida*. Беременность 25 нед. (по М. В. Медведеву)

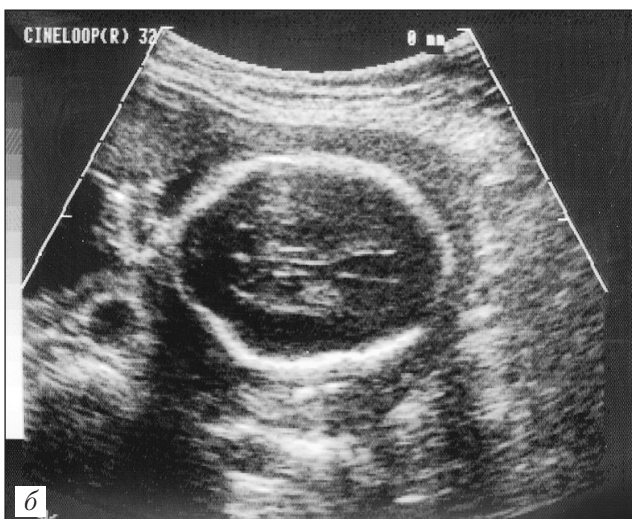


Рис. 2.1.56. Миеломенингоцеле: а — при продольном сканировании (из архива Л. Г. Витвицкой); б — при поперечном сканировании (по М. В. Медведеву)

вания позвоночника при его поперечном сканировании (рис. 2.1.55).

При наличии менингоцеле или менингомиелоцеле в области дефекта определяется тонкостенный грыжевой мешок (рис. 2.1.54 — 2.1.56).

Использование 3D- и 4D-режимов исследования позволяет уточнить пренатальный диагноз (рис. 2.1.57).

Маленькие дефекты позвоночного столба очень трудно диагностируются, но нередкое сочетание *spina bifida* с синдромом Арнольда — Киари (тип II) повышает частоту выявления этой патологии. Любой из эхографических признаков, характерных для синдрома Арнольда — Киари, нацеливает на внимательное изучение анатомии позвоночного столба. В некоторых случаях характерные для синдрома Арнольда — Киари признаки могут встречаться и при абсолютно нормальной беременности, поэтому наличие дефекта позвоночника в некоторых ситуациях является единственным абсолютным признаком патологии.

Для уточнения содержимого грыжевого мешка при пороке возможно использование аксиальных сканов режима МРТ.

Проводится биохимический скрининг. Известно, что изначально АФП синтезируется в желточном мешке, но вскоре эту функцию берет на себя печень. α -Фетопrotein попадает в амниотическую жидкость вместе с мочой плода, а удаляется путем заглатывания и переваривания в кишечнике. При открытой *spina bifida* и анэнцефалии устанавливается прямая или опосредованная связь между спинномозговой и амниотической жидкостью. Это приводит к повышению содержания АФП в амниотической жидкости или крови матери. Возможны ложнопозитивные реакции при *hydatidiform mole*, гастрошизисе и многоплодной беременности.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Пренатальное обследование включает определение кариотипа и тщательное ультразвуковое исследование. Особое внимание уделяют анатомии головы, сердца, конечностей.

Подтверждение дефекта развития нервной трубки — основание для прерывания беременности по



Рис. 2.1.58. Менингоцеле



Рис. 2.1.59. Менингомиелоцеле

ческих нарушений (параличи, парезы ног, сфинктеров мочевого пузыря и прямой кишки). Определяются грубые трофические расстройства, цианоз, снижение температуры кожи, изъязвление и пролежни на нижних конечностях и туловище, отеки стоп. Порок часто сопровождается гидроцефалией, кослапостью и энурезом (недержание мочи). Подробно клиника описана выше.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Как правило, ранняя диагностика не вызывает трудностей и базируется на данных клинического обследования (рис. 2.1.58, 2.1.59), оценке целостности грыжевого мешка, функции сфинктеров, двигательной активности конечностей. Необходима ранняя консультация нейрохирурга.

Дополнительные исследования включают УЗИ головного мозга и содержимого грыжевого мешка, рентгенографические исследования позвоночника, КТ или МРТ головного мозга. С помощью УЗИ можно выявить наличие гидроцефалии, возможные другие аномалии мозга. При УЗИ содержимого грыжевого мешка уточняется степень вовлечения в про-

цесс нервных структур спинного мозга, его корешков и оболочек. Рентгенологические методы обследования включают обзорную рентгенографию позвоночника (в некоторых случаях черепа, конечностей), что позволяют оценить формы и размеры, характер и распространенность костных изменений; КТ и МРТ дают объективную оценку состояния головного мозга, ликвороносных путей, состояния позвоночника (рис. 2.1.60).

Дифференциальную диагностику проводят с различными хромосомными заболеваниями.

Лечение. Оперативное лечение при сохранении целостности грыжевого мешка проводят в возрасте после 1 мес. Расщелина позвоночника в 80–85 % случаев сочетается с прогрессирующей гидроцефалией. Для лечения таких случаев применяется методика одновременного удаления грыжи и проведения ликворшунтирующей операции. Возможно применение двухэтапного вмешательства — удаления грыжи, затем ликворшунтирующая операция или, наоборот, сначала ликворшунтирующая операция, а вторым этапом — удаление грыжи. Применение той или дру-

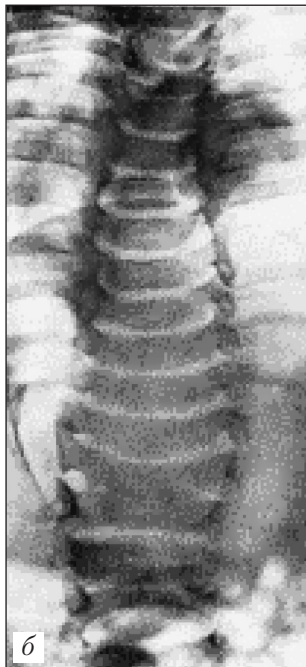


Рис. 2.1.60. Ребенок двух лет. Тяжелая форма обширной *spina bifida* и огромное миеломенингоцеле. Фото (а) и переднезадняя рентгенограмма позвоночника (б)

гой методики обусловлено степенью и темпами прогрессирования гидроцефалии и общим состоянием ребенка. При рождении ребенка с разрывом оболочек спинномозговой грыжи, или при угрозе этого разрыва, или при рахитизисе с ликвореей в связи с опасностью менингита, менингоэнцефалита или вентрикулита хирургическое вмешательство проводят в первые сутки жизни.

Антибактериальная терапия, начатая сразу после рождения, может уменьшить риск инфекционных осложнений. Медикаментозная терапия направлена на улучшение трофики паретичных конечностей, профилактику восходящей гнойной инфекции и контрактур.

Прогноз для жизни и здоровья зависит от уровня расположения менингомиелоцеле, а также от количества и характера сочетанных аномалий. При ликворее без оперативного вмешательства в первые сутки жизни смертность достигает 75–80 %, при закрытии дефекта в первые 24 ч жизни — снижается до 3–5 %.

Психическое развитие детей, имеющих при рождении нормальную окружность головы и правильно сформированный мозг, не страдает.

Пациенты с менингомиелоцеле, расположенном на уровне L2 и ниже, в перспективе могут передвигаться с помощью костылей. Пациенты с более высоким расположением дефекта почти всегда вынуждены использовать инвалидную коляску.

Профилактика. Имеются данные о том, что потребление больших доз фолиевой кислоты (4 мг), начатое за 3 мес. до планируемой беременности, может уменьшить риск возникновения *spina bifida* до 70 %.

ЭНЦЕФАЛОЦЕЛЕ

Энцефалоцеле (черепно-мозговая грыжа) — порок развития, при котором в области дефекта костей черепа определяется грыжевое выпячивание, представляющее собой пролабирование оболочек мозга, а иногда вещества мозга и желудочков (рис. 2.1.61).

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 01 Энцефалоцеле.

Частота порока составляет 1 случай на 5000 новорожденных.

Эмбриопатогенез. Энцефалоцеле развивается в результате незакрытия дефекта нервной трубки и возникает на стадии 4 нед. внутриутробной жизни. Дефект в черепе, через который могут пролабировать оболочки мозга и мозговая ткань, образуется в результате неразделения поверхностной эктодермы и подлежащей нейроэктодермы. Энцефалоцеле может возникать при синдроме амниотических тяжей, когда в ранние сроки беременности часть черепа вовлекается в процесс и ампутируется. В этих случаях дефект может располагаться в любой области черепа и не иметь связи с медиальной линией.

Выделяют три основные формы энцефалоцеле: менингоцеле церебральное, энцефаломенингоцеле и энцефалоцистоцеле.

Менингоцеле церебральное представляет собой выпячивание оболочек мозга через костный дефект. Грыжевой мешок образован твердой мозговой оболочкой и кожей, а его содержимым является спинно-



Рис. 2.1.61. Энцефалоцеле (схема)

мозговая жидкость. Грыжевой мешок флюктуирует, просвечивает и при проведении пункции спадается.

Энцефаломенингоцеле — выпухание через дефект черепа в грыжевой мешок вещества мозга и его оболочек, сопровождаемое отчетливой пульсацией грыжевого выпячивания. Затылочное энцефалоцеле может быть одним из основных признаков синдрома Меккеля.

Энцефалоцистоцеле — аномалия развития мозговой ткани, при которой в грыжевой мешок наряду с мозговым веществом вовлекаются желудочки мозга. При этом пороке определяются эктопия нервных клеток, дегенеративные изменения нервной ткани, аномалии сосудистой ликворной системы мозга.

Пренатальная диагностика. Для пренатальной диагностики используют УЗИ, МРТ и биохимический скрининг.

Ультразвуковое исследование — ведущий метод диагностики. Срок возможного выявления порока — 15 нед., срок обязательного выявления порока — 18 нед.

С помощью УЗИ энцефалоцеле определяется как грыжевое образование, предлежащее к костям черепа (рис. 2.1.62).



Рис. 2.1.62. Затылочное энцефалоцеле (обозначено стрелкой) больших размеров (из архива Л. Г. Витвицкой)



Рис. 2.1.63. Аномальная форма головы плода. Поперечное сечение. Паракраниальное образование в затылочной области. Беременность 12–13 нед. (по М. В. Медведеву)

По данным специалистов, около 75 % энцефалоцеле располагаются в затылочной области. Во время УЗИ можно точно установить место расположения дефекта, используя лицевые и мозговые структуры в качестве ориентиров. При энцефалоцеле в состав грыжевого мешка входит ликвор и образование будет содержать жидкость. В большинстве случаев при наличии дефекта костей черепа формируется именно энцефалоцеле.

В ранние сроки беременности энцефалоцеле дифференцируют с кистой глотки. Согласно рекомендациям М. В. Медведева, учитывая сходство ультразвуковой картины, в этих случаях точный диагноз энцефалоцеле устанавливается на основании визуализации дефекта костей черепа. В связи с тем, что дефект костей может быть очень маленьким, ультразвуковое исследование плода рекомендуется проводить с особой тщательностью.



Рис. 2.1.64. Энцефалоцеле в затылочной области. Поперечное сечение. Беременность 12–13 нед. (по М. В. Медведеву)

Диагностировать энцефалоцеле можно в 13 нед. беременности при трансвагинальном ультразвуковом исследовании. М. В. Медведев приводит пример УЗИ-диагностики энцефалоцеле в 12–13 нед. беременности — аномальная форма головы с паракраниальным образованием в затылочной области (рис. 2.1.63). При детальной оценке головы плода визуализируется дефект костей свода черепа в затылочной области с выходом ткани мозга наружу (рис. 2.1.64).

Доминирующая локализация энцефалоцеле — затылочная область, но в 25 % случаев черепно-мозговая грыжа может обнаруживаться в лобном, теменном или назофарингеальном отделах. Так, при скрининговом ультразвуковом исследовании в 13 нед. беременности М. В. Медведевым обнаружено и описано паракраниальное образование, расположенное непосредственно возле дефекта костей свода черепа, имевшегося в височной области (рис. 2.1.65, 2.1.66).



Рис. 2.1.65. Энцефалоцеле в височной области. Поперечное сечение. Беременность 13 нед. (по М. В. Медведеву)



Рис. 2.1.66. Энцефалоцеле в височной области. Продольное сечение. Беременность 13 нед. (по М. В. Медведеву)



Рис. 2.1.67. Затылочное энцефалоцеле: *a* – УЗИ, аксиальный скан плода; *б* – МРТ, аксиальный скан плода; *в* – SS FSE, сагиттальный скан плода; *г* – МРТ, сагиттальный скан плода (по К. Ф. Юсупову)

При наличии энцефалоцеле, как и при других дефектах нервной трубки, в крови матери и в околоплодных водах может содержаться повышенное количество альфа-фетопротеина, однако биохимический скрининг не дает результатов в тех случаях, когда дефект полностью закрыт кожей.

Дополнительным методом диагностики энцефалоцеле может быть МРТ, использование которого позволяет уточнить диагноз, в том числе локализацию и содержимое грыжевого мешка (рис. 2.1.67).

МРТ-признаками энцефалоцеле служат выпячивание образований мозга через костный дефект в лобной (лобное энцефалоцеле) или затылочной (затылочное энцефалоцеле) областях, с выпячиванием оболочек мозга (менингоцеле), оболочек и вещества мозга (энцефалоцеле) или оболочек и вещества мозга, содержащего часть желудочка (менингоэнцефалоцистоцеле) (рис. 2.1.68).

На рис. 2.1.67 проиллюстрировано, как при исследовании аксиальных сканов в режиме магнитно-резонансной томографии (МРТ) отчетливо видно, что в состав грыжи входят части затылочных долей головного мозга.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. При выявлении энцефалоцеле до 22-й недели беременности предлагают прерывание беременности по медицинским показаниям (рис. 2.1.69).

При пролонгировании беременности наблюдение осуществляется за функциональным состоянием внутриутробного плода, которое, чаще всего, страдает. Для этого порока характерно осложненное течение беременности. Отмечаются стойкая угроза прерывания беременности, плацентарная дисфункция, синдром задержки роста плода, маловодие. Коррекция перечисленных осложнений патогенетически не обоснована.

Пренатальное обследование включает кариотипирование и тщательное ультразвуковое исследование с подробной оценкой анатомии лица, кистей, стоп, почек, позвоночника и поиском амниотических тяжей. При выявлении порока родители консультируются с нейрохирургом, который уточняет возможность хирургической коррекции в неонатальном

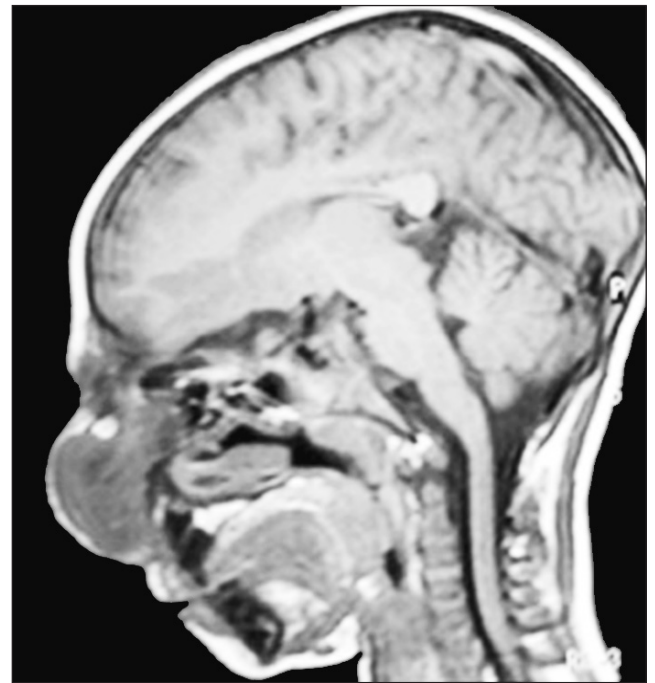


Рис. 2.1.68. Магнитно-резонансная томография. Лобное энцефалоцеле



Рис. 2.1.69. Абортус с затылочным энцефалоцеле

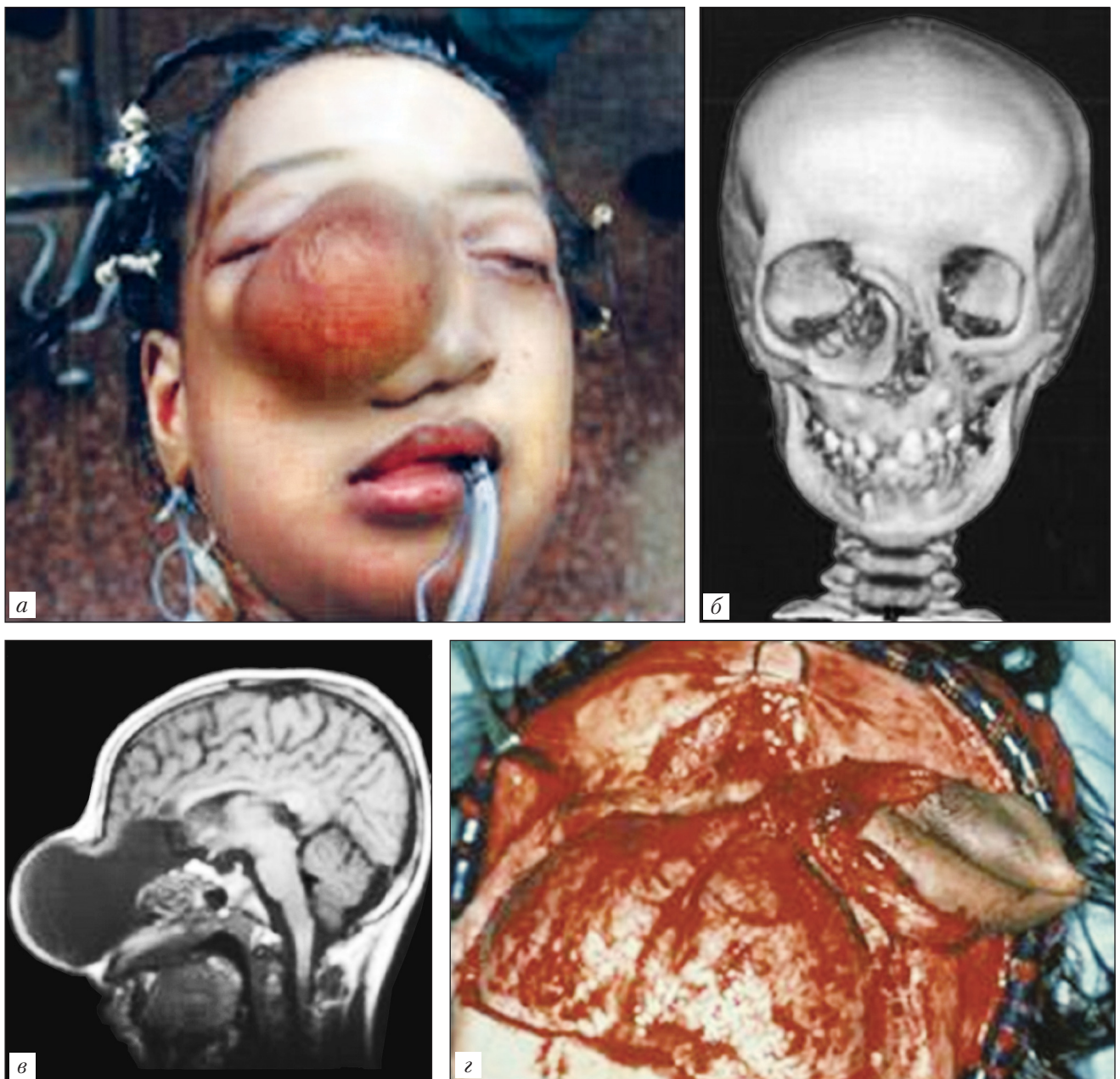


Рис. 2.1.70. Лобное энцефалоцеле (а–г)

периоде, обсуждается долгосрочный прогноз. Исследование плаценты помогает в выявлении амниотических тяжей, которые могли быть пропущены при пренатальном обследовании.

При выявлении у плода несбалансированной транслокации осуществляют кариотипирование родителей для исключения носительства сбалансированной транслокации одним из супругов. В случае гибели ребенка внутриутробно или после рождения, показано тщательное патологоанатомическое исследование для уточнения синдромологического диагноза.

Тактика родоразрешения зависит от размеров и содержимого грыжевого мешка. При больших размерах дефекта, пролабировании значительного количества мозговой ткани, а также при наличии микроцефалии и гидроцефалии прогноз для жизни и

здоровья крайне неблагоприятный. Родоразрешение путем операции кесарева сечения в таких ситуациях не показано. Рекомендуют декомпрессию грыжевого мешка для создания условий к родоразрешению через естественные родовые пути. Кесарево сечение может быть операцией выбора при наличии маленького дефекта и маленьких размеров грыжевого мешка, в случаях перспективности хирургического лечения в неонатальном возрасте.

Эмпирический риск повторения составляет 3–5%.

Сочетание с другими пороками. Нередко энцефалоцеле связано с патологией хромосом (трисомии 13 и 18, несбалансированные транслокации). Цефалоцеле входит в состав многих синдромов, включая синдромы Меккеля – Грубера, Уокера – Варбурга, криптофтальмоза, фон Фосса, Гольденхара, Робертса, амниотических тяжей, а также фронтоназальную

дисплазию и фациоаурикуловертебральный комплекс. При больших размерах грыжевого мешка создаются условия для развития микроцефалии, часто диагностируются вентрикуломегалия и гидроцефалия. В 7–15 % случаев выявляется *spina bifida*. Если цефалоцеле входит в состав синдрома Меккеля — Грубера, при эхографическом исследовании выявляются патология почек и полидактилия.

Клиника. Клинические проявления энцефалоцеле обусловлены его локализацией, степенью вовлеченности в грыжевой мешок вещества мозга и развитием осложнений (вторичное инфицирование, неврологические нарушения и т. д.). Как правило, энцефалоцеле локализуется в области смыкания черепных швов по средней линии: между лобными костями (рис. 2.1.70), у корня носа, между теменной и височной костью, около внутреннего угла глаза, в области соединения теменных костей и затылочной кости. Грыжевое выпячивание может быть различных размеров (рис. 2.1.71).

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. У новорожденного ребенка отмечается опухолевидное образование, локализующееся чаще в области переносицы, внутреннего угла глаза либо в затылочной области. Кожа в зоне грыжевого выпячивания безболезненна при пальпации, может быть не измененной, гиперпигментированной или иметь синюшно-багровую окраску. Консистенция грыжевого содержимого мягкоэластичная, возможна флюктуация. Появление пульсации в области грыжевого выпячивания свидетельствует о сообщении его с полостью черепа. Края костного дефекта определяются редко.

При наличии переднего энцефалоцеле характерны деформации лицевого скелета: уплощение переносицы, широко расставленные глаза. Возможно развитие дакриоцистита, конъюнктивита, нарушений глотания, сосания и дыхания.

Критерии постнатальной диагностики делятся на анатомические и клинические.

I. Анатомические: ребенок рождается с характерным опухолевидным образованием (рис. 2.1.72).

II. Клинические: если при церебральном менингоцеле клинические проявления носят благоприятный характер, то в случае наличия менингоэнцефалоцеле выражена грубая неврологическая симптоматика, обусловленная локализацией грыжи и степенью вовлечения в патологический процесс мозговой ткани. При дефекте в области затылочной кости типичны нарушения статики, походки, координации движения и мышечного тонуса, обусловленные поражением частей мозжечка.

Передние менингоэнцефалоцеле, наиболее часто связанные с наличием дефекта в решетчатой кости, локализуются интраназально и являются причиной отсутствия у ребенка дыхания и появления у него дыхательных расстройств (рис. 2.1.73).

При проведении диагностики энцефалоцистоцеле наряду с данными клинического осмотра используют рентгенологическое исследование, КТ или МРТ.

Дифференциальную диагностику энцефалоцеле проводят с дермоидными кистами, липомой, гемангиомой, лимфангиомой, полипом носа.

Лечение. У новорожденного с небольшим костным дефектом в лобной области клиническая симп-



Рис. 2.1.71. Затылочное энцефалоцеле больших размеров

томатика может отсутствовать. Большие дефекты требуют хирургического лечения.

Хирургическое лечение открытого дефекта при энцефалоцеле проводят в ближайшие 24 ч. Если дефект полностью закрыт кожей, хирургическое вмешательство откладывают. Исходы оперативного лечения значительно варьируют: только половина пациентов после операции не имеет неврологических нарушений.

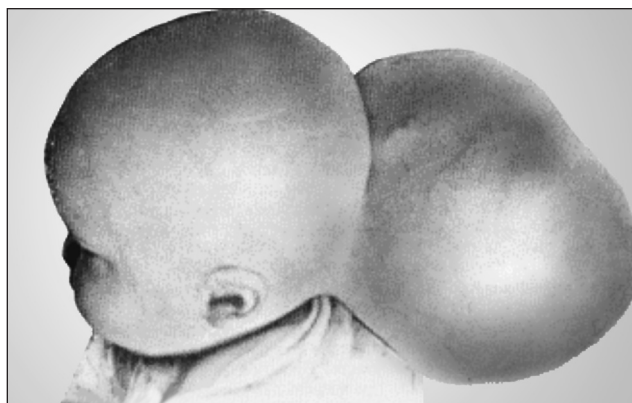


Рис. 2.1.72. Пятимесячный ребенок. Затылочное энцефаломенингоцеле



Рис. 2.1.73. Передняя черепномозговая грыжа

Прогноз. Исход и прогноз зависят от наличия микроцефалии и сочетанных аномалий развития головного мозга, а также от присутствия в грыжевом мешке мозговой ткани, иными словами, — от степени поражения головного мозга. Энцефалоцеле значительных размеров сопровождаются тяжелыми мозговыми нарушениями и быстро приводят к смерти. При менингоцеле, нормальных размерах головы и отсутствии другой патологии мозговых структур прогноз для жизни относительно благоприятный. Прогноз у детей, имеющих дефекты в лобной области, лучше, чем при наличии дефектов в затылочной кости.

Профилактика. Специфическая для этого порока профилактика не разработана. Как и при других пороках развития нервной трубки, рекомендуется прегравидарный прием фолиевой кислоты в дозировке 0,4–0,8 мг за три месяца до зачатия и на протяжении трех недель гестации.

СИНДРОМ АРНОЛЬДА — КИАРИ

Синдром Арнольда — Киари (Arnold—Chiari malformation) — врожденный порок развития, характеризующийся каудальным смещением продолговатого мозга, моста и червя мозжечка, когда все эти структуры оказываются в шейной части позвоночника. Обычно сопровождается дефектами развития нервной трубки (*spina bifida*) с нарушениями ликвородинамики и гидроцефалией.

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10), синдром Арнольда — Киари имеет отдельный шифр (Q 07.0), однако определяется в ней как «...патологическое состояние, при котором происходит повышение внутричерепного давления в результате интракраниальной опухоли, окклюзионных форм гидроцефалии, воспалительного процесса, что в некоторых случаях приводит к вклиниванию мозжечка и продолговатого мозга в большое затылочное отверстие».

Данный врожденный порок развития описали немецкий патолог J. Arnold (1894) и австрийский патолог H. Chiari (1895).

Частота. Считается, что частота этого синдрома составляет 1 случай на 25 000 новорожденных. Однако истинная частота различных типов синдрома Арнольда — Киари, как и частота этого порока в целом, не установлена. Одна из причин отсутствия таких данных — разные подходы к классификации порока.

Эмбриопатогенез. Причины возникновения синдрома Арнольда — Киари до конца не установлены. Существует мнение, что это наследственное заболевание. Однако исследования, изучающие возможный наследственный компонент заболевания, находятся на ранней стадии. Хромосомные аномалии при этой патологии, как правило, выявить не удается.

Установлено, что синдром Арнольда — Киари обусловлен асинхронным ростом ствола мозга и спинного мозга, при котором определяется каудальное смещение моста мозга, продолговатого мозга, че-

рвя мозжечка и удлинение полости IV желудочка. Червь мозжечка, продолговатый мозг и IV желудочек локализируются в верхне-шейной части спинномозгового канала. Важный фактор в патологическом удлинении заднего мозга — нарушение формирования сгиба моста. Данная аномалия развития, как правило, сочетается с миеломенингоцеле в шейном либо в пояснично-крестцовом отделе, представляющим собой вариант спинномозговой грыжи, при котором в грыжевой мешок вовлекаются спинной мозг и его оболочки.

Когда мозжечок вдавливается в верхнюю часть позвоночного канала, он может препятствовать нормальному оттоку ликвора, который защищает головной и спинной мозг. Нарушенная циркуляция ликвора может привести к блокаде сигналов, передаваемых от головного мозга к нижележащим органам или к скоплению спинномозговой жидкости в головном и спинном мозге. Давление мозжечка на спинной мозг или нижнюю часть ствола мозга может вызвать сирингомиелию.

Выделяют три типа мальформации Арнольда — Киари в зависимости от степени вклинивания структур продолговатого мозга в позвоночник:

I тип характеризуется удлинением ствола мозга и проникновением миндалин мозжечка в шейный отдел позвоночного канала;

II тип — вклинивание дисплазированного мозжечка в большое затылочное отверстие в сочетании с удлинением ствола мозга;

III тип — тотальное смещение структур заднего мозга в расширенное затылочное отверстие, сопровождаемое грыжей в затылочной области.

Пренатальная диагностика осуществляется при помощи УЗИ и МРТ.

В литературе по ультразвуковой пренатальной диагностике не удалось найти описаний случаев дородовой диагностики синдрома Арнольда — Киари, полностью соответствующих характеристикам описанного синдрома. Среди диагностированных случаев основная часть приходится на II и III типы.

Ультразвуковая диагностика синдрома Арнольда — Киари основана на оценке анатомии структур, расположенных в задней черепной ямке. В норме с конца первого триместра при эхографии хорошо видны полушария и червь мозжечка, большая цистерна. В случаях изменения формы и размеров мозжечка, его нечеткой визуализации, уменьшения или исчезновения большой цистерны возникает подозрение на наличие у плода синдрома Арнольда — Киари.

В случае если при УЗИ головы плода в сагиттальной плоскости большая цистерна резко уменьшена в размерах или не визуализируется вовсе, может быть заподозрен I тип порока. Изображение мозжечка при этом не изменяется. Основной морфологический признак синдрома — удлинение ствола мозга — не имеет четких эхографических характеристик и поэтому считается субъективным.

При II типе порока, помимо отсутствия изображения большой цистерны в горизонтальной и сагиттальной плоскостях, отмечается изменение формы и положения мозжечка за счет его каудального смещения. Аномальная форма мозжечка и отсутствие привычного ультразвукового изображения большой ци-

стерны хорошо заметны при эхографии, поэтому распознавание порока не вызывает трудностей.

При III типе порока ко всем описанным выше признакам присоединяется образование затылочной грыжи.

Существенную помощь в пренатальной диагностике синдрома Арнольда — Киари оказывает обнаружение дополнительных эхографических отклонений. В подавляющем большинстве случаев этот порок сопровождается венгеруломегалией или гидроцефалией, которая является вторичной и легко диагностируется при ультразвуковом исследовании. Частота этого признака возрастает с увеличением срока беременности и составляет от 53 до 89,6 %.

При эхографическом исследовании плода с подозрением на синдром Арнольда — Киари обращают внимание и на форму боковых желудочков, когда они становятся заостренными кзади, как бы «ланцетоподобными».

В некоторых случаях синдром Арнольда — Киари сопровождается изменением формы головы («лимон»), часто в сочетании с аномальной формой мозжечка («банан») (рис. 2.1.74).

Проявление перечисленных ультразвуковых особенностей при наличии *spina bifida* зависит от срока беременности. Частота встречаемости этого сочетания в ранние сроки составляет около 45 %, в интервале 22–28 нед. — 24 %. По другим данным (M. Van den Hof et al.), в ранние сроки признак «лимон» регистрируется в 98 % случаев, а после 24 нед. — только в 13 % наблюдений.

В некоторых случаях эти признаки могут встречаться и при абсолютно нормальной беременности. Например, голова в форме «лимона» отмечается у 1 % нормальных плодов. Единственным абсолютным признаком патологии в этих ситуациях служит наличие дефекта позвоночника.

Дополнительное сканирование во фронтальной плоскости позволяет обнаружить изменение формы боковых желудочков (70 %), атипичность субарахноидальных пространств лобных долей (63 %), асимметрию расположения сосудистых сплетений боковых желудочков (71 %).

В практическом здравоохранении в основном используется горизонтальная и реже — сагиттальная плоскости, поэтому основное внимание обращают на особенности визуализации структур мозжечка и размеры большой цистерны.

Очень важная особенность синдрома Арнольда — Киари — его сочетание с аномалиями развития позвоночного столба. В подавляющем большинстве случаев (до 95 %) этот комплекс изменений сопровождается образованием спинномозговой грыжи. Патологоанатомические исследования свидетельствуют, что у детей со спинномозговой грыжей частота синдрома Арнольда — Киари приближается к 100 %. По мнению некоторых исследователей, именно нарушения в формировании головного мозга — основная причина неудачных исходов лечения спинномозговых грыж у детей.

Хотя аномалии развития позвоночного столба часто сопровождают этот синдром, однако они не являются обязательной его составной частью. Поэтому пренатальный диагноз синдрома Арнольда — Киари



Рис. 2.1.74. Поперечное сечение головы плода. Эхографический признак «лимон» (по М. В. Медведеву)

ставят только в тех случаях, когда имеются явные изменения в области задней черепной ямки, при этом наличие или отсутствие нарушений строения позвоночника и изменений в желудочковой системе не главное условие для постановки диагноза.

Диагноз может быть установлен и уточнен с помощью МРТ-исследования в сагиттальной плоскости (рис. 2.1.75).

МРТ-признаки мальформации Арнольда — Киари зависят от его типа.

При наличии мальформации Арнольда — Киари I обнаруживается смещение миндалин мозжечка в



Рис. 2.1.75. Синдром Арнольда — Киари. Магнитно-резонансная томография. T1 ВИ, сагиттальная плоскость (по К. Ф. Юсупову)

большое затылочное отверстие, часто сочетается с гидроцефалией.

При наличии мальформации Арнольда — Киари II определяется:

- смещение через большое затылочное отверстие миндалин мозжечка, червя мозжечка, продолговатого мозга;
- опущение и удлинение IV желудочка;
- низкое расположение мозжечкового намета;
- расширение большого затылочного отверстия;
- частое сочетание со стенозом водопровода и окклюзионной гидроцефалией.

При мальформации Арнольда — Киари III выявляется выпячивание мозжечка, иногда ствола, через дефект затылочной кости (вариант энцефалоцеле).

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Наличие патологии продолговатого мозга существенно ухудшает прогноз для жизни и здоровья, поэтому точный пренатальный диагноз синдрома Арнольда — Киари играет принципиальную роль в определении тактики ведения беременности. При подозрении на синдром осуществляется тщательное ультразвуковое исследование экспертного уровня с целью его подтверждения. В случае подтверждения наличия указанного синдрома в сроке до 22 нед. пациентке предлагается прерывание беременности по медицинским показаниям. Пороки II и III типа в перинатальном периоде встречаются достаточно часто и имеют, как правило, крайне неблагоприятные перинатальные исходы (внутриутробная гибель, недонашивание).



Рис. 2.1.76. Магнитно-резонансная томография шейного отдела позвоночника T2 ВИ, синдром Арнольда — Киари I (по К. Ф. Юсупову)

Другие особенности течения беременности и родоразрешения в литературе не описаны.

Клиника. У некоторых пациентов синдром Арнольда — Киари может стать прогрессирующим заболеванием и привести к серьезным осложнениям.

Среди возможных осложнений — гидроцефалия, паралич, синингомиелия.

У некоторых пациентов с синдромом Арнольда — Киари развивается синингомиелия, при которой в головном или спинном мозге образуется полость или киста. Механизм связи синдрома Киари с синингомиелией не ясен, может ассоциироваться с травмой или смещением нервных волокон в спинной мозг. При образовании полости она наполняется жидкостью и может нарушить работу спинного мозга.

Многие пациенты, страдающие синдромом Арнольда — Киари, не имеют признаков или симптомов болезни, они не требуют лечения. Заболевание выявляется только при проведении диагностики в связи с другими заболеваниями.

Однако в зависимости от типа и степени тяжести синдром Арнольда — Киари может вызвать у больных ряд проблем, среди которых:

- головная боль, провоцируемая кашлем, чиханием или физическим перенапряжением;
- онемение и покалывание в кистях рук;
- нарушение температурной чувствительности в руках, частые ожоги;
- боль в затылке и шее (иногда спускающаяся к плечам);
- неровная походка (проблемы с удерживанием равновесия);
- слабая координация рук (нарушение мелкой моторики).

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Основным клиническим признаком является прогрессирующее увеличение окружности головы, а в более старшем возрасте характерны жалобы на головные боли. В результате аномалии каудальных отделов ствола мозга развивается мышечная атрофия языка, грудино-ключично-сосцевидных, трапециевидных мышц. В клинической симптоматике возможны спастический тетрапарез, мозжечковые проявления: дисфагия, нистагм, нарушения координации движений, расстройства походки.

При проведении диагностики используют миелографию с целью выявления дефекта верхней шейной области спинного мозга и ствола мозга, ретроградную брахиовертебральную ангиографию, определяющую локализацию концевых частей позвоночных артерий ниже большого затылочного отверстия, нейросонографию, рентгенографию, компьютерную томографию. Проведение люмбальной пункции категорически противопоказано, так как внезапное понижение давления может привести к полному вклинению мозжечковых миндалин и продолговатого мозга в позвоночный канал и вызвать смерть больного.

Дополнительным методом постнатальной диагностики служит МРТ (рис. 2.1.76).

Иногда перед обследованием необходимо ввести контрастное вещество, с помощью которого, при его попадании в мозг, повышается контрастность и четкость изображения. Это безопасный и безболезнен-

ный метод. В последующем с помощью повторной МРТ можно будет вести мониторинг прогрессирования этого заболевания.

При необходимости выполняется компьютерная томография с трехмерной реконструкцией затылочной кости и шейных позвонков.

Лечение зависит от степени тяжести и состояния больного. При отсутствии симптомов осуществляется наблюдение с проведением регулярных осмотров.

При наличии симптомов используется симптоматическая терапия (аналгетики, нестероидные противовоспалительные препараты). Это может предотвратить или отсрочить проведение операции.

Хирургический метод лечения — краниэктомия задней черепной ямки или декомпрессия задней черепной ямки. Цель операции — остановить прогрессирование изменений в структуре мозга и позвоночника, стабилизировать симптомы. При успешном исходе операции снижается давление на мозжечок и спинной мозг и восстанавливается нормальный отток ликвора.

Показана нейрохирургическая коррекция гидроцефалии, декомпрессия ствола мозга осуществляется с помощью ламинэктомии.

Операция состоит в местной декомпрессии или установке ликворного шунта. Местная декомпрессия выполняется под наркозом: удаляется часть затылочной кости, а также задние половины I и/или II шейных позвонков до того места, куда спускаются миндалины мозжечка. Это эффективная операция, расширяющая большое затылочное отверстие и устраняющая сдавление ствола мозга, спинного мозга и миндалин мозжечка. Во время операции открывается также твердая мозговая оболочка — толстая мембрана, окружающая головной и спинной мозг. В раскрытую твердую мозговую оболочку вшивается заплатка из другой ткани (искусственной или взятой у самого больного) для более свободного прохождения ликвора.

Реже выполняются операции по дренированию спинномозговой жидкости из расширенного спинного мозга в грудную или брюшную полость специальной полой трубкой с клапаном (шунтом) или в подоболочечное пространство. Иногда эти операции выполняются поэтапно.

Прогноз при синдроме Арнольда — Киари во многом определяется наличием или отсутствием спинномозговой грыжи. Учитывая высокую частоту сочетания этих двух пороков и выраженность вторичных изменений в головном мозге (вентрикуломегалия или гидроцефалия), прогноз для жизни, и особенно для постнатального здоровья, у плодов с наличием синдрома Арнольда — Киари можно расценивать как неблагоприятный.

Порок I типа совместим с жизнью и нередко является случайной находкой у взрослых при проведении МРТ.

Пороки II и III типа в перинатальном периоде встречаются достаточно часто и имеют, как правило, крайне неблагоприятные перинатальные исходы.

Профилактика. Рекомендуется проведение прегравидарной профилактики фолиевой кислотой с продолжением приема препарата первые три недели беременности.

АНОМАЛИЯ ДЕНДИ — УОКЕРА

Патология развивается вследствие нарушений формирования ромбовидного мозга и характеризуется нарушением развития мозговых структур; включает частичную или полную агенезию мозжечка, кистозное расширение четвертого желудочка и формирование кисты в области подпаутинного пространства задней черепной ямки с увеличением задней черепной ямки.

Под неполным вариантом аномалии Денди — Уокера понимают частичную агенезию червя мозжечка без увеличения задней черепной ямки.

В МКБ-10 специфической рубрики не имеет.

Данный синдром был впервые описан американским нейрохирургом Уолтером Денди (1921) и Эрлом Уокером (1944). В 1972 г. дополнительно определена характерная триада мальформации Денди — Уокера.

Частота. По данным литературы, частота аномалии Денди — Уокера составляет 1 случай на 25 000–35 000 живорожденных. От 4 до 12 % врожденных гидроцефалий связаны с аномалией Денди — Уокера.

Эмбриопатогенез. Аномалия Денди — Уокера возникает вследствие действия самых разных факторов. Ее появление связывают с диабетом у матери, а также с тератогенным влиянием ретиновой кислоты, варфарина и внутриутробных инфекций (цитомегаловирус, краснуха). Важным фактором в происхождении порока считается нарушение формирования крыши четвертого желудочка.

Аномалия может быть изолированной или сочетанной, то есть быть составляющей генных и хромосомных заболеваний и синдромов множественных пороков развития.

Пренатальная диагностика осуществляется при помощи УЗИ и МРТ.

Наиболее раннее выявление порока описано при скрининговом ультразвуковом исследовании в 10 нед. беременности. При поперечном и продольном сканировании головы плода в задней черепной ямке обнаруживается кистозное образование, что позволяет заподозрить синдром Денди — Уокера (рис. 2.1.77, 2.1.78).

Для установления окончательного диагноза проводится повторное исследование. Сохранение эхографической картины через 2 нед. позволяет подтвердить диагноз аномалии Денди — Уокера (рис. 2.1.79, 2.1.80).

Чаще ультразвуковая диагностика аномалии Денди — Уокера удается в 18–20 нед. беременности и основывается, в первую очередь, на выявлении полной или частичной агенезии червя мозжечка. В случаях полной агенезии полушария мозжечка полностью разобщены, большая цистерна, как и четвертый желудочек, увеличены в размерах и визуализируются в середине задней черепной ямки (рис. 2.1.81, 2.1.82).

При ограничении дефекта червя мозжечка нижними отделами в некоторых плоскостях сканирова-



Рис. 2.1.77. Синдром Денди — Уокера в 10 нед. беременности. Поперечное сканирование (по М. В. Медведеву)

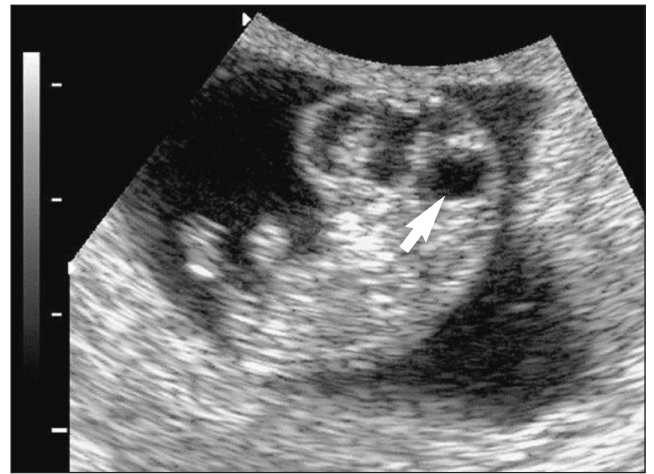


Рис. 2.1.78. Синдром Денди — Уокера в 10 нед. беременности. Продольное сканирование (по М. В. Медведеву)

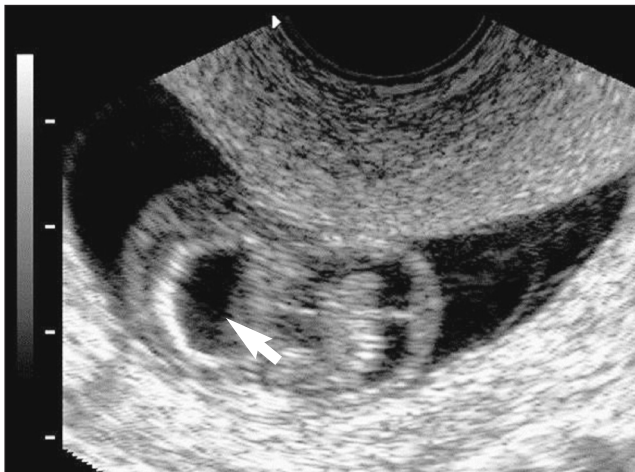


Рис. 2.1.79. Синдром Денди — Уокера в 12 нед. беременности. Поперечное сканирование (по М. В. Медведеву)



Рис. 2.1.80. Синдром Денди — Уокера в 12 нед. беременности. Продольное сканирование (по М. В. Медведеву)



Рис. 2.1.81. Аномалия Денди — Уокера. Киста задней черепной ямки (указана стрелкой). Беременность 24 нед. (из архива Л. Г. Витвицкой)



Рис. 2.1.82. Киста задней черепной ямки при аномалии Денди — Уокера (из архива Л. Г. Витвицкой)

ния эхографическое изображение мозжечка может быть нормальным. В этих случаях для уточнения диагноза рекомендуют сместить датчик кзади и вниз так, чтобы получить изображение коммуникации между большой цистерной и четвертым желудочком.

В некоторых случаях изолированное расширение большой цистерны может создавать картину, похожую на аномалию Денди — Уокера. Дифференциальный диагноз основывается на обнаружении интактного червя мозжечка.

Арахноидальная киста задней черепной ямки имеет схожее эхографическое изображение, ее отличительным признаком является смещение мозжечка кпереди при нормальном развитии полушарий и червя мозга. Арахноидальная киста может приводить к появлению вентрикуломегалии, но редко сочетается с другими аномалиями головного мозга.

При МРТ на сагиттальных изображениях подтверждается расширение большой затылочной цистерны — киста задней черепной ямки (рис. 2.1.83), устанавливается полная или частичная агенезия мозолистого тела (рис. 2.1.84).

Использование аксиальных сканов МРТ позволяет подтвердить расширение боковых желудочков с развитием вентрикуломегалии (см. рис. 2.1.83) или окклюзионной гидроцефалии (см. рис. 2.1.84).

Следовательно, к МРТ-признакам синдрома Денди — Уокера относятся:

- недоразвитие червя мозжечка разной степени;
- недоразвитие полушарий мозжечка различной степени;
- кистозное расширение четвертого желудочка (киста задней черепной ямки);
- высокое расположение намета мозжечка.



Рис. 2.1.83. Аномалия развития ЦНС по типу мальформации Денди — Уокера. Умеренная вентрикуломегалия. Беременность 22–23 нед. Магнитно-резонансная томография, аксиальный скан

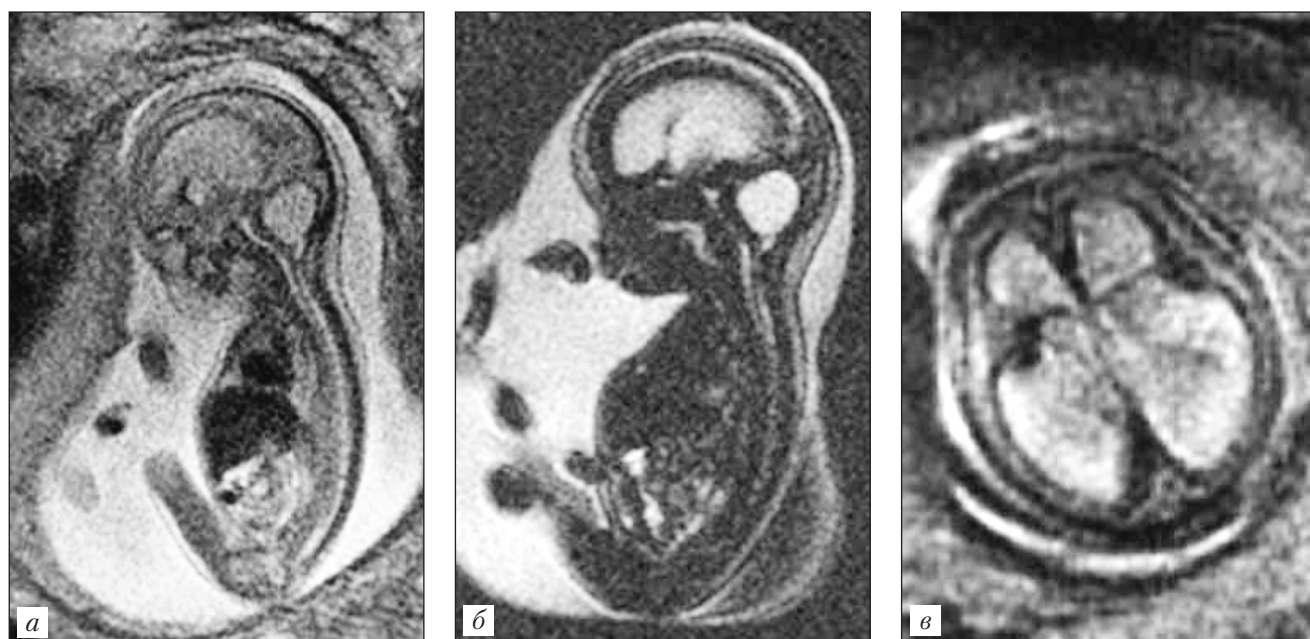


Рис. 2.1.84. Аномалия развития ЦНС по типу мальформации Денди — Уокера. Гидроцефалия. Киста задней черепной ямки. Беременность 22–23 нед. Магнитно-резонансная томография: *а* — SS FSE, сагиттальный скан; *б* — МРТ, сагиттальный скан; *в* — SS FSE, аксиальный скан; визуализируется истонченное мозолистое тело (по К. Ф. Юсупову)

Тактика ведения беременности и родоразрешения. При подозрении на аномалию Денди — Уокера подробно исследуют строение головного мозга, исключают экстракраниальные изменения. В тех случаях, когда диагноз синдрома Денди — Уокера удается поставить до периода жизнеспособности плода, пациентке предлагают прерывание беременности по медицинским показаниям.

В случае пролонгирования беременности показано динамическое ультразвуковое наблюдение каждые 3 нед. с целью оценки темпов роста плода и степени гидроцефалии.

Пренатальное обследование должно включать определение кариотипа, вирусологические тесты и тщательное ультразвуковое исследование, при котором особое внимание уделяют анатомии головы (мозолистое тело), сердца, лица, конечностей.

Родителям должна быть предоставлена консультация нейрохирурга для обсуждения возможностей хирургического вмешательства после родов.

Выявление в кариотипе плода несбалансированной транслокации служит показанием к исследованию кариотипа родителей для исключения носительства сбалансированной транслокации одним из супругов. При заключительном медико-генетическом консультировании семьи обсуждаются возможные причины порока, изучается история семьи, определяется эмпирический риск повторения.

Наличие аномалии Денди — Уокера ассоциировано с высоким риском развития плацентарной дисфункции, антенатальной гибели плода. При наличии плацентарной дисфункции ее лечение, чаще всего, неэффективно, высока вероятность прогрессирования.

В случае гибели внутриутробного ребенка или новорожденного проводится подробное патологоанатомическое исследование, включающее рентгенологическое обследование.

Родоразрешение осуществляют в региональном перинатальном центре. Даже при наличии макроцефалии, развившейся в результате гидроцефалии, не рекомендуется во всех случаях применять цефалоцез при родоразрешении через естественные пути, поскольку дети с синдромом Денди — Уокера могут быть жизнеспособными. Учитывая преимущественно благоприятный прогноз для жизни и неблагоприятный — для здоровья ребенка после его рождения, вопрос об оперативном родоразрешении со стороны плода при его дистрессе решается индивидуально. Обследование беременной должно быть максимально детальным, а семья подробно информирована о возможных прогнозах, для того чтобы пациентка в родах могла принять осознанное информированное решение относительно целесообразности кесарева сечения в случае интранатального дистресса плода.

Повторение при последующих беременностях изолированной формы аномалии Денди — Уокера бывает крайне редко. Эмпирический риск повторения составляет от 1 до 5 %.

Сочетание с другими пороками. Чаще всего синдром Денди — Уокера сочетается с гидроцефалией, в 7–19 % случаев диагностируется агенезия мозолистого тела. Из экстракраниальных пороков развития наиболее распространены аномалии мочеполовой

системы, лица, скелетные дисплазии и патология желудочно-кишечного тракта. Достаточно часто выявляются врожденные пороки сердца, поэтому при аномалии Денди — Уокера необходимо проводить эхокардиографическое исследование.

Аномалия Денди — Уокера сочетается со многими хромосомными дефектами: трисомиями, триплоидиями, дупликациями, делециями. Кроме того, она входит более чем в 70 синдромов множественных пороков развития, включая аутосомно-рецессивные синдромы Уокера — Варбурга и Меккеля — Грубера.

Клиника. В большинстве случаев дети с синдромом Денди — Уокера подвержены гипотонии и атаксии в связи с патологией мозжечка. При сочетании аномалии Денди — Уокера с гидроцефалией развитие ребенка зависит от степени поражения желудочковой системы. Приблизительно у 10 % пациентов гидроцефалия не нарастает.

Некоторые пациенты с изолированной формой синдрома ведут абсолютно нормальный образ жизни, включая занятия спортом (езда на велосипеде, гимнастика) и страдают только незначительными нарушениями координации.

Лечение. При нарастании гидроцефалии возможно проведение ликворшунтирующей операции. Иногда шунт ставится в боковые желудочки одновременно с шунтированием кистозно измененного четвертого желудочка путем введения Y-образного шунта. Отдаленный прогноз таких операций пока не известен.

Прогноз. Выживаемость новорожденных в большинстве современных исследованиях составляет более 80 %. Однако функциональный неврологический исход менее благоприятен: нормальный IQ имеют лишь 50 %, атаксия, спастика, нарушения координации движений — частые «остаточные» симптомы у этих пациентов.

Профилактика. Рекомендуется проведение прегравидарной профилактики фолиевой кислотой с продолжением приема препарата первые три недели беременности.

АНЕВРИЗМА ВЕНЫ ГАЛЕНА

Под термином «аневризма вены Галена» подразумеваются различные сосудистые мальформации от множественных коммуникаций между системой большой мозговой вены и мозговыми сосудами системы сонных и вертебробазиллярных артерий до собственно аневризмы вены Галена (рис. 2.1.85). При выраженных сосудистых изменениях возможно развитие тяжелых гемодинамических нарушений у плода.

Впервые аневризму вены Галена описал J. Jaeger et al. (1937), после чего было опубликовано более 300 описаний клинических наблюдений этой патологии, из них только около 50 случаев было диагностировано в пренатальном периоде, как правило, в середине

третьего триместра. Сведения о пренатальной ультразвуковой диагностике аномалии впервые опубликовали J. Hirsch et al. (1983) и К. Мао, J. Adams (1983). Для дифференциальной диагностики аневризмы A. Reiter et al. (1986) первыми использовали доплерэхографию, а T. Hata et al. (1988) — ЦДК.

В МКБ-10 аневризма вены Галена отдельной рубрики не имеет.

Частота. Несмотря на то, что аневризма вены Галена встречается очень редко, на эту аномалию приходится 1/3 всех случаев артериально-венозных мальформаций периода новорожденности и раннего детства. У мальчиков она встречается в 2 раза чаще.

Эмбриопатогенез. Аневризма вены Галена является результатом прямого артериального шунта или артериовенозной мальформации, которые увеличивают поток крови через вену Галена. Кровь в аневризматическое расширение попадает из передних церебральных и задних хороидальных артерий.

Пренатальная диагностика. Используются ультразвуковое сканирование, режим ЦДК, а также МРТ. При ультразвуковом исследовании аневризма вены Галена визуализируется в виде срединного гипоэхогенного образования, расположенного над наметом мозжечка (рис. 2.1.86).

Цветовое доплеровское картирование упрощает пренатальную диагностику аневризмы вены Галена. Основным диагностический критерий — турбулентный артериальный и венозный характер кровотока, обнаруживаемый в срединном гипоэхогенном образовании (рис. 2.1.87).

Для уточнения диагноза можно применять МРТ, которая дает возможность уточнить структуру сосудистого русла и выявить венозные дренажи.

Дифференциальный диагноз проводят со срединной арахноидальной кистой, порэнцефалией, межполушарной кистой, образующейся при агенезии мозолистого тела.

Сочетание с другими пороками. Наиболее часто отмечаются кардиомегалия (64 %), расширение сосудов шеи (32 %), вентрикуломегалия (24 %), многоводие (16 %), гепатомегалия (12 %) и асцит (12 %).

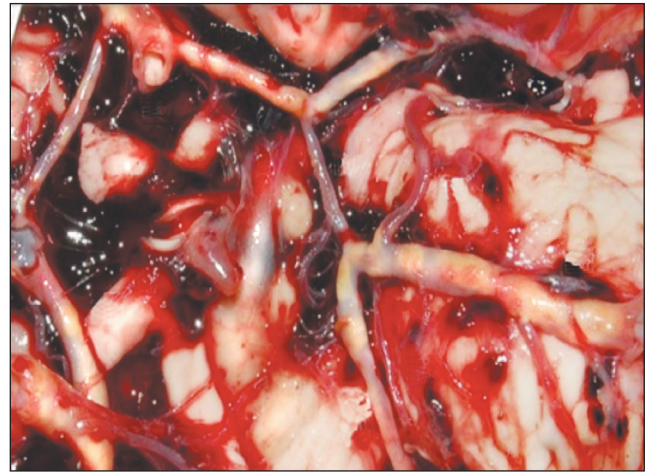


Рис. 2.1.85. Врожденные сосудистые мальформации (фото)

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Перинатальные потери или смерть в младенческом возрасте при этом пороке отмечается в 69 % наблюдений. Современное развитие ультразвуковой техники позволяет врачу точно, хотя и не всегда своевременно, поставить пренатальный диагноз аневризмы вены Галена.

В связи с поздней диагностикой порока беременность вынашивается до срока родов. Тактика ведения беременности и родоразрешения зависит от наличия сочетанных пороков. Во время беременности осуществляется функциональная оценка состояния внутриутробного ребенка (УЗ-фетометрия, кардиотокография, доплерометрия, биофизический профиль плода), которое обычно не страдает.

Родоразрешение проводится в срок родов. Четкие данные о способе родоразрешения в доступной литературе отсутствуют. Учитывая высокие показатели неонатальной смертности, проведение кесарева сечения в интересах плода не представляется целесообразным.

Клиника. У половины детей симптоматика отсутствует, у 50 % имеются признаки сердечной недо-



Рис. 2.1.86. Аневризма вены Галена. Беременность 33 нед. Поперечное сечение головы плода (по М. В. Медведеву)

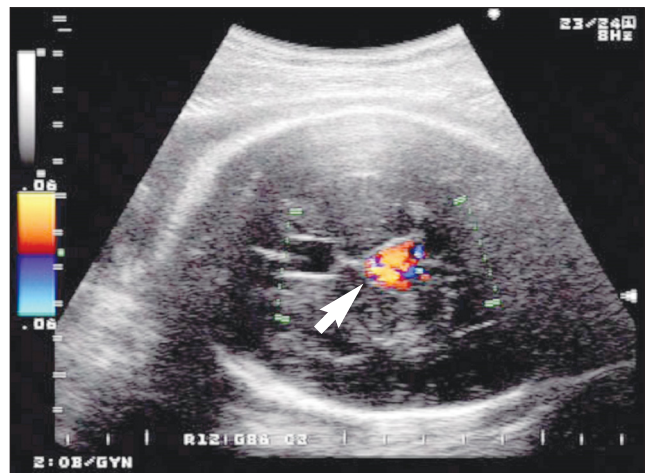


Рис. 2.1.87. Аневризма вены Галена. Цветное доплеровское картирование (из архива Е. В. Долгушиной)

статочности, которая является неблагоприятным прогностическим признаком.

Часто возникающая кардиомегалия у плодов с аневризмой вены Галена — следствие увеличения сердечного выброса, а в случаях декомпенсации сердечной деятельности развивается водянка. При артериовенозных мальформациях имеет место постоянный сброс артериальной крови в венозную систему (феномен шунта), большая часть крови поступает по направлению к сердцу, вследствие чего сердцу приходится работать с повышенной нагрузкой. В сердечной мышце происходят процессы приспособления, выражающиеся в увеличении его мышечной массы. Вместе с тем отмечается увеличение всех отделов сердца. Постепенно развивается сердечная недостаточность. Быстрота и степень развития сердечной декомпенсации зависят, в первую очередь, от объема артериовенозного сброса крови.

Важное значение имеют калибр измененных сосудов и длительность существования аневризмы. Кроме того, постепенно формируются гемодинамические нарушения, связанные с затрудненным оттоком венозной крови дистальнее соустья и повышением венозного давления в районе пораженных сосудов. Они приводят к расширению вен, недостаточности венозных клапанов, застойно-трофическим нарушениям. Происхождение венотрикуломегалии связывают со сдавлением водопровода мозга расширенным сосудом или с повышением внутричерепного венозного давления.

Гидроцефалия редко диагностируется при рождении, чаще развивается в более позднем возрасте. Также могут возникнуть внутричерепные кровоизлияния и нарушения мозгового кровообращения, приводящие к ишемии мозга.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. При отсутствии симптоматики диагностика носит случайный характер. При наличии сердечной недостаточности определяется кардиомегалия, а в случаях декомпенсации сердечной деятельности — анасарка.

Диагностика осуществляется при помощи УЗИ, при котором определяются аневризма и сочетанные аномалии — венотрикуломегалия, гидроцефалия. Аневризма вены Галена при нейросонографии (НСГ) визуализируется за третьим желудочком в виде анэхогенной структуры с нечеткими контурами, при этом может отмечаться расширение желудочковой системы.

Гидроцефалия при рождении диагностируется редко, чаще развивается спустя некоторое время. В более позднем возрасте при УЗИ и МРТ могут определяться внутричерепные кровоизлияния и очаги ишемии.

Лечение. Большие надежды возлагаются на эмболизацию артериовенозной мальформации (окклюзия как артериальной, так и венозной части), своевременное выполнение которой способствует снижению перинатальных потерь. Описаны отдельные успешные клинические случаи оперативного лечения. Смертность при данном ВПР остается высокой.

Прогноз неблагоприятный — более чем в 90 % случаев наступает смерть в неонатальном периоде и младенческом возрасте. Несмотря на отдельные ус-

пешные клинические случаи оперативного лечения, преимущественно путем эмболизации, смертность остается высокой и составляет 70–80 %.

Наиболее неблагоприятный прогноз при сочетании порока с кардиомегалией, венотрикуломегалией и неиммунной водянкой.

Уверенность в диагнозе служит гарантией правильного постнатального прогноза. Прогресс в ангиологии и нейрохирургии дает надежду на улучшение исходов после операций новорожденным и вселяет уверенность, что в скором времени при выявлении этой аномалии развития у плода мы сможем давать родителям более оптимистические рекомендации.

Профилактика. Специфическая профилактика не описана. Рекомендован прием фолиевой кислоты.

КИСТЫ СОСУДИСТОГО СПЛЕТЕНИЯ

Кисты сосудистого сплетения (КСС) — кистозные структуры, расположенные в сосудистых сплетениях боковых желудочков.

В МКБ-10 не включены.

Частота встречаемости варьирует от 0,18 до 3,64 %, что объясняется отличиями в сроках проведения эхографических исследований, а также разными подходами к формированию потока пациенток (скрининговый, смешанный, беременные высокого риска).

Средняя частота хромосомных аномалий (ХА) при кистах сосудистого сплетения составляет 5,2–6,2 % и не зависит от количества обнаруженных кист, их размеров и расположения. Основной фактор, влияющий на частоту хромосомных аномалий при КСС, — это наличие сочетанных эхографических изменений, поэтому наибольшие показатели средней частоты встречаемости ХА (20–33 %) зарегистрированы в группах высокого генетического риска. При изолированных КСС частота ХА значительно ниже (0–3,5 %), при сочетанных — выше (25–100 %). Частота ХА при наличии изолированных кист сосудистого сплетения зависит от возраста пациентки: в возрасте до 30 лет она существенно ниже (0,37 %), чем после 30 лет (2,3 %). Это учитывается при формировании показаний к пренатальному кариотипированию.

Эмбриопатогенез. Причиной возникновения КСС считается инвагинация нейроэпителия. Кисты чаще локализуются ближе к каудальной части гломуса хориоида, выявляются чаще в 16–24 нед. беременности, подвергаются регрессу к 28-й неделе, реже сохраняясь до периода новорожденности.

Пренатальная диагностика. При УЗИ кисты сосудистого сплетения можно выявить уже в 12 нед. беременности, но в большинстве случаев они визуализируются в сроках от 14 до 24 нед.

Вначале в сосудистой оболочке боковых желудочков мозга появляется сетчатая структура, свободное пространство в которой заполняется жидкостью,

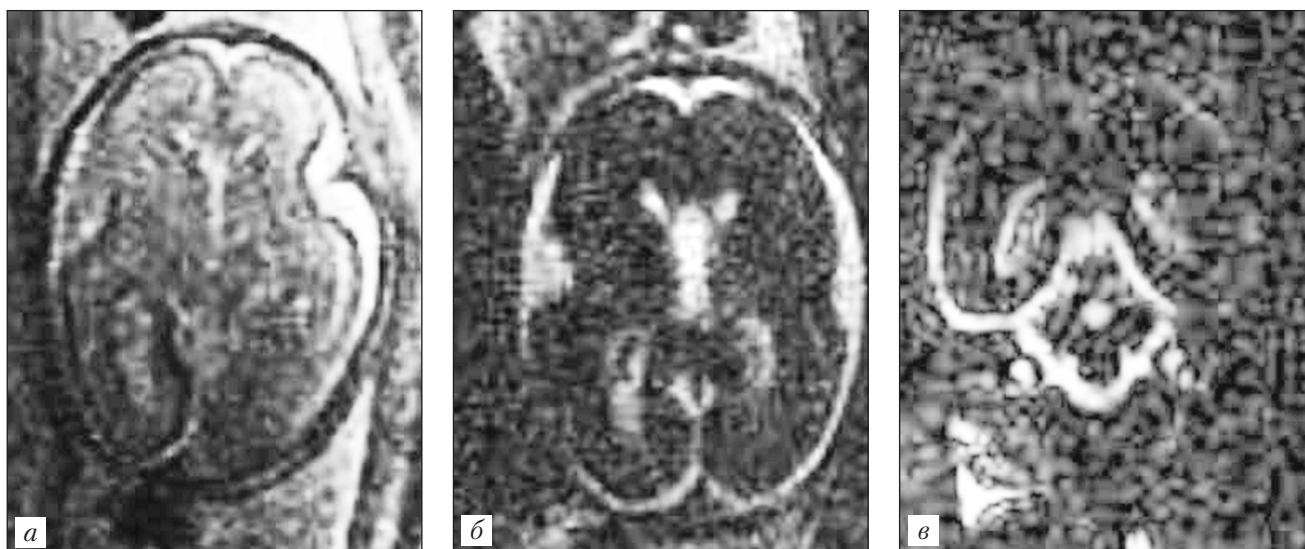


Рис. 2.1.88. Кисты сосудистого сплетения. Магнитно-резонансная гистография: *а* — SS FSE, аксиальный скан плода; *б* — аксиальный скан плода; *в* — коронарный скан плода. Беременность 25 нед. (по К. Ф. Юсупову)

что при эхографии воспринимается как эхонегативное (анэхогенное) округлое образование («киста») с четкими контурами. В конце первого триместра кисты могут занимать практически весь объем сплетения. По мере изменения стромального компонента в структуре сосудистых сплетений к 26–28-й неделе пространства между сосудистыми ворсинками уменьшаются по сравнению с размерами желудочков, кисты «исчезают». Во второй половине второго триместра размеры боковых желудочков и сосудистых сплетений невелики, поэтому кисты сосудистого сплетения визуализировать сложно. В большинстве случаев диаметр кист сосудистых сплетений не превышает 10 мм.

Кисты могут быть единичными, множественными, односторонними и двусторонними.

При решении вопроса о риске хромосомных аномалий при наличии изолированных кист сосудистого сплетения имеет значение срок проведения ультразвуковых исследований, основные эхографические находки обнаруживаются после 22 нед. При проведении эхографического обследования в интервале от 14 до 20 нед. в 34 % случаев эхографические отклонения не отмечаются либо диагностируются лишь изолированные КСС.

Изолированные кисты сосудистых сплетений четко дифференцируются на коронарных магнитно-резонансных гистографических изображениях (рис. 2.1.88, 2.1.89).

Дифференциальный диагноз. Дифференциальная диагностика осуществляется с другими образованиями в мозге внутриутробного ребенка:

— с арахноидальными кистами, которые могут быть первичными или вторичными (вследствие травмы, гипоксии, кровоизлияния, инфекции), а также субарахноидальными и интраарахноидальными. Наиболее часто кисты локализуются на поверхности больших полушарий головного мозга в области крупных щелей, межполушарной, силвиевой и

роландовой борозд, турецкого седла, в задней черепной ямке в области мозжечкового намета. Определяющим фактором в развитии клинических проявлений является их локализация, наличие или отсутствие связи с цистернами головного мозга (рис. 2.1.90);

— с опухолями сосудистого сплетения головного мозга плода, пренатальная диагностика которых крайне сложна. Иногда опухоли мимикрируют под



Рис. 2.1.89. Киста сосудистого сплетения задней черепной ямки, сохранившаяся после рождения (сагиттальный скан T1-взвешенной МРТ), большая киста задней черепной ямки, сжатие полушарий мозжечка, червя, четвертого желудочка (стрелка) и ствола мозга

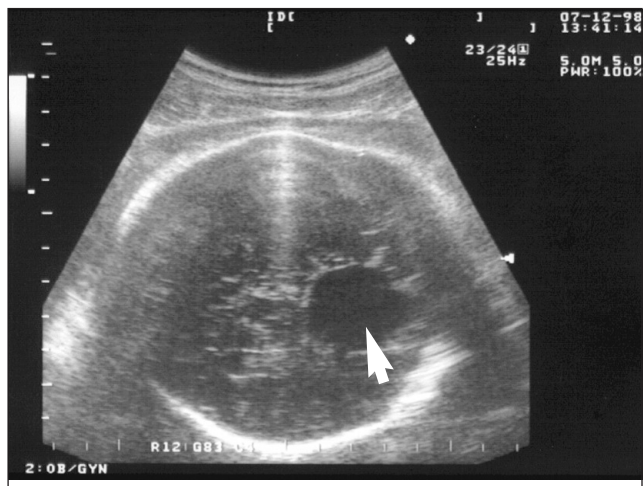


Рис. 2.1.90. Арахноидальная киста. Беременность 34 нед. (по М. В. Медведеву)

другие образования (рис. 2.1.91). При МРТ образование описывают как неоднородную структуру за счет папиллярного строения. На аксиальных МРТ-изображениях опухоль визуализируется в виде четкого изоинтенсивного мелкоокруглого образования с гипоинтенсивными перетяжками на фоне гиперинтенсивных сигналов от желудочков.

В режиме МРГ более четко выявляется дефект заполнения желудочка. Интенсивность МР-сигнала опухоли отличается от сигнала цереброспинальной жидкости.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. При выявлении кист сосудистого сплетения тщательно изучают анатомию плода. Особое внимание обращают на наличие других эхографических маркеров хромосомных aberrаций (патологии кистей и стоп, укорочение длины бедра и плеча, увеличенную шейную складку, задержку внутриутробного роста плода). Кисты сосудистого сплетения в сочетании с другими аномалиями служат абсолютным показанием к пренатальному кариотипированию. При

изолированных кистах сосудистого сплетения вопрос о кариотипировании решается родителями после подробного медико-генетического консультирования.

Нормальный кариотип плода не требует особой тактики ведения беременности. При выявлении патологического кариотипа решается вопрос о целесообразности вынашивания беременности, показано прерывание беременности по медицинским показаниям в сроках до 22 нед.

Изолированные КСС нередко спонтанно исчезают к 26-й неделе беременности, а к началу третьего триместра беременности они не определяются у подавляющего большинства внутриутробных детей (98,4%). Поэтому большинство специалистов считают, что кариотипирование при изолированных эхографических находках не показано. Другие настаивают на изучении кариотипа даже при изолированных КСС, аргументируя возрастанием риска хромосомных аномалий. При сочетании КСС с другой эхографической патологией проведение инвазивного вмешательства обязательно.

Согласно имеющимся данным, благоприятные исходы беременностей при сочетанных КСС отмечаются реже (66,7%), чем при изолированных.

Беременность при КСС может осложняться угрозой прерывания. Часто развиваются плацентарная дисфункция, синдром ЗРП, коррекция которых может быть неэффективной. Специальное лечение указанной аномалии рутинно не проводится. Высока частота потерь беременности при сочетанных формах КСС (33,3%), что обусловлено прогрессированием плацентарной дисфункции. Высокий риск антенатальной гибели плода. В связи с вышеизложенным, целесообразно проведение функциональной оценки состояния внутриутробного ребенка в динамике.

При сочетанных формах КСС часто диагностируются сопутствующие аномалии.

Кариотипирование позволяет выявить хромосомные аномалии.

Для изолированных КСС аномалии хромосом не характерны. Поэтому в отсутствие ХА кисты сосу-

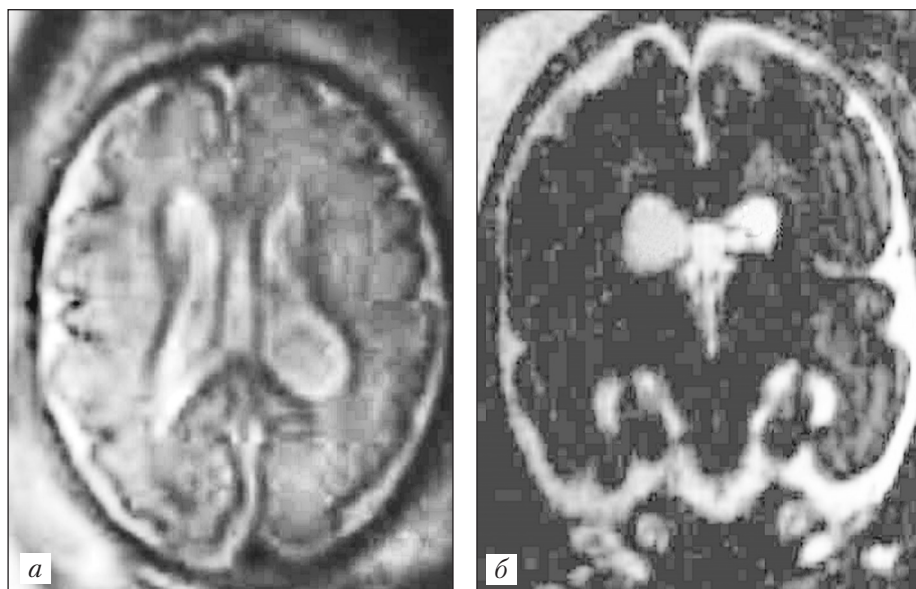


Рис. 2.1.91. Опухоль сосудистого сплетения. Беременность 28 нед. Магнитно-резонансная томография: а — SS FSE, аксиальный трансвентрикулярный скан плода; б — коронарный скан плода (по К. Ф. Юсупову)

дистого сплетения могут быть расценены как доброкачественные изменения, не влияющие на прогноз для жизни и здоровья. При формировании показаний к пренатальному кариотипированию при наличии кист сосудистого сплетения следует учитывать количество сочетанных эхографических отклонений у плода. По данным R. Snijders и K. Nicolaides, чем больше эхографических находок зарегистрировано у плода, тем выше вероятность ХА, особенно трисомии 18.

Основной цитогенетической находкой при исследовании кариотипа плода с кистами сосудистого сплетения является синдром Эдвардса (47–81 % всех хромосомных аномалий). Реже встречаются синдром Дауна (8 %), синдром Патау (2 %). По мнению большинства авторов, КСС служит несомненным эхографическим маркером хромосомных аномалий плода.

Сочетание с другими пороками. Кисты сосудистого сплетения диагностируются у плодов с трисомиями 18 и 21. Риск хромосомных aberrаций увеличивается при наличии кист больших размеров и при сочетанных аномалиях, редко патология хромосом встречается при маленьких изолированных кистах. Аномалии ЦНС выявляются у 20,5 % больных, изменения лица и шеи — у 25,6 %, пороки сердца и/или гиперэхогенный фокус в желудочках сердца — у 25,6 %, патология конечностей — у 20,5 % (аномалии кистей и стоп, укорочение длины бедра и плеча, увеличение шейной складки, синдром ЗРП).

Клиника. Описаны единичные случаи изолированной кисты, сохранившейся после рождения. По мнению большинства исследователей, КСС клинически асимптомны. Никаких неврологических нарушений у новорожденного обычно не выявляется. При ультразвуковом исследовании ребенка в постнатальном периоде подтверждено наличие КСС небольших размеров. Их рекомендуют рассматривать как стигмы дизэмбриогенеза. При сочетанных пороках клиника будет зависеть от вида сочетанного порока (пороков).

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Кисты сосудистого сплетения диагностируются при помощи УЗИ.

Лечение не проводится.

Прогноз при изолированных формах благоприятный.

Профилактика не описана.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

Характер развития органа зрения определяется тем, что многие процессы роста отдельных структур, начавшиеся независимо друг от друга и из разных источников, постепенно становятся скоординированными. Так, например, сетчатка представляет собой часть стенки головного мозга, которая вначале выпячивается в виде пузырька, а затем превращается в бокал, содержащий клетки — прешественицы

светочувствительных элементов. Хрусталик развивается из поверхностной эктодермы. Склера образуется из клеток мезенхимы, расположенных вокруг глазного бокала. Из участков кожи формируется веко, а мышцы глазного яблока берут начало из мезенхимы первичных головных сомитов.

Зачаток глаза и связанная с ним оптическая бороздка возникают в каждой нервной складке переднего мозга на 3-й неделе внутриутробного развития. Оптическая бороздка становится глубже и формирует вдавление — глазной пузырек, полость которого продолжается в полость переднего мозга (будущий третий желудочек). На 4-й неделе утолщенные участки оптических пузырьков преобразуются в диски сетчатки и хрусталика и дают начало эпителию ресничного тела и радужки. К 5–6-й неделе возле хрусталика формируется артерия стекловидного тела, которая впоследствии исчезает. Постепенно мезенхима, окружающая зачаток глаза, внедряется в промежуток между поверхностной эктодермой и эпителием хрусталика, формируя собственное вещество роговицы; полость глазного пузырька облитерируется, а нервные волокна сетчатки прорастают в составе стебелька к мозгу (рис. 2.1.92). В начале плодного периода в связи с развитием роговицы впереди от хрусталика образуется зрачковая перегородка, в которую вскоре врастают кровеносные сосуды. В третьем триместре она прекращает развиваться и к рождению постепенно исчезает.

Микрофтальм

Микрофтальм — врожденное уменьшение размеров глазного яблока (рис. 2.1.93).

В МКБ-10 выделяют: Q 11.2 Микрофтальм.

Частота. Конкретные цифры частоты этого порока в литературе не приводятся, однако отмечается, что микрофтальмия встречается чаще, чем другие врожденные пороки глаз — циклопия и анофтальмия.

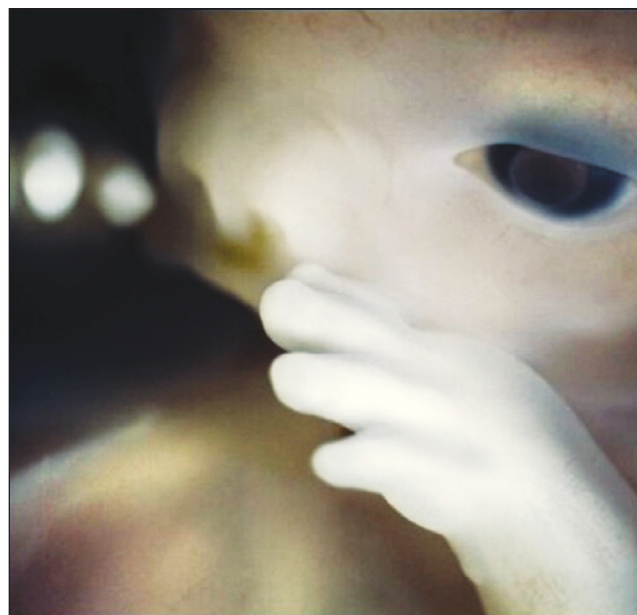


Рис. 2.1.92. Глаз 10-недельного эмбриона (фото Lennart Nilsson)

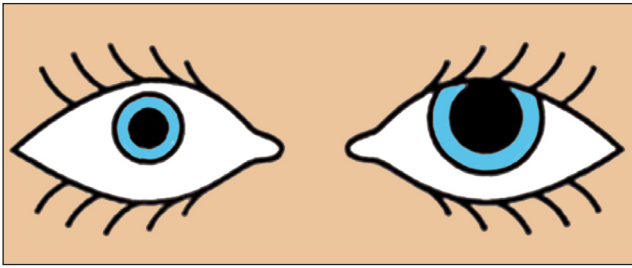


Рис. 2.1.93. Правосторонний микрофтальм (схема)

Эмбриопатогенез. Порок формируется в промежутке между 2-й и 6-й неделями внутриутробного развития из-за нарушения погружения глазного пузырька в глазной бокал или вызван дефектами строения глазного пузырька. Исследования эпидемиологии и этиологии микрофтальма показывают, что можно выявить причину порока только у 22 % детей, но и в этих случаях основным этиологическим фактором будут являться различные тератогены (в том числе талидамид). Аномалия формируется в результате внутриутробных воспалительных процессов (внутриутробных инфекций — токсоплазмоза, ветряной оспы, краснухи, простого герпеса, простейших), при алкогольном и гидролетальном синдромах, синдроме амниотических тяжелей, колобоме сосудистой оболочки, персистирующем первичном стекловидном теле, ретролентной фиброплазии, травмах.

В группе моногенных ВПР размеров и формы глазного яблока выделено 13 генетических вариантов, которым соответствуют 7 нозологических форм; картировано 11 локусов генов, 4 из которых идентифицированы. Описаны варианты с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным и сцепленным с полом типом наследования.

Молекулярная генетика изолированных форм микрофтальма (клинического анофтальма) активно изучается. Первый локус изолированной микрофтальмии был картирован на 14q32. До сих пор ген не идентифицирован. Принимая во внимание морфологию аномалии и вовлечение в порок как производных нейроэктодермы, так и производных нейральных бугорков, предполагают, что продукт гена регулирует в эмбриогенезе процессы миграции клеток нервных бугорков.

Подтверждена роль гена *HOX10* (142993) в этиологии как изолированного микрофтальма, так и микрофтальма в сочетании с колобомой радужки и катарактой (OMIM 610092). Известно, что ген состоит, по крайней мере, из 5 экзонов. Белковый продукт гена служит специфическим регулятором эмбриогенеза сетчатки позвоночных, его дефицит или изменение функции приводит к нарушению формирования нейросетчатки. В настоящее время описаны 5 мутаций в гене: ARG200GLN; ARG200PRO; ARG227TRP; 4-KB DEL, EXON 3; IVS1, G-A, -1. Первые две и последняя мутации описаны в семьях, где микрофтальмия сочеталась с колобомой радужки и врожденной катарактой. Мутации ARG227TRP и 4-KB DEL, EXON 3 идентифицированы у больных с изолированной микрофтальмией. Таким образом,

мутации в различных доменах одного гена обуславливают формирование различных клинических вариантов микрофтальма.

Представляет интерес еще один ген, мутации в котором могут быть причиной микрофтальма, — *SHH* (OMIM 600725). Белковый продукт гена участвует в процессе сигнальной трансдукции в раннем эмбриогенезе и не обнаруживается в тканях взрослых. Предположительно свою биологическую функцию белок осуществляет на стадии формирования нервной трубки эмбриона и дифференциации клеток-предшественников мотонейронов. Большинство мутаций, идентифицированных в этом гене, приводят к формированию тяжелого порока головного мозга — голопроэнцефалии и синдромов «средней щели», однако у мальчика с билатеральной микрофтальмией и увеоретинальной колобомой была идентифицирована делеция (24-BP DEL, NT1353) в гене в гетерозиготном состоянии. При обследовании данная мутация была обнаружена и у матери мальчика, которая также страдала неосложненной формой увеоретинальной колобомы. Показано, что мутации в этом гене обуславливают также формирование различных клинических форм колобомы сосудистой оболочки глаза.

Ген *RAX* (OMIM 601881) кодирует гомеодомный белок, участвующий в регуляции пролиферации клеток-предшественников нейросетчатки. В 2004 г. мутация в этом гене была идентифицирована у больного с микрофтальмом в сочетании со склерокорнеа.

Пренатальная диагностика. С помощью ультразвукового исследования во втором триместре беременности проводится пренатальная диагностика (измерение глазницы, интра- и экстраорбитальных размеров, диаметра глазниц). До настоящего времени нет единого мнения о диагностических критериях нижней границы нормативных значений диаметра глазного яблока. Одними авторами в качестве нижней границы используется 5-й перцентиль, другими — 10-й. Помимо микроцефалии при проведении УЗИ можно диагностировать анофтальмию, циклопию.

При подозрении на микрофтальмию показано комплексное обследование в центрах пренатальной диагностики для исключения сочетанных пороков развития и хромосомных дефектов, так как микрофтальмия нередко сочетается с другими аномалиями и входит в состав множества хромосомных и хромосомных синдромов.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Тактика определяется теми пороками, с которыми сочетается микрофтальмия.

Сочетание с другими пороками. Микрофтальм может сочетаться с другими аномалиями глаз (колобома, кистозный глаз и т. д.). D. Paladini et al. сообщают о диагностике микрофтальмии при цереброокуло-фацио-скелетном синдроме в 21 нед. беременности. Этот синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования характеризуется артрогрипозом, выраженными лицевыми аномалиями и нарушениями развития головного мозга. В описанном наблюдении при скрининговом ультразвуковом исследовании у плода были выявлены грубые пороки



Рис. 2.1.94. Ребенок с микрофтальмом

развития, дополнительно обнаружены выраженная двусторонняя микрофтальмия, микрогнатия, множественные контрактуры суставов и двусторонняя стопа-«качалка».

Микрофтальмия входит в состав многих известных синдромов: Пена — Шокейра, Тречера — Коллинза, Робертса, Кохена, Меккеля, Адамса — Оливера, Гольца, Патау, Гольденхара, Ленца, Блока — Шульцбергера, «кошачьего глаза», Ноя — Лаксовой, Халлермана — Штрайфа и Бардета — Бидля. Высока частота микрофтальма у больных с синдромом Дауна.

Клиника. У доношенного новорожденного ребенка микрофтальмом считается уменьшение размера диаметра глаза менее 15 мм. Поскольку истинный анофтальм — состояние, несовместимое с жизнью, наиболее корректно употребление термина «клинический анофтальм» или «микрофтальм». Единство этиологии этих пороков подтверждает и обнаружение одинаковых мутаций в одном и том же гене при той и другой аномалии (рис. 2.1.94).

В настоящее время в литературе существует несколько классификаций микрофтальма. Фенотипическая классификация выделяет тотальную и парциальную формы порока. Один из вариантов микрофтальма — *нанофтальм* — редкое генетическое заболевание, основным клиническим признаком которого служит гиперметропия высокой степени, обусловленная уменьшением размеров глазного яблока, главным образом, за счет укорочения расстояния от хрусталика до сетчатки, при нормальных размерах роговицы и хрусталика. Достаточно часто у больных развиваются вторичная закрытоугольная глаукома, а также дистрофия и кисты сетчатки. Описаны ауто-сомно-доминантный и ауто-сомно-рецессивный тип наследования нанофтальма. Первый локус гена, мутации в котором приводят к возникновению ауто-сомно-доминантного нанофтальма, картирован в области 11р.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Осуществляется на основании осмотра ребенка, измерения размеров глазного яблока (УЗИ, МРТ).

Лечение не проводится.

Прогноз зависит от сочетанных пороков.

Профилактика. Специфическая профилактика не описана.

Врожденная глаукома

Врожденная глаукома (гидрофтальм) — аномалия развития переднего отдела глазного яблока, при которой в результате закрытия угла передней камеры мезодермальной эмбриональной тканью нарушается отток внутриглазной жидкости и повышается внутриглазное давление (рис. 2.1.95).

Согласно МКБ-10, классифицируют: Q 15.0 Врожденная глаукома.

Частота. Встречается примерно один случай на 10 000 детей.

Эмбриопатогенез. Повышенное внутриглазное давление обусловлено нарушением оттока внутриглазной жидкости. Ее причиной может быть аномалия развития передней камеры глаза. Считают, что порок развивается в конце плодного периода как аномалия радужно-роговичного угла и носит наследственный характер или является патологией нервного гребня.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения не имеет особенностей.

Сочетание с другими пороками. Возможны сочетания врожденной глаукомы с другими патологическими изменениями глаз — аниридией (отсутствием видимой части радужки), поликорией, смещением зрачка, катарактой.

Клиника. Клиническая симптоматика врожденной глаукомы, прежде всего, проявляется увеличением размеров глазного яблока, роговицы, растяжением склеры, приобретающей голубую окраску (рис. 2.1.96, 2.1.97).

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. При обследовании выявляют отек роговицы, дистрофию и разрывы задней пограничной пластинки (десцеметовой оболочки), расширение зрачка. Определяется глубокая передняя камера, атрофированная радужка серо-голубого цвета.

С помощью офтальмоскопии диагностируют экзаквазию диска зрительного нерва. При выраженном повышении внутриглазного давления у ребенка отмечают следующие клинические проявления врожденной глаукомы: светобоязнь, слезотечение,

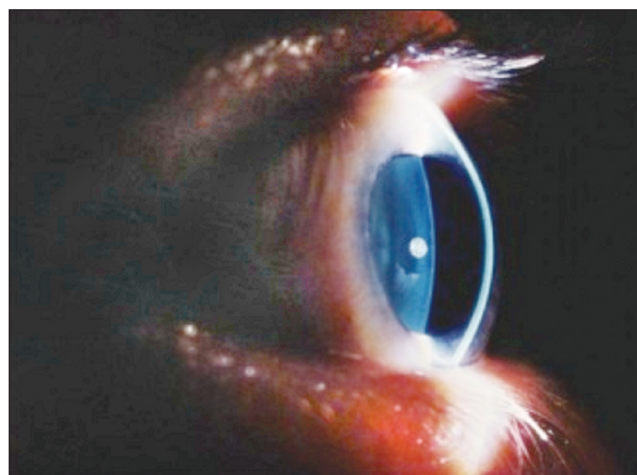


Рис. 2.1.95. Передняя камера глаза (фото Lennar Nisson)

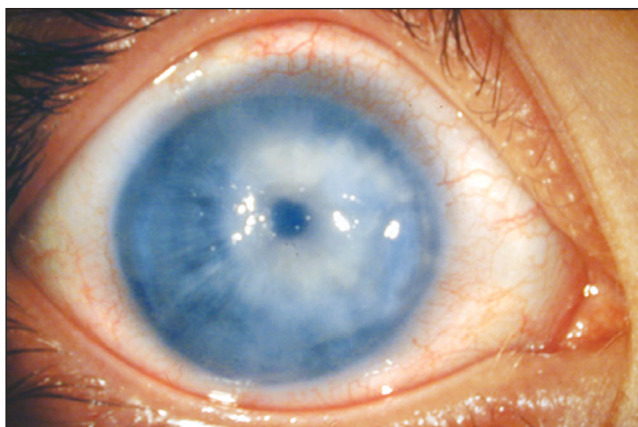


Рис. 2.1.96. Глаз при врожденной глаукоме



Рис. 2.1.97. Врожденная глаукома

отек роговицы, блефароспазм, снижается острота зрения. Возможны сочетания врожденной глаукомы с другими патологическими изменениями глаз. Наряду с врожденной глаукомой нередко выявляются аниридия (отсутствие видимой части радужки), поликория, смещение зрачка, катаракта.

Лечение врожденной глаукомы офтальмохирургическое.

Прогноз благоприятный.

Профилактика. Специфическая профилактика не описана.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ОРГАНА СЛУХА

Эмбриогенез. Ушная раковина образуется в 5 нед. из группы выпячиваний — ушных бугорков, расположенных вокруг первой глоточной щели. Наружный слуховой проход развивается из первой глоточной щели, представляя собой отверстие между ушными бугорками, — будущая хрящевая часть. В начале плодного периода плотный тяж эпителиальных клеток растет медиально в виде пробки, закрывающей проход, которая позже станет его костной частью. В третьем триместре в пробке начинает формироваться полость, а медиальный конец ее становится наружным слоем барабанной перепонки.

Полость среднего уха развивается из туботимпанического кармана, который считается производным первого и второго глоточных карманов. Головка молоточка, тело и короткая ножка наковальни берут начало из первой глоточной дуги, а рукоятка молоточка, длинная ножка наковальни и головка, а также ножки стремечка развиваются из второй глоточной дуги. Из первой и второй аортальных дуг развивается артерия стремечка, которая изредка персистирует после рождения (рис. 2.1.98).

Врожденная атрезия наружного слухового прохода

Это порок развития, характеризующийся поражением слуха, что обусловлено наличием препятствия для проведения звуков.

В МКБ-10 выделяют: Q 16.1 Врожденное отсутствие, атрезия и стриктура слухового прохода (наружного).

Частота. Врожденные пороки развития наружного и среднего уха, сопровождающие пороки развития лица, встречаются с частотой 1–2 случая на 10 000 новорожденных. К ним относят синдромы, связанные с нарушением развития I–II жаберных дуг. Для них характерно сужение или отсутствие наружного слухового прохода в сочетании с дисморфологическими чертами ушной раковины. Односторонняя врожденная атрезия наружного слухового прохода встречается в 3–6 раз чаще, чем двусторонняя, правое ухо поражается чаще левого. У мальчиков данная патология встречается чаще, чем у девочек (рис. 2.1.99).

Эмбриопатогенез. Врожденная атрезия наружного слухового прохода возникает при нарушении развития I–II жаберных дуг вследствие раннего закрытия первой жаберной щели. Атрезии, как врожденной аномалии, обычно сопутствуют деформация ушной раковины и глубокие изменения барабанной полости, а в очень редких случаях имеется и недоразвитие лабиринта. При врожденной атрезии могут наблюдаться сужение слухового прохода, закрытие его перепонкой, отчего он приобретает вид слепого мешка, и, наконец, полное отсутствие не только перепончатого, но и костного слухового прохода. В та-

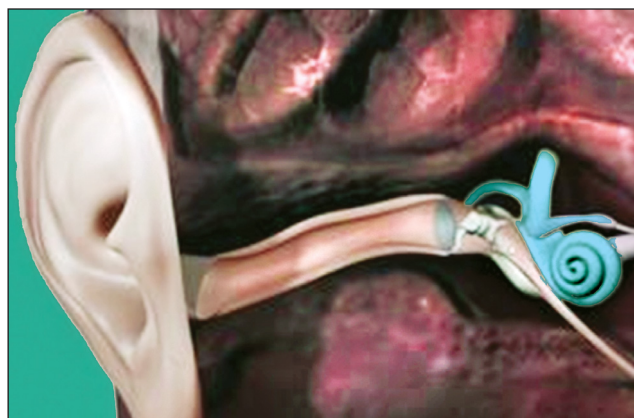


Рис. 2.1.98. Строение органа слуха (схема)

ком случае сустав нижней челюсти непосредственно прилегает к передней стенке сосцевидного отростка.

Пренатальная диагностика. Не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения при изолированном пороке не имеет особенностей.

Сочетание с другими пороками. В 15 % случаев врожденная патология наружного и среднего уха — одно из проявлений тяжелых наследственных синдромов (Тричера — Коллинза, Голденхара, Конигсмарка). Часто врожденная атрезия наружного слухового прохода сочетается с врожденными свищами шеи, волчьей пастью, заячьей губой, недоразвитием костного скелета лица и т. п.

Клиника. Неполная атрезия наружного слухового прохода не проявляется никакими субъективными признаками, однако при закупорке узкого отверстия продуктами жизнедеятельности дермы возникает нарушение слуха по типу звукопроводения. Полные атрезии проявляются выраженной тугоухостью на одно или на оба уха. При недоразвитии внутреннего уха отмечается полное отсутствие слуха. В некоторых случаях одностороннего недоразвития наружного уха наблюдается заметно выраженная асимметрия лица, что объясняется ненормальным расположением сустава верхней челюсти, который отодвинут несколько назад.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Врожденные уродства ушной раковины определяются сразу после рождения из-за косметических недостатков — чрезмерной величины (макротия), уменьшенного размера ушной раковины (микротия), отстоянием от головы (оттопыренность ушных раковин). Наиболее эффективный метод диагностики — компьютерная томография с выведением структур наружного слухового прохода и барабанной перепонки.

Лечение. Показана оперативная коррекция, заключающаяся в создании наружного слухового прохода.

Прогноз врожденной аномалии слухового прохода зависит от степени поражения слухового аппарата



Рис. 2.1.99. Ребенок с двусторонней атрезией наружного слухового прохода, тугоухостью III степени

та и преимущественно благоприятный. В случае закрытия слухового прохода перепонкой оперативная коррекция дает положительные результаты с возможностью восстановления слуха. При полной атрезии и других глубоких изменениях перепончатого и костного отделов слухового прохода восстановление его просвета затруднено.

Профилактика. Медико-генетическое консультирование семей с отягощенным анамнезом по данной патологии.

Глава 2

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ КОЖИ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

Кожный покров считается самым большим органом человека. Кожа защищает тело от травм и обезвоживания, способствует регуляции температуры тела.

Эмбриопатогенез. В развитии кожи важное значение имеют эпителиомезенхимные взаимодействия. Мезенхима дермы контролирует превращение эктодермы в эпидермис, его пролиферацию и формирование слоев. Поверхностная эктодерма, представляющая собой вначале один слой кубических клеток, вскоре покрывается временным слоем полигональных клеток — перидермой (эпитрихий). Между перидермой базальными слоями развивается промежуточный слой клеток. Во время второго триместра перидерма исчезает и начинает формироваться роговой слой. Из нервного гребня в *эпидермис* мигрируют меланобласты, которые позднее становятся меланоцитами. К 12 нед. эпидермис заселяют дендритные клетки. Таким образом, уже к концу второго триместра эпидермис представлен многослойным плоским эпителием, сохраняющимся после рождения (рис. 2.2.1).

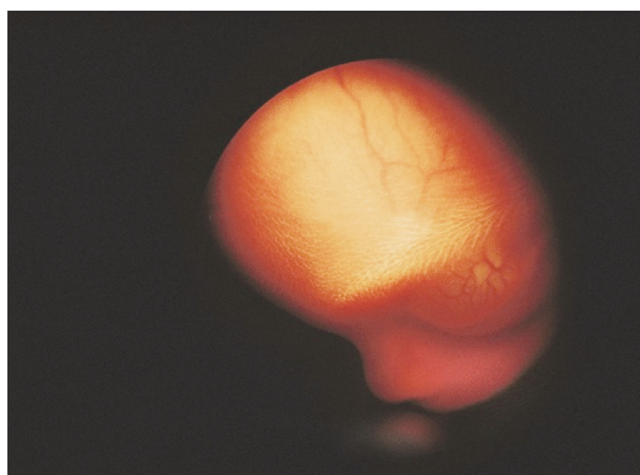


Рис. 2.2.1. Кожа внутриутробного ребенка 16 нед. (фото Lennart Nilsson)

Впоследствии у взрослого человека верхний слой эпидермиса (*stratum corneum*) представляет собой жесткое покрытие, состоящее из налегающих друг на друга слоев мертвых клеток кожи, которые непрерывно опадают и заменяются новыми клетками постоянно делящихся нижних слоев.

Дерма формируется как соединительная ткань из мезенхимы. Постепенно в течение эмбриогенеза дерма становится менее клеточной за счет увеличения числа коллагеновых и эластических волокон. К 12-й неделе беременности кровеносные сосуды начинают пролиферировать, но правильно сформированные сплетения не выявляются до конечных стадий эмбриогенеза. Нервы в дерме обнаруживаются уже в 5 нед. беременности, со временем они пролиферируют, формируют запутанную сеть тонких волокон, которые заканчиваются как специализированные сенсорные рецепторы (рецепторы контакта Мейсснера в поверхностном слое дермы и пачиниевы рецепторы давления в глубоком слое дермы и подкожном слое).

Между 60-м и 70-м днями эмбрионального периода *эпидермальный слой* становится стратифицированным плоскоклеточным эпителием, в котором появляются отдельные слои эпидермиса (базальные клетки, шиповатый, зернистый и роговой слой). К концу второго триместра беременности синтезируются белки кератина с более высокой молекулярной массой, то есть клетки содержат большее количество зрелого цитокератина. В этот период дермо-эпидермальная граница, которая была плоской, становится волнообразной, формируя возвышения эпидермиса. Эти возвышения являются результатом инвагинации тысяч дермальных сосочков, содержащих петли капиллярной сети.

К 24 нед. беременности кератинизация завершается, и перидерма полностью бывает сформирована. Клетки Меркеля, обычно связываемые с эпителием волосяных фолликулов взрослых, и потовые железы в этот период не определяются.

Приблизительно в период от 70-го до 80-го дня беременности начинается развитие *волосяного фолликула* с появления мезенхимальных уплотнений,



Рис. 2.2.2. Волосы и кожа (микрофото)

которые формируются непосредственно под отдельными скоплениями вытянутых крупных базальных клеток. Далее эти базальные клетки погружаются в основное вещество дермы, в зону мезенхимальных уплотнений. Эпителиальные элементы вначале формируют солидные структуры, которые, в конечном счете, становятся вытянутыми цилиндрическими и служат основой для несформированных волосяных фолликулов (рис. 2.2.2). Мезенхимальные уплотнения, по-видимому, направляют это погружение и после завершения становятся сосочками, которые окружены герминативным базальным эпителием волосяных луковиц. Со временем фолликулярный эпителий дифференцируется во множество специализированных слоев, некоторые из них становятся основой для эпителиальных опухолей придатков кожи.

Апокринные железы происходят из поверхностных участков волосяных фолликулов. В процессе формирования клеток, выстилающих эти секреторные структуры, развивается как бы «обезглавленная» форма секреции, что типично для апокринной дифференцировки. Эккринные железы образуются в то же самое время в результате пролиферации базалоидных эпидермальных клеток, которые располагаются на верхушках возвышений и формируют тонкие колонки образующих гликоген клеток в основном веществе дермы. После достижения глубокого слоя на границе дермы и подкожных структур эти колонки становятся извитыми. Образование секрета сначала обнаруживается ультраструктурно как отграниченная мембраной вакуоль в отдельной эпителиальной клетке. Разрушением клетки вокруг этой вакуоли заканчивается формирование определенного секрета. Впоследствии некоторые эккринные опухоли придатков кожи могут быть идентифицированы ультраструктурно на основании обнаружения этой эмбриональной формы образования секрета в неопластических клетках.

Нормальная кожа взрослого человека состоит из эпидермального слоя, сформированного четырьмя типами клеток: кератиноцитами (90 %), меланоцитами (4–5 %), клетками Лангерганса (4–5 %) и клетка-

ми Меркеля (< 1 %); дермо-эпидермального перехода и дермального слоя, образованного фиброзными волокнами, моноцитами-макрофагами с отростками и без отростков, капиллярами, тучными клетками и нервными волокнами, расположенными в межклеточном веществе.

Таким образом, эпителиальные структуры, включая волосяные фолликулы и потовые железы, — это производные эктодермы, а меланоциты и нервы — нейроэктодермы.

Структуры дермы происходят из мезодермы. Примечательно, что уже в течение 30 дней беременности кожа эмбриона преобразуется от монослоя недифференцированной эктодермы к эпидермальному слою, дермо-эпидермальному переходу, дерме и подкожной жировой ткани. На этом этапе внутриутробного развития эпидермальный слой эмбриона относительно примитивен, состоит из минимально дифференцированных базальных клеток и более поверхностных перидермальных слоев. Эти клетки содержат большое количество гликогена, немного оргanelл и кератин в виде немногочисленных промежуточных нитей. К 43 дням беременности в эпидермисе выявляются АТФ-положительные HLA-DR и GDI-положительные дендритические клетки (клетки Лангерганса), так же как и производные нейрального гребешка — отростчатые клетки (меланоциты). Дерма развита плохо, представлена многочисленными скоплениями мезенхимальных клеток, рассеянных в бедной коллагеном матрице из базофильной гиалуроновой кислоты.

Ногти начинают расти в конце зародышевого периода. Эпидермис утолщается и образует ногтевой валик, ограниченный кожей складкой по бокам и проксимально. Пролиферация ногтевого валика происходит за счет проксимального ногтевого матрикса, из которого ногтевая пластинка дифференцируется и растет в дистальном направлении над ногтевым ложем. Роговой слой кожи образует выросты — эпонихий, большая часть которого позднее исчезает, исключая проксимальную часть, существующую в виде кутикулы. Ногтевая пластинка интенсивно растет дистально от беловатого полулуния — лунки.

Глубже дистальной границы ногтя роговой слой образует утолщение — краевой матрикс. Ногти дорастают до кончиков пальцев незадолго до рождения.

Плоские частицы ногтя являются мертвыми ороговевшими эпителиальными клетками, выработанными митотическим эпителием ногтевого ложа. Мертвые клетки плотно скреплены между собой кератиновыми соединениями, образуя твердый защитный слой. Рост ногтя от основания до кончика пальца занимает около 6 мес. Такой же процесс роста проходят волосы, начиная расти с фолликулов.

ОЧАГОВАЯ АПЛАЗИЯ КОЖИ

Аплазия кожи очаговая (дефект кожи, ограниченные кожные дефекты) — врожденный дефект дермы, обычно сопровождающийся отсутствием подлежащих тканей — подкожно-жировой клетчатки и мышц.

В МКБ-10 врожденная аплазия кожи зашифрована в рубрике Q 84.8.

Частота. В популяции встречается с частотой 1 : 10 000.

Этиология и патогенез. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Определенное значение в возникновении аномалии имеют попытка аборта, вирусные или бактериальные инфекции в начале беременности, интоксикация любого происхождения.

Пренатальная диагностика. В изолированном виде пороков пренатально не диагностируется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Ведение беременности не имеет особенностей. Антенатальное наблюдение определяется состоянием плаценты и внутриутробного ребенка. Тотальная форма сопровождается прогрессирующей дисфункцией плаценты, которая может приводить к антенатальной гибели плода. Тактика родоразрешения зависит от акушерской ситуации.

Сочетание с другими пороками. Возможен как изолированный дефект, так и в сочетании с другими

пороками развития кожи, скелета, неба и губы, глаз, сердца, мозга. Наиболее часто сочетается с папилломатозом вокруг естественных отверстий, расщелиной твердого неба и верхней губы, деформацией конечностей, гидроцефалией, синдактилией, адактилией, брахидактилией, полидактилией, дисплазией глаз, асимметрией лица и туловища, пороками почек и сердца. Участки аплазии кожи на черепе могут быть одним из проявлений трисомии по 13-й паре хромосом, синдрома Джонсона — Близзарда, эктодермальной дисплазии.

Клиника. Выделяют ограниченную аплазию эпидермиса, собственно кожи, гипоплазию дермы и тотальную форму, не совместимую с жизнью.

Аплазия кожи проявляется уже во время родов наличием у новорожденного дефектов кожи, а иногда подкожной клетчатки и более глубоких тканей на волосистой части головы, чаще в области темени, а также на туловище и конечностях. Эти дефекты могут иметь вид свежей, гранулирующей язвы или, будучи, вероятно, более раннего эмбрионального происхождения, представляются в виде рубцов (рис. 2.2.3, а). Форма дефектов чаще круглая или овальная, иногда продолговатая с четкими контурами, размеры имеют большие колебания — от 0,2–0,5 до 4–5 см в диаметре. Дефекты кожи могут быть единичными и множественными (рис. 2.2.3, б).

Гипоплазия дермы представляет собой врожденную дисплазию мезодермы или экто- и мезодермы. Очаги гипоплазии состоят из большого количества мелких (2–3 см в диаметре) атрофических пятен, слегка вдавленных, беловато-желтого или розовато-красного цвета. На этом фоне отмечают сетчатые телеангиэктазии, а также мелкие коричневые пятна (врожденная пойкилодермия).

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика базируется на внешнем виде дефектов кожи, мягких тканей и данных биопсии. Дифференциальный диагноз проводят с буллезным эпидермолизом и врожденным сифилисом, а также с механическими и термическими повреждениями кожи.

Лечение. При ограниченных дефектах проводят консервативное лечение, направленное на рубцева-



Рис. 2.2.3. Очаговая аплазия кожи головы (а, б)

ние и предотвращение присоединения инфекции. Местное лечение осуществляют путем наложения на очаги кожных дефектов стерильных повязок с мазями антибактериального и репаративного действия.

Профилактика. Методы профилактики не разработаны.

Прогноз благоприятный для жизни. Образующиеся рубцы, как правило, лечения не требуют.

АЛЬБИНИЗМ

Альбинизм (лейкизм, лейкопатия врожденная) — это нарушение пигментации в виде отсутствия или значительного уменьшения содержания меланина в коже, волосах и радужной оболочке глаз, в результате чего кожа и волосы имеют белый цвет, а радужная оболочка — розово-красный.

В МКБ-10 альбинизм кожи (генерализованный и изолированный) зашифрован в рубрике E 70.3.

Частота. Популяционная частота изолированных форм альбинизма — 1 : 100 родов, генерализованных — 1 : 39 000 родов.

Этиология и патогенез. Это расстройство появляется в результате мутации в гене тирозиназы, который находится на 11-й хромосоме (band 11q14–21). Несколько разных типов мутаций гена тирозиназы ответственны за появление двух типов глазокожного альбинизма (ГКА) 1А и 1В типов. Мутация приводит к полному или частичному отсутствию синтеза тирозиназы. В первом случае это будет ГКА 1А, а во втором — ГКА 1В. Глазокожный альбинизм 2 (тирозин-положительный ГКА) — это наиболее распространенный тип альбинизма во всех расах. Ген, кодирующий это заболевание, локализуется на другой хромосоме (band 15q11–13). Мутирующий регион также отсутствует при синдроме Прадера — Вилли (Prader–Willi Syndrome) и синдроме Ангельмана (Angelman Syndrome), объясняя тесную связь ГКА 2 и этих синдромов. При ГКА 1 мутация поражает ген, кодирующий фермент тирозиназу, в то время как при ГКА 2 поражается ген, кодирующий Р-белок, а синтез тирозиназы остается нормальным. Человеческий Р-ген локализуется на линии band 15q11.2-q12 и он идентичен мышному р-локусу (мутация вызывает редукцию эумеланина, черного пигмента у мышей, приводя к красному окрасу глаз). Считается, что человеческий Р-ген кодирует белок мембраны меланосомы, вовлеченный в переносе тирозина. Существуют различные вариации фенотипа при ГКА 2, которые варьируют от полного отсутствия пигментации до почти нормального уровня пигментации.

Пренатальная диагностика. Пренатально не диагностируется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Антенатальное наблюдение определяется состоянием плаценты и внутриутробного ребенка. Тактика родоразрешения зависит от акушерской ситуации.

Сочетание с другими пороками. Сведения отсутствуют.

Клиника. В клинической картине выделяют несколько форм.

Альбинизм генерализованный (глазокожный, полный) наследуется аутосомно-рецессивно, характерна выраженная депигментация кожи, волос и глаз (рис. 2.2.4). Кожа розовато-красная, совершенно не загорает, полностью отсутствуют пигментные невусы, какие-либо пигментные пятна. Имеется предрасположенность к раку кожи. Волосы белые или желтоватые. Радужка обычно серо-голубая при косо падающем свете, но может быть розоватой из-за отражения света от глазного дна. Зрачок красный. Неполный альбинизм (альбиноидизм) характеризуется выработкой пигмента в небольшом количестве, при этом отмечается слабая пигментация.

Альбинизм частичный (пегость, витилиго, лейкодерма первичная) наследуется аутосомно-доминантно с неполной пенетрантностью мутантного гена, проявляется депигментированными участками кожи (рис. 2.2.5). Края очагов гиперпигментированы. Поражение обычно симметричное на руках, лице, шее, туловище, кожных складках. Повышена чувствительность к ультрафиолетовым лучам, депигменти-



Рис. 2.2.4. Альбинизм генерализованный



Рис. 2.2.5. Витилиго

рованные участки подвержены солнечным ожогам. Более чем в 50 % случаев проявляется в возрасте до 20 лет. Заболевание может как прогрессировать, так и подвергаться обратному развитию. Повышен риск развития рака кожи.

Глазной альбинизм (ГА) 1 — X-связанный рецессивный ГА-тип Неттелшопа — Фоллса (Nettleshop—Falls type) проявляется поражением только глаз. У пациентов с ГА 1 нормальная кожа, которая, однако, может быть несколько бледнее, чем у ближайших родственников. Глазные проявления ГА 1 похожи на ГКА: пониженная острота зрения, ошибки рефракции, гипопигментация глазного дна, отсутствующий фовеальный рефлекс, косоглазие, прозрачность радужки и *posterior embryotoxon* у 30 % пациентов (подразумевается дисгенезия переднего сегмента). Наличие нистагма иногда приводит к неправильно му диагнозу врожденного моторного нистагма.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика базируется на осмотре больного и подтверждается данными биопсии. Отличительная характеристика ГКА 1 — это наличие видимой гипопигментации при рождении. Большинство детей с ГКА 1 (особенно ГКА 1А) имеют белые волосы, молочно-белую кожу и голубые радужки при рождении. Радужка может быть голубой и очень светлой, она пропускает свет и в окружающем свете или при ярком освещении может приобретать розовый и красный оттенки. Однако с возрастом радужка обычно становится более темной и ее способность пропускать свет может снизиться. При ГКА 2 существуют различные вариации фенотипа, которые варьируют от полного отсутствия пигментации до почти нормального ее уровня. Даже если ген, кодирующий фермент (тирозиназу), — нормальный, большинство альбиносов второго типа не имеют черного пигмента (еумеланина) в коже, волосах или глазах при рождении. Как результат такого отсутствия пигмента при рождении иногда возможна ошибка в постановке диагноза и путаница с ГКА 1. При ГКА 2 пигментация постепенно появляется с возрастом. Интенсивность появления пигментации зависит от расовой принадлежности пациента. По мере роста ребенка и развития пигментации повышается также острота зрения.

Лечение не проводится. Рекомендуются избегать солнечного облучения видимых участков кожи.

Профилактика. Методы профилактики не разработаны, семье рекомендовано медико-генетическое консультирование.

Прогноз для жизни благоприятный.

НЕВУСЫ ПИГМЕНТНЫЕ

Пигментные невусы (родимое пятно, родинка) — врожденные пигментные новообразования кожи.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 82.5 Врожденные неопухольевые невусы. Родимое пятно БДУ.

Невус:

- огненный;
- цвета портвейна;

- кроваво-красный (багровый);
- кавернозный;
- сосудистый БДУ;
- бородавчатый.

Исключены:

- кофейные пятна L 81.3;
- лентиго L 81.4;
- невус:
 - БДУ D 22;
 - паутинный I 78.1;
 - меланоформный D 22.—;
 - пигментный D 22.—;
 - паукообразный I 78.1;
 - звездчатый I 78.1;
 - волосистый M 8720/0.

Частота. Распространенность врожденных невусов достаточно велика. Их имеют 2 % всех новорожденных белой расы. Размеры подавляющего большинства этих новообразований не превышают 3 см. Более крупные невусы встречаются не чаще чем у 1 из 2 тыс. новорожденных. Невусы размером 10 см и более регистрируются у 1 из 20 тыс. младенцев, а собственно гигантские невусы — у 1 из 500 тыс. В литературе можно найти сведения и о значительно большей встречаемости врожденных невусов. Например, некоторые исследователи считают, что частота распространения гигантских пигментных невусов среди населения составляет 1–2 %.

Этиология и патогенез. Невусы представляют собой доброкачественные новообразования, возникновение которых большинство исследователей связывает с миграцией в эмбриональном периоде меланобластов из нейроэктодермальной трубки в базальный слой эпидермиса. Порок развивается из шванновских клеток оболочек чувствительных нервов. По гистологическому строению опухоли делят на три основные группы: пограничный невус, внутридермальный и смешанный.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Антенатальное наблюдение определяется состоянием плаценты и внутриутробного ребенка. Тактика родоразрешения зависит от акушерской ситуации.

Сочетание с другими пороками. Специфические сочетания не описаны.

Клиника. По клинической картине различают пигментные невусы, депигментированные, «монгольские пятна», голубые невусы, бородавчатые, мягкие и плотные бородавки, моллюски, сосудистые невусы: каплевидные, паукообразные, узловатые; невусы придатков кожи (волосных фолликулов, сальных желез).

По размерам врожденные невусы условно делят на мелкие — диаметром от 0,5 до 1,5 см; средние — от 1,5 до 10 см и крупные — больше 10 см в диаметре. Иногда они могут занимать целые анатомические области (например, на ягодице), тогда их называют гигантскими (рис. 2.2.6, а, б).

С рождения ребенка родители беспокоят пигментированные пятна на коже малыша, особенно на лице, которые с возрастом увеличиваются. Пигментные невусы имеют четкие границы, волосистой кожей. В половине случаев невусы локализируются на

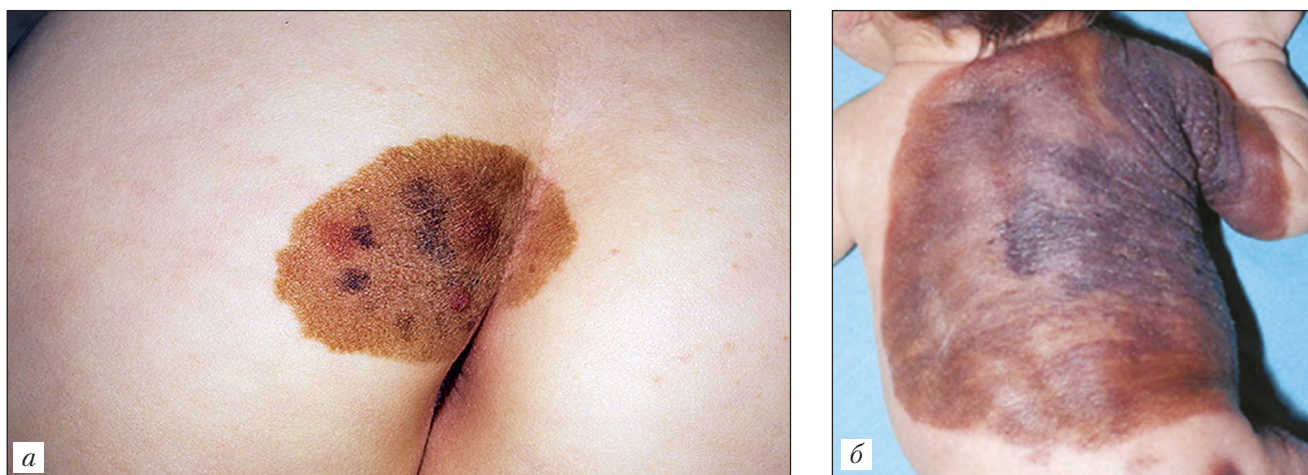


Рис. 2.2.6. Врожденный невус (а). Врожденный гигантский невус (б)

лице и шее, иногда охватывая 3/4 области лица. Излюбленная локализация невуса — переносица, крылья носа, подглазничная область, часто они имеют вид мотылька (рис. 2.2.7, а).

Окраска пятен варьирует от светло-желтой до аспидно-черной, что зависит от количества меланина в невусных клетках.

Мелкие и средние невусы при рождении могут быть очень бледными, почти незаметными и проявляются постепенно, в течение нескольких недель или даже месяцев (поздний невус). Они растут медленнее, чем сам ребенок, поэтому со временем их относительные размеры уменьшаются, а интенсивность окраски, наоборот, увеличивается; появляется тенденция к оволосению, особенно в пубертатном периоде.

Особой разновидностью является голубой невус, цвет которого определяется глубоким расположением пигмента (рис. 2.2.8, а).

Невусы обычно несколько выступают над поверхностью кожи, густо покрыты волосами или представляют собой участки пигментированной гладкой кожи. Они также могут иметь плотные округлые включения или папилломатозные и бородавчатые разрастания (рис. 2.2.7, б, 2.2.8, б).

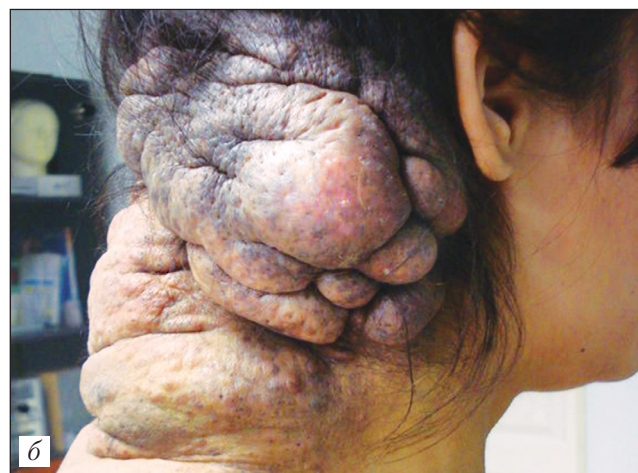
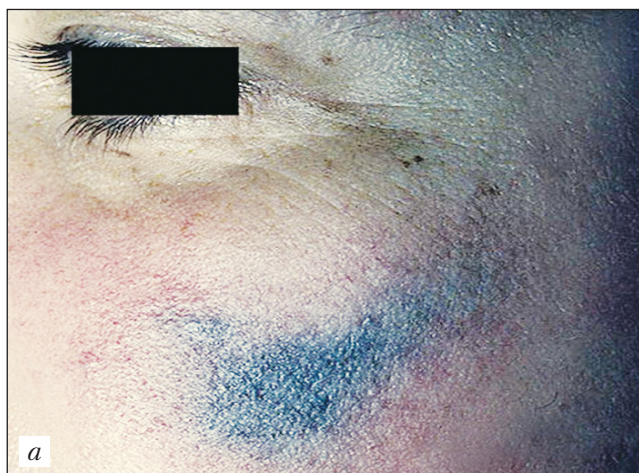
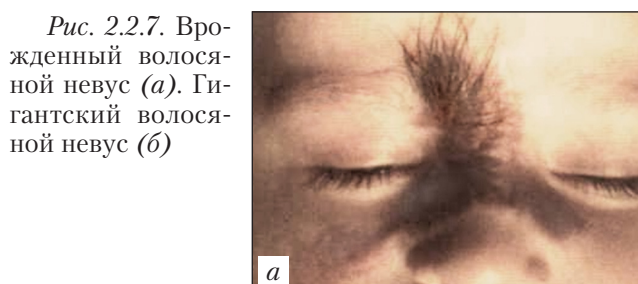


Рис. 2.2.8. Врожденный голубой невус (а). Бородавчатый невус гигантских размеров (б)

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика не представляет затруднений в связи с типичной клинической картиной, подтверждаемой гистологически.

Дифференциальный диагноз пигментных невусов без оволосения проводят с меланомой — злокачественной приобретенной опухолью. Остальные невусы обычно не требуют дифференциальной диагностики.

Лечение невусов хирургическое и предусматривает их удаление. При больших размерах невуса — многоэтапное, состоящее в постепенном удалении опухоли и замещении дефекта кожи местными тканями.

Прогноз. Течение врожденных невусов чаще доброкачественное и до периода полового созревания малигнизации не наблюдается. Как правило, невусы беспокоят детей и их родителей из-за косметического дефекта. Однако в редких случаях, при избыточном ороговении эпителия или травме в области пигментного пятна могут возникать островоспалительные явления с образованием изъязвлений. Риск развития меланомы из мелких врожденных невусов в течение жизни составляет 1–5 %, из гигантского пигментного невуса — 6–40 %.

Профилактика. Методы первичной профилактики не разработаны. Вторичная профилактика состоит в организации режима ребенка с исключением травматизации и раздражений невусов, а также излишней инсоляции.

НЕДЕРЖАНИЕ ПИГМЕНТА

Недержание пигмента (синдром Блоха — Сульцбергера, системный меланобластоз кожи, дегенеративный меланоз кожи) — наследственное поражение кожи с генерализованной экто- и мезодермальной дисплазией, развивающееся у девочек в периоде новорожденности в виде поражения кожных покровов.

Первая демонстрация больного с клинической картиной недержания пигмента принадлежит Garrod и Adamson (1905). Bloch (1925) описал клинику болезни и предложил название «недержание пигмента».

В МКБ-10 недержание пигмента зашифровано в рубрике Q 82.3.

Частота. В популяции патология встречается с частотой 1 : 91 000, в литературе описано более 650 случаев синдрома. Свыше 90 % больных составляют лица женского пола (плоды мужского пола погибают).

Этиология и патогенез. Единого мнения о причинах развития болезни в литературе нет. В качестве возможных пусковых механизмов описывают внутриутробную алергизацию плода, нейрогуморальные и сосудистые нарушения, травмы и инфекции матери во время беременности, приводящие к пренатальным поражениям плода. Имеются указания на хромосомные аномалии у больных недержанием пигмента и их родственников.

В настоящее время установлено, что ген синдрома Блоха — Сульцбергера локализован на хромосоме Xq27–q28, однако не исключается роль мутации в сегменте Xp11 и Xq21 для других фенотипов данного синдрома. Тип наследования расценивается как доминантный или аутосомно-доминантный, сцепленный с X-хромосомой с летальным эффектом гена для лиц мужского пола.

Недержание пигмента относится к редким заболеваниям, при котором нарушается функция пигментобразующих клеток базального слоя эпидермиса и пигмент проникает в дерму. Заболевание носит системный характер с вовлечением многих экто- и мезодермальных тканевых структур.

Пренатальная диагностика. Изолированный порок пренатально не диагностируется, проявляется после рождения.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Антенатальное наблюдение определяется наличием сочетанных пороков, состоянием плаценты и внутриутробного ребенка. Для плодов мужского пола характерна внутриутробная гибель в разные сроки беременности. Тактика родоразрешения зависит от акушерской ситуации.

Сочетание с другими пороками. У большинства больных имеются сопутствующие пороки развития и заболевания мозга (микроцефалия, атаксия, эпилепсия, олигофрения), глаз (страбизм, катаракта, голубые склеры и др.), а также костей, сердца, зубов.

Клиника. Выделяют три клинические формы недержания пигмента: синдром Блоха — Сульцбергера; синдром Негели — Франчетти — Ядассона; синдром Ито (бесцветное недержание пигмента).

Синдром Блоха — Сульцбергера проходит в своем развитии 4 стадии:

- везикулезно-буллезную;
- папулезно-веррукозную;
- пигментную;
- склероза, атрофии и депигментации.

Для синдрома Блоха — Сульцбергера характерно сочетание кожных и внекожных аномалий.

Заболевание проявляется сразу после рождения, в первые дни или недели жизни в виде поражения кожных покровов линейного продольного характера.

Клиническая картина зависит от стадии процесса. В 1-й стадии появляются пятнистые эритематозные и уртикарные (пузыри, пузырьки, волдыри) экзантемы преимущественно на конечностях и туловище.

Во 2-й стадии развиваются гиперкератические, бородавчатые и лихеноидные узелки. Часть элементов приобретает веррукозный характер. Везикулезные и папулезные элементы появляются приступообразно — однократно или повторно. Иногда первоначальные высыпания напоминают поверхностную ангиому, крапивницу.

В дальнейшем воспалительные явления разрешаются, и в 3-й стадии появляется гиперпигментация коричнево-серого или шоколадного цвета в виде захваченных и так называемых «брызг грязи». Они располагаются преимущественно на боковых поверхностях туловища, в подмышечных областях, на плечах и бедрах, редко на местах прежних высыпаний. С годами, в 4-й стадии, гиперпигментация иногда исче-

зает, а в некоторых случаях оставляет после себя едва заметную атрофию, склероз и депигментацию кожи.

Наряду с кожными симптомами, в 75–80 % случаев при синдроме Блоха — Сульцбергера обнаруживаются внекожные изменения. Среди них чаще всего (65 %) выявляются аномалии зубов в виде дефицита дентина или отсутствия ряда зубов, диастемы, микростомии, пилообразных нижних резцов, позднего прорезывания зубов. У 35 % больных в патологический процесс вовлечены органы зрения: страбизм, катаракта, голубые склеры, псевдоглиома, ретролентальная фибродисплазия, сосудистые аномалии и глубокие изменения эпителия сетчатки. Почти у 1/3 больных (31 %) выявляется поражение ЦНС — микроцефалия, спастические параличи, судорожный синдром, атаксия, а также умственная отсталость (16 %). В ряде случаев наблюдаются врожденные пороки сердца, аномалии черепа, челюстей, деформации ушных раковин, гемиатрофия, врожденный вывих бедра, аномалии почек, дистрофия ногтей и др.

Клиническая картина заболевания широко варьирует в зависимости от присутствия тех или иных симптомов и их комбинации.

Иногда, когда первые стадии заболевания прошли во внутриутробном периоде или остались незамеченными из-за малой выраженности симптомов, основным признаком является гиперпигментация.

К этой форме недержания пигмента относят также буллезный кератогенный и пигментный дерматит, или синдром Асбо — Хансена, рассматривая его как раннюю стадию заболевания.

Сетчатый пигментный дерматоз Негели, или синдром Франчетти — Ядассона, имеет клинические проявления в виде сетевидных пигментаций, которые появляются в возрасте около двух лет. Они комбинируются с ладонно-подошвенными кератозами, сниженным потоотделением, желтыми пятнами на зубах. Поражаются оба пола. Наследуется по доминантному типу. Заболевание относят к хроматофорным невусам.

Бесцветная форма недержания пигмента, или синдром Ито, впервые описан в 1951 г. Автор описал первый случай дисхромии, которая проявлялась с детства в виде депигментированных пятен, расположенных полосами, завитками и брызгами. Позже сообщалось о сочетании описанных кожных изменений с различными аномалиями, характерными для синдрома Блоха — Сульцбергера. Упоминают о синдроме Ито в одной семье — у матери и старшей дочери, тогда как у младшей дочери был классический тип недержания пигмента.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Диагноз особенно сложен при наличии воспалительных симптомов, когда веррукозные проявления еще не сформировались, а пигментация отсутствует. Диагноз подтверждается изменениями формулы крови и данных морфологического исследования биоптата кожи. В первой стадии процесса в содержимом пузырьков, а нередко и в крови обнаруживается эозинофилия (до 50 %). Гистологическая картина в начале заболевания характеризуется межклеточным отеком эпидермиса и дермы, признаками дискератоza, периваскулярными воспалительными инфильт-

ратами. По мере формирования пигментации воспалительные явления уменьшаются, в дерме увеличивается количество меланофагов.

Дифференциальный диагноз проводят в начальных стадиях заболевания с буллезным эпидермолизом, дерматитом Дюринга, а при веррукозных разрастаниях и гиперпигментации — с болезнью Дарье.

Лечение. Симптоматическое (общее и местное), витамин А, в тяжелых случаях — стероидные гормоны.

Прогноз. В легких случаях — благоприятный. При отсутствии тяжелых системных экзо- и мезодермальных дисплазий недержание пигмента протекает доброкачественно с тенденцией к самоизлечению, особенно под влиянием солнечного или ультрафиолетового облучения.

Профилактика. Первичная профилактика состоит в медико-генетическом консультировании семей, которое заключается в определении прогноза рождения ребенка с недержанием пигмента (вероятность рождения больной девочки составляет 50 %). Вторичная профилактика включает в себя мероприятия по предупреждению присоединения вторичной инфекции.

ВРОЖДЕННЫЙ БУЛЛЕЗНЫЙ ЭПИДЕРМОЛИЗ

Врожденный буллезный эпидермолиз (ВБЭ) — группа врожденных наследственно обусловленных заболеваний, среди которых имеются аутосомные как доминантно, так и рецессивно наследуемые формы, а также рецессивные сцепленные с X-хромосомой.

В МКБ-10 буллезный эпидермолиз представлен в рубрике Q 81:

Q 81.0 Эпидермолиз буллезный, простой.

Исключен синдром Коккейна.

Q 81.1 Эпидермолиз буллезный, летальный.

Синдром Херлица.

Q 81.2 Эпидермолиз буллезный, дистрофический.

Q 81.8 Другой буллезный эпидермолиз.

Q 81.9 Эпидермолиз буллезный, неуточненный.

Общим для всех форм является раннее начало заболевания с рождения или первых дней жизни, характеризующееся возникновением интра- и субдермальных пузырей спонтанно или на месте малейшей механической травмы кожи и слизистых оболочек от давления либо трения. Такая легкая ранимость кожи сравнивается с нежным крылом бабочки, и больных детей за рубежом называют «дети-бабочки». Вся группа ВБЭ делится на три подгруппы — простой, дистрофический и пограничный врожденный буллезный эпидермолиз.

Несмотря на разнообразие ВБЭ, одна форма никогда не переходит в другую, и установленный диагноз сопровождает человека всю жизнь.

Частота ВБЭ составляет 0,02–0,07 %.

Этиология и патогенез. Siemens (1923) указал, что простой эпидермолиз наследуется аутосомно-

доминантно, а дистрофический — аутосомно-рецессивно. Причиной является синтез неполноценных белков, удерживающих вместе верхние слои кожи. В результате происходит отделение слоев кожи друг от друга с формированием пузырей в месте расслоения.

При *простых формах ВБЭ* образование пузырей происходит в результате цитолиза базальных эпителиоцитов, что выявляется на электронограммах в виде резко выраженного отека их цитоплазмы с разрывом клеточной оболочки. При этом неповрежденная базальная мембрана находится в основании пузыря.

При *пограничных формах* отделение эпидермиса от дермы происходит на уровне светлой пластинки базальной мембраны эпидермиса из-за неполноценности полудесмосом и крепящих филаментов. Плотная пластинка базальной мембраны находится в основании пузырей.

При *дистрофических формах* отделение эпидермиса от дермы происходит ниже базальной мембраны и связано с неполноценностью крепящих фибрилл — структур, соединяющих базальную мембрану с дермой.

Диагностика. Основным дифференциально-диагностическим методом служит иммунофлюоресцентное исследование, основанное на селективном выявлении отдельных компонентов базальной мембраны. Использование специфических антисывороток к IV типу коллагена (расположен в плотной пластинке базальной мембраны) и АГ пемфигоида (содержится в блестящей пластинке мембраны) позволяет разграничить различные типы эпидермолиза:

- при простом буллезном эпидермолизе все АГ обнаруживаются в основании пузыря;
- при пограничных формах АГ пемфигоида, в основном, обнаруживают в покрывке пузыря, а IV тип коллагена и ламинин — в основании пузыря;
- при дистрофической форме — все АГ выявляют в покрывке пузыря.

Простой врожденный буллезный эпидермолиз

Этиология и патогенез. Болезнь наследуется исключительно аутосомно-доминантно и одинаково

часто встречается у лиц обоего пола с вероятностью рождения больного ребенка 50 %, если болен один из родителей. Выявлены мутации генов, кодирующих экспрессию кератинов 5 (12q11–13) и 14 (17q 12–q21). Простой буллезный эпидермолиз (ПБЭ) характеризуется образованием внутриэпидермальных пузырей в результате дезинтеграции, цитолиза или дискератоза (при герпетиформной разновидности) кератиноцитов базального слоя без признаков рубцевания, атрофии и образования милиумов.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Антенатальное наблюдение определяется состоянием плаценты и внутриутробного ребенка. Тактика родоразрешения зависит от акушерской ситуации.

Сочетание с другими пороками. Специфические сочетания не описаны.

Клиника. Простой буллезный эпидермолиз встречается наиболее часто и, в свою очередь, делится на три формы — генерализованный ПБЭ Кебнера, локализованный ПБЭ Вебера — Коккейна и герпетиформный ПБЭ Дулинга — Меара. Первые две формы очень сходны и различаются только обширностью поражения. Возможно, они представляют собой одно и то же заболевание.

Генерализованный простой буллезный эпидермолиз Кебнера

При генерализованном ПБЭ Кебнера пузыри появляются с рождения или в первые несколько недель жизни. Места их расположения соответствуют зонам давления и трения одеждой, чаще у края подгузников. На видимо неизменной коже в области стоп, голеней, лодыжек, кистей, локтей, ягодиц появляются однокамерные пузыри диаметром от 0,5 до 3–4 см, наполненные серозным содержимым (рис. 2.2.9). В дальнейшем, после вскрытия пузырей, образуются корочки, синюшные пятна и пигментация. Рубцов и атрофии кожи при данной форме не возникает. Общее состояние ребенка не страдает. В первые годы жизни пузыри образуются легко, даже без механической травмы, но затем обозна-



Рис. 2.2.9. Буллезный эпидермолиз Кебнера (а, б)

чается четкая тенденция их появления только после механического воздействия.

Наиболее тяжело заболевание протекает в первый год жизни, в дальнейшем количество и распространенность высыпаний, а также частота их появления уменьшаются. В ряде случаев на течение болезни влияют гормональные воздействия — наблюдается улучшение во время полового созревания, наступления климакса. Примерно к 20 годам состояние кожи стабилизируется и на протяжении многих лет картина не меняется. Для всех больных старше двух лет характерна сезонность обострений, длительность которых может колебаться от нескольких жарких летних недель до всего весенне-осеннего периода. Зимой высыпания у взрослых появляются редко. Пузыри имеют размеры до 4 см, с всегда вскрываются самостоятельно, заживление происходит быстро, обычно за 1–3 дня, при инфицировании задерживается до 6–7 дней. У всех больных старше двух лет выявляется гипергидроз ладоней и подошв, а также диффузный или очаговый гиперкератоз стоп, реже ладоней. Ногти чаще утолщены, с возрастом нередко при их микроскопическом исследовании выявляются грибы.

Высыпания в полости рта бывают не всегда, заживают так же быстро, как и на коже, — за 2–4 дня. Эрозии располагаются на языке, небе. Зубы часто поражаются кариесом.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Антенатальное наблюдение определяется состоянием плаценты и внутриутробного ребенка. Тактика родоразрешения зависит от акушерской ситуации.

Сочетание с другими пороками. Специфические сочетания не описаны.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика базируется на характерных клинических проявлениях заболевания.

Уточнить форму заболевания при сомнениях можно на основании гистологического исследования кожи (биопсии) и/или анализа ДНК крови больного ребенка и его родителей.

Локализованный простой буллезный эпидермолиз Вебера — Коккейна

Локализованный ПБЭ Вебера — Коккейна — самая частая разновидность ВБЭ, протекающая без нарушения общего состояния здоровья.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Антенатальное наблюдение определяется состоянием плаценты и внутриутробного ребенка. Тактика родоразрешения зависит от акушерской ситуации.

Сочетание с другими пороками. Специфические сочетания не описаны.

Клиника. Пузыри локализируются на стопах и кистях, появляются через 20–30 мин после существенной механической травмы. В ряде случаев заболевание становится явным, когда ребенок начинает ходить, поэтому его описывают как *поздний буллезный эпидермолиз* (рис. 2.2.10). Пузыри имеют размеры до 4 см в диаметре и плотную покрывку, как правило, самостоятельно не вскрываются. Заживление происходит за 2–3 дня без образования рубцов и пигментации. Характерно образование пузырей на одном и том же месте многократно. Через несколько лет на таком «излюбленном» месте развивается легкая атрофия кожи. У всех пациентов наблюдается гипергидроз ладоней и подошв, очаговый или диффузный гиперкератоз подошв, у части больных также и ладоней. Изменения ногтей (утолщение, искривление, желтоватый цвет) заметны у всех больных старше подросткового возраста. Обострения всегда наступают в теплое время года.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Диагноз подтверждается характерной гистологической картиной, данными световой микроскопии и электронно-микроскопического исследования.

Прогноз. Случаев выздоровления не наблюдается. Дети с ПБЭ не отстают в росте, физическом и интеллектуальном развитии. Обострения наступают весной и летом и сопровождаются гипергидрозом. В период полового созревания наступает значительное улучшение.



Рис. 2.2.10. Буллезный эпидермолиз Вебера — Коккейна

Профилактика. Методы профилактики до настоящего времени не разработаны. Для предотвращения появления пузырей рекомендуется особый уход за ребенком, исключающий механическое воздействие на кожу. В более старшем возрасте необходим правильный подбор свободной натуральной одежды и обуви, ограничение ходьбы.

Простой герпетиформный буллезный эпидермолиз Доулинга — Меара

Этиология и патогенез. Наследуется аутосомно-доминантно, однако часто встречаются спорадические случаи.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Антенатальное наблюдение определяется состоянием плаценты и внутриутробного ребенка. Тактика родоразрешения зависит от акушерской ситуации.

Клиника. Заболевание начинается с рождения или первой недели жизни. Первые высыпания обычно располагаются на кистях и стопах и быстро распространяются и эрозируются, что сопровождается

нарушением общего состояния ребенка (потеря аппетита, зуд, беспокойство, нарушение сна, нередко подъем температуры). Участки, лишенные эпителия, занимают иногда большую часть кожного покрова. Эрозии инфицируются, нарастает обезвоживание. К 3–6-месячному возрасту высыпания приобретают типичный для этой формы вид — полусферические пузыри с напряженной крышкой и серозным, геморрагическим или гнойным содержимым. Эрозии, покрытые корочками, образуют кольцевидные, дугообразные, фестончатые очаги, в центре которых расположена зона пигментации (рис. 2.2.11). Каждая отдельная эрозия заживает быстро, заживление всего очага растягивается на 1–1,5 мес. Высыпания исчезают бесследно или оставляют незначительную постепенно исчезающую пигментацию. Симптом Никольского отрицательный. Часто сопровождается ладонно-подошвенным гиперкератозом.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на клинических проявлениях болезни и данных морфологического исследования; гистологически отличается от генерализованного процесса наличием эозинофильных гранулоцитов в полости пузыря.

Лечение. Методов лечения всех форм ПБЭ пока не разработано. Поскольку не существует методов лечения, предотвращающих появление пузырей, назначают симптоматическую терапию. Главное внимание уделяют наружному лечению и уходу.

Прогноз. Прогрессируя в раннем детстве, в дальнейшем процесс улучшается, пузыри перестают появляться. Этот вариант заболевания не обостряется в теплую погоду, его течение даже улучшается при высокой температуре.

Гиперпластический дистрофический буллезный эпидермолиз

Гиперпластический дистрофический буллезный эпидермолиз также наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Частота. Данных о частоте данного порока в доступной литературе мы не встретили.

Этиология и патогенез. При дистрофических формах определены мутации в гене коллагена VII типа (хромосома 3p21).

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Антенатальное наблюдение определяется состоянием плаценты и внутриутробного ребенка. Тактика родоразрешения зависит от акушерской ситуации.

Сочетание с другими пороками. Гиперпластическая разновидность часто сочетается с вариативной дистрофией зубов, гипертрихозом или ихтиозом.

Клиника. Симптомы заболевания наблюдаются при рождении или в первые дни жизни. На кистях, плечах, локтях, коленях, стопах, голове возникают пузыри с серозным или геморрагическим содержимым. Наиболее резко изменения выражены на разгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов, где на фоне атрофических участков лилово-красного цвета возникают пузыри с геморрагиче-



Рис. 2.2.11. Простой герпетиформный буллезный эпидермолиз. Типичные очаги округлой формы с пигментацией в центре и пузырями и корочками по периферии



Рис. 2.2.12. Гиперпластический буллезный эпидермолиз

ским содержимым и чешуйчато-корковые плотные наслоения (рис. 2.2.12). При удалении чешуек и корок обнажаются участки рубцовой атрофии. Кожа остальных мест сухая, серовато-бледная. На ладонях и подошвах отмечаются гипергидроз, гиперкератоз. Одновременно наблюдаются онихогрифоз, уртикарные эффоресценции. Потирание здоровой кожи сопровождается отслойкой эпидермиса от дермы (ложный симптом Никольского). После вскрытия пузырей на коже остаются рубцы, иногда келоидного характера, атрофия. У 20 % больных поражены слизистые оболочки рта, гениталий и конъюнктивы, где пузыри быстро вскрываются, обнажая кровоточащие эрозии и поверхностные язвы. Они вяло эпителизируются, оставляя рубцовую атрофию и очаги лейкокератоза. На участках атрофии кожи могут возникать эпидермальные кисты типа белых угрей величиной от просяного зерна до горошины. Общее состояние ребенка, его физическое развитие, как правило, не нарушены.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на клинических проявлениях болезни и на данных морфологического исследования.

Лечение патогенетическое (применение препаратов, ингибирующих выработку или активность коллагеназы — дифенина (фенитоина), эритромицина, больших доз витамина Е и ретиноидов), симптоматическое и наружное.

Прогноз. Течение болезни доброкачественное с обострением в летнее время, а в зимний период года — под влиянием избыточного тепла (горячая ванна, теплые одежда и обувь).

Профилактика такая же, как при других формах ВБЭ.

Полидиспластический дистрофический буллезный эпидермолиз

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Антенатальное наблюдение определяется со-

стоянием плаценты и внутриутробного ребенка. Тактика родоразрешения зависит от акушерской ситуации.

Сочетание с другими пороками. Наряду с изменениями кожи и ее придатков у больных находят дисплазии различных органов, гипотрихоз, порфирию, ксеродерму, множественную эндокринную патологию и дизэмбриогенетические стигмы.

Клиника. Заболевание протекает тяжело, с нарушением общего состояния ребенка. Характеризуется наличием большого количества крупных пузырей с серозно-геморрагическим содержимым, распространенных по всей поверхности кожи и даже на волосистой части головы, на слизистых оболочках, включая дыхательные пути вплоть до бронхиол. В первые часы после рождения отслаиваются большие участки кожи. После вскрытия пузырей образуются обширные дистрофические и рубцовые изменения кожи, милиумподобные кисты, изъязвления, деформации рта, ногтевых пластинок костей и стоп и атрофия концевых фаланг, эктропионы век. Симптом Никольского положительный. Характерны множественные дизэмбриогенетические стигмы. Ногтевые пластинки деформированы, атрофированы или гиперплазированы по типу онихогрифоза. У больных с контрактурами кистей и стоп, с мутиляциями костных структур ногти отсутствуют.

Больные физически недоразвиты, у них имеются тяжелые проявления иммунного дефицита, вследствие чего часто наслаивается вторичная инфекция — тяжелые формы пиодермии, сепсис, вплоть до летального исхода.

Еще более тяжелая форма, которую также относят к группе полидиспластического дистрофического врожденного эпидермолиза, называется *летальным злокачественным буллезным эпидермолизом новорожденных*, или синдромом, описанным Г. Герлицем (1935). Пузыри появляются в первые дни после рождения, быстро сливаются. Содержимое их геморрагическое, после вскрытия остаются длительно не эпителизирующиеся, кровоточащие эрозии и язвы. Симптом Никольского положительный. Пузыри локализуются и на слизистых оболочках, где возника-

ют обширные эрозивные, некротические участки. Пороки развития ногтей, волос и другие врожденные дисплазии резко отягощают течение болезни, часто осложняющейся пиогенной инфекцией и заканчивающейся летально в первые месяцы жизни ребенка.

Диагноз основан на особенностях морфологических элементов, характерной локализации и динамике пузырей и эрозий. Для подтверждения диагноза используют данные лабораторных исследований, иммунофлюоресцентного анализа и гистопатологии.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Диагноз основан на типичной клинической картине, особенностях морфологических элементов, характерной локализации и динамике пузырей и эрозий.

Дифференциальный диагноз проводят с врожденным сифилисом, буллезной ихтиоформной эритродермией, пиококковым пемфигоидом, врожденной порфирией (болезнь Гюнтера), вульгарной пузырчаткой, синдромом Лайелла, герпетическим дерматитом Дюринга, буллезным мастоцитозом, эксфолиативным дерматитом Риттера, эпидермолитическим ихтиозом, синдромом Ядассона — Левандовского, энтеропатическим акродерматитом.

Лечение симптоматическое. Предохраняют ребенка от травмирования и наложения вторичных инфекций. В тяжелых случаях показано применение витамина Е и глюкокортикоидов.

Прогноз неблагоприятный. У одних детей летальный исход может наступить уже через несколько дней после рождения. У других — заболевание протекает с выраженной инвалидизацией, большинство погибает в препубертатном периоде.

Профилактика. Первичная профилактика не разработана.

ВРОЖДЕННЫЙ ИХТИОЗ

Врожденный ихтиоз — группа заболеваний, основные симптомы которых состоят в шелушении кожи и воспалительных изменениях в дерме, обусловленных нарушением процесса ороговения.

Согласно МКБ-10, выделяют:

Q 80.9 Ихтиоз врожденный.

Q 80.1 Ихтиоз врожденный, сцепленный с X-хромосомой.

Q 80.4 Ихтиоз плода.

Частота различных форм врожденного ихтиоза различная — от 1 : 4000 до 1 : 300 000 новорожденных.

Упоминания о поражениях кожи, характерных для ихтиоза, встречаются в древнейших письменных источниках Китая и Египта. Первое достоверное описание ихтиоза плода было сделано в 1750 г. священником Южной Каролины. Термин «заболевание кожи в виде рыбьей чешуи» был предложен лондонским дерматологом Е. Wilson (1842).

Сочетание с другими пороками. Эритродермия Брока сочетается с пороками развития внутренних органов, глаз, зубов, ушей, век, головного мозга, оча-

гами алопеции на голове, отсутствием ногтевых пластинок, зубов, ушей, век. Врожденный ихтиоз — пороки развития внутренних органов.

Этиология и патогенез остаются невыясненными. Обычно заболевание связывают с наследственной предрасположенностью (аутосомно-доминантной), нарушением развития эктодермы, недостатком ретинола, аутоинтоксикацией и различными инфекциями, изменениями автономной нервной системы, нарушением функции щитовидной железы, надпочечников и гипофиза.

Патогистологически ихтиоз представляет собой пролиферативный гиперкератоз, акантоз с лейкоцитарными инфильтратами в сосочковом слое дермы.

Клиника зависит от формы порока.

Врожденная буллезная ихтиоформная эритродермия

Впервые описана П. В. Никольским (1899). С рождения на эритематозной коже появляются крупные вялые пузыри и крупнопластинчатые отслоения эпидермиса. Имеются очаги сухости и шелушения кожи. Пузыри появляются при минимальных механических и термических воздействиях, заживают без образования рубцов.

С возрастом новые пузыри не появляются, а гиперкератоз становится более выраженным. Гиперкератоз имеет вид роговых гребешков, лучше заметен в области кожных складок. Характерно концентрическое расположение гребешков на разгибательных поверхностях суставов. Ихтиоз чаще локализуется на ладонной и подошвенной областях, реже на лице. Рост волос и ногтей ускорены. Эритродесквамативное поражение кожи приводит к присоединению вторичной бактериальной инфекции, сепсису.

Нередко это заболевание сочетается с пороками развития внутренних органов, глаз, головного мозга, очагами алопеции на голове, отсутствием ногтевых пластинок. Характерно наложение вторичной инфекции.

Врожденная небуллезная ихтиоформная эритродермия Брока

Ихтиоз средней степени тяжести. С рождения отмечается генерализованная эритродермия и резкая ригидность кожных покровов, выводные протоки сальных желез расширены. Эритема наиболее выражена в подмышечных и паховых складках, локтевых и подколенных ямках. Сначала кожа новорожденного имеет гладкую, блестящую поверхность, но затем очень скоро покрывается крупными толстыми роговыми чешуйками, возникающими на фоне эритемы (рис. 2.2.13). У некоторых детей такая картина кожи может наблюдаться и сразу после рождения.

На ладонях, подошвах, лице, сгибательных поверхностях конечностей появляется обильное шелушение мелкими серебристыми чешуйками. При врожденной ихтиозиформной эритродермии наблюдается повышенная потливость ладоней, подошв, лица и других пораженных участков кожи. Лицо новорож-



Рис. 2.2.13. Врожденная эритродермия Брока (толстые роговые чешуйки на фоне эритемы)

денного становится маскообразным, возникают и прогрессируют эктропион, деформации ушных раковин.

Дифференциальный диагноз при врожденной ихтиозиформной эритродермии проводится с десквамативной эритродермией новорожденных Лейнера, буллезным эпидермолизом, псориазической эритродермией.

Прогноз. Течение болезни варьирует от легких форм, излечивающихся при рано начатой гормональной терапии, до рецидивирующих, протекающих с формированием дефектов психомоторного развития. Ко времени полового созревания клинические проявления болезни уменьшаются.

Фетальный ихтиоз

Фетальный ихтиоз, плод арлекина — наиболее тяжелая форма, при которой в момент рождения имеется генерализованное поражение кожных покровов.

Пrenатальная диагностика. В современной литературе приводится несколько примеров пренатальной ультразвуковой диагностики ихтиоза. Впервые об эхографических признаках врожденного ихтиоза

сообщили W. Watson и L. Mabee (1995). Эхографические признаки ихтиоза описаны как сочетание фиксированного положения верхних конечностей и фиксированный открытый рот (рис. 2.2.14). Специалисты считают, что использование двухмерной эхографии во втором триместре не позволяет точно установить характерные изменения лица плода при врожденном ихтиозе. В наблюдениях, представленных В. Venoit и А. Bongain, пренатальный диагноз устанавливался в конце второго триместра беременности благодаря использованию трехмерной эхографии. Описаны еще несколько случаев пренатальной диагностики ихтиоза в третьем триместре беременности.

При наличии соответствующего семейного анамнеза или подозрения на ихтиоз во время УЗИ, в сроках между 19-й и 21-й неделей беременности, осуществляется пренатальная диагностика ихтиоза путем биопсии кожи плода. Патоморфологически выявляется утолщение рогового слоя, чего в норме не наблюдается до 24-й недели. Указанная морфологическая картина соответствует таким заболеваниям, как пластинчатый ихтиоз, эпидермолитический гиперкератоз, синдром Сьегрена — Ларссона и плод арлекина. При культивации амниоцитов и клеток хориона выявляются мутации кератинов 1 и 10. Эта ферментная недостаточность наблюдается при X-сцепленном ихтиозе, синдроме Сьегрена — Ларссона и болезни Рефсума.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. При врожденном ихтиозе высока вероятность невынашивания, преждевременных родов, многоводия, мертворождений, ранней неонатальной смерти. В случае пренатальной диагностики порока вынашивание беременности нецелесообразно, так как порок является летальным. Предлагается прерывание беременности по медицинским показаниям или досрочное родоразрешение в любом сроке. При вынашивании беременности антенатальное наблюдение определяется состоянием плаценты и внутриутробного ребенка. Лечение угрозы прерывания беременности, угрожающих преждевременных родов, плацентарной дисфункции нецелесообразно. Тактика родоразрешения зависит исключительно от акушерской ситуации. Оперативное родоразрешение в интересах плода не показано.

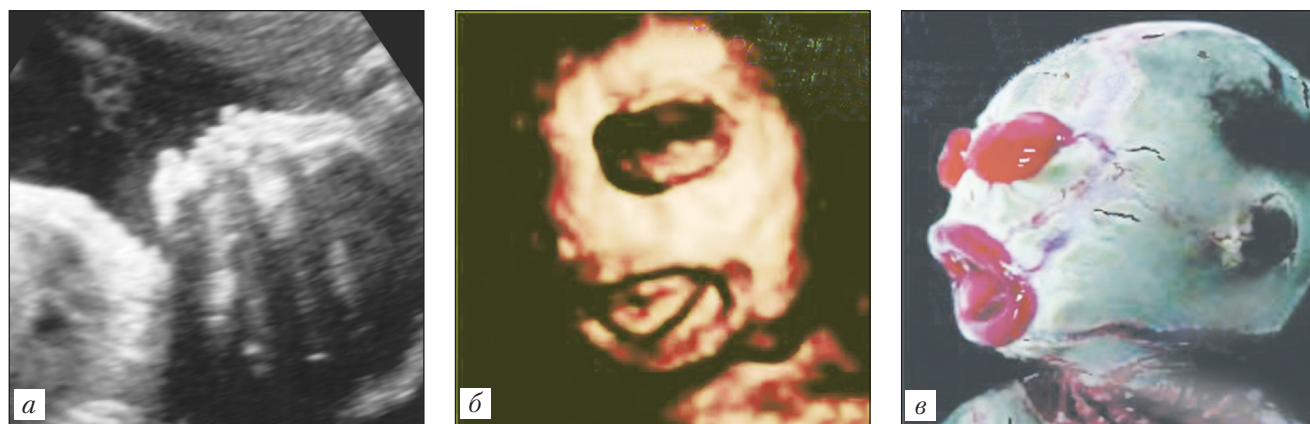


Рис. 2.2.14. Ихтиоз плода: а — профиль плода в двухмерном режиме (широко открытый фиксированный рот); б — трехмерная эхография при ихтиозе; в — фенотип плода



Рис. 2.2.15. Врожденный ихтиоз (а–в)



Рис. 2.2.16. Коллоидная форма врожденного ихтиоза

Клиника. Ребенок покрыт твердым бело-серым панцирем, приобретающем затем желто-коричнево-серый цвет с глубокими красными трещинами, из которых выделяется кровянистая жидкость. Кожа ребенка имеет вид шкуры змеи, ящерицы. Веки вывернуты (эктропион), нос, ушные раковины, кисти и стопы деформированы, рот открыт — «рыбий рот» (рис. 2.2.15). Нередко отмечаются пороки развития внутренних органов.

Большинство детей недоношенные и умирают в первые дни или две недели жизни из-за наложения вторичной инфекции, расстройства питания, дыхательной и печеночной недостаточности.

Фетальный ихтиоз типа «коллоидный плод» в большинстве случаев предшествует небуллезной рецессивной ихтиозиформной эритродермии. Новорожденный покрыт пленкой из плотно прилегающих неэластичных чешуек, напоминающей целлофаноподобную блестящую сероватую (в дальнейшем желтоватую) мембрану. Под пленкой кожа красного цвета, в области складок имеются трещины, с которых начинается шелушение, продолжающееся с первого дня жизни до 18–60-го дня (рис. 2.2.16). Пленка может быть перфорирована волосами. Часто отмечаются эктропион, экслабион, изменение формы ушных раковин, пальцы фиксированы в полусогнутом состоянии с отставленным большим пальцем. Дыхательные расстройства не типичны. В случае развития небуллезной врожденной ихтиозиформной эритродермии усиливаются эктропион и экслабион, наблюдается obturация роговыми массами отверстий носа и ушей, фиксация коленей и локтей в согнутом положении, вокруг пальцев иногда образуются кератотические констрикционные кольца. В 9,7 % случаев состояние «коллоидного плода» разрешается без последствий.

Вульгарный ихтиоз, сцепленный с X-хромосомой, встречается только у мальчиков.

В периоде новорожденности он проявляется в виде коллоидной мембраны или гиперкератоза. Для этой клинической формы характерно пластинчатое шелушение, сухость, утолщение кожи на передней поверхности голени, лице, шее, в подмышечных, локтевых и подколенных складках. Чешуйки желто-коричневого, почти черного цвета. Течение болезни длительное (несколько десятилетий), но доброкачественное.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на характерной клинической картине и морфологической характеристике различных форм ихтиоза.

Лечение длительное комплексное, общее и местное. Показаны гормональная и антибиотикотерапия, поливитамины с назначением больших доз витаминов А и Е, В6 и В12, препаратов железа, мышьяка, инфузионная дезинтоксикация. Под контролем функции щитовидной железы назначают тиреоидин. Местно применяют смягчающие дезинфицирующие мази, УФО, теплые ванны с морской солью и крахмалом. Наружно — жирные кремы с добавлением витамина А.

Возможен эффект от гемосорбции.

Прогноз зависит от формы ихтиоза и сроков начала гормонотерапии: чем раньше начато лечение,

тем более благоприятный прогноз. При небуллезной врожденной ихтиозиоформной эритродермии с возрастом проявления болезни смягчаются, но выздоровление не наступает. Буллезная врожденная ихтиозиоформная эритродермия иногда завершается смертельным исходом, но обычно встречаются легкие и среднетяжелые варианты, совместимые с жизнью.

Профилактика не разработана.

ГИПЕРТРИХОЗ

Гипертрихоз (политрихия, волосатость, «синдром оборотня») — избыточный рост волос, не свойственный данному участку кожи, не соответствующий полу и возрасту. При врожденном гипертрихозе усиленный рост пушковых волос происходит на фоне нормального баланса половых гормонов. В отличие от гипертрихоза, при гирсутизме избыточный рост постоянных волос наблюдается в андрогеночувствительных зонах и связан с содержанием половых стероидных гормонов.

Согласно МКБ-10, в рубрике «Q 84.2 Другие врожденные пороки волос» выделяют врожденный гипертрихоз.

Частота. Это довольно редкая генетическая аномалия, частота которой составляет всего 1 случай на 1 000 000 000 новорожденных.

Этиология и патогенез. Врожденный гипертрихоз наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Антенатальное наблюдение определяется состоянием плаценты и внутриутробного ребенка. Тактика родоразрешения зависит от акушерской ситуации.

Сочетание с другими пороками. Ограниченный гипертрихоз нередко сочетается с другими аномалиями — *spina bifida occulta*, волосяным невусом.

Клиника. Врожденный гипертрихоз может быть общим и ограниченным (рис. 2.2.17). Врожденная форма общего гипертрихоза, при которой вся поверхность кожи покрыта длинными волнистыми волосами, — очень редкая аномалия, прогрессирующая до периода полового созревания.

При врожденной ограниченной форме гипертрихоза в одних случаях избыточный рост волос наблюдается на пигментированной коже в виде так называемых полосатых пигментных родимых пятен, в других — на нормально пигментированной коже, обычно в области крестца («пучок фавна») или на лбу в виде клина («мыс вдовы»).

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика не представляет трудности в связи с характерным внешним видом новорожденного.

Лечение. При ограниченном гипертрихозе применяют электрокоагуляцию. При распространенной форме в старшем возрасте возможно обесцвечивание волос. Депиляция неэффективна, так как через 2–3 мес. исчезновения волос они отрастают вновь гуще и пышнее.

Прогноз для жизни благоприятный.

Профилактика. Вторичная профилактика состоит в предупреждении механического или химического раздражения кожи. Большим противопоказаны такие косметические процедуры, как парафиновые маски, массаж, всевозможные методы шелушения, облучение УФЛ, применение питательных кремов.

ВРОЖДЕННАЯ АНОНИХИЯ

Врожденная анонихия — отсутствие одной, нескольких или всех ногтевых пластинок с заменой ногтевой пластины атрофическим эпидермисом.

В МКБ-10 врожденная анонихия зашифрована в рубрике Q 84.3.

Заболевание передается по аутосомно-доминантному типу наследования или появляется в результате тератогенных факторов.



Рис. 2.2.17. Врожденный гипертрихоз, ограниченная форма (а, б)

Частота. Встречается редко, конкретных данных в доступной нам литературе нет.

Этиология и патогенез. Наследование чаще по аутосомно-рецессивному типу.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Антенатальное наблюдение определяется состоянием плаценты и внутриутробного ребенка. Тактика родоразрешения зависит от акушерской ситуации.

Сочетание с другими пороками. Как правило, сочетается с другими аномалиями — отсутствием потовых и сальных желез, волос (атрихия), зубов (анодонтия) и др. Анонихия больших пальцев кистей мо-

жет сочетаться с гипотиреозом и отсутствием бровей. Анонихия может встречаться при врожденном дистрофическом буллезном эпидермолизе, энтеропатическом акродерматите и др.

Клиника. Сразу после рождения устанавливается отсутствие ногтевых пластинок, которое может быть единичным и множественным.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на выявлении порока во время осмотра ребенка.

Лечение. Эффективных методов лечения нет.

Прогноз для жизни благоприятный, для избавления от дефекта — неблагоприятный.

Профилактика не разработана.

Глава 3

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ КОСТНОЙ И МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМ (ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА)

Эмбриогенез. Костная ткань развивается из мезенхимы методами прямого остеогенеза (непосредственно из мезенхимы) и непрямого остеогенеза (на месте ранее развившегося хряща).

Вначале в некоторых участках мезенхимы образуются остеогенные островки, вокруг которых формируются кровеносные сосуды, тяжи оссеоида — первичной костной ткани, затем матрикс кальцифицируется. Так образуются первичные кости — кости свода черепа, грудина. В процессе формирования трубчатых костей появляется хрящевая модель будущей кости, которая постепенно замещается костной, а надхрящница превращается в надкостницу.

Различают пять периодов созревания скелета:

1. Эмбриональный — начинают оссифицироваться ключица, лопатка, челюсти, бедренная, лучевая, локтевая, плечевая и большеберцовая кости.

2. Плодный — начало оссификации подвздошной, малоберцовой костей, дистальных фаланг кисти. Большинство костей черепа и диафизы, дуги и тела позвонков оссифицируются в середине пренатальной жизни. Непосредственно перед рождением начинают оссифицироваться пяточная, таранная, кубовидная кости, проксимальный конец большеберцовой кости, иногда головка бедра, головчатая и крючковидная кости.

3. Детство. Вместе с запястными, предплюсневыми сесамовидными костями начинает оссифицироваться большинство эпифизов конечностей. У девочек вторичные центры окостенения обычно появляются на 1 или 2 года раньше, чем у мальчиков.

4. Юность. Начинает оссифицироваться большинство вторичных центров окостенения в позвонках, ребрах, ключицах, лопатках и бедренных костях.

5. Зрелость. Начинают закрываться швы черепа.

Основными источниками развития скелетной мышечной ткани туловища и конечностей служат миотомы и дерматомиотомы. Из затылочных сомитов развиваются мышцы языка и некоторые мышцы гортани. Тем не менее, мышечная ткань имеет и другие источники происхождения (нервный гребень для языка, соматоплевра для мышц живота, миото-

мы для мышц спины). Мышцы орбиты — производные прехордальной мезенхимы.

Независимо от источника происхождения, все виды мышечной ткани (скелетная, сердечная и гладкая) имеют сходный гистогенез. Вначале появляются одноядерные клетки — промиобласты, морфологически не отличимые от фибробластов. Ген 11-й хромосомы контролирует их превращение в миобласты. После заселения соответствующих зон одноядерные клетки пролиферируют, сливаются, формируя миотубулы. До 16-й недели большинство мышечных волокон — это миотубулы. В 18 нед. появляются мышечные волокна, с 24-й по 28-ю неделю миотубулы исчезают, а мышцы приобретают строение, сходное с их строением у взрослых. Кнутри от базальной мембраны мышечного волокна располагаются сателлитные клетки, участвующие в репаративных процессах. Двигательные нервные окончания в мышцах конечностей начинают развиваться к концу зародышевого периода.

При визуализации клеточной и молекулярной структур человеческих скелетных мышц видно сокращение скелетных мышц. На молекулярном уровне — это взаимодействие двух длинных параллельно бегущих протеинов: одного — в виде веревки и другого — больше напоминающего многозвенную структуру, симметрично усеянную липкими шариками. Протеины (миозин и актин) соприкасаются, раскачиваются в разные стороны рядом друг с другом, высвобождаются и повторяют движения заново, генерируя силу и превращая химическую энергию в физическую. Вместе сконцентрированные, они производят достаточную силу для сокращения мышц всей руки (рис. 2.3.1, а, б).

Врожденные аномалии опорно-двигательного аппарата наиболее часты как среди пороков развития всех систем и органов (4–12 случаев на 1000 рождений), так и среди заболеваний костно-мышечной системы (1/3 часть).

Согласно МКБ-10, врожденные пороки развития и деформации костно-мышечной системы зашифрованы в рубриках Q 65–Q 79.

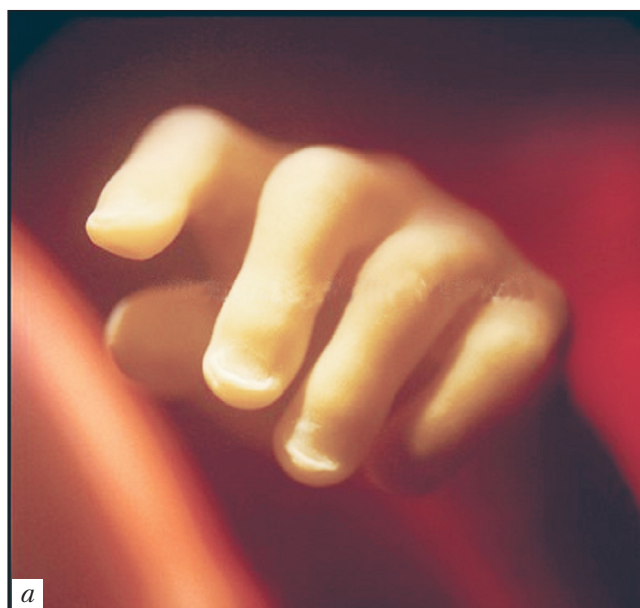


Рис. 2.3.1. Пальцы кисти (а) и стопы (б) внутриутробного ребенка 16 нед. гестации (фото Lennar Nilsson)

НЕСОВЕРШЕННЫЙ ОСТЕОГЕНЕЗ

Остеогенез несовершенный (*osteogenesis imperfecta*, остеопсатироз, остеопсатироз идиопатический, *fragilitas ossium*) — наследственное системное заболевание скелета, обусловленное аномалией остеогенеза и коллагенообразования. Проявляется повышенной ломкостью костей, деформациями скелета на месте заживления переломов, иногда голубым цветом склер и отосклерозом. Наследуется по аутосомно-доминантному, реже по аутосомно-рецессивному типу.

Согласно МКБ-10, аномалия имеет шифр Q 78.0, в который входят: несовершенный остеогенез, врожденная ломкость костей и остеопсатироз.

В соответствии с МКБ-10, несовершенный остеогенез, так же как танатофорная дисплазия и ахондрогенез, относится к остеохондродисплазиям, но в отличие от них принадлежит к группе патологии плотности кортикальной диафизарной структуры и/или формирования метафизов.

Частота. Занимает третье место в структуре врожденных пороков развития опорно-двигательного аппарата, встречается с частотой 0,18 : 10 000. Наиболее частый вид несовершенного остеогенеза — тип I, встречающийся с частотой 1 случай на 30 000 живорожденных. Тип II (летальный) отмечается у 1 из 55 000 плодов.

Этиология и патогенез. Согласно общепринятой классификации, предложенной Сайлленсом (D. O. Sillence, 1979), различают четыре генетических варианта заболевания.

Tun I наследуется по аутосомно-доминантному типу. У родившихся детей отмечаются множественные переломы костей, голубые, синие или аспидно-серые склеры и прогрессирующая глухота.

Tun II — перинатально-летальный, является результатом спорадической мутации аутосомно-доми-

нантного гена (группа А), хотя возможен аутосомно-рецессивный тип наследования для групп В и С. Тип II характеризуется ранними пренатальными проявлениями в виде выраженного укорочения конечностей, множественных переломов трубчатых костей и ребер, сниженной минерализацией черепа, сохраняющимися и после рождения ребенка. Тип II подразделяется на три группы. Группа А обычно сопровождается преждевременными родами; масса и рост новорожденных ниже 50-го перцентиля. Дети группы В фенотипически схожи с детьми группы А, но имеют менее выраженные проявления. Сообщалось о нескольких случаях выживания в течение нескольких недель, месяцев и даже лет. Группа С встречается очень редко, и все дети этой группы не соответствуют гестационному возрасту. В литературе не сообщалось о случаях выживших детей в группе С. Умеренно выраженную форму типа II практически невозможно дифференцировать с типом III несовершенного остеогенеза.

Tun III возникает в результате доминантных и рецессивных мутаций, характеризуется множественными переломами, обычно появляющимися у новорожденных.

Пренатально эта форма может проявлять себя незначительным искривлением бедра, задержкой внутриутробного роста ребенка. Тип III несовершенного остеогенеза обычно не летальный.

Tun IV — аутосомно-доминантное состояние с варибельной экспрессией, ген заболевания кодирован на 7-й хромосоме. Этот тип — наиболее легкая форма заболевания и характеризуется разнообразием клинических проявлений при неизменных склерах.

Полагают, что эти варианты служат отражением различной экспрессивности заболевания. Особое внимание привлекает вопрос о распределении в семьях пробандов внекостных признаков несовершенного остеогенеза (голубые, синие или аспидно-серые

склеры, ранняя тугоухость, несовершенный дентиногенез).

Аномалия связана с нарушением коллагенообразования и функции остеобластов, что ведет к нарушению эндостального и периостального окостенения при сохраненном энхондральном костеобразовании. Трубочатые кости имеют нормальную длину, но тонкие и ломкие. Микроскопически отмечается истончение кортикального слоя трубчатых костей, разрежение и истончение костных балок губчатого вещества. В ряде случаев выявлена дисплазия эпифизов бедренных, большеберцовых и плечевых костей.

Пrenатальная диагностика осуществляется путем ультразвукового исследования, она значительно затруднена в связи со схожестью многих ультразвуковых симптомов с другими нозологическими формами ВПР опорно-двигательного аппарата (ахондрогенез, кампомелическая дисплазия, гипофосфатазия) и трудностью в выявлении деминерализации костей конечностей, позвоночного столба и черепа.

Визуализация нормальной костной анатомии плода в сроки второго скринингового исследования (17–20 нед.) позволяет исключить несовершенный остеогенез типа II. Выраженность эхографических признаков порока зависит от степени тяжести заболевания.

Тип I в пренатальном периоде четко не визуализируется. Его пренатальная диагностика возможна только с помощью анализа ДНК, хотя в некоторых случаях во втором и третьем триместрах беременности при УЗИ можно диагностировать внутриутробные переломы костей.

Для типа II несовершенного остеогенеза характерны выраженные УЗ-признаки: утолщенные и деформированные множественными переломами короткие конечности (рис. 2.3.2), тонкий свод черепа, изменяющий форму при надавливании ультразвуковым датчиком (рис. 2.3.3); короткая грудная клетка со множественными переломами ребер.

В связи с тем, что при несовершенном остеогенезе типа II нарушение минерализации костей развивается в ранние сроки, описана его диагностика в конце первого триместра, в 11–12 нед. беременности (Н. А. Венчикова и соавт., 1999) путем выявления необычного лицевого черепа с нечеткой визуализацией глазниц, снижения эхогенности костей свода черепа, колоколообразной грудной клетки и множественных переломов ребер, согнутых и ограниченных в подвижности конечностей, укороченных трубчатых костей. М. В. Медведев демонстрирует случай диагностики порока в 16 нед.

Тип III несовершенного остеогенеза специфических УЗ-симптомов не имеет, его можно заподозрить при выявлении незначительного искривления бедер или в случае диагностики синдрома задержки роста внутриутробного плода.

Пrenатальная диагностика типа IV возможна только методом анализа ДНК или исследования аномального коллагена в культуре фибробластов.

Подтверждение диагноза возможно осуществить путем исследования ДНК в биоптатах ворсин хориона (инвазивная диагностика).

Тактика ведения беременности и родоразрешения. При подозрении на аномалию показаны повтор-

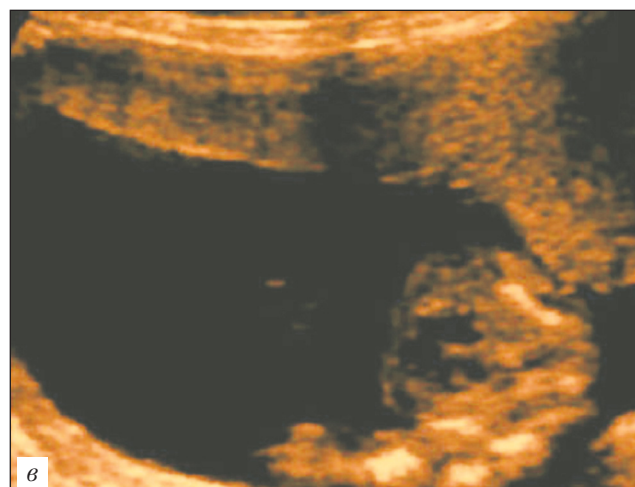
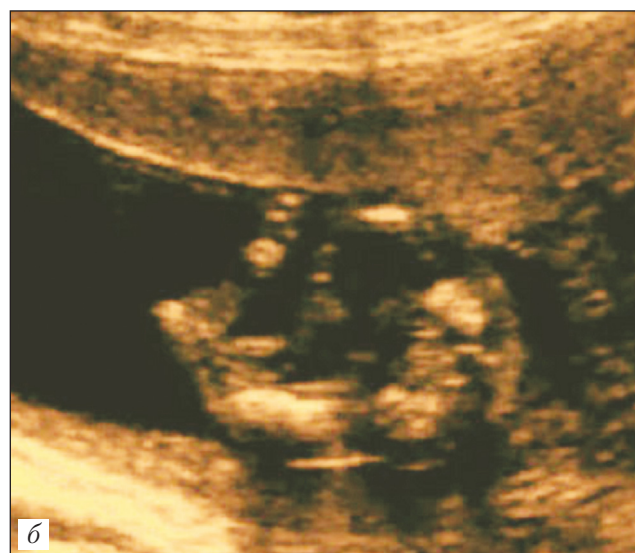
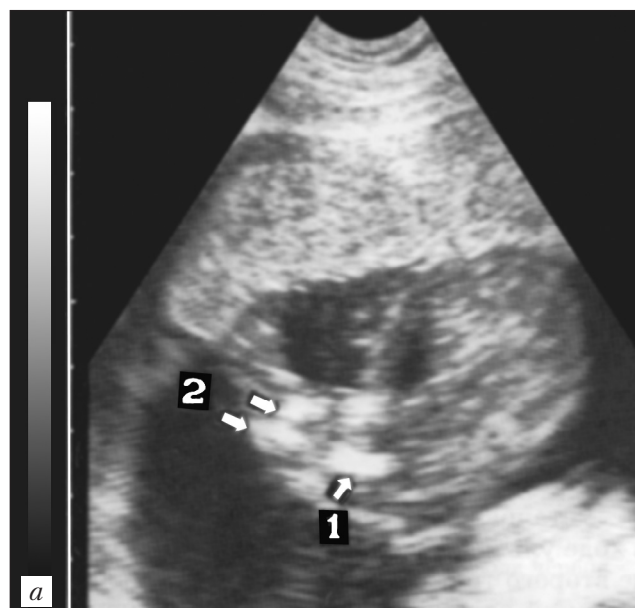


Рис. 2.3.2. Эхограмма костей нижней конечности плода с несовершенным остеогенезом типа II в 16 нед. беременности (по М. В. Медведеву): 1 – бедренная кость; 2 – кости голени (а–в)

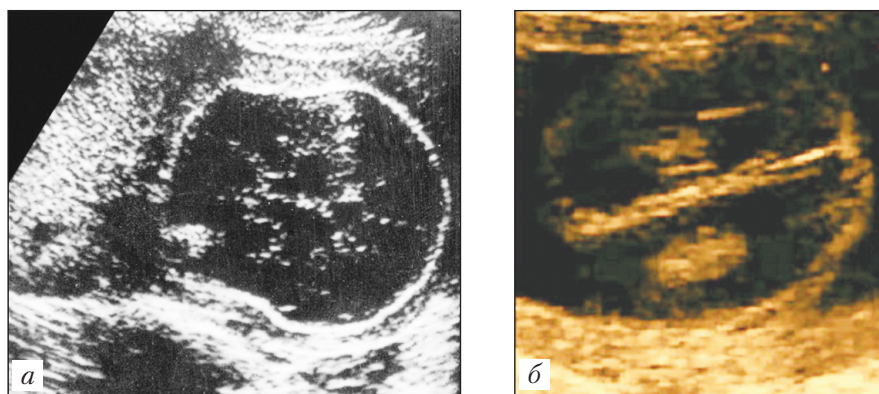


Рис. 2.3.3. Мембранозный череп плода с несовершенным остеогенезом типа II (по М. В. Медведеву) в 24 нед. беременности (а, б)

ные УЗИ с целью уточнения диагноза. При типе II несовершенного остеогенеза (летальный порок) рекомендуют прерывание беременности по медицинским показаниям.

В случаях прерывания беременности (спонтанного или по медицинским показаниям) обязательно проведение патологоанатомического исследования. Диагноз верифицируют при проведении рентгенологического исследования абортуса или ребенка (рис. 2.3.4).

При доношивании беременности с несовершенным остеогенезом типа II следует помнить о высоком риске спонтанного прерывания беременности, внутриутробной гибели плода, преждевременных родов. Для типа III характерно развитие синдрома задержки роста внутриутробного плода (7–10 %).

Родоразрешение осуществляют по акушерским показаниям. В случае пренатальной диагностики несовершенного остеогенеза типа II родоразрешение оперативным путем в интересах плода нецелесообразно.

Сочетание с другими пороками. Несовершенный остеогенез редко сопровождается пороками развития других органов и систем. Описаны сочетания с анэнцефалией и пороками сердца. Несовершенный остеогенез входит как компонент в наследственные синдромы Брука, Левина и несовершенный остеогенез с микроцефалией и катарактой.

Клиника. Клиническая, и особенно рентгенологическая, картина несовершенного костеобразования отличается значительным многообразием, которое определяется формой болезни, ее фазой, возрастом больного, степенью выраженности, особенностями течения и другими условиями.

Клинически выделяют два типа — остеогенез несовершенный врожденный и остеогенез несовершенный поздний.

Остеогенез несовершенный врожденный (o. imperfecta congenita), внутриутробная ломкость костей, остеопороз врожденный, остеопороз фетальный, остеопатироз врожденный, Порака — Дюранта синдром, Фролика несовершенный остеогенез, Фролика синдром) характеризуется возникновением множественных переломов и деформацией скелета во внутриутробном периоде. Дети рождаются с многочисленными переломами длинных костей и ребер и образовавшимися внутриутробно костными мозолями (рис. 2.3.5).

После рождения у ребенка возникают множественные переломы, неадекватные нагрузке и травме — то есть при пеленании, переворотах, ползании и т. п. В местах переломов легко образуется костная мозоль. В результате множественных переломов конечности кажутся укороченными, кожа на них собрана в складки. Отмечаются голубоватая окраска склер (которая почти не встречается при типе IV),

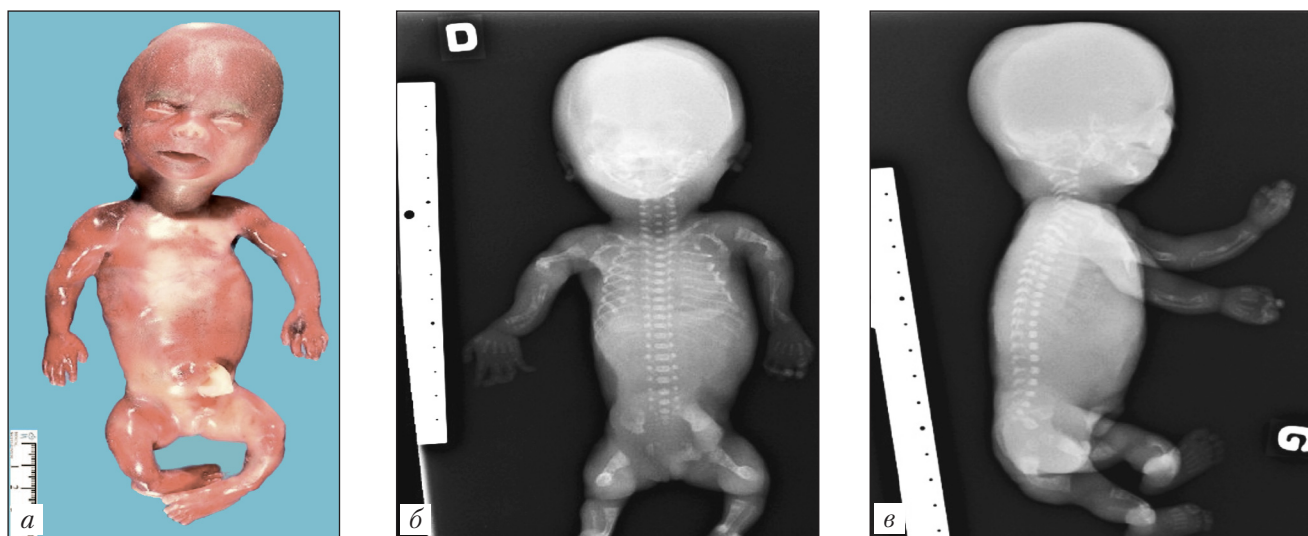


Рис. 2.3.4. Абортус с несовершенным остеогенезом (а) и его рентгенограммы (б, в)



Рис. 2.3.5. Несовершенный остеогенез (синдром Фролика)

снижение проколлагена на 50 %. Череп мягкий, напоминает каучуковый мешок с отдельными костными пластинками. Роднички и швы широкие. Дети с этим пороком нежизнеспособны.

Остеогенез несовершенный поздний (o. imperfecta tarda, Лобштейна несовершенный остеогенез, Лобштейна синдром, Лобштейна — Экмана синдром, остеогенез несовершенный замедленный) — проявляется поздними, в постнатальном периоде жизни, часто у взрослых, и редкими переломами. Для детей с этой формой характерны голубые склеры, желтые, иногда фиолетовые, опалесцирующие зубы. Со временем в результате атеросклероза развивается глухота. Мышцы вялые, суставы слабые (рис. 2.3.6). При осмотре глазного дна выявляются застойные соски зрительных нервов.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. При врожденном типе диагностика базируется на клинических признаках во время осмотра ново-

рожденного и подтверждается данными рентгенологического исследования. При позднем типе заболевание выявляется в более старшем возрасте и его диагностика основана на совокупности клинических и рентгенологических данных. Рентгенологические изменения зависят от тяжести патологического процесса. Основным признаком является распространенный остеопороз всего скелета. Периостальные мозоли, окружающие срастающийся перелом, иногда достигают огромных размеров, симулируя опухоль (псевдосаркома). Отмечаются резкое истончение кортикального слоя, уменьшение диаметра кости. Характерна платиспондилия различной степени; позвонки приобретают двояковогнутую форму. Черепные швы расширены, с большим количеством непостоянных так называемых вормиевых косточек.

Лечение. Эффективного лечения нет. Медикаментозная терапия направлена на усиление синтеза коллагена, стимуляцию хондрогенеза и минерализации костной ткани. В качестве стимулятора синтеза белка, особенно коллагена, назначают соматотропин. Лечение проводят в течение 1 мес. Попытки лечения кальцитонином, натрий флюоридом или катехином (флавоноид), по отдаленным результатам, не дают уменьшения частоты переломов или даже оказывают тяжелые побочные действия. В течение уже нескольких лет применяются бифосфонаты, которые подавляют резорбцию кости остеокластами. Продолжительность жизни остеокластов сокращается, а остеобластов, наоборот, увеличивается. Основная субстанция кости, однако, и далее продолжает состоять из небольшого количества или дефективного коллагена. Параллельно проводят электрофорез с солями кальция на трубчатые кости, индукто- и магнитотерапию, витамины В₁, В₆, С в возрастных дозах, массаж, ЛФК.

В первый-третий годы жизни, когда двигательная активность ребенка возрастает, возможны патологические переломы при незначительной травме. Обычно это переломы без смещения, лечение которых состоит в иммобилизации гипсовыми лонгетами. В более позднем возрасте наблюдается смещение отломков при патологических переломах и поэтому необходимы тщательная репозиция, фикса-

Рис. 2.3.6. Идеопатический остеопсатироз поздний (синдром Лобштейна). Бедро дугообразно искривлено вверх и наружу при нормальной длине, большеберцовая кость имеет вид сабельных ножен, выступающих острым передним гребнем вперед. Изменения симметричны (а, б)



ция вытяжением или гипсовыми повязками. При нарастании частоты переломов и тенденции к искривлению бедра и голени применяют тьюры из поливика с коленным шарниром. Детям младшего и старшего школьного возраста при отсутствии выраженных деформаций изготавливают ортопедические аппараты, уменьшающие осевую нагрузку на кости ног.

Перед хирургической коррекцией деформаций проводят не менее двух курсов консервативного лечения на протяжении 1 года. Показаниями к хирургической коррекции деформаций служат: углообразные искривления сегментов нижних конечностей более 15°, шеек бедренных костей менее 90°, ложные суставы, множественные многоплоскостные деформации сегментов рук и ног, последствия неадекватных хирургических вмешательств и др. Противопоказаниями к операции у детей с несовершенным остеогенезом являются гнойничковые поражения кожи, отиты, тяжелые поражения почек, сердечно-легочная недостаточность у детей с тяжелыми деформациями грудной клетки, резкий остеопороз и атрофии костей.

Деформации сегментов устраняют путем корригирующих остеотомий на вершине искривлений. В зависимости от конкретной ситуации прибегают к различным вариантам остеосинтеза — на костному или интрамедуллярному. В большинстве случаев кости укрепляют с помощью аллопластики кортикальными трансплантатами. При оперативных вмешательствах на трубчатых костях отдается предпочтение имплантации игл. В периоде роста ребенка при достаточном внутреннем диаметре костного канала интрамедуллярно вставляются «вместе растущие», то есть удлиняющиеся, телескопические иглы. Из-за мягкости костей часто после имплантации игл происходит их дислокация или недостаточная элонгация. Остеосинтез штифтом показан детям с частыми переломами одной и той же кости, с ложными суставами, а также имеющим средние и тяжелые смещения или функциональное нарушение суставов.

Прогноз. Приблизительно 20 % плодов с несовершенным остеогенезом типа II рождаются мертвыми, другие умирают в течение нескольких часов или дней; 90 % детей умирают, не дожив до месячного возраста. Типы I и III совместимы с жизнью, хотя больные могут погибнуть из-за развития выраженных осложнений, связанных со множественными повторными переломами и деформациями, присоединением воспалительных заболеваний (отита, пневмонии, сепсиса и др.). При тщательном уходе такие дети могут жить долго, достигая подросткового и юношеского возраста. Наиболее прогностически благоприятен тип IV, при котором переломы и деформации встречаются редко.

Современный пример женщины с несовершенным остеогенезом — Стейси Херальд, имеющей рост около 70 см. У пациентки есть двое детей, на момент публикации в прессе она ждала третьего ребенка (The Telegraph, The Sun).

Профилактика. Выявление патологических переломов и деформаций костей должно проводиться еще до родов, если в семье беременной есть дети с врожденной формой несовершенного остеогенеза или если у беременной или роженицы налицо карти-

на заболевания. Вторичная профилактика заключается в проведении методов ЛФК с целью укрепления суставно-связочного аппарата и предупреждения травматизации пациента.

ВОРОНКООБРАЗНАЯ ГРУДЬ

Воронкообразная грудь (воронкообразная грудная клетка, инфундибулярная грудная клетка, «грудь сапожника», воронкообразная деформация грудной клетки) представляет собой различное по форме и глубине кратерообразное искривление грудины и передних отделов ребер, приводящее к уменьшению объема грудной клетки, сдавлению и смещению органов средостения, вызывающее функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, проявляющееся различной степенью выраженности косметическими дефектами.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 67.6 Впалая грудная клетка; врожденная воронкообразная грудная клетка.

Впервые термин «воронкообразная грудь» ввел Эбштейн (1881).

Частота. По данным отечественных авторов, частота порока колеблется от 0,06 до 2,3 %, по данным зарубежных авторов — варьирует в зависимости от региона от 0,2 до 1,3 %. Данный порок составляет 91 % всех врожденных деформаций грудной клетки, у мальчиков встречается в три раза чаще, чем у девочек. Отмечается передача этого порока по наследству.

Этиология и патогенез. Этиология воронкообразной деформации грудной клетки до наших дней окончательно не выяснена, но достоверно установлено, что главная роль в возникновении порока принадлежит генетическим факторам. Подтверждением этому служит наличие сходных врожденных изменений у родственников, а также обнаружение у пациентов с воронкообразной грудью аномалий развития других органов.

В основе развития воронкообразной деформации грудной клетки лежат диспластические изменения хрящевых и соединительнотканых структур скелета грудной клетки. Они формируются вследствие ферментативных нарушений, приводящих к искажению образования кислых мукополисахаридов и нарушению гистогенеза и развития соединительной ткани. Гистохимические исследования позволили уточнить роль в этих процессах отклонений в обмене гексоамидазы, глюкоуридазы и кислой карбоксипептидазы. Диспластические изменения могут быть вызваны также ферментами, обеспечивающими катаболизм протеинхондротинсульфатов. Диспластические ткани могут проявить свою морфологическую неполноценность не только в пренатальном периоде, но и в процессе дальнейшего роста, что обуславливает прогрессирование клинических проявлений порока в постнатальном периоде, диспла-

зии реберных хрящей, избыточного роста ребер в длину, а также укорочение грудинной части диафрагмы. В результате этих изменений грудина западает, что приводит к уменьшению объема грудной полости, смещению и ротации сердца, искривлению позвоночника и нарушению функции органов грудной полости.

Гистологическое исследование реберных хрящей при воронкообразной деформации установило значительные изменения структуры хрящевых клеток и промежуточного вещества. Клеточный и ядерный полиморфизм, наличие соединительнотканых элементов с большим количеством кровеносных сосудов в хряще свидетельствует о присутствии первичных эмбриональных хрящевых структур. Иногда обнаруженные изменения напоминают слизистую дистрофию хряща, что может быть обусловлено наличием хронической гипоксии и нарушением обменных процессов. С течением времени изменения в хрящах нарастают. У больных в возрасте 6–7 лет наблюдают вакуолизацию и полиморфизм хрящевых клеток, пикноз ядер. В клетках глубоких слоев хряща накапливаются кислые мукополисахариды.

К 10-летнему возрасту в хрящевой ткани появляются глубокие деструктивные изменения с возникновением отдельных полостей, сливающихся и образующих крупные деструктивные очаги. В цитоплазме хрящевых клеток, расположенных вокруг такого очага, отмечается вакуолизация.

В возрасте 14–16 лет деструктивные изменения хряща еще более выражены; полости достигают значительных размеров, вокруг них пучки коллагеновых волокон образуют своеобразную капсулу. Кроме того, в хрящевой ткани отмечается выраженная асбестовая дегенерация, наблюдается и распад хондроцитов.

К 17–18-летнему возрасту из-за наличия в хрящевой ткани полостей различной величины реберный хрящ становится рыхлым. Появляются своеобразные «окна», вокруг которых формируется характерная для асбестовой дегенерации выраженная волокнистость. Отмечается значительное снижение содержания кислых мукополисахаридов. По сравнению со строением хрящей здоровых людей того же возраста, в строении хряща пациентов с воронкообразной деформацией грудной клетки имеются существенные различия. В здоровых хрящах наблюдается обилие хондробластов, в более глубоких слоях — хондроцитов. Количество межклеточного вещества незначительное. А у пациентов с этим заболеванием отмечаются обратные соотношения, причем чем старше пациент, тем более выражены различия. То есть отмечаемая задержка дифференцировки тканей влечет за собой прогрессирующие диспластические изменения.

Пренатальная диагностика. Данных в литературе нет.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Особенности ведения беременности и родов нет.

Сочетание с другими пороками. Возможно сочетание воронкообразной груди с врожденным пороком сердца. Воронкообразная грудь — один из главных критериев диагностики синдрома Марфана.

Клиника. В. К. Урмонас и Н. И. Кондрашиным (1983) предложена классификация, которая охватывает практически все варианты воронкообразной деформации грудной клетки, учитывает основные критерии, необходимые для оценки состояния больного, позволяет сформулировать развернутый диагноз и выбрать оптимальную лечебную тактику.

Классификация воронкообразной деформации грудной клетки

- По форме деформации:
 - обычная;
 - плосковороночная.
- По виду деформации:
 - симметричная;
 - асимметричная (правосторонняя, левосторонняя).
- По разновидности искривления грудины:
 - типичная;
 - винтовая;
 - седловидная.
- По степени деформации (I, II, III).
- По стадии заболевания:
 - компенсированная;
 - субкомпенсированная;
 - декомпенсированная.
- По сочетанию с другой врожденной патологией:
 - сочетанная;
 - не сочетанная.

В разные возрастные периоды воронкообразная грудь проявляется по-своему. Деформация чаще обнаруживается вскоре после рождения в виде малозаметного вдавления. Характерный признак воронкообразной груди у детей этой возрастной группы — «симптом парадокса вдоха» (западение грудины и ребер при вдохе). Наиболее ярко симптом проявляется при крике и плаче ребенка (рис. 2.3.7).

Мнения разных авторов по поводу прогноза воронкообразной грудной клетки после рождения расхо-



Рис. 2.3.7. Ребенок с воронкообразной грудью

дятся. Одни считают, что у 50 % новорожденных проявления порока в дальнейшем исчезают, другие описывают, что с ростом ребенка в половине случаев западение увеличивается и начинают обращать на себя внимание выступающие вперед края реберных дуг и образующая под ними поперечная борозда, так называемая «псевдоборозда Гаррисона». Приподнимаясь, края реберных дуг отодвигают вперед прямые мышцы живота, создавая впечатление его увеличения, особенно заметного при осмотре сбоку. В этот период обычно ошибочно трактуют указанные изменения как проявление рахита.

Увеличение деформации, которая постепенно приобретает более выраженный характер, уже в первом полугодии может привести к нарушению функции органов грудной полости, склонности к кагарам верхних дыхательных путей, пневмониям, стридозному дыханию.

У детей могут появляться упорное срыгивание, затруднение при глотании, проходящие после устранения воронкообразной груди. У детей с выраженной деформацией и резким «симптомом парадокса вдоха» рано развиваются хронические пневмонии, с трудом поддающиеся обычной терапии. У детей первого года жизни обычно не отмечается изменений сердца, кроме некоторого смещения его влево. Однако возможность сочетания воронкообразной груди с врожденным пороком сердца не исключается. Физическое и психомоторное развитие детей первого года жизни с воронкообразной деформацией обычно протекает без какой-либо видимой разницы по сравнению со здоровыми детьми.

У детей дошкольного возраста обычно заканчивается постепенный переход функционального состояния — усиления деформации при дыхании («симптом парадокса вдоха») — к органическим изменениям, фиксированному искривлению грудины и ребер. Внешний облик и осанка больного изменяются, принимая типичный для воронкообразной груди вид. Грудной кифоз усиливается, несколько реже отмечается его сглаживание. Намечаются боковые искривления позвоночника. По мере роста ребенка эти изменения осанки становятся более выраженными. При осмотре сбоку хорошо видны опущенные надплечья, выступающий живот, уплощение грудной клетки и приподнятые края реберных дуг. Над ними четко вырисовывается «псевдоборозда Гаррисона», при глубоком дыхании хорошо выражен «симптом парадокса вдоха». При незначительной по величине деформации этот симптом может отсутствовать.

Характерная особенность деформации — вдавление грудины и ребер в сагиттальной плоскости, напоминающее по форме воронкообразное углубление. В тяжелых случаях искривление грудины начинается в области *angulus Ludovici* (между II–III ребрами), а при незначительной деформации — на уровне IV–V ребра. Боковые стенки вдавления образованы искривленными ребрами. Уже в этом возрасте при тяжелых деформациях начало искривления ребер может достигать сосковой линии. Нижней границей деформации служит эпигастральная область с выступающим вперед мечевидным отростком. Вершина искривления всегда находится в месте соединения мечевидного отростка с грудиной. Это наиболее глу-

бокая часть воронкообразного вдавления. Ее глубина (расстояние от плоскости, соединяющей оба края вдавления, до вершины «воронки») у этой группы детей может достигать 3–4 см. Объем воронкообразного вдавления измеряют путем заполнения его водой или более точным методом — измерением объема гипсового или воскового слепка. У детей дошкольного возраста объем вдавления может колебаться от 15 до 100 см³.

По форме и характеру воронкообразного вдавления различают деформации симметричные и асимметричные с различной степенью вдавления. Чаще встречаются симметричные пороки. Асимметричные деформации связаны либо с S-образным искривлением деформированной части грудины, либо с торсией этого участка.

В дошкольном возрасте воронкообразная грудь не представляет еще серьезного косметического недостатка и, как правило, мало беспокоит больного и его родителей. Но в этот период изменения со стороны сердца и легких начинают проявляться более отчетливо. Чаще отмечается у детей склонность к бронхитам, воспалению легких, ангинам. Наблюдается более быстрая утомляемость, чем у здоровых детей, особенно при подвижных играх, а более старшие дети этой группы иногда отмечают неопределенные болевые ощущения в области вдавления. У детей с явно выраженными деформациями и «симптомом парадокса вдоха» нередко определяются сухие хрипы и участки ослабленного дыхания. При незначительных и не склонных к прогрессированию деформациях в легких изменений обычно нет. Жизненная емкость легких у детей до 6 лет редко бывает сниженной.

Чем значительнее деформация, тем отчетливее смещение сердца влево и кзади. Изменение его положения наступает постепенно, по мере роста ребенка. Компенсаторные возможности еще не исчерпаны, и в этой возрастной группе серьезных нарушений сердечной деятельности не отмечается. Сердечный толчок разлитой и определяется на левой границе вдавления. Тоны сердца хорошо прослушиваются и, если нет сопутствующего порока, обычно не изменены. Лишь у некоторых больных с быстро прогрессирующей деформацией можно уловить акцент II тона на *a. pulmonalis*. Артериальное давление не изменено. У некоторых детей намечается склонность к учащению пульса.

Венозное давление остается в пределах нормы. При значительных воронкообразных деформациях у детей старше 5 лет отмечают его повышение, что является одним из проявлений нарушения гемодинамики.

Анализ ЭКГ не обнаруживает серьезных изменений в этом возрасте.

В младшем школьном и юношеском возрасте изменения, вызванные деформацией, с возрастом становятся более выраженными, и у ребенка развивается сознание физической неполноценности, что при определенных условиях может вести к изменению психики. Прогрессируют грудной кифоз и боковой сколиоз (рис. 2.3.8). Ребенок быстро утомляется, у него появляются одышка и тахикардия при подвижных играх и физических усилиях. Может беспокоить

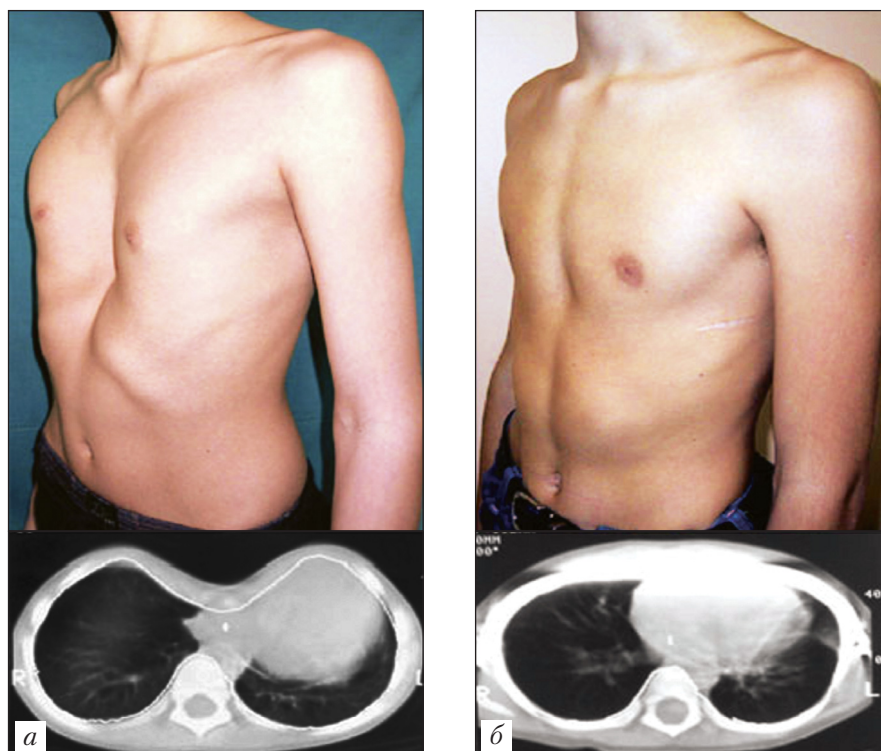


Рис. 2.3.8. Воронкообразная грудь подростка до (а) и после (б) лечения

боль за грудиной во время приема пищи. Увеличивающаяся с возрастом деформация, ограничение экскурсии грудной клетки и склонность к простудным заболеваниям способствуют развитию хронической пневмонии. Ее частые обострения в этих условиях могут привести к возникновению бронхоэктазов, что резко ухудшает состояние больного и рано приводит к инвалидности.

Смещение сердца влево зависит от степени выраженности и характера воронкообразного вдавления. При тяжелых деформациях левая граница сердца может заходить за переднюю подмышечную линию. Сердечный толчок разлитой и хорошо виден на боковой стенке вдавления. Выслушивается акцент II тона на легочной артерии, могут наблюдаться приступы пароксизмальной тахикардии.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Видимая внешне деформация грудной клетки имеет характерный вид и подтверждается данными рентгенологического исследования. В старшем возрасте показаны электро-, фонокардиография, бронхоспирометрия, определение жизненной емкости легких, которые позволяют уточнить степень нарушения функции органов грудной клетки.

Лечение. По косметическим, ортопедическим, функциональным и психологическим показаниям проводится хирургическая коррекция порока.

Прогноз. Воронкообразная грудь не только косметический недостаток, но ведет к изменению осанки и серьезным нарушениям функции сердца, легких и, в дальнейшем, к снижению трудоспособности. В целом, при своевременно проведенной коррекции порока прогноз благоприятный.

Профилактика. Специфической профилактики воронкообразной грудной клетки нет.

СИНДАКТИЛИЯ

Синдактилия — врожденный порок развития кисти или стопы, заключающийся в сращении одного или нескольких пальцев вследствие не наступившего их разъединения в процессе эмбрионального развития с нарушением косметического и функционального состояния.

Согласно МКБ-10, синдактилия зашифрована в рубрике Q 70. Предусмотрено:

Q 70.0 Сращение пальцев кисти. Сложная синдактилия пальцев кисти с синостозом.

Q 70.1 Перепончатые пальцы кисти. Простая синдактилия пальцев кисти без синостоза.

Q 70.2 Сращение пальцев стопы. Сложная синдактилия пальцев стопы с синостозом.

Q 70.3 Перепончатые пальцы стопы. Простая синдактилия пальцев стопы без синостоза.

Q 70.4 Полисиндактилия.

Q 70.9 Синдактилия, неуточненная. Синфалангия, БДУ.

Частота встречаемости синдактилии — 1 : 2000 — 1 : 4000 новорожденных. На долю этой патологии в изолированном виде или в сочетании с другими деформациями, по данным ряда авторов, приходится более 50 % всех врожденных аномалий кисти. Встречается одинаково часто у мальчиков и девочек. Односторонняя синдактилия отмечается примерно в два раза чаще двусторонней.

Этиология и патогенез. Передается по аутосомно-доминантному типу. Полное или неполное сращивание пальцев кисти/стопы возникает в результате не наступившего их разъединения в процессе эмбрионального развития. Кроме того, синдактилия может быть следствием слияния первоначально нормально

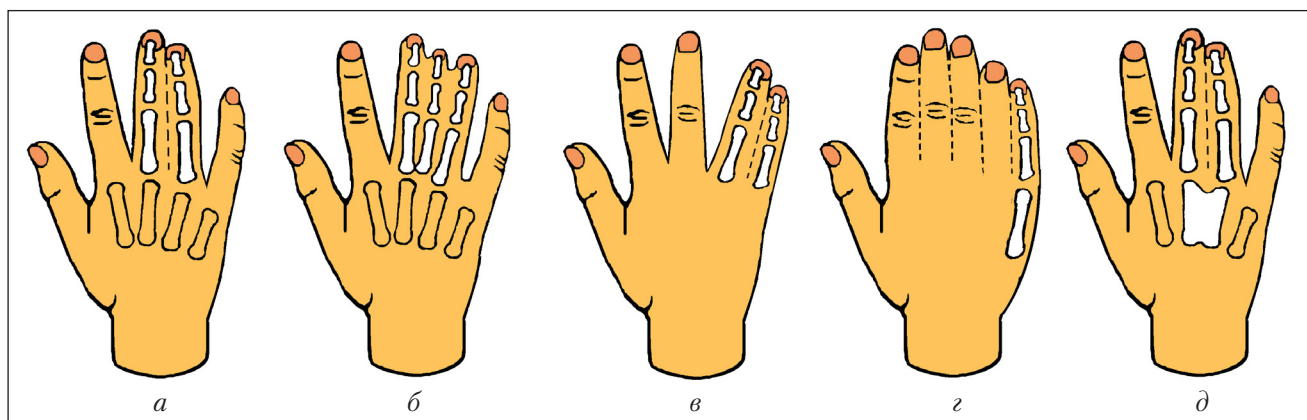


Рис. 2.3.9. Синдактилия (схема): а — тип I (зигодактилия) — наличие перепонки между III и IV пальцами кисти (полной или частичной), иногда в процесс вовлекаются и другие пальцы. На стопах обычно наблюдается полная или частичная перепонка между II и III пальцами; б — тип II (синполидактилия) — синдактилия III и IV пальцев на кисти в сочетании с полидактилией IV пальца и синдактилией IV и V пальцев на стопах с полидактилией V пальца; в — тип III (синдактилия IV и V пальцев) — обычно полная двусторонняя мягкотканная синдактилия IV и V пальцев кистей, иногда синостоз дистальных фаланг; г — тип IV (тип Гаса) — полная двусторонняя мягкотканная синдактилия кистей при наличии 6 пальцев и 6 пястных костей; д — тип V — синдактилия с синостозом (полным или частичным) пястных и плюсневых костей

сформированных пальцев. В связи с этим различают первичную и вторичную синдактилию, а также изолированную и входящую в состав различных синдромов множественных врожденных пороков развития.

Пренатальная диагностика. Синдактилия может выявляться при скрининговом ультразвуковом обследовании плода.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Наличие синдактилии как изолированного порока не влияет на тактику ведения беременности и родоразрешение. Антенатальное наблюдение и родоразрешение осуществляются в зависимости от особенностей течения беременности.

Сочетание с другими пороками. До 60 % детей с синдактилией имеют сопутствующую врожденную патологию опорно-двигательного аппарата.

Чаще всего синдактилия сочетается с полидактилией, расщелинами губы и неба.

Клиника. Выделяют пять типов синдактилии (рис. 2.3.9).

Различают несколько морфологических форм синдактилии:

1. Синдактилия кожная — синдактилия с наличием толстой перемычки, состоящей из кожи и подлежащих мягких тканей, чаще на всем протяжении пальцев (рис. 2.3.10).

2. Синдактилия кожная перепончатая — синдактилия, чаще неполная, с наличием тонкой кожной перепонки.

3. Синдактилия концевая — сращение пальцев только на уровне концевых фаланг.

4. Синдактилия костная — синдактилия, при которой сращены и фаланги пальцев.



Рис. 2.3.10. Синдактилия пальцев рук

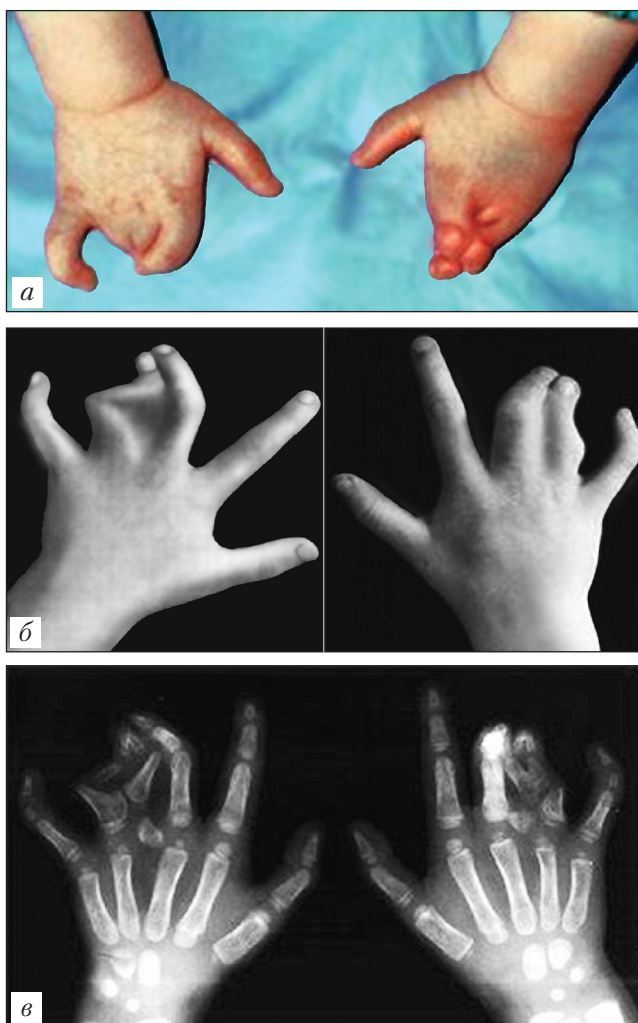


Рис. 2.3.11. Синдактилия пальцев кисти (а, б). Рентгенодиагностика (в)

Чаще встречается синдактилия III–IV пальцев. Реже неразделенными оказываются все пять пальцев. В этих случаях порок развития кисти сочетается с недоразвитием головного мозга и черепа (синдром Аперта). При синдактилии III–IV пальцев функция кисти почти не страдает. Порок больше имеет характер косметического дефекта. При костной синдактилии и поражениях нескольких пальцев функция руки в целом ограничена. Синдактилия может сопровождаться недоразвитием пальцев или амниотическими перетяжками.

Отсутствие или ограничение дифференцированных движений пальцев при врожденной синдактилии — большое препятствие для нормального гармоничного развития ребенка и, соответственно, психомоторного, а в ряде случаев — интеллектуального.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Диагноз не представляет трудностей (рис. 2.3.11, а, б). Для уточнения формы порока проводится рентгенография (рис. 2.3.11, в).

Лечение только хирургическое. При синдактилии, не вызывающей вторичных деформаций пальцев, оперативное лечение показано после 3-летнего возраста. В остальных случаях операция выполняется в возрасте 1 года.

Прогноз для функции при костной форме и поражении нескольких пальцев серьезный.

Профилактика. Проводится медико-генетическое консультирование семей с угрозой проявления у потомства данного порока развития, а также в выявлении и лечении у будущей матери заболеваний женской половой сферы.

ПОЛИДАКТИЛИЯ

Полидактилия (гипердактилия, многопалость) представляет собой увеличение количества пальцев на кистях или/и стопах.

Согласно МКБ-10, выделяют:

Q 69 Полидактилия.

Q 69.0 Добавочный палец (пальцы).

Q 69.1 Добавочный большой палец (пальцы) кисти.

Q 69.2 Добавочный палец (пальцы) стопы. Добавочный большой палец стопы.

Q 69.9 Полидактилия, неуточненная. Многопалость, БДУ.

Частота полидактилии составляет от 0,3 до 3 на 1000 рождений, у новорожденных белой расы в Америке приблизительно 1 случай на 1000–3000 родов, среди чернокожих — 1 случай на 100–300.

Этиология и патогенез. Полидактилия чаще наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Изолированные формы полидактилии наследуются как доминантно, так и аутосомно-рецессивно. Часто полидактилия является составной частью множественных аномалий развития хромосомного или иного генеза. Постаксиальная полидактилия имеет низкую генетическую пенетрантность и поэтому проявляется не во всех поколениях. Полидактилия может отмечаться при воздействии тератогенных факторов, таких как алкоголь, вальпроевая кислота и материнский диабет.

Пренатальная диагностика. В практической деятельности не всегда удается осуществлять визуализацию пальцев кистей и стоп плода. Поэтому в некоторых странах, к которым относятся США, Россия и Украина, оценка кистей при скрининговом ультразвуковом исследовании плода считается не обязательной. Во многих центрах пренатальной диагностики это является составным компонентом комплексного изучения анатомии плода.

Полидактилия может быть диагностирована пренатально путем проведения эхографии с начала второго триместра беременности, но в большинстве случаев она выявляется после 20 нед. беременности (рис. 2.3.12, 2.3.13).

Более ранняя (11–14 нед.) диагностика полидактилии описана только в случаях сочетания порока с синдромом Меккеля — Грубера ввиду того, что при этом синдроме во втором триместре беременности значительно уменьшается количество амниотической жидкости. Кроме этого, пальцы плода легче оценить в ранние сроки, так как обычно они не собраны в кулак, что часто отмечается при ультразвуковом

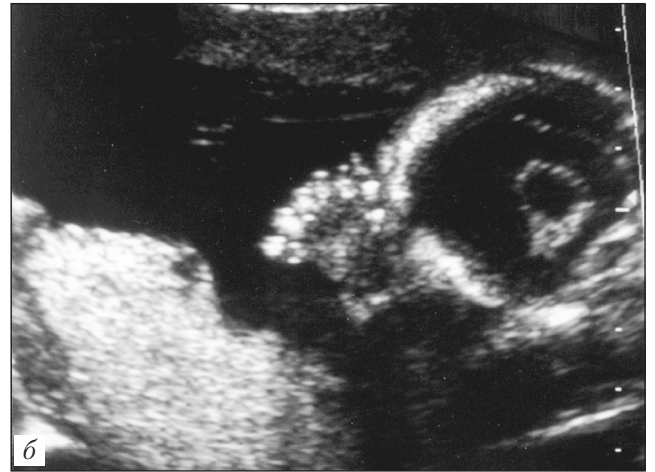


Рис. 2.3.12. Эхограммы кистей плода: а — в норме; б — при полидактилии (по М. В. Медведеву)

исследовании плода во втором триместре беременности (рис. 2.3.14).

Новые горизонты в оценке кистей плода открывает трехмерная эхография, которая интенсивно внедряется в практику центров пренатальной диагностики (рис. 2.3.15).



Рис. 2.3.13. Эхограмма стопы плода при полидактилии (по М. В. Медведеву)



Рис. 2.3.14. Кисть плода сжата в кулачок (из архива С. В. Блонского)

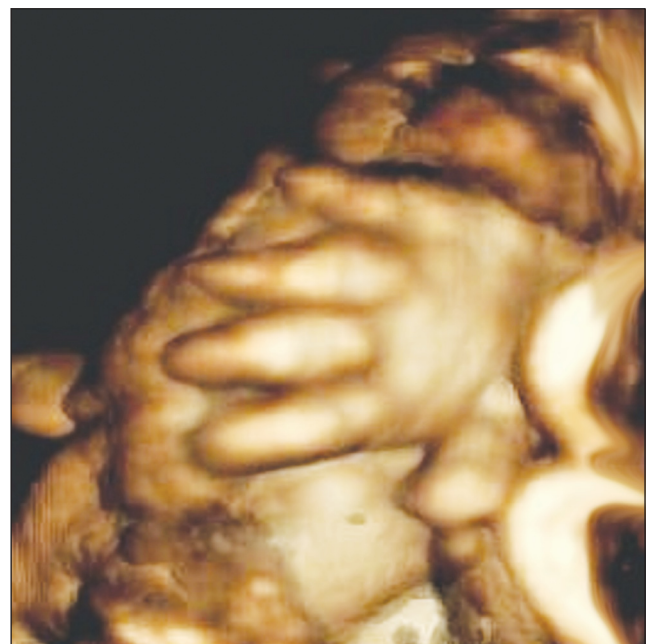


Рис. 2.3.15. Нормальная анатомия кисти плода. 3D-режим (из архива С. В. Блонского)

При УЗИ различают *постаксиальную полидактилию* (дополнительный палец на стороне локтевой или большой берцовой кости) и *преаксиальную полидактилию* (дополнительный палец на стороне луча или малой берцовой кости). В связи с частым сочетанием полидактилии с врожденными пороками сердца, при выявлении порока обязательно необходимо осуществить тщательное эхокардиографическое исследование плода.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. В связи с наличием полидактилии при многих генетических и хромосомных синдромах, сочетаемости с другими аномалиями, во время беременности показано пренатальное кариотипирование. При исключении сочетанной патологии ведение беременности может изменяться в зависимости от выявленных других аномалий. Полидактилия ассоциируется с частыми осложнениями беременности.



Рис. 2.3.16. Полидактилия пальцев рук новорожденного ребенка

Наиболее характерна плацентарная дисфункция, коррекция которой, как правило, малоэффективна. Нередко отмечается многоводие.

Родоразрешение осуществляется через естественные родовые пути, кесарево сечение — по акушерским показаниям. В случаях выявления тяжелой сочетанной патологии кесарево сечение в интересах плода не проводится.

Сочетание с другими пороками. Сочетается с большим числом нехромосомных синдромов, поэтому риск повторения зависит от наличия синдрома.

Наиболее частая хромосомная аномалия при постаксиальной полидактилии — трисомия 13 (синдром Патау). Полидактилия наблюдается при многих скелетных дисплазиях: синдромах «короткие ребра — полидактилия» тип I (Салдино — Нунана) и тип II (Маевского), синдромах Эллиса — Ван-Кревельда (хондроэктодермальная дисплазия) и Карпентера. Нередко сочетается с врожденными пороками сердца, синдромом Меккеля — Грубера, Смита — Лемли — Опица и некоторыми другими.

Клиника. Заболевание проявляется увеличением количества пальцев рук или ног. Наиболее частая форма — гексадактилия. Количество пальцев может достигать 8 и даже 12 (рис. 2.3.16; 2.3.17, а, б).

Различают два типа: постаксиальная (ульнарная, фибулярная) — полидактилия мизинца и преакси-

альная (радиальная, тиббиальная) — полидактилия I–V пальцев. Встречается комбинированная полидактилия, сочетающая пре- и постаксиальную формы.

Постаксиальная полидактилия может быть нескольких типов.

Тип А — форма, при которой дополнительный палец развит полностью и сочленяется с головкой V пястной кости. Могут деформироваться дополнительные сухожилия. Данный тип наследуется доминантно с высокой пенетрантностью мутантного гена.

При типе В дополнительный палец недоразвит и может быть как кожным выростом, так и пальцем, сформированным из одной-двух фаланг. Дополнительный палец соединяется с нормальным мягкокожной ножкой или пластиной. Дополнительные сухожилия не образуются.

Тип М — смешанная форма полидактилии, сочетающая два предыдущих типа (А и В) у одного больного. Нередко сопровождается синдактилией. Наследуется аутосомно-рецессивно.

Преаксиальная полидактилия включает в себя гетерогенную группу пороков, состоящую из нескольких типов.

Тип I — наиболее часто встречаемая форма полидактилии большого пальца. Степень проявления варьирует от расщепления одной из фаланг до полного удвоения I пальца. Наследуется аутосомно-доминантно.

Тип II — удвоение концевой фаланги трехфалангового I пальца.

Тип III — полидактилия II пальца. Большой палец при этом замещается двумя трехфаланговыми; на стопе иногда имеется преаксиальная полидактилия I или II пальцев.

Тип IV — полисиндактилия, при которой преаксиальная полидактилия сочетается с синдактилией. В зависимости от локализации дополнительного пальца ее подразделяют на подтипы: полидактилии II, III и IV пальцев.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Диагностика не вызывает трудностей в связи с типичной клинической картиной (см. рис. 2.3.16, 2.3.17). Для уточнения типа порока и выбора тактики ее коррекции проводят рентгенологическое исследование. Учитывая, что полидактилия может быть составной частью различных множественных

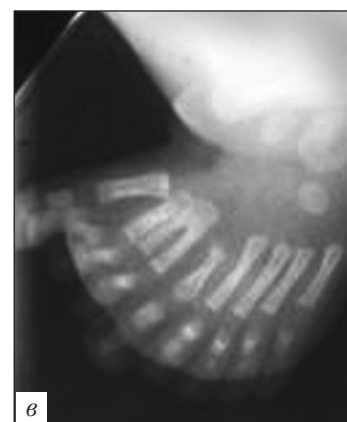


Рис. 2.3.17. Полидактилия нижних конечностей (а, б). Рентгенодиагностика (в)

пороков (синдромов), необходимо всестороннее обследование ребенка.

Лечение. В случаях изолированного нарушения в постнатальном периоде может быть проведено удаление дополнительного пальца, в т. ч. путем простой перевязки кожи в месте его основания.

Прогноз благоприятный при изолированной полидактилии, при синдромах множественных пороков зависит от тяжести сочетанных аномалий развития.

Профилактика заключается в пренатальной диагностике и медико-генетическом консультировании по поводу множественных пороков развития, так как изолированная полидактилия не представляет угрозы для развития и жизни ребенка.

РЕДУКЦИОННЫЕ ПОРОКИ КОНЕЧНОСТЕЙ

Редукционные пороки конечностей — это группа пороков, проявляющихся аплазией или гипоплазией отдельных анатомических структур конечностей.

В МКБ-10 редукционные пороки конечностей зашифрованы в рубриках:

Q 71 Дефекты, вызывающие укорочение верхней конечности.

Q 71.0 Врожденное полное отсутствие верхней(их) конечности(ей).

Q 71.1 Врожденное отсутствие плеча и предплечья при наличии кисти.

Q 71.2 Врожденное отсутствие предплечья и кисти.

Q 71.3 Врожденное отсутствие кисти и пальца(ев) кисти.

Q 71.4 Продольное укорочение лучевой кости. Косорукость (врожденная). Лучевая косорукость.

Q 71.5 Продольное укорочение локтевой кости.

Q 71.6 Клешнеподобная кисть.

Q 71.8 Другие дефекты, которые вызывают укорочение верхней(их) конечности(ей). Врожденное укорочение верхней(их) конечности(ей).

Q 71.9 Дефект, вызывающий укорочение верхней конечности, неуточненный.

Q 72 Дефекты, вызывающие укорочение нижней конечности.

Q 72.0 Врожденное полное отсутствие нижней(их) конечности(ей).

Q 72.1 Врожденное отсутствие бедра и голени при наличии стопы.

Q 72.2 Врожденное отсутствие голени и стопы.

Q 72.3 Врожденное отсутствие стопы и пальца(ев) стопы.

Q 72.4 Продольное укорочение бедренной кости. Укорочение проксимального отдела бедренной кости.

Q 72.5 Продольное укорочение большеберцовой кости.

Q 72.6 Продольное укорочение малоберцовой кости.

Q 72.7 Врожденное расщепление стопы.

Q 72.8 Другие дефекты, вызывающие укорочение нижней(их) конечности(ей). Врожденное укорочение нижней(их) конечности(ей).

Q 72.9 Дефект, вызывающий укорочение нижней конечности, неуточненный.

Q 73 Дефекты, вызывающие укорочение конечности, неуточненные.

Q 73.0 Врожденное отсутствие конечности(ей), неуточненное. Амелия БДУ.

Q 73.1 Фокомелия конечности(ей), неуточненная. Фокомелия БДУ.

Q 73.8 Другие дефекты, вызывающие укорочение конечности(ей), неуточненные. Продольная редукционная деформация конечности(ей), неуточненная: эктромелия БДУ, гемимелия БДУ, редукционный дефект.

Частота. Популяционная частота редукционных пороков конечностей колеблется, по данным разных авторов, от 0,29 до 0,79 на 1000 рождений, включая мертворожденных и беременности, прерванные по медицинским показаниям.

Этиология и патогенез. В основе указанной группы пороков лежит остановка формирования или недостаточное формирование частей конечностей. Тератогенный период для этих пороков продолжается с 3,5 до 7 нед. эмбрионального развития. Изолированные формы данных пороков, как правило, встречаются редко, чаще как проявления синдромов множественных пороков. По данным С. McGuirkn et al. (1998), значительная часть редукционных поражений конечностей (24 %) приходится на новые мутации изолированных генов, семейные случаи и генетические синдромы; в 6 % случаев у плодов обнаруживается патология хромосом; в 4 % наблюдений причина аномалий — тератогенное воздействие.

Считается, что самую большую группу редукционных поражений конечностей (до 35 %) составляют случаи ятрогенного действия на плод — пороки, возникающие вследствие васкулярных нарушений, развивающихся в результате ранней аспирации ворсин хориона, травмы плаценты или попытки аборта. В 32 % случаев причины остаются неизвестными.

Проблема ятрогенного формирования ампутаций конечностей после аспирации ворсин хориона долгое время будоражила медицинские круги всего мира. В начале 90-х гг. прошлого века появились сообщения о повышении частоты редукционного поражения конечностей после инвазивных вмешательств, проведенных в ранние сроки беременности (1,8 : 1000 после инвазивных вмешательств, 1 : 1000 — в популяции). Было высказано предположение о том, что в основе ампутации лежат нарушение кровообращения в хорионе вследствие инструментального вмешательства в его структуру, выброс вазоконстрикторных веществ, а также появление зон эмболии в хорионе. В последующем была создана Европейская рабочая группа, которая доказала, что такая закономерность справедлива только для самых ранних сроков беременности. Следовательно, реальная опасность возникновения редукционных поражений конечностей существует только при проведении инвазивных вмешательств в сроке до 10 нед. беременности. Более поздние процедуры не влияют на частоту этого показателя, поэтому инвазивную диа-

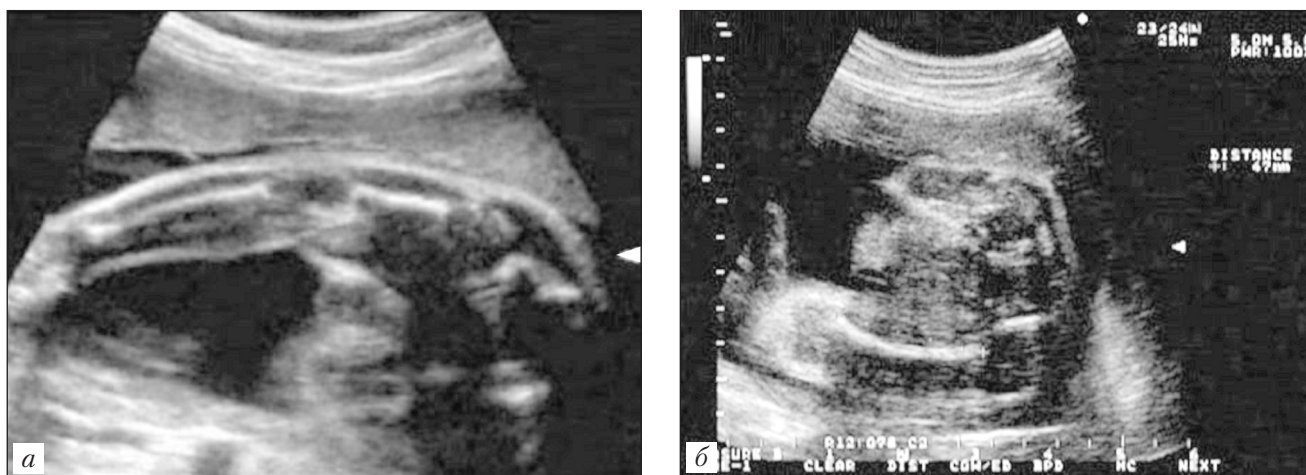


Рис. 2.3.18. Редукционное поражение правой бедренной кости (а), неизменная бедренная кость (б)

гностику рекомендуют осуществлять не ранее 9-й недели беременности.

Пренатальная диагностика основана на ультразвуковом обследовании плода. В норме конечности начинают идентифицироваться при ультразвуковом исследовании эмбриона с 8 нед. беременности. Кости же конечностей визуализируются после появления в них точек окостенения: бедренные и плечевые кости — с 9-й недели, кости голени и предплечья — с 10-й, кисти и стопы — с 11-й недели беременности.

Измерение длинных трубчатых костей конечностей плода в ранние сроки беременности характеризуется высокой воспроизводимостью.

Размеры длинных трубчатых костей конечностей плода приблизительно одинаковы в 11–14 нед., в среднем составляют 6 мм в 11 нед., 8 мм в 12 нед., 10 мм в 13 нед. и 13 мм в 14 нед. беременности.

Эхография — наиболее эффективный метод диагностики порока. Редукционные поражения костей легко выявляются при отсутствии УЗ-визуализации той или иной кости (рис. 2.3.18, 2.3.19).

В повседневной практике существуют некоторые причины, по которым УЗИ-диагностика порока мо-

жет быть затруднена (маловодие, неудобное положение плода), что требует от специалиста по УЗИ-диагностике высокого профессионализма. Поэтому в основе своевременного выявления порока лежит строгое соблюдение стандартной методики ультразвукового обследования плода.

Дополнительные возможности диагностики имеются при использовании объемной реконструкции, позволяющей уточнить вид поражения (рис. 2.3.20).

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Врожденные ампутации конечностей — это патология, совместимая с жизнью, но приводящая к тяжелой и не корригируемой инвалидности. Поэтому важна ранняя диагностика порока (в 12 нед.), что позволит женщине и ее семье принять решение относительно целесообразности вынашивания беременности. При более поздней диагностике порока в процессе второго скринингового обследования женщина может принять решение о прерывании беременности поздних сроков (до 22 нед.) по медицинским показаниям. Решение указанного вопроса — сложная проблема, так как порок хотя и не летальный, но инвалидизирующий, возможность постна-



Рис. 2.3.19. Редукционное поражение левого предплечья и кисти. Мультиплоскостной анализ (по М. В. Медведеву)

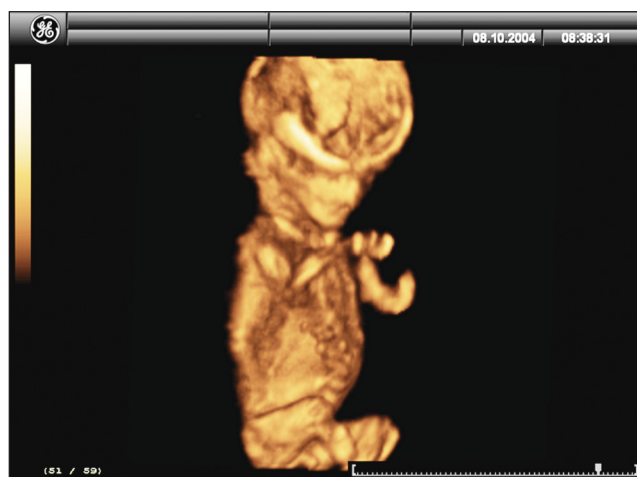


Рис. 2.3.20. Редукционное поражение левого предплечья и кисти. Олигодактилия правой кисти. Беременность 12–13 нед. Объемная реконструкция

тальной коррекции отсутствует, но интеллект ребенка не страдает. В связи с вышеизложенным, задача медицинских работников — максимальное информирование пациентки и ее семьи относительно особенностей порока, что возможно только после тщательного обследования по выявлению сочетанных аномалий.

В литературе отсутствуют данные относительно ассоциированности изолированного порока с определенными осложнениями беременности и (или) родов. Ведение беременности и родов осуществляется типично, в зависимости от акушерской ситуации. При необходимости может быть проведено оперативное родоразрешение в интересах плода.

Сочетание с другими пороками. Почти половина случаев врожденных ампутаций представляют собой изолированное поражение одной конечности, остальные представлены множественными редукционными поражениями, из которых в половине наблюдений регистрируются аномалии развития других органов. Частота сочетанной патологии среди детей, родившихся живыми (48 %), существенно меньше, чем среди мертворожденных (77 %). Существует еще одна закономерность: отсутствие верхних конечностей, как правило, является изолированным поражением, тогда как редукция ног или одновременное поражение всех конечностей обычно свидетельствует о наличии у плода какого-либо генетического синдрома.

Редукционные пороки конечностей сочетаются с синдромами Орбели, Эдвардса, Лаури, Фанкони, Нагера, ЛЛ-амелией, Гольтца и др.

Клиника. По отношению к продольной оси конечностей пороки этой группы подразделяют на поперечные и продольные.

Редукционные поперечные пороки конечностей (врожденные ампутации) включают все врожденные дефекты ампутационного типа. Встречаются на любом уровне конечности в виде полных и частичных форм. Редукция относительно длинных трубчатых костей может включать верхнюю, среднюю и нижнюю их треть. При этом дистальный отдел конечности отсутствует полностью, что отличает их от продольных редукционных пороков, при которых дистальные отделы полностью или (чаще) частично сохраняются. В эту группу пороков входит аплазия терминальная поперечная (гемимелия) — отсутствие дистальной части конечности ампутационного вида на любом уровне:

- гемибрахия — отсутствие предплечья;
- ахейрия — отсутствие кисти;
- аподия (экстроподия) — отсутствие стопы;
- ахейроподия — отсутствие дистальных отделов верхних и нижних конечностей;
- адактилия (экстродактилия) — полное отсутствие пальцев на кисти или стопе;
- олигодактилия (гиподактилия) — отсутствие нескольких пальцев на кисти или стопе;
- афалангия — отсутствие фаланг пальцев на кисти или стопе.

Редукционные продольные пороки конечностей представляют собой редукцию компонентов конечностей вдоль ее продольной оси. Различают частичные, полные и комбинированные формы. Они могут

встречаться в изолированном виде, то есть выражаться в аплазии только проксимальных или средних отделов конечностей или же в комбинированном виде, а также могут сочетаться с аплазией дистальных отделов.

К этой группе пороков относятся дизмелии — пороки трубчатых костей, сопровождающиеся их гипоплазией, частичной или тотальной аплазией.

По протяженности процесса выделяют пять форм дизмелии:

I. *Экстромелия дистальная* — редукционная аномалия дистальных отделов конечностей. Различают три типа:

- тип I пальца кисти или стопы — гипоплазия или аплазия большого пальца;
- радиальный тип (гипоплазия лучевой кости, гипоплазия лучевой кости с лучелоктевым синостозом, частичная аплазия лучевой кости, частичная аплазия лучевой кости с лучелоктевым синостозом, тотальная аплазия лучевой кости);
- тибиальный тип — гипоплазия или аплазия (частичная или тотальная) большеберцовой кости. Сопровождается укорочением и искривлением голени внутрь, деформацией стопы.

II. *Экстромелия аксиальная* (микромелия) — аплазия или гипоплазия костей как дистальной, так и проксимальной частей конечности. В зависимости от распространенности процесса различают:

- 1) длинный аксиальный тип руки — гипоплазия или частичная аплазия плечевой кости с полной или частичной аплазией лучевой кости и лучелоктевым синостозом;
- 2) длинный аксиальный тип ноги — гипоплазия или частичная аплазия бедренной кости с тотальной или частичной аплазией большеберцовой кости;
- 3) среднедиагональный тип руки — субтотальная аплазия плечевой кости с полной или частичной аплазией лучевой кости и лучелоктевым синостозом;
- 4) среднедиагональный тип ноги — субтотальная аплазия бедренной кости с частичной или тотальной аплазией большеберцовой;
- 5) короткий аксиальный тип руки — тотальная аплазия плечевой кости с полной или частичной аплазией лучевой кости и лучелоктевым синостозом;
- 6) короткий аксиальный тип ноги — тотальная аплазия бедренной кости с частичной или полной аплазией большеберцовой.

III. *Экстромелия проксимальная* — дефект проксимальной части ноги (бедро) без повреждения дистального отдела. Различают длинный проксимальный тип (гипоплазия или частичная аплазия бедренной кости), среднедиагональный (промежуточный) тип (субтотальная аплазия бедренной кости) и короткий проксимальный тип (тотальная аплазия бедренной кости).

IV. *Фокомелия* (конечности тюленеобразные) — полное или частичное отсутствие проксимальных частей конечностей (рис. 2.3.21).

В зависимости от объема поражения различают три типа:

- фокомелия проксимальная — аплазия плечевой или бедренной кости;
- фокомелия дистальная — аплазия костей предплечья или голени;



Рис. 2.3.21. Фокомелия проксимальная верхних конечностей (а) и фокомелия дистальная нижних конечностей (б)

— фокомелия полная — аплазия всех длинных трубчатых костей.

Кисти или стопы могут быть сформированы полностью или иметь рудиментарный вид. В таком случае они представлены одним сформированным или недоразвитым пальцем, отходящим непосредственно от туловища.

V. *Амелия* — полное отсутствие конечности. Различают верхнюю и нижнюю амелию:

— абрахия — отсутствие двух верхних конечностей;

— монобрахия — отсутствие одной верхней конечности;

— апус — отсутствие двух нижних конечностей;

— моноапус (моноподия) — отсутствие одной нижней конечности.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика не представляет сложностей в связи с типичным внешним видом пороков (см. рис. 2.3.21; рис. 2.3.22).

Дифференцируют с синдромами множественных пороков, имеющих в составе редукционные пороки конечностей: Орбели, Эдвардса, Лаури, Фанкони, Нагера, ЛЛ-амелией, Гольца и др.

Диагноз уточняется путем проведения рентгенологического исследования (рис. 2.3.23).

Лечение ортопедическое — оперативное и путем протезирования.

Прогноз. При изолированном пороке прогноз благоприятный, хотя ребенок является инвалидом с раннего детства. При множественном врожденном пороке витальный прогноз и психофизическое развитие зависят от его этиологической формы.

Профилактика состоит в пренатальной эхографической, рентгенологической и кариотипической диагностике порока и решении вопроса о прерывании беременности в случае множественных скелетных дисплазий и аномалий развития органов.



Рис. 2.3.22. Дистальная фокомелия верхней конечности (врожденное отсутствие кисти и пальцев)



Рис. 2.3.23. Дистальная фокомелия кистей. Рентгенограмма

ВРОЖДЕННЫЙ ВЫВИХ В КОЛЕННОМ СУСТАВЕ

Врожденный вывих в коленном суставе — врожденный порок, при котором наблюдаются разболтанность в коленном суставе, недоразвитие отдельных связок и неконгруэнтность длительно не сопоставляющихся между собой суставных концов.

По МКБ-10 в рубрике Q 68 Другие врожденные костно-мышечные деформации выделяют:

Q 68.2 Врожденная деформация колена. Врожденный вывих колена и *genu recurvatum*.



Рис. 2.3.24. Врожденный вывих коленных суставов

Частота. Врожденный вывих коленных суставов относится к редким ортопедическим заболеваниям и встречается у 1 на 100 000 живых новорожденных. В России ежегодно рождается 40–50 детей с данным пороком. У девочек встречается в 3 раза чаще, двусторонние поражения — в 3 раза реже.

Этиология и патогенез. Врожденный вывих коленного сустава формируется во второй половине беременности, при этом все элементы сустава присутствуют, но недоразвиты. Основная причина — недоразвитие четырехглавой мышцы бедра, маловодие и неправильное положение плода в матке. По мере роста ребенка развиваются вторичные изменения тканей.

Пренатальная диагностика. Возможна ультразвуковая пренатальная диагностика.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Не имеет особенностей.

Сочетание с другими пороками. Возможно сочетание с другими пороками опорно-двигательного аппарата.

Клиника. Заболевание проявляется переразгибанием голени с открытым углом вперед при перемещении проксимального конца большеберцовой кости кпереди (рис. 2.3.24).

Различают три стадии вывиха — рекурвации, подвывиха и вывиха. В стадии рекурвации суставная поверхность большеберцовой кости смещается кпереди по отношению к эпифизу бедра и верхним краем выходит в область сочленения бедра с надколенником. В стадии подвывиха задний край большеберцовой кости упирается в переднюю часть суставной поверхности мыщелков бедра. В стадии вывиха

большеберцовая кость под влиянием нагрузки перемещается кпереди и вверх.

У грудных детей рекурвация практически не видна, но пассивные и активные движения в суставе ограничены.

В более старшем возрасте появляется избыточное переразгибание с открытым кпереди углом. При вывихе область коленного сустава приобретает ступенеобразную форму, в подколенной ямке прощупываются мыщелки бедра, не сочлененные с голенью, межмышечная впадина углублена, кожа в этом месте натянута, а на передней поверхности сустава собрана в поперечные складки. Сгибатели голени перемещены кпереди, приобретают функцию разгибателей и мешают сгибанию колена. Объем движения в суставе ограничивается до 15–20°. При одностороннем вывихе нога значительно короче здоровой, а при двустороннем формируется необычная пружинящая походка, напоминающая шаги кенгуру.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на клинических и рентгенологических данных.

У грудных детей на рентгенограмме определяется смещение оси большеберцовой кости кпереди и вверх, а мыщелков бедра кзади и вниз при неконтурирующихся островках окостенения эпифизов. У детей старшего возраста рентгенологически выявляется смещение эпифизов бедренной и большеберцовой костей.

Дифференциальную диагностику проводят с артритом и врожденным отсутствием или высокостоянием надколенника.

Лечение начинают рано с консервативных мероприятий — укладок, редрессаций, фиксации лонгетами, шинами и гипсовыми повязками. При отсутствии эффекта прибегают к операции в возрасте старше 3 мес.

Прогноз не леченного врожденного вывиха коленного сустава неблагоприятен в связи с развитием тяжелой инвалидности, невозможности стоять и ходить.

Профилактика заключается в медико-генетическом консультировании, пренатальной диагностике, раннем выявлении порока и своевременной коррекции.

ВРОЖДЕННАЯ ДИСПЛАЗИЯ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Врожденная дисплазия тазобедренного сустава (вывих бедра врожденный, дисплазия бедра, подвывих бедра) — это дисплазия всех компонентов тазобедренного сустава: вертлужной впадины (гипоплазия, утолщение), головки бедра (гипоплазия, замедление оссификации), связок и нервно-мышечного аппарата области сустава.

Согласно МКБ-10, выделяют:

Q 65 Врожденные деформации бедра.

Q 65.0 Врожденный вывих бедра, односторонний.

Q 65.1 Врожденный вывих бедра, двусторонний.

Q 65.1 Врожденный вывих бедра, неуточненный.

Частота порока — 7,19 %, он самый распространенный среди аномалий развития опорно-двигательного аппарата. Односторонний вывих бедра встречается в семь раз чаще двустороннего. Левосторонний вывих встречается в 1,5–2 раза чаще, чем правосторонний. Девочки болеют в пять раз чаще мальчиков.

Этиология и патогенез. В качестве этиологического фактора, приводящего к нарушению нормального развития тазобедренного сустава и окружающих мышц, описывают порок первичной закладки. Подтверждение этого одни авторы видят в комбинации вывиха бедра с другими врожденными деформациями. Другие авторы причиной врожденного вывиха считают задержку внутриутробного развития нормально заложенного тазобедренного сустава вследствие нарушения витаминного и гормонального обмена.

Согласно данным литературы, на развитие тазобедренных суставов большое влияние оказывают различные заболевания матери во время беременности (66,7 %), генетическая предрасположенность (44,4 %), неправильное положение плода внутриутробно (33,3 %), сочетание с другими врожденными заболеваниями опорно-двигательного аппарата (30,6 %).

Врожденная дисплазия характеризуется задержкой роста и окостенения эмбрионального хряща области тазобедренного сустава. В результате образуется покатая крыша, окостенение которой происходит медленно. Вертлужная впадина деформируется, принимает плоскую, косую неправильно-овальную или рудиментарную форму. Головка большеберцовой кости окостеневаеет поздно и имеет небольшие размеры. Окостенение У-образного хряща задерживается, шеечно-диафизарный угол изменяется в сторону *coxa valga*, и формируется торсия шейки. Это приводит к нарушению стабильности сустава и взаимоотношений в нем: недоразвитию всех составных частей тазобедренного сустава, нарушению нормального соотношения суставной головки бедренной кости и суставной поверхности вертлужной впадины таза.

Пренатальная диагностика не осуществляется. Порок выявляется после рождения.

Тактика ведения беременности и родоразрешения зависит от акушерской ситуации.

Опубликованные данные относительно особенностей рождения детей, имеющих дисплазию тазобедренного сустава, на наш взгляд, не позволяют рассматривать родовой процесс в качестве фактора риска возникновения указанного порока при головных предлежаниях. Так, рождение таких детей путем кесарева сечения происходило в 10 % случаев, что несколько ниже среднего показателя частоты этой операции в Украине и в Европе. Слабость родовой деятельности с родоусилением, необходимость в акушерских пособиях и длительные роды отмечены в 19,4 % случаев, роды крупным плодом в 14 % случаев, что не отличалось от общепопуляционных показателей. При этом роды в ягодичном предлежании имели место в 20 % случаев, что выше среднестатистических показателей. Однако опубликованные в специальной литературе данные не позволяют сделать заключение, являлись ли роды в ягодичном предлежании фактором, провоцирующим формиро-

вание порока, или наличие порока способствовало сохранению ягодичного предлежания плода в сроке родов.

Сочетание с другими пороками. Возможно сочетание с другими пороками опорно-двигательного аппарата.

Клиника. У грудных детей врожденный вывих в тазобедренном суставе наблюдается в виде трех форм: предвывиха, подвывиха и вывиха тазобедренного сустава:

— *предвывих бедра* диагностируется, если вертлужная впадина скошена, плоская, но головка бедра находится в суставе, ее центр отвечает центру вертлужной впадины;

— *подвывих бедра* — если на фоне деформации вертлужной впадины головка бедра смещается кнаружи и кверху, при этом головка остается в суставе, но нарушается ее центровка;

— *вывих бедра* — когда головка бедра не только децентрирована, но и выходит за пределы суставной впадины.

У большинства детей с симптомом соскальзывания (предвывихом) в первые дни жизни, как правило, наступает стабилизация сустава (самоизлечение в 75–85 %) и только у некоторых из предвывиха формируется подвывих или вывих бедра.

При обследовании ребенка обнаруживают ограничение отведения бедра в суставе на стороне поражения (в норме возможность отведения — 90°, с возрастом уменьшается и к 9 мес. достигает 50°), положительный в первые 5–7 дней жизни симптом соскальзывания («щелчка», Маркса — Ортолани), асимметрию складок и дополнительные складки на бедре спереди, асимметрию ягодичных складок сзади, видимое укорочение пораженной конечности и ее наружная ротация.

Для детей старше года характерны позднее начало ходьбы (14–15 мес.), утиная походка, в горизонтальном положении ярко выражена наружная ротация ноги, относительное укорочение конечности и ограничение отведения бедра. Положителен симптом Тренделенбурга — при стоянии на одной ноге противоположная половина таза опущена. При одностороннем вывихе на больной стороне головка бедренной кости не прощупывается на уровне пульсации бедренной артерии.

Двусторонний вывих бедра характеризуется своеобразной «утиной» походкой. Но на боли в суставах дети не жалуются.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на выявлении факторов риска, характерных симптомов заболевания и результатах проведения УЗИ тазобедренных суставов. Выполнение УЗИ возможно уже у новорожденного ребенка. Информативный рентгеновский снимок можно получить только с четырехмесячного возраста пациента, когда появляются точки окостенения, которые можно увидеть на рентгеновском снимке (рис. 2.3.25). Истинный вывих характеризуется уплощением вертлужной впадины, задержавшимся окостенением головки, находящейся выше впадины, антеторсией бедренной кости. При предвывихе головка не выходит за горизонтальную линию Келера и располагается латеральнее вертикальной линии Омбредана.



Рис. 2.3.25. Дисплазия тазобедренного сустава I степени. Рентгенограмма

При подвывихе головка проходит по середине линии Келера и находится в латеропозиции.

Лечение. Основные принципы лечения таковы: раннее начало, применение ортопедических средств для длительного удержания ножек в положении отведения и сгибания, активные движения в тазобедренных суставах в пределах дозволенного диапазона. Для лечения дисплазии тазобедренного сустава без смещения и со смещением головки бедра предложены различные виды подушек, штанишек, стремян, шин, аппаратов и других приспособлений. Все они рассчитаны на то, чтобы удержать в положении разведения ножки ребенка и обеспечить им функцию. У детей первых 2–3 мес. при подозрении на дисплазию тазобедренного сустава или наличии клинических симптомов вывиха необходимо применять лечебно-профилактические меры — разведение ножек с помощью мягких прокладок (широкое пеленание, подушка Фрейка и др.), гимнастику с применением отводяще-круговых движений в суставе, массаж ягодичных мышц. В этом возрасте совершенно недопустимо применение жестких конструкций, то есть шин, препятствующих движениям конечностей, совершаемым младенцем. Лечебная гимнастика применяется на всех этапах консервативного лечения и имеет свои особенности на этапе разведения ножек, на этапе удержания и на этапе реабилитации после снятия ортопедических изделий. Если достигнуть результата с помощью консервативных методов не удастся, назначается оперативное лечение. Для лечения врожденного вывиха бедра применяют большое количество хирургических методов, которые можно разделить на четыре группы: открытое вправление вывиха; операции на проксимальном отделе бедренной кости (корректирующие варизирующие и деротационные остеотомии); операции на тазовом компоненте (остеотомия таза по Хиари); паллиативные операции (Шанца, Кенига).

Прогноз заболевания при своевременно начатом лечении условно благоприятный. В случае недостаточных профилактических мероприятий развивается диспластический коксартроз, требующий специального лечения, включая эндопротезирование сустава в последней стадии заболевания.

Профилактика. Первичная профилактика состоит в медико-генетическом консультировании семей с отягощенным анамнезом и пренатальной диагностике. Вторичная — в ранней диагностике врожденного вывиха бедра и своевременной ортопедической коррекции.

ВРОЖДЕННАЯ КОСОЛАПОСТЬ

Врожденная косолапость (косолапость внутренняя, *pes varus*, *pes equino-varus*, *pes calcaneo-varus*) — мальформация, которая характеризуется стойкой приводяще-сгибательной контрактурой стопы, связанной с врожденным недоразвитием и укорочением связок, соответствующих мышц-сгибателей, а также нарушением мышечного синергизма.

Согласно МКБ-10, в рубрике Q 66 Врожденные деформации стопы различают:

Q 66.0 Конско-варусная косолапость.

Q 66.1 Пяточно-варусная деформация.

Q 66.4 Пяточно-вальгусная деформация.

Частота врожденной косолапости составляет от 1,11 до 5 %. Это один из наиболее частых пороков развития опорно-двигательного аппарата. В пренатальном периоде встречается с частотой 1 случай на 250 беременностей, в постнатальном периоде — 1–3 : 1000, при этом 1/3 составляют изолированные случаи. В два раза чаще определяется у мальчиков. Чаще бывает двусторонней, чем односторонней.

Этиология и патогенез. Однозначного понимания этиологии врожденной косолапости нет. Считают, что она может передаваться по наследству с доминантным, по мужской линии, путем передачи. Другой причиной косолапости называют неудобное внутриутробное положение стопы, а также наличие структурных изменений в голеностопном суставе. Тератогенное воздействие некоторых веществ, например наркотиков MDMA (Ecstasy), также способствует формированию порока. Косолапость прогнозируется, если у беременной женщины отмечается маловодие.

Наиболее распространенная точка зрения на причину косолапости заключается в том, что в силу разнообразных причин (наследственных или позиционных) формируется аномалия развития мышц и сухожилий: их укорочение, изменение направления; смещение точек прикрепления пяточного (ахиллова) сухожилия кнутри от пяточного бугра; недоразвитие связочного и суставного аппарата голеностопного сустава.

Риск рождения ребенка с косолапостью у нормальных родителей, уже имеющих детей с этой аномалией, составляет от 2 до 8 %. Если косолапость сочеталась с другими нарушениями, то риск повторения зависит от окончательного полного диагноза. Для эквиноварусной деформации стоп отмечается более высокая частота у родственников второй и третьей степени родства в сравнении с общей попу-

ляцией (если она была изолированной), что не отмечается при кальканеовальгусной и метатарзусной установке стоп (рис. 2.3.26).

Пренатальная диагностика. Косолапость может быть диагностирована при ультразвуковом исследовании плода. Ее основной ультразвуковой признак — одновременная визуализация в одной плоскости костей голени, пятки и костей передней части стопы.

Наиболее ранняя пренатальная диагностика косолапости описана в 13 нед. беременности при использовании трансвагинальной эхографии, однако в большинстве случаев порок выявляется после 18–20 нед. беременности (рис. 2.3.27).

Известно, что при наличии хромосомных дефектов косолапость сочетается со множественными пороками развития. Согласно опубликованным результатам, в случаях пренатальной диагностики косолапость бывает изолированной только 20 % случаев.

Почти у 20 % пациентов с эквиноварусной деформацией стоп обнаруживаются дополнительные мелкие аномалии соединительной ткани, такие как избыточная подвижность суставов и грыжи брюшной стенки. Кальканеовальгусная установка стоп чаще отмечается у первенцев, и некоторые авторы считают основной причиной косолапости у этих детей внутриматочное сдавление. Подобно эквиноварусной деформации, кальканеовальгусная установка стоп нередко сочетается с мелкими аномалиями соединительной ткани, особенно с врожденной дислокацией тазобедренного сустава, которая наблюдается у 5 % пациентов. Аномальная установка стоп может проходить самостоятельно в случаях метатарзуса, так как часто бывает умеренно выраженной.

Тактика ведения беременности и родоразрешения зависит от наличия или отсутствия сочетанных аномалий. В связи с этим осуществляется тщательное изучение ультразвуковой анатомии плода и пренатальное кариотипирование. Диагноз изолированной косолапости ставят с осторожностью, так как некоторые признаки различных генетических нарушений и синдромов, сочетающихся с косолапостью, могут пренатально не обнаруживаться.

При изолированных формах и отсутствии данных о сочетанной патологии ведение беременности и родоразрешение осуществляются в зависимости от акушерской ситуации. Нет данных относительно возрастания частоты осложнений беременности и родов при этом пороке.

Сочетание с другими пороками. Косолапость сочетается более чем с 300 хромосомными, генетическими и спорадическими аномалиями (амниотические перетяжки, синдактилия).

Аномалии других органов, по данным литературы, встречаются почти в 70 % наблюдений косолапости, выявленной в пренатальном периоде. Среди сочетанных аномалий чаще всего отмечают пороки нервной трубки, скелетные дисплазии и артрогрипоз.

Иногда синдром сочетается с пороками развития нижней челюсти, неба, «заячьей губой», пороками сердца, гипогонадизмом, нарушением физического и психического развития, гипертелоризмом, пороками развития позвоночника, грудной клетки, клино- и



Рис. 2.3.26. Врожденная косолапость

камподактилией, врожденной птеригартромиодисплазией.

Хромосомные аномалии в среднем диагностируются у 15 % плодов с косолапостью, при этом в большинстве случаев обнаруживаются сочетанные пороки развития (от 11,8 до 22,2 %). В структуре хромосомных синдромов до 30 % приходится на трисомию 18, около 11 % — на трисомию 13, 8 % — на триплоидию и около 3 % — на синдром Дауна.

Сочетание изолированной косолапости с хромосомными аномалиями не превышает 5,9 %.

Клиника. С рождения определяется неправильное положение стопы (рис. 2.3.28). Она имеет ряд деформаций: эквинус (*equinus*) — подошвенное сгибание стопы, супинация (*varus*) — приподнят внутренний отдел стопы и опущен наружный, аддукция (*adductus*) — приведен передний отдел и увеличен продольный свод стопы (полая стопа — *excavatus*). Указанные виды деформации выражены в различной степени.

Наряду с порочным положением стопы, при врожденной косолапости наблюдаются и другие изменения конечности. С рождения выявляется атро-

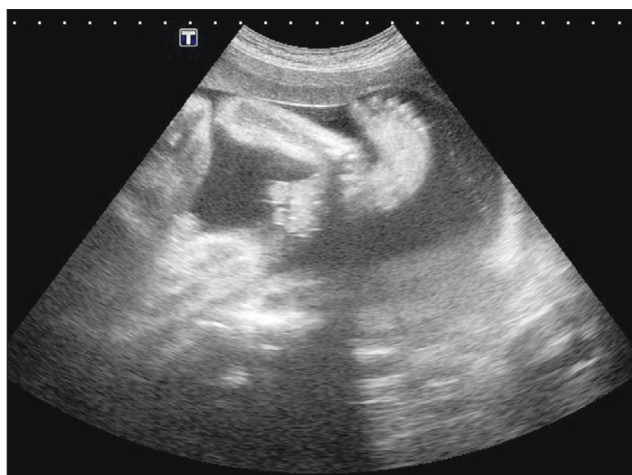


Рис. 2.3.27. Эхограмма нижних конечностей плода при аномальной установке стоп (из архива В. А. Паненко)



Рис. 2.3.28. Двусторонняя врожденная косолапость

фия мышц голени, особенно гипоплазирована икроножная мышца. В голеностопном суставе движения резко ограничены и возможны лишь качания стопы. Почти постоянно наблюдается укорочение голени и стопы, которое с возрастом прогрессирует. По мере роста ребенка развиваются вторичные деформации конечности.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика базируется на клинических проявлениях и данных рентгенологического исследования. В зависимости от фиксированности контрактур суставов стопы выделяют легкую степень косолапости (движения в голеностопном суставе сохранены, и деформацию можно пассивно исправить); косолапость средней тяжести (движения ограничены, удается частичная коррекция); тяжелую косолапость (пассивная коррекция невозможна). Независимо от степени деформации нарушаются форма и функция не только стопы, но и всей нижней конечности. Отмечается задержка оссификации костей стопы.

Дифференциальный диагноз проводят с атипичными формами (артрогрипотическая, амниотическая и паралитическая). Амниотическая косолапость развивается в результате глубоких амниотических перетяжек на нижней конечности, которые возникают вследствие внутриутробного заболевания амниотических оболочек плода. После рождения амниотические борозды сдавливают сосудисто-нервные стволы и мышцы, вызывая атрофию и дегенерацию дистального отдела конечности. Поэтому больных с амниотической косолапостью выделяют в особую группу, так как их лечение осуществляют в несколько этапов.

Паралитическая косолапость развивается вследствие вялого паралича нижней конечности. Причины паралича различны. У новорожденных и грудных детей вялый парез связан с пороком развития спинного мозга (миелодисплазия, спинномозговая грыжа). В подобных случаях в клинике преобладают симптомы паралича (атония, арефлексия, атрофия конечности), расстройства функции тазовых органов.

Рентгенологически при косолапости обнаруживается общий остеопороз с контрактурами и анкилозами в пораженных суставах.

Лечение начинается с первых дней жизни ребенка: ЛФК, массаж, применение корригирующих гипсовых повязок, в последующем контрактуры и деформации в виде косолапости, врожденный вывих бедра устраняются хирургическими методами.

Существующие методы лечения врожденной косолапости можно разделить на консервативные и оперативные.

При отсутствии органических поражений сустава ортопедической операции не требуется. Консервативное лечение осуществляют на первом году жизни. К исправлению деформаций приступают с двухнедельного возраста. Пользуются методом этапного гипсования. Лечение проводят амбулаторно. Гипсовые повязки накладывают от кончиков пальцев до коленного сустава, а при резком приведении переднего отдела гипсовую повязку удлиняют до верхней трети бедра. Смену повязок проводят 1 раз в 10–12 дней.

В тех случаях, когда сустав изменен, при безуспешном консервативном лечении, а также в случаях позднего обращения за медицинской помощью необходимо хирургическое лечение. Операция показана с 6–12-месячного возраста. Согласно данным литературы, операции по коррекции положения сустава в среднем выполняются у 75 % новорожденных с изолированной косолапостью.

После прекращения иммобилизации проводят курсы массажа мышц голени, разрабатывают движения в голеностопном суставе. Реабилитацию осуществляют на фоне физиотерапевтического лечения с помощью ультразвука, электростимуляции мышц, тепловых процедур. Рано начатое лечение позволяет получить до 90 % благоприятных исходов, однако диспансерное наблюдение за развитием стопы необходимо проводить в течение всего периода роста ребенка.

Большинство случаев эквиноварусной деформации и калканоэвальгусной установки стоп требуют оперативного лечения. Не требуется коррекция при умеренно выраженной односторонней косолапости, но в 90 % наблюдений она необходима для достижения оптимальных результатов. При изолированной косолапости хирургическое лечение обычно бывает

успешным и дети могут свободно передвигаться без прихрамывания.

При амниотической косолапости лечение проводят в несколько этапов: сначала иссекают амниотические перетяжки, а затем корригируют косолапость.

Прогноз для функции благоприятен в тех случаях, когда удастся исключить сочетанные аномалии и хромосомную патологию.

Профилактика заключается в медико-генетическом консультировании семей с угрозой проявления в потомстве данного порока развития, а также в выявлении и лечении у будущей матери заболеваний женской половой сферы.

БОЛЕЗНЬ МАРФАНА

Болезнь Марфана — наследственное заболевание, характеризующееся системным поражением соединительной ткани (наследственная коллагенопатия) и проявляющееся симптомами поражения скелета, органов зрения и сердечно-сосудистой системы.

В МКБ-10 болезнь Марфана зашифрована в рубрике Q 87.4.

Есть информация о том, что впервые признаки заболевания были описаны Вильямсом (1876). Но считается, что это заболевание впервые описано французским педиатром А. Марфаном (1896), который назвал его «долихостеномалия», а М. Achard (1902) дал ему название «арахнодактилия». Второе наиболее известное название — синдром Марфана — предложено Бергером (1915).

Частота. Болезнь Марфана наследуется по аутосомно-доминантному типу и встречается с частотой 1 : 25 000 — 1 : 50 000 — 1 : 100 000. Мальчики и девочки страдают одинаково часто.

Этиология и патогенез. Причина развития заболевания — гетерозиготные мутации в гене фибриллина — белка внеклеточного матрикса, выполняющего в большинстве соединительных тканей архитектурные функции. Ген фибриллина картирован в

области 15q21.1 и в настоящее время в нем идентифицировано более 550 мутаций. Эти мутации обладают широким спектром клинических проявлений — от изолированной эктопии хрусталика с мягкими скелетными проявлениями марфаноидного типа до тяжелых неонатальных форм болезни Марфана, заканчивающихся летальным исходом в течение первых двух лет жизни.

Подавляющее большинство мутаций в гене фибриллина диагностировано у больных с классическими вариантами болезни Марфана, которые клинически проявляются в виде системного поражения соединительной ткани — эластина и коллагена с нарушением внутри- и межмолекулярных связей в этих структурах.

Пренатальная диагностика. Молекулярно-генетическая диагностика болезни Марфана как в пренатальном, так и в постнатальном периоде принципиально возможна, но осложняется тем обстоятельством, что подавляющее большинство мутаций в гене фибриллина уникальны, то есть описаны только у одного больного или в одной семье.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Пренатальная диагностика не имеет особого значения для профилактики, а выявление данного заболевания не является показанием для досрочного прерывания беременности. Ведение беременности и родоразрешение осуществляются в зависимости от акушерской ситуации.

Сочетание с другими пороками. Синдром Марфана может сочетаться с врожденной контрактурной арахнодактилией, гомоцистинурией, врожденной деформацией грудной клетки воронкообразного типа, подвывихом хрусталиков и синдромами Вейла — Маркезани, Стиклера и Энлерса — Данло.

Клиника. Клинически выделяют два типа — астенический (преимущественно детский) и неастенический.

Для синдрома Марфана характерно поражение разных систем организма: костно-мышечной, сердечно-сосудистой и органов зрения (рис. 2.3.29).

Поражение костной системы характеризуется интенсивным ростом всех трубчатых костей в длину, результатом чего являются высокий рост за счет конечностей, астеническое телосложение (длина ко-



Рис. 2.3.29. Новорожденный с болезнью Марфана

нечностей не пропорциональна длине туловища), арахнодактилия (длинные тонкие пальцы рук и ног). При тестировании размах рук превышает рост, а длина среднего пальца больше 10 см (у 12–14-летнего пациента). Могут наблюдаться плоскостопие и деформация грудины и грудной клетки. У всех детей выявляется высокое арковидное небо.

Развитие мышечно-связочного аппарата резко отстает от роста скелета — мышцы растянуты, гипотоничны, в результате чего могут возникать деформации ног типа *coxa valga*. Места прикрепления мышц развиты слабо. Связки также слабые и растянутые, что ведет к разболтанности суставов и возможности формирования вывихов и кифосколиоза. На кистях и стопах возникают сгибательные контрактуры пальцев и подвывихи межфаланговых суставов.

К наиболее частым изменениям сердечно-сосудистой системы относятся расширение корня аорты и аортальная регургитация, что в дальнейшем может приводить к расслаивающейся аневризме аорты. Характерно также пролабирование митрального и других клапанов с регургитацией крови при их недостаточности.

Патология глаз проявляется миопией, астигматизмом, подвывихом хрусталика, иридодегенезом (дрожание хрусталика вследствие слабости цинновой связки), сферофакией, микрофакией, отслойкой сетчатки, гетерохромией радужки, голубизной склер.

Кожа при болезни Марфана сухая, тонкая, легко растяжимая, с мраморным рисунком или пигментными пятнами, продольными и поперечными белыми линиями. Волосы сухие, жесткие. Подкожно-жировой слой истончен.

Редко наблюдаются геморрагический синдром, спонтанный пневмоторакс, стрии на коже, сужение нервного канала в пояснично-крестцовом отделе, кистозные образования в печени и почках.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на совокупности клинических проявлений, данных антропометрии, эхографии и результатах щелевой микроскопии. При биохимическом исследовании выявляется повышенное содержание оксипролина в крови и моче.

Дифференциальный диагноз проводят с врожденной контрактурной арахнодактилией, гомоцистинурией, врожденной деформацией грудной клетки воронкообразного типа, подвывихом хрусталиков и синдромами Вейла — Маркезани, Стиклера и Энлерса — Данло.

Лечение симптоматическое. С раннего возраста показаны повторные курсы массажа и ЛФК, освобождение ребенка от занятий тяжелым физическим трудом. Назначаются курсы обзидана для уменьшения минутного объема сердца и предотвращения растяжения аорты. При выраженном пролабировании клапанов и аневризме аорты проводится протезирование клапанов и резецированного участка аорты. Врожденная деформация грудной клетки корригируют хирургически. При необходимости показано ношение очков или оперативное лечение глаукомы.

Прогноз. До широкого распространения хирургической коррекции сердечно-сосудистой патологии

большинство пациентов с синдромом Марфана умирали до 35 лет. В тяжелых случаях дети умирают в первые годы жизни, в остальных — прогноз зависит от тяжести сердечно-сосудистых нарушений и прогрессирования болезни. При этом наряду с крайне тяжелыми случаями заболевание часто протекает доброкачественно и больные достигают зрелого возраста, сохраняя трудоспособность, которая может быть в той или иной степени ограничена из-за возникающих деформаций и мышечной слабости.

Профилактика заключается в назначении медико-генетической консультации в семьях с возможной экспрессией доминантного гена в потомстве.

ВРОЖДЕННАЯ ХОНДРОДИСТРОФИЯ

Врожденная хондродистрофия (ахондроплазия, диафизарная аплазия, болезнь Парро — Мари, врожденная хондродистрофия, хондродисплазия, хондрогенез несовершенный) — это заболевание, в основе которого лежит нарушение процесса энхондрального остеогенеза, тогда как периостальное окостенение практически не изменено. При этом хрящ сформирован, но резко гипоплазирован.

Ахондроплазия представляет собой остеохондродисплазию с дефектами трубчатых костей и/или аксиального скелета. К родственным скелетным дисплазиям в группе ахондроплазий относятся ахондроплазия, танатоформная дисплазия и гипохондроплазия.

Заболевание описано в 1879 г. как болезнь Парро — Мари.

Согласно МКБ 10, в общей рубрике «Q.77 Остеохондродисплазия с дефектами роста трубчатых костей и позвоночника» выделяют:

Q 77.4 Ахондроплазия, гипохондроплазия.

Частота. Одна из наиболее частых нелетальных скелетных дисплазий. Опубликованная частота ахондроплазии варьирует от 0,24 до 5 случаев на 10 000 родов, по другим данным — 1 : 26 000 новорожденных. Некоторые исследователи считают, что эта патология регистрируется чаще — 1 : 10 000. Соотношение плодов мужского и женского пола почти одинаковое.

Этиология и патогенез. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и в 90 % случаев обусловлено новой мутацией, повторяющейся чрезвычайно редко. Мутантный ген ахондроплазии локализуется в коротком плече четвертой хромосомы (FGFR3 — fibroblast growth factor receptor). Порок характеризуется нарушением процесса энхондрального остеогенеза, тогда как периостальное окостенение практически не изменено. При этом хрящ сформирован, но резко гипоплазирован. Этот аутосомно-доминантный дефект летален при гомозиготном состоянии. Если у обоих родителей имеется ахондроплазия, то риск летальной формы заболевания составляет 1 : 4, риск ахондроплазии — 50 % и шанса рождения нормального плода — 25 %.



Рис. 2.3.30. Эхограмма плода с ахондроплазией (из архива Л. Г. Витвицкой)

Характерные признаки *гетерозиготной ахондроплазии* — укорочение конечностей, поясничный лордоз, короткие пальцы, макроцефалия с выступающим лбом и запавшей переносицей. Макроцефалия и выпуклый лоб обусловлены аномалией развития хрящевой основы черепа и умеренной гидроцефалией. Желудочки значительно увеличены, но давление внутри желудочков, как правило, нормальное. Отмечается стеноз позвоночного канала. Трубочатые кости, как правило, сохраняют правильную форму. Их деформация встречается не более чем в 25–30 % наблюдений. Грудная клетка и живот не отстают от нормативных для возраста значений.

Пренатальная диагностика может быть осуществлена путем УЗИ не ранее 22-й недели. Укорочение костей при ахондроплазии может не проявляться у плода приблизительно до 24 нед. беременности, а в большинстве случаев диагноз удается поставить только к концу беременности. Ранняя диагностика ахондроплазии может быть осуществлена при использовании оценки темпов роста костей. Классическая эхографическая картина включает короткие конечности (менее 5-го перцентиля), маленькие размеры грудной клетки, макроцефалию и седловидный нос (рис. 2.3.30); длинные трубчатые кости укорочены по ризомелическому типу (укорочение проксимальных сегментов конечности).

Достаточно сложно диагностировать ахондроплазию до третьего триместра беременности, но если в ходе скринингового ультразвукового исследования плода во втором триместре заподозрено укорочение конечностей, необходимо динамическое эхографическое наблюдение за темпами роста длинных трубчатых костей с интервалом в 4 нед. Ахондроплазия может быть заподозрена в тех случаях, когда темпы роста бедренной кости плода составляют менее трех стандартных отклонений. Для диагностики укорочения бедренной кости можно также использовать

сравнение ее длины с бипариетальным размером головы или длиной стопы. Это может также помочь дифференцировать скелетную дисплазию с выраженной задержкой внутриутробного развития.

Пренатальная лабораторная диагностика становится возможной в тех семьях, где родители являются носителями верифицированных мутаций. При больных родителях риск заболевания плода летальной ахондроплазией составляет 25 %, что требует проведения анализа ДНК в первом триместре.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. В настоящее время в мировой литературе ведется дискуссия по поводу правомочности проведения ранней генетической диагностики этого заболевания. Некоторые специалисты считают недопустимым диагностировать заболевание, совместимое с жизнью и нормальным интеллектуальным развитием, до периода жизнеспособности плода. На наш взгляд, нельзя не согласиться с мнением специалистов, считающих, что родителям необходимо предоставлять максимально полную информацию о внутриутробном ребенке и, соответственно, возможность выбирать тактику ведения беременности, учитывая известные данные относительно частоты летальных исходов и инвалидизации ребенка при указанном пороке.

При ранней диагностики ахондроплазии в 22 нед. беременности указанный порок может быть показанием для прерывания беременности по медицинским показаниям в связи с высокой частотой летальности (25 %) и инвалидизации (50 %). Однако заболевание чаще диагностируется после 24 нед. беременности, что не позволяет решить вопрос о прерывании беременности в установленные законодательством сроки.

При ахондроплазии может наблюдаться умеренное многоводие, но оно не ассоциировано с повышением частоты преждевременных родов. Наличие



Рис. 2.3.31. Врожденная хондродистрофия

дисфункции плаценты может приводить к внутриутробной гибели плода, коррекция дисфункции часто бывает неэффективна.

В случае сочетания ахондроплазии с макроцефалией при родоразрешении следует учитывать соотношение размеров головы плода и малого таза. При диспропорции этих показателей методом выбора может быть кесарево сечение. При родоразрешении через естественные родовые пути необходимо тщательное наблюдение за продвижением головки плода.

Сочетание с другими пороками. Ахондроплазия часто сочетается с макроцефалией.

Клиника. При рождении у ребенка имеются характерные макроцефалия и микромелия. Вследствие выраженного нарушения развития костей основания черепа лицо больных имеет характерный вид: выдающиеся вперед лобные кости, седловидный нос («выскобленное ложечкой лицо») и прогнатия. При этом пороке укорочены проксимальные отделы конечностей (ризомелическая микромелия), плюсовые и пястные кости и фаланги пальцев (рис. 2.3.31).

В раннем возрасте характерными признаками считаются макроцефалия, дисплазия лицевого черепа (гипоплазия средней части лица, выступающие

лобные бугры, седловидный нос с узкими носовыми ходами, иногда прогнатия), изменения костей таза (укорочение крыльев подвздошных костей, сужение крестцово-подвздошного сочленения, уплощение крыши и неправильные контуры вертлужной впадины). Характерны изменения позвоночника в виде симптома сужения расстояния между корнями дужек поясничных позвонков, нарастающего в каудальном направлении, при относительно нормальной его длине. Часто отмечается поясничный кифоз, а позднее может развиваться и лордоз. Кисти широкие, имеют специфическую форму, пальцы в виде трезубца (изодактилия). Патогномоничными признаками являются седловидный нос и поясничный лордоз.

Неврологические осложнения в раннем возрасте обычно возникают на уровне краниоцервикального сочленения в связи с маленькими размерами большого затылочного отверстия. Коммуникантная форма гидроцефалии обнаруживается у 5 % этих детей. Могут также отмечаться центральное и обструктивное апноэ, являющиеся серьезной проблемой. В возрасте первых 6–7 лет жизни нередко случаются хронические рецидивирующие инфекции среднего уха.

В раннем детском возрасте также часто наблюдается искривление нижних конечностей, которое при выраженных состояниях требует хирургической коррекции. В подростковом и более позднем возрасте может отмечаться компрессия нервных пучков из-за стеноза спинального канала, приводящая к серьезным неврологическим осложнениям, включая прогрессирующий парапарез и даже тетраплегию.

Обычно рост взрослых при ахондроплазии варьирует от 106 до 142 см. У больных с ахондроплазией необходим контроль веса для осуществления его своевременной коррекции.

Продолжительность и качество жизни при ахондроплазии зависят, в первую очередь, от размеров грудной клетки и тяжести респираторных проблем. Интеллектуальное развитие при ахондроплазии нормальное, но высокий риск неврологических осложнений, в частности, компрессии спинного мозга на уровне большого затылочного отверстия могут препятствовать занятию спортом.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика базируется на типичных внешних данных при осмотре новорожденного и данных рентгенологического обследования (рис. 2.3.32).

На рентгенограмме черепа видны диспропорции между мозговой и лицевой частью черепа: кости свода и нижняя челюсть относительно увеличены, затылочное отверстие меньше нормального. Характерна башмакообразная, с удлинением плоским основанием форма «турецкого седла». При исследовании костей таза крылья подвздошных костей развернуты, укорочены, прямоугольные, крыши вертлужных впадин горизонтальные. Поперечный размер входа в малый таз значительно превышает его глубину. На рентгенограммах длинных костей метафизарные отделы кости утолщены, бокаловидно расширены, в них погружены эпифизы по типу шарнира; диафизы укорочены, выглядят истонченными по сравнению с массивными и утолщенными метафизами и вертельными областями. Суставные по-



Рис. 2.3.32. Рентгенограммы черепа (а, б) и скелета (в) новорожденного с ахондроплазией

верхности деформированы, неконгруэнтны. Типична деформация коленного и лучезапястного суставов. Малоберцовая кость относительно удлинена, принимает участие в образовании сустава. Щель сустава расширена, эпифизы имеют неправильную форму.

При лабораторном исследовании уровни кальция и фосфора в моче и крови, метаболиты витамина D и активность щелочной фосфатазы остаются в пределах возрастной нормы.

Лечение. Консервативное лечение в раннем возрасте направлено на профилактику деформаций

нижних конечностей, укрепление мышц конечностей, спины, живота.

Хирургическое лечение проводят при деформациях нижних конечностей, а также с целью увеличения роста.

Профилактика. Методы профилактики не разработаны.

Прогноз. Гетерозиготная ахондроплазия совместима с жизнью, интеллектуальное развитие ребенка не нарушено, поэтому практически не требуется социальной адаптации. Однако в случае гомозиготной формы прогноз летальный.

КАМПОМЕЛИЧЕСКАЯ ДИСПАЗИЯ

Кампомелическая дисплазия относится к группе остеохондродисплазий, которые обычно приводят к гибели во внутриутробном или неонатальном периодах.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 77.1 Маленький рост, не совместимый с жизнью.

В самостоятельную нозологическую единицу выделена Р. Maroteux (1971).

Частота. Встречается в среднем в 0,16 случаев на 10 000 родов.

Этиология и патогенез. Кампомелическая дисплазия наследуется по аутосомно-рецессивному типу с локализацией патологического гена в длинном плече 17-й хромосомы.

Пренатальная диагностика. Кампомелическая дисплазия не может быть точно диагностирована в первом триместре беременности. Наиболее ранняя пренатальная диагностика может быть осуществлена только в 17–20 нед. беременности на основании характерных УЗ-признаков: микромелии всех конечностей; изогнутости (кампомелии) голени (рис. 2.3.33, а), а иногда и бедренных костей (рис. 2.3.33, б), узкой гипоплазированной грудной клетке с горизонтальным расположением ребер.

Дифференциальный диагноз при кампомелической дисплазии проводят практически со всеми скелетными дисплазиями, описанными выше. Кроме того, сходные ультразвуковые изменения встречаются при кифомелической дисплазии (укорочение конечностей, преимущественно бедра, деформация и искривление бедра, узкая грудная клетка), однако эта нозологическая форма встречается крайне редко.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. При обнаружении кампомелической дисплазии до периода жизнеспособности плода рекомендуется прерывание беременности по медицинским показаниям. Известно, что при кампомелической дисплазии некоторые мужские плоды демонстрируют женский фенотип, поэтому при подозрении на эту патологию пациенткам следует предлагать пренатальное

кариотипирование. При несовпадении кариотипа и фенотипа показана ДНК-диагностика. До сих пор связь детерминации пола и порока остается неясной. Основная причина гибели новорожденных, как и при большинстве других скелетных дисплазий, — гипоплазия легких.

В поздние сроки беременности осуществляют динамическое эхографическое наблюдение, исключают многоводие. Как и другие скелетные дисплазии, кампомелическая дисплазия сочетается с многоводием, которое нередко сопровождается преждевременными родами. Учитывая причину этого осложнения беременности, лечение многоводия при его сочетании с пороком не проводится. В случаях угрозы преждевременных родов назначение токолитиков не оправдано. Чрезвычайно высок риск внутриутробной гибели плода, мертворождения, ранней неонатальной смертности.

Родоразрешение проводят через естественные родовые пути. Кесарево сечение осуществляют только по акушерским показаниям и не проводят в интересах плода.

Сочетание с другими пороками. Возможно сочетание с пороками сердца, центральной нервной системы (аномалия Денди — Уокера) и полидактилией. Описано сочетание с гипотелоризмом, микрогнатией и косоплостью, гидроцефалией, гидронефрозом, расщелиной неба. В значительной части случаев при женском фенотипе обнаруживают мужской кариотип плода.

Клиника. Наиболее типичный признак кампомелической дисплазии — изогнутость костей голени, а иногда и бедренных костей. Основной дифференциально-диагностический критерий — выявляемое рентгенологически искривление костей. При рентгенографии обнаруживаются также сколиоз, гипоплазия лопаток, короткие и тонкие ключицы, маленькая грудная клетка с узкими ребрами и межреберными промежутками (форма колокола), гипоплазия тела и отростков позвонков, уменьшение крыльев подвздошных костей, относительно широкое тазовое отверстие. Отмечаются укорочение конечностей, эквиновальное положение стоп, вывих тазобедренных суставов.



Рис. 2.3.33. Эхограммы голени и бедренных костей плода с кампомелической дисплазией: а — укорочение и искривление костей голени; б — искривление бедренных костей, узкая, колоколообразная грудная клетка (по М. В. Медведеву)

тавов, большой череп с маленькой лицевой частью, плоское лицо, низко расположенные уши, запавшая переносица, гипертелоризм, макрогнатия, глоссотоз, расщелина неба, умственная отсталость, снижение слуха. Описаны гидроцефалия, аринэнцефалия, лиссэнцефалия, гипоплазия или поликистоз почек, гидронефроз, гипоплазия почек, гипоплазия легких, врожденные пороки сердца, гермафродитизм, мужской кариотип у больных с женским фенотипом. Дети, как правило, погибают в период новорожденности. У выживших детей отмечаются проблемы с кормлением, выраженная задержка умственного развития и реже — врожденные пороки сердца.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Точный диагноз может быть установлен только с помощью комплексного обследования, включающего ультразвуковое, рентгенологическое, пренатальное кариотипирование, патологоанатомическое исследование.

Лечение не проводится.

Прогноз. Никто из больных пациентов обычно не доживает до ювенильного возраста. Дети, как правило, погибают в неонатальном периоде.

Профилактика не описана.

ТАНАТОФОРМНАЯ ДИСПЛАЗИЯ

Танатоформная дисплазия — это поражение опорно-двигательной системы, которое, по Международной классификации скелетных дисплазий, относится к летальным остеохондродисплазиям. В морфологической основе этого заболевания лежит нарушение процесса эндохондрального окостенения.

В МКБ-10 отдельной нозологической формой не представлена.

Частота. Одна из наиболее распространенных скелетных дисплазий, частота которой составляет 0,2–0,7 на 10 000 родившихся.

Этиология и патогенез. В настоящее время установлено, что причиной танатоформной дисплазии являются определенные мутации гена *FGFR3* (fibroblast growth factor receptor), поэтому в некоторых случаях возможно уточнять клинический диагноз с помощью молекулярно-генетических методов.

Пренатальная диагностика. В 1999 г. группа авторов под руководством Н. Sawai сообщила о первом случае пренатальной диагностики танатоформной дисплазии с помощью молекулярно-генетических методов диагностики. Все основные признаки танатоформной дисплазии могут быть выявлены с помощью эхографии уже в середине второго триместра беременности. Наиболее ранний срок диагностики порока описан в 18 нед.

К основным УЗ-критериям диагностики относят выраженное укорочение трубчатых костей (часто по типу ризомелии) и узкую грудную клетку при нормальной длине туловища и экзогенности костей.

К дополнительным УЗИ-признакам порока относят его сочетание с макроцефалией и выступающим лбом, с измененной формой черепа в виде трилистника. Форма трилистника встречается в 14 % случа-

ев и обусловлена преждевременным закрытием венечного и ламбдовидного швов, в результате чего образуются дополнительные выпячивания в височных областях, которые иногда могут быть ошибочно приняты за энцефалоцеле.

В уточнении диагноза может помочь исследование в 3D- и 4D-режимах.

Своевременная диагностика порока затруднена в связи с тем, что в сроке до 20 нед. некоторые основные признаки (искривление бедренной кости, узкая грудная клетка) могут быть не очень выраженными. Кроме того, в работе W. Wilcox et al. (1998) было показано, что при наличии одной и той же мутации гена *FGFR3* фенотипические проявления танатоформной дисплазии очень разнообразны, что крайне затрудняет постановку точного диагноза в повседневной практике.

Дифференциальный УЗ-диагноз проводят со всеми заболеваниями скелета, которые сопровождаются укорочением конечностей.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. В названии порока заложен его прогноз. Заболевание относится к летальным, в связи с чем при его ранней диагностике родителями решается вопрос о прерывании беременности по медицинским показаниям. В случае вынашивания беременности ведение обычное. В пренатальном периоде танатоформная дисплазия, как правило, сопровождается многоводием. Сохранение беременности при угрозе невынашивания, лечение многоводия и плацентарной дисфункции нецелесообразны. Высока частота мертворождения, ранней неонатальной смерти.

Родоразрешение проводится по акушерским показаниям в зависимости от акушерской ситуации. Оперативное родоразрешение в интересах плода не осуществляется.

Сочетание с другими пороками. Наиболее часто сочетается с гидроцефалией, пороками сердца и мочевыделительной системы.

Клиника. Выделяют два типа порока. Первый тип (спорадический) характеризуется укорочением костей, узкой грудной клеткой и искривлением бедренной кости (форма «телефонной трубки») в сочетании или без сочетания с черепом в форме трилистника. Второй тип (аутосомно-рецессивный) — это сочетание выраженного укорочения костей при прямом бедре с узкой грудной клеткой и черепом в форме трилистника.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на осмотре ребенка, установлении типичных проявлений танатоформной дисплазии. Диагноз должен быть уточнен путем проведения молекулярно-генетического исследования и посмертной рентгенографии.

Лечение не осуществляется.

Прогноз летальный.

Профилактика. Своевременная диагностика и решение вопроса о прерывании беременности.

АРТРОГРИПОЗ

Артрогрипоз (врожденная амиоплазия, врожденный деформирующий миоптоз, врожденная артродискинезия) — гетерогенная группа заболеваний, ха-

рактирующая тяжелым врожденным недоразвитием крупных суставов с нарушением их подвижности (контрактурой), деформацией конечностей, гипоплазией мышц и челюсти, а также сочетанием с другими пороками развития.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 74.3 Врожденный множественный артрогрипоз.

Впервые термин «артрогрипоз» был введен американским ортопедом М. Штерном (1923) и в переводе с греческого обозначает «кривые суставы» или «когтеобразные суставы».

Частота указанной патологии составляет 1 на 3000 новорожденных. Встречается примерно у 2–3 % всех больных другими аномалиями костно-суставного аппарата.

Этиология и патогенез. В настоящее время выявлено более 150 причин, вызывающих данное заболевание: вирусные и бактериальные инфекции, физические факторы, химические вещества, лекарственные препараты, ограничение внутриматочного пространства (аномалии формы матки), плацентарная недостаточность, многоводие и т. д. В анамнезе у матерей отмечаются различные заболевания, токсикоз беременности, выкидыши, аборт и пр. Однозначного ответа на механизм развития артрогрипоза нет. Воздействие тератогенного фактора на ранних сро-

ках беременности вызывает нарушение развития мышечных волокон или же приводит к первичному повреждению спинного мозга, что, в свою очередь, вызывает вторичную денервацию мышц. При этом отмечается избирательный характер поражения мышц. В результате возникает дисбаланс в мышечном тонусе, что ограничивает движения в суставах, приводит к укорочению связок и других околосуставных тканей и клинически проявляется фиксацией сустава в определенном положении. В большинстве случаев артрогрипоз не передается по наследству и проявляется спорадически.

Пренатальная диагностика. При УЗИ могут быть заподозрены контрактуры конечностей, выявляться косолапость.

Тактика ведения беременности и родоразрешения не имеет особенностей.

Сочетание с другими пороками. Как правило, характерны множественные пороки суставов.

Клиника. Известно множество видов артрогрипоза, однако наиболее распространен артрогрипоз с пороками запястья, плеча, локтей, бедер и коленей. Самая тяжелая форма порока развития влечет за собой нарушение почти всех суставов, в том числе даже суставов челюсти. У новорожденного отмечаются контрактуры крупных суставов верхних и нижних конечностей, косолапость и косорукость, недоразвитие мышц конечностей (рис. 2.3.34).

Одна из наиболее часто встречаемых деформаций верхних конечностей у больных артрогрипозом — контрактуры лучезапястных суставов.

Выделяют четыре степени тяжести контрактур лучезапястного сустава:

1. Легкая степень: сгибательная контрактура под углом 10–30°; кисть пассивно выводится в положение тыльной экстензии; активное сгибание в лучезапястном суставе сохранено, активное разгибание резко ограничено.

2. Средняя степень: сгибательная контрактура под углом 60–40°, пассивно корригируется до среднего положения или близкого к нему, активное сгибание в лучезапястном суставе ограничено, активное разгибание отсутствует.

3. Тяжелая степень: сгибательная контрактура под углом 40–90°, пассивно корригируется незначительно, активное сгибание в лучезапястном суставе ограничено или отсутствует, активное разгибание отсутствует.

4. Крайне тяжелая степень: сгибательная контрактура под углом 90° и более, пассивно корригируется незначительно либо пассивная коррекция невозможна вовсе, активное сгибание и разгибание в лучезапястном суставе отсутствует, на сгибательной поверхности предплечья в дистальной трети пальпируются резко напряженные сухожилия сгибателей пальцев.

U. Mennen (2005) выделяет два типа контрактур лучезапястных суставов: «свободный» тип, при котором возможно восстановление объема движений в суставе, и «ригидный тип», когда после проведенного лечения заведомо будет снижен объем движений в суставе.

При осмотре ребенка кисти его находятся в положении ладонного сгибания, абдукции или аддукции.



Рис. 2.3.34. Артрогрипоз

Активные движения в плечевых и локтевых суставах часто отсутствуют (в отличие от нижних конечностей). Невозможны поднятие плеча, сгибание в локте, ротация в плечевых и локтевых суставах, что резко затрудняет пользование кистями, несмотря на сохраняющуюся хватательную их способность; при крайнем согнутом и фиксированном положении кисти активное сгибание и разгибание пальцев сохраняются. Голени и плечевые сегменты из-за недоразвития икроножных мышц голени и двуглавых мышц плеча лишены нормальных округлых очертаний и кажутся атрофичными.

Различают следующие типы артрогрипоза: генерализованный (54 %), с поражением нижних конечностей (30 %), с поражением верхних конечностей (5 %) и дистальный (11 %). При генерализованном типе артрогрипоза в тяжелых случаях отмечается поражение плечевых, локтевых, лучезапястных, тазобедренных, коленных суставов, деформации кистей и стоп, лицевого скелета. Возможны деформации позвоночника. Характерна мышечная гипотония или атония. При дистальном типе артрогрипоза наблюдаются преимущественно деформации кистей и стоп, которые в некоторых случаях сочетаются с патологией крупных суставов конечностей. В тазобедренных суставах движения ограничены, бедра несколько согнуты и полностью не разгибаются. Нередко в одном или обоих суставах наблюдается врожденный вывих бедра и они ротированы наружу. Контуры коленных суставов сглажены, движения в них ограничены (отсутствуют полное разгибание и полное сгибание). Чаще всего при несколько согнутом положении в колене наблюдаются небольшие качательные движения.

Стопы деформированы по типу эквино-варусной косолапости, но, как правило, эта деформация уже у новорожденных имеет крайнюю степень выраженности с тяжелой контрактурой в голеностопном суставе, не поддающейся одномоментной коррекции.

В подавляющем большинстве случаев деформации симметричные и не прогрессируют в процессе жизни ребенка.

Поражения внутренних органов, как правило, не наблюдается. Интеллект больных в подавляющем большинстве случаев сохранен.

Несмотря на такое тяжелое врожденное уродство, дети становятся на ноги, хотя и значительно позднее здоровых, и даже приучаются к движению руками. Поражают исключительная приспособляемость этих детей и их огромное стремление к нормальной деятельности.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на характерной клинической картине заболевания и данных рентгенологического исследования (рис. 2.3.35). При рентгенологическом исследовании лучезапястных суставов у больных с артрогрипозом наиболее часто выявляются слияние костей запястья (чаще — между проксимальным и дистальным рядом, реже — слияние всех костей запястья), а также увеличение карпального угла (угол между костями проксимального ряда костей запястья).

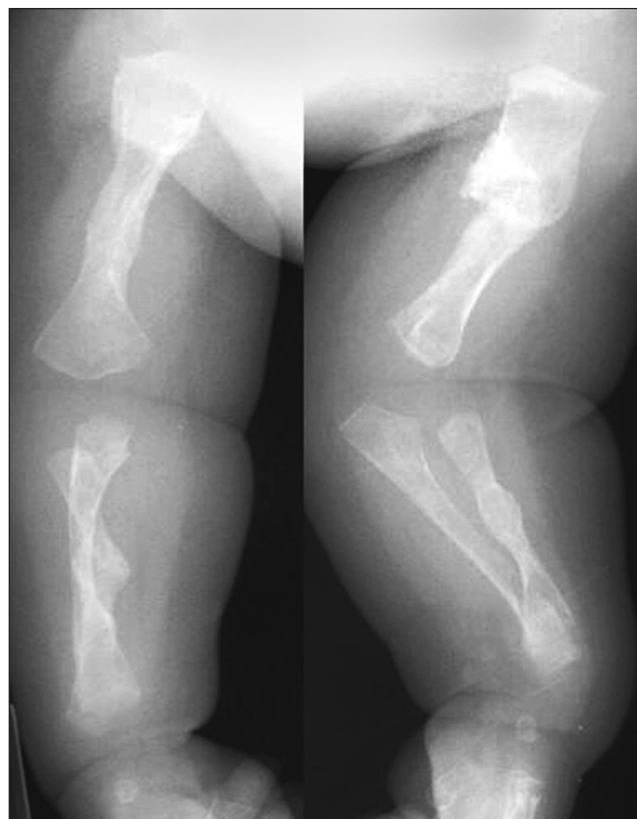


Рис. 2.3.35. Рентгенологическая диагностика артрогрипоза

Лечение детей с артрогрипозом должно быть ранним, длительным и комплексным. Применяют ортопедическое лечение, пассивную корригирующую гимнастику с рождения, с первых дней жизни — этапные гипсовые повязки для исправления сгибательных контрактур, механотерапию, массаж, санаторно-курортное лечение.

Большинство авторов считает, что хирургические вмешательства должны выполняться у детей старше 3–4 лет при отсутствии успешных результатов от консервативного лечения. Однако U. Menpen (2005) идеальным для устранения деформаций лучезапястных суставов у пациентов с артрогрипозом считает возраст 3–6 мес., что обусловлено быстрой реабилитацией больных, возможностью ремоделирования суставов и, кроме того, необходимостью выполнения у них меньшего объема вмешательств на костях.

Прогноз. При рано начатом и упорном лечении можно предупредить развитие инвалидности у ребенка, что позволяет детям в дальнейшем обучаться в обычных школах и вести полноценный образ жизни.

Профилактика. Специфической профилактики появления артрогрипоза нет. В профилактике развития рецидивов контрактур важную роль играет ортопедическое снабжение больного (туторы, лонгеты, ортопедическая обувь, корректоры осанки, корсеты).

Глава 4

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Эмбриогенез. Источником развития трахеи, бронхов и респираторного отдела легких служит материал вентральной стенки передней кишки, который является производным прехордальной пластинки. На 3-й неделе эмбриогенеза в ней появляется мешковидное выпячивание, которое в нижней части делится на два зачатка — правого и левого легких.

В развитии легкого различают три стадии. Первая стадия (*железистая*) охватывает период эмбриогенеза с 5-й недели до 4-го месяца. В это время зачаток легких напоминает трубчатую железу. На этой стадии формируются воздухоносные пути. Вторая — *каналикулярная* стадия (4–6-й месяцы) характеризуется развитием респираторных бронхиол. Происходит это при явлениях интенсивной пролиферации капилляров. Третья стадия (*альвеолярная*) протекает с 6-го месяца и до рождения. На протяжении этой стадии образуются альвеолярные ходы и альвеолы. При этом наблюдаются тесные взаимодействия между легочными капиллярами и альвеолярным эпителием.

Эмбриогенез легких проходит последовательные стадии: эмбриональную, псевдогландулярную, каналикулярную, стадии образования мешочков и альвеолярную.

Эмбриональная стадия протекает в течение 3–6 нед. гестационного периода. Характерно развитие главных воздухопроводящих путей — бронхов крупного, среднего и отчасти мелкого калибра. На этой стадии происходит формирование бронхиального дерева: появление бороздки в основании примитивной глотки, ларинготрахеального выпячивания в примитивную мезенхиму, образующее первичный зачаток легких. Затем в ларинготрахеальном выпячивании происходит дихотомическое деление, что приводит к образованию главных, долевого, сегментарных и субсегментарных бронхов. Прилежащая мезенхима — источник развития соединительнотканного каркаса, хрящевых пластинок и гладкомышечной ткани бронхов.

Псевдогландулярная стадия соответствует периоду 6–16 нед. гестационного периода. В этот период формируются дистальные отделы респираторного

дерева вплоть до терминальных бронхиол.

Каналикулярная стадия отвечает 6–28 нед. гестационного периода. Происходит дальнейшее формирование дистальных отделов легкого, в частности, ацинусов. Это структурные единицы легких, берущие начало от терминальных бронхиол, которые после дихотомического деления переходят в респираторные бронхиолы. В стенках последних возникают мешотчатые выпячивания, окруженные сосудистой мезенхимой, что делает возможным газообмен с воздухом.

Анатомическая структуризация бронхиального дерева заканчивается к 16-й неделе внутриутробного развития, после чего начинается процесс постепенного формирования альвеол. Только после 24 нед. эмбрионального развития кубовидные и цилиндрические клетки дифференцируются в пневмоциты. Аэрогематический барьер окончательно формируется только после 26 нед.

Стадия образования мешочков длится 28–36 нед. гестационного периода. В это время увеличивается количество мешотчатых выпячиваний, покрытых пневмоцитами первого типа и снабженных сетью капилляров. Возникают лимфатические капилляры и сосуды.

Альвеолярная стадия протекает с 36 нед. гестационного периода до 4–8 лет. В это время формируются альвеолярные ходы, стремительно увеличивается количество альвеол (рис. 2.4.1). Легочная ткань становится функционально полноценной, так как появляются пневмоциты второго типа, продуцирующие сурфактант. Развитие и функциональное становление легких заканчивается через несколько лет после рождения ребенка.

В фетальном периоде легкое — орган, заполненный жидкостью. После рождения при первом вдохе ребенка легкое заполняется воздухом и начинается газообмен. Заканчивается созревание ткани легкого. Начинают функционировать клетки, активно синтезирующие сурфактант. Морфологически зрелые альвеолы при рождении ребенка отсутствуют, их обнаруживают не ранее чем через 5 нед. после рождения.

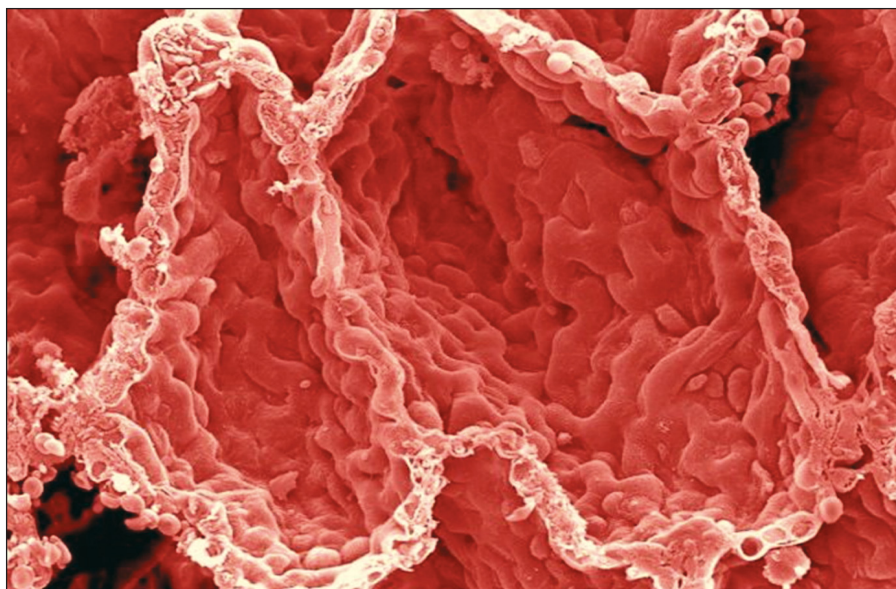


Рис. 2.4.1. Внутренняя поверхность легочных альвеол (микрото)

Таким образом, формирование легких — это длительный процесс, который начинается в самые ранние сроки беременности и продолжается в течение нескольких лет после рождения.

Легочная артерия формируется из жаберной дуги. Она врастает в мезенхиму примитивного зачатка легкого вдоль зачатков бронхов. У эмбриона и плода стенки легочной артерии достигают значительной толщины, что компенсирует высокое давление в ней в данный период, равное давлению в аорте. После рождения, когда давление в малом круге кровообращения относительно низкое, происходит обратное развитие внутренней оболочки сосуда. Легочные вены формируются из выпячивания стенки левого предсердия.

Развитие эпителия (прехордального по происхождению) в воздухоносных путях и в респираторном отделе сопровождается образованием нескольких клеточных дифферонов (реснитчатые эпителиоциты, бокаловидные экзокриноциты, эндокриноциты, респираторные эпителиоциты и др.), взаимодействующих между собой в процессе выполнения функций. Из мезенхимы, окружающей бронхиальное дерево, дифференцируются волокнистая соединительная ткань, гладкая мышечная ткань, гиалиновая и эластическая хрящевые ткани бронхов, а также капиллярная сеть, оплетающая альвеолы. Нервные элементы являются производными нервной трубки.

В течение всего эмбриогенеза альвеолы находятся в спавшемся состоянии. После рождения ребенка при первом вдохе они наполняются воздухом, расширяются и расправляются.

Воздухопроводящую функцию у человека выполняют: носовая полость, носоглотка, гортань, трахея, бронхи (внелегочные и внутрилегочные). В воздухоносных путях вдыхаемый воздух очищается от пыли, увлажняется, температура его приближается к температуре тела.

В полости носа различают преддверие, дыхательную и обонятельную области. Преддверие выстлано многослойным плоским ороговевающим эпителием с короткими щетинистыми волосками, очищающими воздух от пыли, который глубже становится не-

ороговевающим, а волосы и железы исчезают. Дыхательная область выстлана слизистой оболочкой, состоящей из многорядного столбчатого реснитчатого эпителия и соединительнотканной собственной пластинки. В эпителии доминируют реснитчатые эпителиоциты и бокаловидные экзокриноциты.

Реснитчатые эпителиоциты имеют на апикальной поверхности по 15–20 ресничек длиной до 7 мкм. Бокаловидные экзокриноциты вырабатывают слизь. Слизистый секрет выделяют также железы, которые открываются на поверхности эпителия. На увлажненной слизию поверхности эпителия оседают и прилипают частицы пыли и микроорганизмы. Благодаря движениям ресничек мерцательного эпителия, они удаляются из воздухоносных путей (мукоцилиарный механизм очищения воздуха). Собственная пластинка слизистой оболочки носовой полости богата сплетениями кровеносных сосудов, участвующими в согревании вдыхаемого воздуха.

В придаточных пазухах (гайморовых, лобных) эпителий имеет строение, сходное с эпителием дыхательной части носовой полости. Многорядный реснитчатый эпителий в пазухах менее высокий и содержит меньшее количество бокаловидных клеток.

Формирование аномалий и пороков развития легких в пренатальном периоде происходит под влиянием ряда экзогенных и эндогенных тератогенных факторов. К *экзогенным факторам*, оказывающим тератогенное воздействие на эмбрион, относятся физические (механическая или термическая травма, электромагнитное или радиоактивное излучение), химические (любые яды), биологические (вирусные или иные инфекции, бактериальные токсины) повреждающие механизмы.

В число *эндогенных тератогенных факторов* входят наследственность, аномалии генов и хромосом, эндокринная патология, биологически неполноценные половые клетки (при поздней беременности у женщин или пожилом возрасте у мужчин).

Вид развивающегося порока легкого зависит не столько от характера тератогенного фактора, сколько от срока беременности, на котором организм женщины испытывает его воздействие.

Воздействие тератогенного фактора в первые 3–4 нед. беременности, когда происходит закладка трахеи и главных бронхов, ведет к развитию пороков этих структур вплоть до нарушения формирования целого легкого. Тератогенное воздействие на эмбрион в период с 6-й по 10-ю неделю беременности может вызвать пороки формирования сегментарных и субсегментарных бронхов по типу кистозной или простой гипоплазии, а также развитие врожденных бронхоэктазов. Поздние пороки развития легких у плода могут сформироваться на 6–8-м месяце беременности (24–32 нед.), когда закладывается альвеолярная ткань. Пороки развития бронхолегочной системы могут быть при различных генных и хромосомных аномалиях.

Классификация пороков развития трахеи, бронхов, легких и легочных сосудов (по С. В. Рачинскому и В. К. Таточенко, 1987)

1. Пороки развития, связанные с недоразвитием бронхолегочных структур: агенезия, аплазия, гипоплазия легких.
2. Пороки развития стенки трахеи и бронхов.
 - А. Распространенные пороки развития стенки трахеи и бронхов:
 - а) трахеобронхомегалия (синдром Мунье-Куна);
 - б) трахеобронхомаляция;
 - в) синдром Вильямса — Кемпбелла;
 - г) бронхомаляция;
 - д) бронхиолэктатическая эмфизема.
 - Б. Ограниченные пороки развития стенки трахеи и бронхов:
 - а) врожденные стенозы трахеи;
 - б) врожденная лобарная эмфизема;
 - в) дивертикулы трахеи и бронхов;
 - г) трахеобронхопищеводные свищи.
3. Кисты легких.
4. Секвестрация легкого.
5. Синдром Картагенера.
6. Пороки развития легочных сосудов:
 - а) агенезия и гипоплазия легочной артерии и ее ветвей;
 - б) артериовенозные аневризмы и свищи;
 - в) аномальное впадение легочных вен (транспозиция легочных вен).

Классификация пороков развития легких (дисплазий) (по Н. В. Путову, Г. Б. Федосеевой, 1984)

1. Пороки, связанные с недоразвитием органа в целом или же анатомических, структурных, тканевых элементов:
 - 1.1. Агенезия легкого.
 - 1.2. Аплазия легкого.
 - 1.3. Гипоплазия легкого простая.
 - 1.4. Гипоплазия легкого кистозная (поликистоз).
 - 1.5. Трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный коллапс).
 - 1.6. Трахеобронхомегалия (синдром Мунье-Куна).
 - 1.7. Синдром Вильямса — Кемпбелла.
 - 1.8. Врожденная доленая эмфизема.
 - 1.9. Врожденная односторонняя эмфизема (синдром Маклеода).

2. Пороки, связанные с наличием избыточных (добавочных) дизэмбриогенетических формирований:

- 2.1. Добавочное легкое (доля) с обычным кровоснабжением.
- 2.2. Добавочное легкое (доля) с аномальным кровоснабжением (внедолевая секвестрация).
- 2.3. Киста легкого.
- 2.4. Киста (кисты) легкого с аномальным кровоснабжением (внутридолевая секвестрация).
- 2.5. Гамартома и другие врожденные опухолевидные образования.
3. Необычное расположение анатомических структур легкого, могущее иметь клиническое значение:
 - 3.1. «Зеркальное легкое».
 - 3.2. Обратное расположение легких.
 - 3.3. Трахеальный бронх.
 - 3.4. Доля непарной вены.
 - 3.5. Прочие.

4. Локализованные (ограниченные) нарушения строения трахеи и бронхов:

- 4.1. Стенозы трахеи и бронхов.
- 4.2. Дивертикулы трахеи и бронхов.
- 4.3. Трахео (бронхо)-пищеводные свищи.
- 4.4. Сочетания перечисленных поражений.
5. Аномалии кровеносных и лимфатических сосудов легких:
 - 5.1. Стенозы легочной артерии и ее ветвей.
 - 5.2. Аневризмы легочной артерии и ее ветвей.
 - 5.3. Варикозное расширение легочных вен.
 - 5.4. Артериовенозные свищи (аневризмы) локализованные.
 - 5.5. Артериовенозные свищи множественные без четкой локализации, синдром Рандю — Ослера.
 - 5.6. Лимфангиэктазии и прочие аномалии лимфатической системы легких.

В приведенных выше классификациях не предусмотрены аномалии развития верхних дыхательных путей, из которых наиболее часто встречается врожденный стридор гортани.

ВРОЖДЕННЫЙ СТРИДОР ГОРТАНИ

Врожденный стридор гортани — заболевание, проявляющееся с первых дней жизни грубым различного тона инспираторным шумом, вызванным турбулентным воздушным потоком при прохождении через суженный участок дыхательных путей, напоминающим, по разным авторам, «воркование голубей», «мурлыканье кошки», «кудахтанье курицы».

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 31.4 Врожденный стридор гортани.

Частота в популяции составляет 1 : 440.

Этиология и патогенез. Врожденный стридор в большинстве случаев обусловлен формированием ларингомалацией — запаздыванием формирования хрящей гортани, их врожденным недоразвитием. Анатомически можно выделить следующие формы ларингомалации: за счет западания в просвет гортани мягкого надгор-

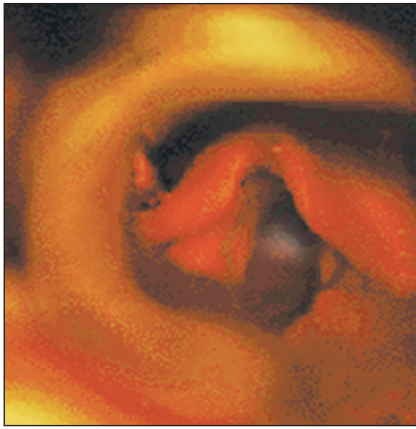


Рис. 2.4.2. Мягкий, западающий в просвет дыхательных путей надгортанник (эндофотография)

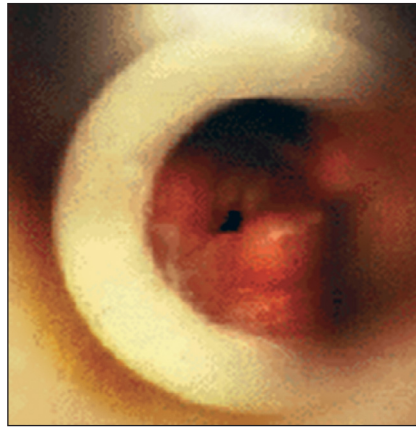


Рис. 2.4.3. Западающие в просвет гортани черпаловидные хрящи (эндофотография)

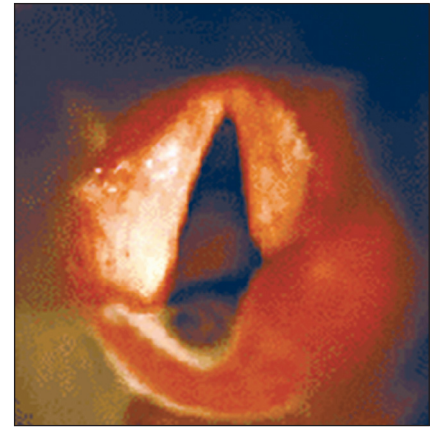


Рис. 2.4.4. Паралич правой черпаловидной складки (эндофотография)

танника (рис. 2.4.2); за счет черпаловидных хрящей, при вдохе подтягивающихся кверху или подтянутых кверху изначально, за счет укороченной черпало-надгортанной складки (рис. 2.4.3); смешанная форма, когда в просвет дыхательных путей западают и надгортанник, и черпаловидные хрящи.

Ларингомалиция сопровождается слабостью мускулатуры гортани и недоразвитием центров координации дыхания, в результате чего после рождения гортань остается мягкой, податливой; надгортанник при этом сложен в трубочку. При вдохе мягкие стенки гортани втягиваются внутрь и суживают ее просвет. Вторая по частоте причина врожденного стридора — паралич голосовых складок (рис. 2.4.4). Обычно его обнаруживают у детей с другими врожденными аномалиями или с поражением ЦНС. Часто причина паралича остается невыясненной, и такой вид паралича считается идиопатическим. Врожденные рубцовая мембрана и подскладочный стеноз развиваются вследствие неполного деления зародышевой мезенхимы между двумя стенками формирующейся гортани. Значительно чаще обнаруживают приобретенные рубцовые стенозы, обычно развивающиеся в результате длительной интубации трахеи. Тяжесть заболевания зависит от степени поражения: небольшая рубцовая мембрана, локализуемая только в области передней комиссуры, клинически проявляется лишь изменением голоса («петушиный крик»); полная атрезия гортани совместима с жизнью только теоретически. При врожденных папилломах и кистах гортани также может наблюдаться стридор (рис. 2.4.5).

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения при изолированных формах порока не имеет специфических особенностей.

Сочетание с другими пороками. Изолированная форма врожденной патологии гортани встречается у 8–10 % детей. Остальные больные с врожденными заболеваниями гортани имеют иные пороки развития — центральной нервной, костно-мышечной, сердечно-сосудистой систем, аномалии развития ушных раковин, пороки развития лица, аномалии соединительной ткани, врожденные опухолевидные об-

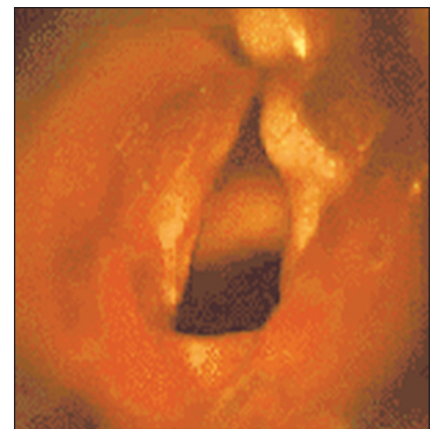


Рис. 2.4.5. Киста правой голосовой складки (эндофотография)

разования кожи и др. Сочетание пороков развития органов нескольких систем, не индуцируемых друг другом, у этой группы больных можно расценивать как множественные неуточненные врожденные пороки развития.

Клиника. С рождения у ребенка наблюдается постоянный дыхательный инспираторный шум, который усиливается при беспокойстве, кашле, плаче, а уменьшается во время сна. Интенсивность шума зависит от частоты и силы дыхания. Голос, акт сосания и общее состояние не изменяются. В случае выраженных форм во время вдоха отмечается втяжение уступчивых мест грудной клетки. При отведении головки ребенка назад стридор может временно исчезать. Воспалительные заболевания верхних дыхательных путей сопровождаются усилением стридора, появляются диспноэ и цианоз, иногда явления удушья. В таких случаях язык следует немедленно вытянуть вперед.

Двусторонний паралич голосовых связок вызывает высокотональный стридор и афонию. При врожденной рубцовой мембране и подскладочном стенозе ведущие клинические симптомы — обструкция верхних дыхательных путей, двухфазный стридор, тахипноэ, цианоз, беспокойство, раздувание крыльев носа при дыхании, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры и др. При локализации

мембраны в области голосовых складок нарушается голос вплоть до афонии.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика стридора не представляет трудностей в связи с характерной клинической картиной. Установление его причины требует проведения ларингоскопического исследования (см. рис. 2.4.2–2.4.5). Так как причиной стридора могут быть увеличение щитовидной или вилочковой железы, размеров сердца, которое сдавливает *n. recurrens*, аномалии дуги аорты, кисты шеи, следует провести рентгенографию гортани и мягких тканей шеи в передней и боковой проекциях, грудной клетки, а также рентгеноскопию пищевода с водорастворимым рентгеноконтрастным веществом. Кроме того, могут быть полезны УЗИ гортани, КТ или МРТ шеи и грудной клетки. Стридор иногда появляется при макроглоссии, микседеме или глоссоптозе с микрогнатией (вообще при несоответствии размеров языка и нижней челюсти). Всем больным с врожденной патологией гортани показано медико-генетическое консультирование.

Лечение. Чаще стридор, обусловленный ларингомалацией, не нуждается в лечении, нормальное дыхание восстанавливается в течение первого-второго года жизни. Тактика лечения стридора в результате врожденной рубцовой мембраны, подскладочного стеноза (в т. ч. иатрогенного), других пороков развития определяется выраженностью симптомов. Детей с небольшой переднекомиссуральной синехией оставляют под наблюдением без оперативного лечения. При выраженном стенозе, вызывающем нарушение дыхания, требуется оперативное лечение. Если для коррекции порока необходимо отсрочить операцию, то в период новорожденности проводится трахеотомия с наложением трахеостомы, основную операцию проводят в более старшем возрасте.

Профилактика. Данных в литературе не найдено.

Прогноз при стридоре зависит от тяжести аномалии гортани. При стридоре, обусловленном ларингеальной аномалией, — хороший, он исчезает без лечения до конца первого года жизни. В других случаях (паралич правой черпаловидной складки, папилломы и др.) необходимо лечение основного заболевания.

АГЕНЕЗИЯ ЛЕГКОГО

Агенезия легкого — порок развития, при котором у ребенка отсутствуют бронхи, легочная паренхима и сосуды.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 33.3 Агенезия легкого. Отсутствие легкого (части).

Частота в популяции составляет 1 : 132 288, а на 1000 рождений — 0,0076, то есть встречается крайне редко и описывается как казуистика. Агенезия левого легкого наблюдается несколько чаще, чем правого. Агенезия правого легкого чаще сочетается с аномалиями других органов, дети рождаются нежизнеспособными или погибают в первые недели и месяцы жизни.

Этиология и патогенез. Агенезия возникает вследствие неправильного формирования легкого в антенатальном периоде. Это наиболее тяжелая фор-

ма дисплазии, когда поражающий фактор действует очень рано и останавливает процесс формирования легкого на этапе бронхального зачатка.

Пренатальная диагностика порока осуществляется при скрининговом ультразвуковом исследовании в 22 нед. беременности на основании отсутствия изображения легкого и его бронхального дерева (рис. 2.4.6). Ведущим ультразвуковым признаком агенезии является отсутствие не только легкого, но и главного бронха. В случаях отсутствия легкого при наличии рудиментарного главного бронха используется термин «аплазия легкого».

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Двусторонняя агенезия — порок, несовместимый с жизнью. При двусторонней или односторонней агенезии легких в сочетании с другими пороками рекомендуется прерывание беременности по медицинским показаниям в сроке до 22-й недели. Течение беременности характеризуется частыми осложнениями: угрозой прерывания беременности, плацентарной дисфункцией, синдромом ЗРП. Как правило, угроза прерывания беременности носит упорный характер. Плацентарная дисфункция является первичной, нередко носит прогрессирующий характер вплоть до антенатальной гибели плода. При наличии порока лечение указанных осложнений беременности может быть неэффективным. В связи с этим беременность нередко завершается преждевременными родами, мертворождением, высока частота ранней неонатальной смерти.

Родоразрешение осуществляется в соответствии с акушерской ситуацией. Кесарево сечение по показаниям со стороны плода не проводится.

Сочетание с другими пороками. Агенезия часто сочетается с пороками развития других органов (врожденные пороки сердца, пищевода, дефект диафрагмы, расщелины тел позвонков и др.).

Клиника. При двусторонней агенезии дети рождаются мертвыми. При односторонней агенезии легкого отмечается асимметрия грудной клетки, ее сплющивание на стороне агенезии, отсутствие участия в акте дыхания. На пораженной стороне межреберные промежутки сужены, сердце смещено в сторону отсутствующего легкого в связи со снижением



Рис. 2.4.6. Агенезия правого легкого. Декстракардия (по М. В. Медведеву)



Рис. 2.4.7. Агенезия левого легкого. Рентгенограмма

давления в этой области, а также прессорного влияния компенсаторно увеличенного другого легкого. Перкуторный звук укорочен, аускультативно дыхание резко ослаблено. На здоровой стороне — легочный звук с коробочным оттенком, дыхание существенно не изменено. Характерно наличие признаков дыхательной недостаточности.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на обнаружении при объективном обследовании уплощения половины грудной клетки, сколиоза позвоночника с выпуклостью в здоровую сторону, укорочения перкуторного звука и ослабленного дыхания на стороне поражения, особенно выраженного сзади, резкого смещения сердца в большую сторону.

Рентгенологическое обследование показывает сужение легочного поля из-за смещения органов средостения в сторону поражения, гомогенное интенсивное затемнение на месте отсутствующего легкого, из-за которого тени сердца и купола диафрагмы не дифференцируются, симптомы пролабирования здорового легкого в противоположную сторону (медиастинальная легочная грыжа), полосу просветления, идущую паравертебрально на стороне поражения за счет смещения трахеи (рис. 2.4.7). Диафрагма смещена вверх и ограничена в движении. Воздушность здорового легкого повышена, отмечается усиление рисунка за счет компенсаторного увеличения кровообращения. На суперэкспонированных и послойных снимках видно отсутствие одного из главных бронхов (рис. 2.4.8), что подтверждает и бронхоскопическое исследование.

Бронхография выявляет смещение трахеи и бронхов в большую сторону, непосредственный переход бронхов в главный бронх при агенезии и культю главного бронха при аплазии легкого. В единственном легком нередко обнаруживаются бронхоэктазы. Определенное диагностическое значение имеет так-

же ангиопульмонография, при помощи которой диагностируют отсутствие одноименной ветви легочной артерии и расширение общего ствола, а также единственной ветви легочной артерии.

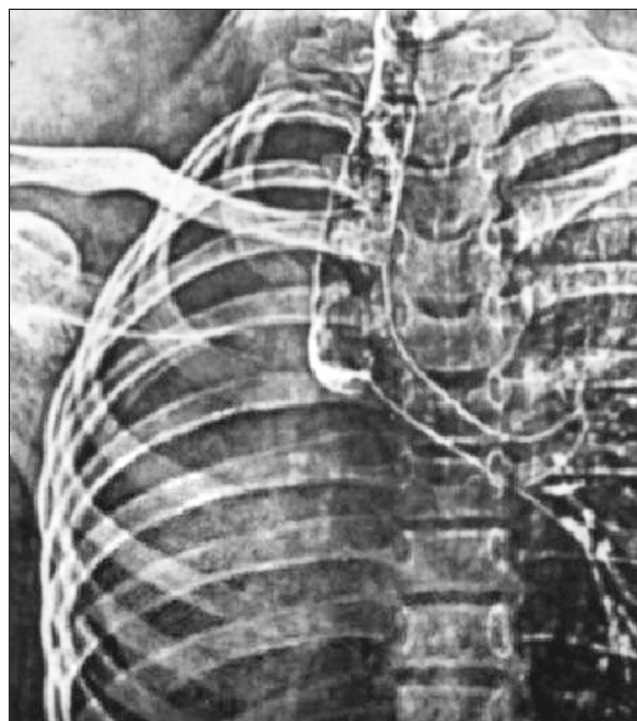


Рис. 2.4.8. Обзорная электрорентгенограмма легких. Резкое смещение срединной тени вправо вследствие агенезии правого легкого. На бронхограмме виден переход смещенной вправо трахеи в левый главный бронх. Бронхиальное дерево справа отсутствует

Лечение. При односторонней агенезии хирургическое лечение не требуется.

Профилактика. Методы профилактики не разработаны.

Прогноз. Дети с односторонней агенезией предрасположены к легочным инфекциям.

ГИПОПАЗИЯ ЛЕГКОГО И ЕГО ДОЛЕЙ

Гипоплазия легкого представляет собой одновременное недоразвитие бронхов и легочной паренхимы. Большинство авторов разделяют гипоплазию на простую и кистозную.

Простая гипоплазия долей легкого

Простая форма гипоплазии долей легкого характеризуется равномерным уменьшением легкого, доли или сегмента в результате недоразвития бронхов и паренхимы легкого.

В отличие от кистозной, простая гипоплазия долей легкого описывается чаще, чем гипоплазия всего легкого.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 33.6 Гипоплазия и дисплазия легкого.

Частота гипоплазии в популяции составляет 1 : 18 898, а на 1000 рождений — 0,053. Гипоплазия легкого встречается значительно чаще, чем агенезия легкого.

Этиология и патогенез. Простая гипоплазия долей легкого возникает из-за остановки развития органа в конце второго месяца внутриутробной жизни. Характеризуется равномерным недоразвитием легкого, его отдельных долей или сегментов. Морфологические критерии простой гипоплазии — уменьшение сухого веса легких, уменьшение отношения веса легких к весу тела, уменьшение количества альвеол в единице объема паренхимы, уменьшение количества ДНК в легочной ткани. Гипоплазия легких вторичная формируется при уменьшенном объеме грудной клетки (например, при диафрагмальной грыже), сосудистых легочных аномалиях и обструктивных поражениях респираторного отдела.

Пренатальная диагностика. При УЗИ отмечается равномерное уменьшение легкого, доли или сегмента в результате недоразвития бронхов и паренхимы легкого.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Для изолированной формы особенности ведения беременности не описаны. При наличии сочетанных аномалий тактика выработывается с учетом наиболее тяжелого из имеющихся пороков.

Сочетание с другими пороками. Гипоплазия легких часто сочетается с различными внутрилегочными и чаще — внелегочными пороками: диафрагмальной грыжей, аномалиями мочевого и сердечно-сосудистой систем.



Рис. 2.4.9. Гипоплазия правого легкого

Клиника. Простая форма гипоплазии характеризуется симптомами присоединившейся инфекции, дыхательной недостаточностью и легочной гипертензией. В связи с уменьшением объема легкого отмечается асимметрия грудной клетки. Клинические проявления порока зависят от выраженности и длительности вторичного хронического воспаления.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на данных инструментальных исследований, в первую очередь, рентгенографии органов грудной клетки.

При простой гипоплазии долей или сегментов легкого рентгенологически выявляется уменьшение его пораженных отделов, снижение прозрачности легочной ткани в зонах нарушения, обеднение ее рисунка, более высокое стояние купола диафрагмы на пораженной стороне. Здоровое легкое увеличивается в объеме, прозрачность его повышена. При значительном уменьшении измененного легкого возможно частичное смещение другого легкого в пораженную сторону, что определяет асимметрию грудной клетки, сужение межреберных промежутков, высокое стояние диафрагмы, смещение органов средостения в большую сторону. Бронхи резко сближены между собой, число генераций бронхов может быть уменьшено (рис. 2.4.9).

Бронхографию в период новорожденности проводят крайне редко. При бронхографическом исследовании в более старшем возрасте обнаруживается уменьшение числа генераций бронхов, деформация которых связана с хроническим воспалением. Без него просвет бронхов может быть нормальным. Другой тип изменений бронхограммы — отхождение тонких бронхиальных ветвей от крупных бронхов. Может наблюдаться также грубая деформация бронхов пораженной доли или заполнение контрастным веществом лишь начальных отделов бронхиальных разветвлений.

Ангиопульмонографическое исследование выявляет гипоплазию легочных сосудов. Наиболее точный метод — компьютерная томография.

Кистозная гипоплазия легких

Кистозная гипоплазия легких (поликистоз, врожденные бронхоэктатические кисты, сотовое легкое, ячеистое легкое, кистозная болезнь, пузырьчатое перерождение легкого и др.) — врожденный порок, сопровождающийся редукцией респираторного отдела и наличием кистоподобных полостей и бронхоэктазов.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 33.0 Кистозное, поликистозное врожденное заболевание легких.

Частота. Кистозная гипоплазия — наиболее частый порок органов дыхания, составляющий 60–80 %. В популяции этот порок встречается с частотой 1 : 7000 рождений. Чаще заболевание регистрируется у мальчиков.

Этиология и патогенез. Поликистоз возникает в результате нарушения развития легких на 2–3-м месяце эмбриогенеза. Внутривнутрилегочные кистозные образования формируются из утолщенных концов бронхопульмональных почек вследствие остановки их дальнейшего развития. При развитии легкого происходит выпадение промежуточных генераций между крупными и мелкими бронхами с трансформацией последних в кисты, сообщающиеся непосредственно с крупными бронхами. Наряду со значительным уменьшением объема легкого или его доли отмечаются выраженные изменения в бронхиальном дереве — кистозное расширение сегментарных и субсегментарных бронхов, а также агенезия альвеол и гипоплазия легочных сосудов в месте поражения.

В литературе представлена детализация понятия «гипоплазии легких». М. И. Перельман и И. И. Платов (1976) выделяют 4 варианта гипоплазии легкого: *резчайшую гипоплазию* (форму, тесно примыкающую к аплазии, но, в отличие от нее, имеющую, наряду с рудиментарным бронхом, комочек полностью дезорганизованной легочной ткани); *рудиментарное легкое* (резко уменьшенное, редко достигающее половины нормального объема легкого, содержащее деформированные недоразвитые бронхи и редуцированную паренхиму); *кистозную гипоплазию* и *ги-*

поплазию легкого с преимущественным недоразвитием легочной артерии. Отнесение последней формы к легочным гипоплазиям весьма спорно, и большинство авторов рассматривают этот порок как самостоятельную форму пороков развития легочных сосудов.

Пренатальная диагностика. Ранняя ультразвуковая диагностика порока возможна с 24 нед. беременности.

Критериями УЗИ-диагностики являются:

1. Множественные включения в грудной клетке различного диаметра (рис. 2.4.10, 2.4.11):

— анэхогенные кистозные включения (тип I — макрокистозная форма, тип II — смешанная форма, тип III — микрокистозная форма);

— солидные включения;

— смешанные включения (эхоструктура легких плода смешанного характера с чередованием участков повышенной и пониженной эхогенности).

2. Смещение средостения и дэкстракардия (при больших размерах кист размеры легкого увеличены, оно может сдавливать сердце и другое легкое, смещая их в противоположную сторону).

3. Неиммунная водянка плода (признак сердечно-сосудистой недостаточности плода) — выпот в серозных полостях, в том числе асцит (рис. 2.4.12).

4. Отек плаценты.

5. Многоводие — следствие нарушения заглатывания вод плодом и повышенной продукции жидкости аномальными клетками пораженного участка бронхиального дерева.

Важное прогностическое значение при указанном пороке имеет ЦДК. Сохранение нормальной васкуляризации измененного легкого ассоциировано с благоприятным перинатальным исходом.

Наиболее ранняя ультразвуковая диагностика была проведена N. Jastrow et al. (2000), в 12 нед. беременности — выявлены смещение средостения и киста легкого.

Во втором триместре при УЗИ четко визуализируются кисты, вокруг которых ткани имеют повышенную эхогенность. Нередко порок осложняется неиммунной водянкой плода, сочетается с многоводием.



Рис. 2.4.10. Врожденная кистозная гипоплазия легкого II типа. Поперечное сечение грудной клетки плода



Рис. 2.4.11. Врожденная кистозная гипоплазия легкого I типа. Поперечное сечение брюшной полости плода



Рис. 2.4.12. Асцит у плода

Тактика ведения беременности и родоразрешения при различных формах кистозных пороков развития легких имеет общие принципы. Для определения тактики ведения беременности следует правильно интерпретировать данные, полученные при УЗИ, а это возможно при понимании изменений, наступающих вследствие наличия порока.

Чрезмерный рост терминальных бронхиол, которые формируют кисты, препятствует нормальному развитию легкого. По мере роста кистозное образование сдавливает легкое (обычно одну долю), венозный возврат крови к сердцу уменьшается; возможно развитие водянки плода, отека плаценты с наступлением внутриутробной гибели плода либо постнатальной гибели ребенка от легочной гипертензии. У матери может наблюдаться синдром «зеркала» — реакция на изменения, происходящие у плода, из-за освобождения вазоактивных соединений из отечной плаценты, проявляющаяся гипертензией. Данное состояние необратимо даже в случае пренатальной коррекции патологии.

Другой признак порока — многоводие у матери (частота от 12,5 до 70 %). Кистозно измененное легкое больших размеров сдавливает пищевод внутриутробного ребенка, что приводит к нарушению глотания с последующим увеличением объема вод. Многоводие может быть также связано с повышенной продукцией жидкости аномальными клетками пораженного участка бронхиального дерева.

Нередко порок приводит к смещению средостения (от 58 до 81,2 %), которое может не вызывать неблагоприятных последствий или приводить к сдавлению сердца и центральных вен, вследствие чего развивается вторичная сердечно-сосудистая недостаточность, проявляющаяся неиммунной водянкой плода (НВП).

Чем раньше и точнее поставлен пренатальный диагноз порока, тем больше времени остается роди-

телям для принятия взвешенного решения о судьбе беременности. При диагностике до 22 нед. беременности и наличии классических эхографических признаков порока (гиперэхогенность ткани легкого и анэхогенные включения, сочетающиеся с многоводием, смещением органов средостения и НВП) ставится вопрос о прерывании беременности по медицинским показаниям.

Определяющим прогностическим и тактическим фактором служит наличие или отсутствие водянки плода. При отсутствии водянки указанная аномалия может регрессировать, поэтому целесообразна выжидательная тактика с проведением УЗИ-контроля. Если кистозное образование к моменту родов достигает значительных размеров, его удаляют после рождения ребенка. При прогрессировании порока, развитии водянки плода в сроке гестации более 32 нед. возможно досрочное родоразрешение и срочное оперативное лечение. При меньшем сроке гестации, наличии водянки у плода и единичного кистозного образования, не превышающего 5 мм в диаметре, показано внутриутробное торакоамниотическое шунтирование, которое осуществляется в сроке от 22 до 35 нед. Другие типы образования рассматриваются как показание для выполнения лобэктомии. После внутриутробного вмешательства водянка обычно исчезает; гипоплазированное легкое развивается, постепенно заполняя грудную полость. Применение внутриутробной хирургии позволяет уменьшить размеры кист, способствует исчезновению водянки в течение 1–2 дней. Успешность хирургического лечения отмечена в 75 % случаев. Процедура осуществляется исключительно в специализированных центрах. Однако развитие у матери синдрома «зеркала» является противопоказанием к внутриутробному вмешательству.

Наличие водянки плода при отсутствии пренатального лечения порока прогностически неблаго-

приятно, так как без вмешательства выживает только 5 % плодов.

При обнаружении в легких образования, преимущественно солидного характера, лечебные мероприятия ограничены.

Представленные возможности диктуют необходимость своевременного направления пациенток, внутриутробные дети которых имеют указанный порок, в специализированные центры для определения тактики наблюдения и родоразрешения с решением вопроса о целесообразности и сроках проведения оперативного лечения.

Тактика родоразрешения при указанном пороке зависит от уровня учреждения, в котором оказывается медицинская помощь. Родоразрешение должно осуществляться на III уровне оказания перинатальной помощи. При отсутствии сочетанных аномалий и прогрессировании порока (смещении сердца, водянке плода) после 32 нед. возможно оперативное родоразрешение. Возможность осуществления ранней постнатальной коррекции порока улучшает прогноз для ребенка. Наличие сочетанных пороков делает оперативное родоразрешение в интересах плода нецелесообразным. В учреждениях II уровня оказания помощи вопрос о родоразрешении решается с учетом акушерской ситуации.

Сочетание с другими пороками. Почти в половине случаев кистозная гипоплазия легкого сочетается с врожденными пороками сердца, сосудов, ЦНС (вентрикуломегалией), желудочно-кишечного тракта, кистозными пороками почек, лица (расщелиной верхнего неба), ребер, позвоночника, диафрагмы и др.

Клиника. Первые признаки врожденной аномалии могут появляться как вскоре после рождения, так и в последующие годы жизни. Приблизительно у 10 % больных заболевание долгое время протекает бессимптомно.

Различают четыре формы кистозной гипоплазии: бессимптомную, легкую, средней тяжести и тяжелую.

Бессимптомные формы обычно выявляются случайно при проверочной флюорографии или при рентгенологическом исследовании. В анамнезе у так называемых бессимптомных больных иногда удается выявить беспричинный кашель в осенне-зимний период, которому они не придают значения, а также умеренное снижение толерантности к физическим нагрузкам.

Легкое течение обычно характеризуется поздним появлением жалоб и отделением в небольшом количестве (до 50 мл в сутки) слизистой или слизисто-гноющей мокроты. Обострения инфекционного процесса редкие, нетяжелые и непродолжительные, а ремиссии, напротив, длительные и практически бессимптомные. Состояние больных в течение многих лет остается стабильным.

При средней тяжести суточное количество мокроты может составлять от 50 до 150 мл. Обострения отмечаются один раз в 6–12 мес., длятся несколько недель, сопровождаются временной утратой трудоспособности. Отмечается одышка при физической нагрузке. В периоды ремиссий сохраняется стертая симптоматика неспецифического воспалительного процесса легких. Заболевание имеет склонность к постепенному прогрессированию.

При тяжелой форме нагноительный процесс носит практически постоянный характер, ремиссии либо отсутствуют, либо менее продолжительны, чем обострения. Количество мокроты увеличивается до 200 мл в сутки и более. Мокрота гнойная, иногда гнилостная, с неприятным запахом, связанным с присоединением анаэробной неклостридиальной микрофлоры. Отмечается одышка при незначительных физических усилиях или даже в покое.

В зависимости от вторичных изменений в ранее здоровых участках легкого следует различать две группы больных:

1) других изменений в бронхах, кроме кистозных образований, связанных с гипоплазией, не выявляются (так называемые чистые формы);

2) с выраженным деформирующим бронхитом или вторичными бронхоэктазами в других сегментах легкого.

Бессимптомное течение кистозной гипоплазии наблюдается у первой группы. Тяжелое и средней тяжести течение заболевания встречается у больных со вторичными изменениями в ранее здоровых сегментах. В первой группе дыхательная недостаточность встречается менее чем у 1/3 больных (I степень, реже II степень). У больных со вторичными изменениями дыхательная недостаточность наблюдается вдвое чаще, обычно достигая II–III степени.

Клинические проявления кистозной гипоплазии зависят от объема поражения, тяжести и длительности присоединившегося хронического воспаления. В анамнезе больных отмечаются частые повторные респираторные заболевания, имеющие затяжной характер. Как правило, в младшем дошкольном возрасте уже можно заподозрить наличие кистозной гипоплазии по наличию влажного кашля с обильным отхождением мокроты. Иногда появляется кровохарканье. Внешний вид больных, как правило, изменяется мало. Булавовидные деформации пальцев («барабанные палочки») встречаются редко. Цианоз губ наблюдается лишь у больных с далеко зашедшими вторичными диффузными изменениями в бронхах и легочной паренхиме. Иногда, преимущественно при тотальном поражении одного из легких кистозной гипоплазией, отмечается уменьшение в объеме и отставание при дыхании соответствующей половины грудной клетки.

Данные физикального обследования обычно малохарактерны. При поликистозе легких обнаруживается богатая аускультативная симптоматика. При наличии крупных полостей дыхание имеет амфорический характер. Прослушивается множество звучных разнокалиберных влажных хрипов, которые описывают как «барабанную дробь». При обострении воспалительного процесса определяется оральная крепитация. Хрипы различного калибра, как влажные, так и сухие, определяются, главным образом, в периоды обострений. Как правило, наблюдаются симптомы дыхательной недостаточности и отставания в физическом развитии.

Патологический процесс может быть одно- и двусторонним.

К осложнениям гипоплазии легкого относятся нагноения кист, легочное кровотечение, спонтанный пневмоторакс и амилоидоз легкого.

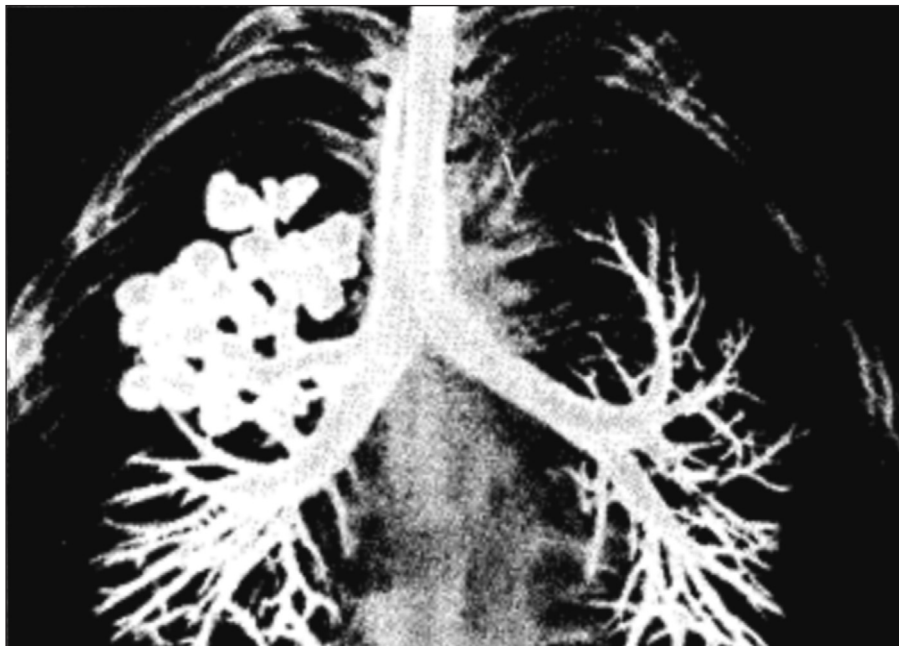


Рис. 2.4.13. Кистозная гипоплазия левого легкого. Бронхограмма

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на данных инструментальных исследований, ведущую роль в которых играет рентгенодиагностика. Рентгенологические признаки кистозной гипоплазии можно разделить на три группы:

- 1) свидетельствующие о существовании множественных полостных образований в легких;
- 2) отражающие уменьшение органа или его части в объеме;
- 3) указывающие на наличие хронического воспалительного процесса в нижерасположенных участках бронхиального дерева.

К первой группе признаков относится наличие в области аномалии характерного ячеистого легочного рисунка, являющегося отражением множественных тонкостенных воздушных полостей. Наиболее часто ячеистый рисунок при кистозной гипоплазии наблюдается в области верхней доли правого легкого или же занимает все левое легкое.

Об уменьшении объема недоразвитой части легкого можно судить по смещению междолевой границы (в случае долевого гипоплазии) и средостения в сторону поражения, что более характерно для гипоплазии легкого, хотя может наблюдаться и при поражении доли.

Признаки третьей группы (пневмосклероз в зоне основного поражения или в соседних отделах легких, воспалительная инфильтрация вокруг кист, плевральные сращения, перибронхиальные и периваскулярные изменения) наблюдаются у относительно небольшой части тяжелобольных с длительно и неблагоприятно протекающим нагноительным процессом и характерны, скорее, для приобретенной патологии, чем для кистозной гипоплазии легких.

Практически у всех больных кистозной гипоплазией отмечается ячеистый рисунок легких. Таким образом, на основании обзорных рентгенограмм можно лишь заподозрить наличие кистозной гипоплазии легкого, главным образом, по наличию ячеистого легочного рисунка с учетом соответствующих клинических данных.

Бронхоскопически при поражении всего легкого отмечаются смещение трахеи и бифуркация в большую сторону, повышенная дыхательная подвижность мембранозной части бронхов и в большей или меньшей степени выраженный экспираторный коллапс, гнойный эндобронхит, а при долевого или сегментарном процессе — слизисто-гнойный или гнойный эндобронхит.

Двусторонняя бронхография показана всем больным. Бронхографическая картина кистозной гипоплазии характерна: крупные бронхи в зоне определенного по обзорным рентгенограммам ячеистого легочного рисунка вплоть до субсегментарных ветвей в большинстве случаев имеют нормальный вид, но обычно несколько сближены. Дистальнее их в зоне поражения выявляются множественные, наслаивающиеся одна на другую тонкостенные полости различного диаметра, частично или целиком заполненные контрастным веществом (рис. 2.4.13).

У каждого третьего больного кисты контрастируются неравномерно и не во всей области ячеистого легочного рисунка. В нижних отделах они приобретают шарообразную форму, в верхних долях обнаруживаются четкообразные расширения бронхов. Однако при последующем изучении удаленного во время операции легкого обнаруживаются идентичные кистозные изменения во всех его отделах. При хорошем заполнении всех полостей бронхиальное дерево пораженного легкого напоминает украшенную шарами новогоднюю елку.

Ангиопульмонография выявляет гипоплазию ветви легочной артерии, аномальное отхождение ветви артерии гипоплазированного легкого и обеднение кровотока в нем.

Функция внешнего дыхания — жизненная емкость легких и показатели бронхиальной проходимости (объем форсированного выдоха, максимальная вентиляция легких и их отношение к жизненной емкости легких) — оказывается значительно сниженной.

Наиболее информативным методом диагностики является КТ, которая позволяет получить четкое

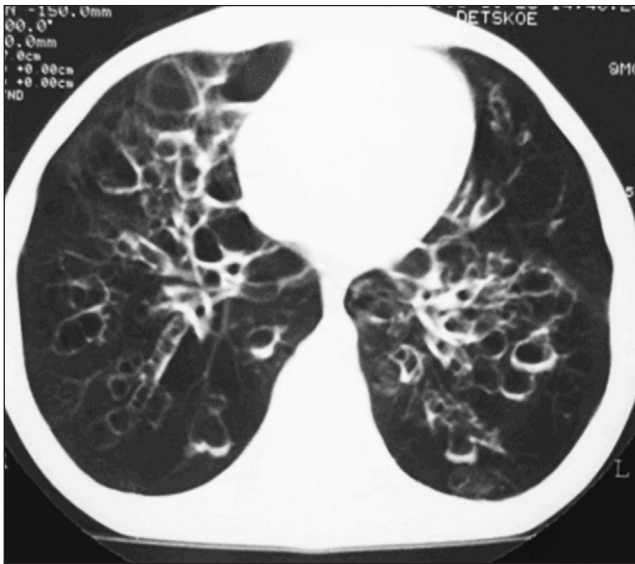


Рис. 2.4.14. Кистозная гипоплазия легких. Компьютерная томограмма



Рис. 2.4.15. Бронхолегочная дисплазия на фоне врожденного порока развития легких — кистозной гипоплазии верхней и средней доли правого и нижней доли левого легкого. Компьютерная томограмма ребенка С. (7 мес.)

представление о наличии в легком множественных тонкостенных полостей (рис. 2.4.14, 2.4.15). Однако дифференциально-диагностическое значение этого метода ограничено.

Лечение. Во многих наблюдениях отмечается регресс процесса еще до родов. Во всех случаях необходимо тщательное наблюдение в неонатальном периоде ввиду риска возникновения инфекционных осложнений и малигнизации в остаточной ткани. При больших размерах кистозных образований может отмечаться гипоплазия легких, поэтому нередко этим детям необходима искусственная вентиляция

легких. В этих случаях нередко возникает необходимость оперативного лечения в неонатальном периоде.

Хирургическое лечение зависит от распространенности процесса, длительности легочных изменений, формирования осложнений. Ограниченные формы кистозной гипоплазии требуют раннего хирургического лечения. При двусторонней долевой гипоплазии лечение консервативное, такое же, как и при бронхоэктатической болезни. Терапевтическая тактика направлена на подавление воспалительного процесса и включает антибиотикотерапию, лечебные бронхоскопии и общеоздоровительные мероприятия.

Прогноз зависит от степени распространенности кистозной гипоплазии, своевременности диагностики и лечения.

В целом, прогноз при всех формах указанного порока серьезный, так как у выживших детей борьба с инфекцией оказывается малоэффективной в связи с наличием условий для ее развития.

Профилактика состоит в пренатальной УЗ-диагностике порока после окончания периода его формирования (2–3-й месяц эмбриогенеза) и решения вопроса о его совместимости с жизнью ребенка.

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ СТЕНКИ ТРАХЕИ И БРОНХОВ

Пороки развития структурных элементов стенки трахеи, бронхов и бронхиол морфологически связаны с отсутствием, недостатком или дезорганизацией хрящевой или эластической и мышечной ткани.

Хотя могут наиболее поражаться различные участки трахеобронхиального дерева (трахея, бронхи, бронхиолы), их патогенетический механизм одинаковый — слабость бронхиальной стенки.

Пороки развития стенки бронхов можно условно разделить на ограниченные и распространенные.

Ограниченные дефекты трахеобронхиальных структур обычно приводят к локальным сужениям того или иного отрезка воздухопроводящего пути, вызывая соответствующие нарушения и связанную с ними клиническую картину.

При распространенных пороках морфологические изменения локализуются на значительных участках трахеобронхиального дерева, что накладывает отпечаток на патофизиологические и клинические проявления болезни.

К группе распространенных пороков развития стенки трахеи и бронхов относятся трахеобронхомегалия (синдром Мунье-Куна), трахеобронхомалиция, синдром Вильямса — Кэмпбелла, бронхомалиция и бронхиолоэктатическая эмфизема.

Основное в патогенезе рассматриваемых заболеваний — дискинезия трахеобронхиального дерева.

Трахеобронхомегалия

Синдром Мунье-Куна (трахеобронхомегалия, трахеоцеле, мегатрахея) — чрезмерное расширение трахеи, а иногда и главных бронхов, часто с множественными мешотчатыми дивертикулами вслед-



Рис. 2.4.16. Синдром Мунье-Куна. Бронхоскопия

ствии врожденной аномалии эластической и мышечной ткани.

В МКБ-10 трахеобронхомегалия как самостоятельная нозоформа не предусмотрена.

Частота. Порок встречается крайне редко — 1 : 100 000 рождений.

Этиология и патогенез. Есть версия о генетической природе этой патологии с ауtosомно-рецессивным типом наследования.

Впервые трахеобронхомегалия описана французским отоларингологом П. Мунье-Куном (1932).

Пренатальная диагностика не описана.

Тактика ведения беременности и родоразрешения не имеет специфических особенностей.

Сочетание с другими пороками. Синдром Мунье-Куна нередко комбинируется с другими аномалиями и пороками развития легких.

Клиника. Клинически у больных детей наблюдается постоянный вибрирующий кашель с выделением большого количества слизисто-гношной или гнойной мокроты. Характерны признаки интоксикации и хронической гипоксемии — бледность, снижение аппетита, отставание в физическом развитии, синдром «барабанных палочек», возможно кровохарканье.

Физикальная картина в легких свидетельствует о наличии трахеобронхита и бронхоэктазов: участки коробочного перкуторного звука чередуются с участками притупления; аускультативно местами прослушиваются бронхиальное дыхание, разнокалиберные и сухие хрипы, более ограниченные в периоде ремиссии и распространенные при обострении процесса.

Синдром Мунье-Куна может клинически не проявляться несколько лет и впервые диагностироваться у лиц среднего и пожилого возраста без легочных заболеваний в анамнезе.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика затруднена, заболевание распознается много позже и подтверждается наличием вентиляционной недостаточности в совокупности с гипоксемией при исследовании функции легких. Окончательный диагноз устанавливается по данным рентгенологического (деформация легочного рисунка с очагами уплотнения, расширение просвета трахеи и крупных бронхов, бронхоэктазы в нижнедолевых сегментах) и бронхоскопического исследований (рис. 2.4.16).

При бронхоскопии определяются значительное расширение просвета трахеи и бронхов, утолщение стенок с выбуханием в просвет межхрящевых промежутков, дивертикулы в промежутках между полукольцами трахеи и в мембранозной ее части, пролабирование задней стенки трахеи, симптом недостаточной освещенности бронхоскопического поля («потери света»), воспалительные изменения в виде эндобронхита, патологическая секреция.

Бронхография подтверждает данные бронхоскопического исследования, а контуры стенок трахеи видны в виде «зубцов пилы» (рис. 2.4.17).

Лечение направлено на улучшение дренажной функции трахеи и бронхов. Показаны лечение инфекции (антибиотикотерапия), общеукрепляющие средства, ЛФК, массаж, санаторно-курортный этап. По показаниям (необходимость удаления одиночных дивертикулов) проводится хирургическое лечение.

Прогноз определяется тяжестью сопутствующих бронхологических изменений и зависит от объема легочного поражения и деформации бронхов. Существуют благоприятные варианты течения болезни, когда больные доживают до пожилого возраста. Известно, что чем раньше развивается клиническая картина заболевания, тем хуже прогноз.

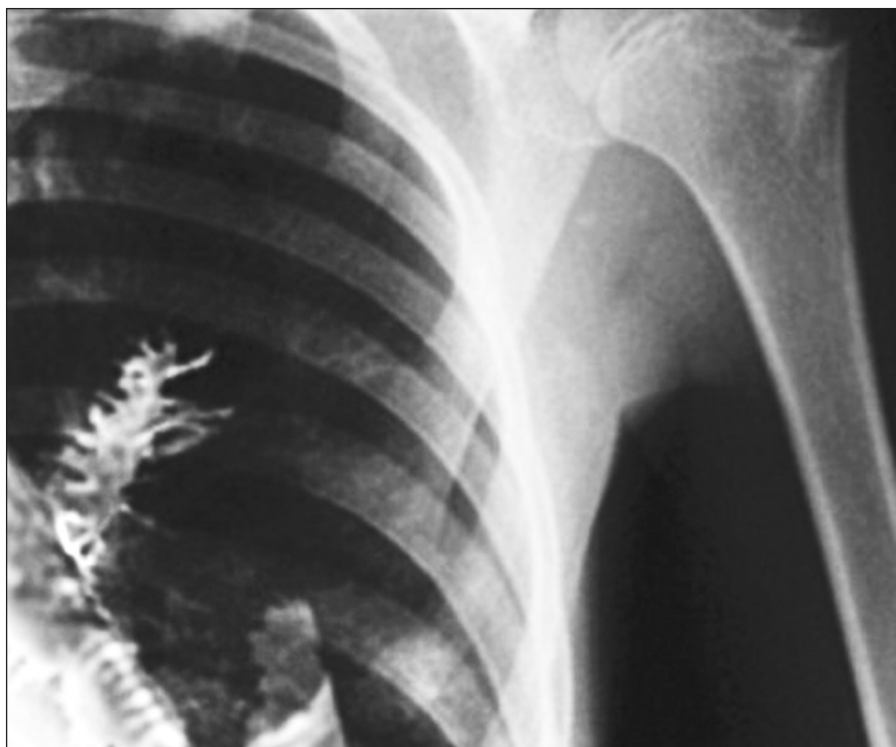


Рис. 2.4.17. Бронхограмма легких при трахеобронхомегалии

Трахеобронхомаляция

Трахеобронхомаляция — врожденная слабость стенки трахеи и/или крупных бронхов, связанная с патологической мягкостью их хрящевого каркаса при отсутствии резкого расширения трахеи или бронхов.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 32.0 Врожденная трахеомаляция.

Этиология и патогенез. Врожденный дефект хрящей и мембранозной части трахеи и бронха приводит к их коллабированию при дыхании.

Пренатальная диагностика не описана.

Тактика ведения беременности и родоразрешения не имеет специфических особенностей.

Сочетание с другими пороками. Так же, как и трахеобронхомегалия, трахеобронхомаляция может сочетаться с другими врожденными пороками легких.

Клиника. Различают диффузную и локальную трахеобронхомаляцию. При локальной форме наблюдаются функциональные стенозы трахеи с соответствующими клиническими проявлениями.

Диффузные формы не имеют четко очерченной клинической картины. В выраженных случаях возможны симптомы стеноза трахеи и главных (чаще левого) бронхов. Характерны стридорозное дыхание, грубый кашель, приступы апноэ при физической нагрузке.

При клинически стертых формах трахеобронхиальная дискинезия может привести к хроническому воспалению дыхательного тракта и формированию стойких бронхолегочных изменений. У детей первого года жизни описана обратимая форма трахеобронхомаляции, клинически проявляющаяся стридорозным дыханием; одновременно обнаруживается мягкость хрящей гортани и ушных раковин. Симптомы болезни исчезают на 1–2-м году жизни.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на трахеобронхоскопии, которая выявляет патологическую подвижность стенок трахеи и/или главных бронхов, отсутствие упругости и асимметрию хрящевых колец. На выдохе просвет трахеи резко сужается и может принимать различную форму (щелевидную, серповидную и др.). Однако этот феномен можно выявить лишь при спонтанном дыхании, то есть при исследовании без релаксантов, что значительно снижает диагностическую ценность трахеобронхоскопии при данной патологии у детей.

Лечение консервативное, направлено на ликвидацию обострений бронхолегочной инфекции и полноценную санацию трахеобронхиального дерева. Операция может быть показана только при ограниченной форме. Как паллиативная мера при значительном нарушении вентиляции легких показано наложение трахеостомы.

Прогноз переменный.

Профилактика. Методы первичной профилактики не разработаны, вторичная профилактика направлена на предупреждение присоединения инфекции.

Синдром Вильямса — Кэмпбелла

Врожденный системный порок в виде генерализованного недоразвития хрящевой ткани сегментарных и субсегментарных бронхов с 3-го до 8-го порядков с последующим вторичным формированием бронхоэктазов, преимущественно симметричных, в нижних долях.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 32.2 Врожденная бронхомаляция, которая напоминает синдром Вильямса — Кэмпбелла, но при ней дискинезия бронхов выражена слабее.

Впервые синдром описан английскими педиатрами Г. Вильямсом и П. Кэмпбеллом (1960).

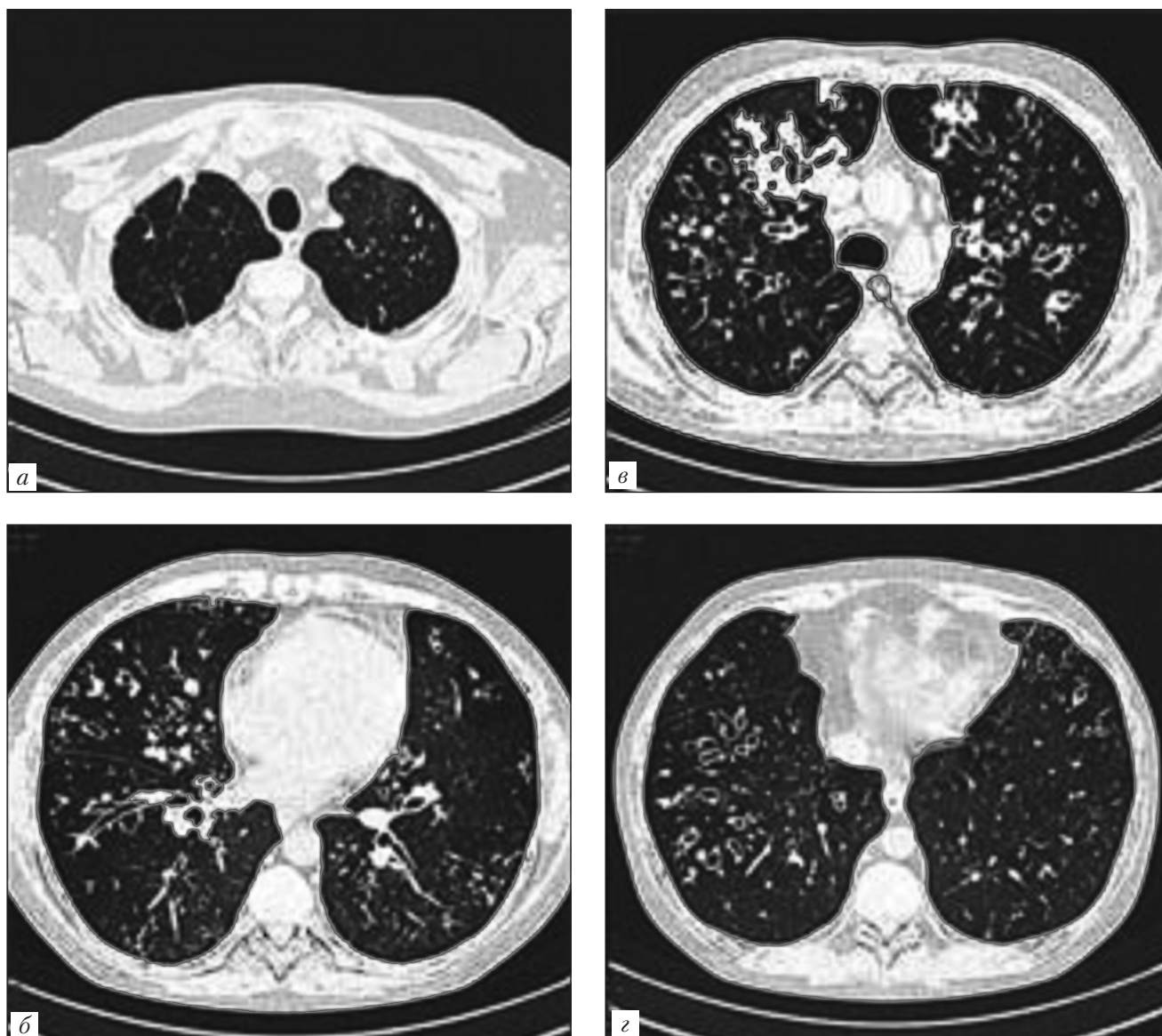


Рис. 2.4.18. Бронхоэктазы в легких. Компьютерная томография (а–г)

Частота. Заболевание встречается редко, менее 1 случая на 100 000 рождений, чаще у мальчиков.

Этиология и патогенез. Суть дефекта заключается в отсутствии или недоразвитии хрящевых колец в стенке хрящей бронхов на уровне от 3 до 6–8 генераций, что приводит к выраженной дискинезии бронхов — избыточному расширению их просвета во время вдоха и сужению на выдохе, вплоть до полного закрытия просвета во время форсированного выдоха.

Эти изменения нарушают вентиляцию и очистительную функцию бронхов, что способствует застою и последующему инфицированию бронхиального секрета. Таким образом, постоянным спутником заболевания становится хроническое воспаление в бронхах.

Хронический бронхит, в свою очередь, вызывает обструктивные изменения в бронхах, эмфизему, частичную облитерацию мелких бронхиальных разветвлений. На этом фоне могут возникать ателектазы, участки пневмосклероза и хронической пневмонии.

При распространенном процессе развивается легочное сердце.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения специфических особенностей не имеет.

Сочетание с другими пороками. Как правило, сочетается с лобарной эмфиземой и облитерирующим бронхиолитом.

Клиника. Клинические проявления болезни появляются на первом году жизни, реже на втором, хотя порок может дебютировать и в 8 лет с пневмонией. Затем пневмония повторяется 2–3 раза в год. На первый план выступают симптомы распространенного хронического бронхита: постоянный продуктивный кашель, явления хронической интоксикации — снижение аппетита, утомляемость, отставание в массе и росте. Кроме того, для данного порока характерны деформации грудной клетки, концевых фаланг в виде «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол».

При перкуссии выявляется коробочный оттенок перкуторного звука, в легких выслушивается множество разнокалиберных влажных хрипов на фоне жесткого или ослабленного дыхания с бронхиальным оттенком. Присоединение бронхообструктивного синдрома сопровождается появлением сухих хрипов на фоне удлинённого выдоха.

Заподозрить врожденную аномалию бронхолегочной системы позволяют рецидивирующие пневмонии и «ножницы» между давностью заболевания («короткий» анамнез) и выраженностью симптомов хронической гипоксии и интоксикации.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Рентгенологически выявляются двустороннее усиление и грубоязкистые распространенные изменения легочного рисунка, возможны отдельные эмфизематозные участки, небольшие полости и уплотнение стенок бронхов, распространенные («баллонизирующие») бронхоэктазы. Диагноз можно установить с помощью КТ (рис. 2.4.18).

Дальнейшее уточнение диагноза базируется на данных бронхоскопии, выявляющей диффузный гнойный эндобронхит на всем протяжении бронхиального дерева с преобладанием в нижних отделах легких, и бронхографии, обнаруживающей двусторонние кистоподобные расширения и мешотчатые бронхоэктазы, за которыми следуют неизмененные или деформированные, но не расширенные дистальные отделы бронхов. На спирограммах — вентиляционные нарушения III–IV степени обструктивно-рестриктивного типа.

Дифференцируют синдром Вильямса — Кэмпбелла с муковисцидозом и другими пороками развития стенки бронхов.

Лечение консервативное, направлено на купирование гнойного эндобронхита и восстановление вентиляционной функции бронхов.

Прогноз остается серьезным в связи с формированием легочного сердца и развития сердечной недостаточности.

Профилактика. Не разработана.

Врожденная бронхомаляция

Врожденная бронхомаляция представляет собой повышенную податливость бронхиальной стенки, связанную с необычной мягкостью хрящевых колец, то есть состояние, напоминающее синдром Вильямса — Кэмпбелла, но с меньшей дискинезией бронхов.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 32.2 Врожденная бронхомаляция.

Этиология и патогенез. Причина врожденной бронхомаляции — мягкость хрящевых колец, приводящая к повышенной податливости бронхиальной стенки, с меньшей степенью дискинезии бронхов, чем при синдроме Вильямса — Кэмпбелла.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения специфических особенностей не имеет.

Сочетание с другими пороками. Возможны другие варианты бронхиальных поражений — генерализованное сужение трахеи и бронхов обоих легких,

включая главные, сегментарные, субсегментарные и даже более мелкие ветви.

Клиника. Клинически заболевание проявляется в 2–3-летнем возрасте и ранее в виде повторяющихся бронхитов и пневмоний. Быстро формируется хронический бронхолегочный процесс, протекающий тяжело, с постоянной одышкой, влажным кашлем со слизистой или слизисто-гнойной мокротой. У детей появляется деформация грудной клетки, они отстают в физическом развитии. Функция внешнего дыхания нарушена по обструктивному либо комбинированному типу.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Как правило, врожденная бронхомаляция диагностируется на 2-м году жизни на основании данных трахеобронхоскопии (выраженный гнойный эндобронхит) и бронхографии.

По данным бронхографии, различают пороки развития проксимального и смешанного типов. При пороке первого типа бронхографически выявляются распространенные, преимущественно проксимальные расширения бронхов, при пороке второго типа — распространенные деформации как проксимальных, так и дистальных отделов бронхов, далеко выходящие за пределы зоны ограниченного пневмосклероза.

Пороки проксимального типа протекают легче пороков смешанного типа и имеют лучший прогноз.

На ЭКГ у детей определяется перегрузка правого отдела сердца.

Лечение направлено на ликвидацию воспалительного процесса, восстановление функции бронхов, укрепление защитных сил организма.

Прогноз серьезный в связи с угрозой развития легочного сердца.

Профилактика. Методы специфической профилактики не разработаны.

Бронхиолоэктатическая эмфизема

Бронхиолоэктатическая эмфизема Лешке — врожденное заболевание периферических отделов бронхиального дерева с развитием бронхиолоэктазов и центрилобулярной эмфиземы. В основе порока лежит врожденная слабость стенки мелких бронхов и бронхиол.

В МКБ-10 выделяют: Q 33.4 Врожденная бронхоэктазия.

Впервые заболевание было описано Loeschke (1928).

Частота. Данные о частоте порока в доступной литературе отсутствуют. Частота лобарной эмфиземы, характерной для этой аномалии, составляет 1 : 132 288, или 0,0076 случаев на 1000 рождений.

Этиология и патогенез. Тератогенный период для этого порока развития — 6–10-я неделя и 6–8-й месяц беременности. При бронхиолоэктатической эмфиземе поражаются периферические отделы бронхиального дерева с развитием бронхиолоэктазов и центрилобулярной эмфиземы. Основное значение в патогенезе болезни имеет врожденная слабость стенки мелких бронхов и бронхиол, хотя не ис-

ключается также роль воспалительных изменений. При патоморфологическом исследовании обнаруживаются хроническое воспаление мелких бронхов и бронхиол, редукция мышечных и эластических волокон и их стенок, расширение респираторных бронхиол и альвеолярных ходов, растяжение и атрофия альвеолярных перегородок, которые приводят к формированию централобулярных эмфизематозных пузырей.

Врожденная недостаточность стенки мелких бронхов является причиной развития воспалительного процесса. При этом нарушение вентиляции способствует формированию хронической обструктивной эмфиземы. Сопутствующая ей гипертензия в малом круге кровообращения ведет к постоянной перегрузке правых отделов сердца с последующим развитием легочного сердца.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения специфических особенностей не имеет.

Сочетание с другими пороками не описано.

Клиника. Заболевание диагностируется в 4–8-летнем возрасте на основании частых обострений бронхита и бронхиолита. Детей беспокоит постоянный влажный кашель, формируются дыхательная недостаточность и симптомы хронической гипоксии и интоксикации. Могут наблюдаться астматические приступы. Перкуторно определяют легочный звук с коробочным оттенком, аускультативно — ослабленное дыхание, мелко- и среднепузырчатые хрипы в участках, пораженных воспалительным процессом. Тоны сердца приглушены, акцент II тона над легочной артерией. При декомпенсации легочного сердца — застойные явления в большом круге кровообращения.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Как правило, диагноз устанавливается после четырех лет.

Рентгенологически обнаруживают диффузное вздутие легочной ткани как за счет сосудистого компонента, так и вследствие поражения интерстициальной ткани, усиление легочного рисунка, взбухание конуса легочной артерии. В начале формирования легочного сердца тень его занимает срединное положение. По мере прогрессирования легочного сердца отмечается нарастающее расширение тени сердца в поперечнике.

Бронхография выявляет распространенные нарушения развития бронхов 3–4-го порядка с эмфизематозными и склеротическими изменениями дистальных отделов.

Исследование функции внешнего дыхания определяет выраженный обструктивно-рестриктивный тип нарушения вентиляции.

Функциональные пробы с бронходилататорами отрицательные. Исследование газового состава крови выявляет хроническую гипоксемию.

На ЭКГ — признаки гипертрофии правых отделов сердца. При исследовании функции внешнего дыхания выявляют обструктивный тип нарушения вентиляции.

Лечение больных не отличается от такового у детей с хронической пневмонией и должно быть упорным и длительным. Хирургическое лечение не показано.

Прогноз бронхиолоэктатической эмфиземы серьезный. При настойчивой и правильной терапии можно добиться временной стабилизации процесса, однако полностью предотвратить прогрессирование болезни и формирование хронического легочного сердца не удастся.

ОГРАНИЧЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ СТЕНКИ ТРАХЕИ И БРОНХОВ

Стеноз трахеи

При этой аномалии развития отмечается сужение просвета трахеи вследствие врожденного дефекта ее стенки или сдавления извне, чаще всего аномально расположенными сосудами.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 32.1 Другие врожденные пороки трахеи — врожденный стеноз трахеи.

Впервые обструкция верхних дыхательных путей у плода диагностирована в 1989 г., и с тех пор в англоязычной литературе опубликовано не более двух десятков случаев родового выявления этой аномалии.

Частота данного порока в популяции составляет 1 : 44 095, на 1000 рождений — 0,023.

Этиология и патогенез. По мнению многих авторов, при подозрении на этот порок развития следует исключать хромосомные аномалии, в частности микроделиции, а также инфекционные поражения плода. Среди возможных причин обсуждается роль цитомегаловирусной инфекции, других острых инфекционных поражений матери (например, описан случай обструкции трахеи после перенесенного матерью острого коклюша).

Так как стенозы трахеи могут быть связаны и с врожденными дефектами ее стенки, и со сдавлением извне, это обуславливает некоторые различия в клиническом течении и прогнозе.

Различают органические и функциональные стенозы. Органические стенозы связаны с локальным дефектом хрящевых полуколец трахеи (недостаток или отсутствие хряща) или избыточным образованием хрящевой ткани. В последнем случае могут формироваться твердые хрящевые выпячивания на мембранозной части трахеи или полные хрящевые кольца вместо полуколец, иногда их число больше нормального.

Функциональные стенозы связаны с чрезмерной мягкостью хрящей, и в этом случае являются локальной формой трахеомалиаии. К функциональным относят также стенозы, возникающие в результате сдавления трахеи извне. Основная причина сдавления трахеи у детей — аномально расположенные сосуды: двойная или праволжащая дуга аорты

(задний тип) и неправильное отхождение подключичных артерий от дуги аорты. Обструктивный синдром может быть обусловлен и окклюзией трахеи при внутриутробном лечении диафрагмальной грыжи, и опухолью шеи (тератома, лимфангиома). Стенозы локализируются обычно в нижней трети трахеи и часто сопровождаются стенозом левого главного бронха.

Пренатальная диагностика осуществляется при помощи УЗИ. Типичный эхографический признак обструкции верхних дыхательных путей — резкое увеличение легких и повышение их эхогенности. Эти изменения объясняются накоплением в альвеолах жидкости, продуцирующей эпителием и не имеющей выхода. В тех случаях, когда стенотическое поражение сочетается с трахеоэзофагеальной фистулой, часть жидкости из легких уходит в пищевод и легкие при эхографическом исследовании могут выглядеть нормальными.

Тщательное ультразвуковое обследование области трахеи в некоторых случаях позволяет выявить расширение, расположенное над пораженным участком.

Дополнительный эхографический признак — отсутствие движения жидкости в трахее, что может быть выявлено с помощью ЦДК. Кроме того, метод позволяет установить точный уровень обструкции.

Сдавление сердца и полых вен увеличенными легкими плода приводит к развитию у него сердечной недостаточности, что проявляется асцитом.

Стеноз трахеи, как и все обструктивные поражения верхних дыхательных путей, обычно сочетается с изменением количества вод, при этом регистрируется как мало-, так и многоводие.

В патогенезе маловодия имеет значение недостаточное пополнение объема амниотической жидкости за счет легочного компонента. Кроме того, маловодие — нередко признак недостаточной продукции амниоцитами околоплодной жидкости, что является проявлением длительного нарушения кровообращения в фетоплацентарном комплексе с развитием плацентарной недостаточности.

В патогенезе многоводия имеет значение увеличение объема вод вследствие нарушения глотания их плодом из-за одновременного сдавления пищевода. Многоводие развивается обычно после 28 нед., когда сдавление пищевода становится максимальным.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Стеноз трахеи, как и другие обструктивные поражения верхних дыхательных путей у плода, имеет неблагоприятный перинатальный прогноз. Это связано с наличием сочетанных аномалий развития и с тяжестью самого порока развития. Поэтому важное значение придается диагностике порока и выявлению сочетанных пороков развития, в том числе проведению пренатального кариотипирования. Поэтому обнаружение порока до 22 нед. беременности служит показанием к ее прерыванию по медицинским показаниям. В практике чаще выявляют не сам порок, а причины, вызвавшие его (опухоль шеи), или признаки обструкции верхних дыхательных путей.

Обструкция дыхательных путей плода может быть причиной внутриутробной гипоксии, травмы головного мозга и летального исхода после рождения.

При диагностике порока целесообразно направить пациентку в специализированный перинатальный центр для уточнения прогноза и определения тактики ведения беременности и родоразрешения. Беременная и ее семья должны как можно раньше получить консультацию хирурга относительно возможностей пренатальной и (или) постнатальной коррекции порока.

Для сохранения жизни ребенка при выраженных формах порока осуществляется его пренатальная коррекция, цель которой — восстановление проходимости дыхательных путей. Перед рождением ребенка выполняют гистеротомию. В рану выводят только голову и плечевой пояс плода. Сразу же осуществляется прямая ларингоскопия и интубация трахеи, при затруднении — трахеостомия. После восстановления проходимости дыхательных путей интратрахеально вводится сурфактант и начинается вентиляция легких. С целью предотвращения атонии матки и кровотечения уменьшается доза ингаляционного анестетика, вводится окситоцин, только после этого пережимается пуповина. При необходимости удаляется объемное образование на шее ребенка.

Сочетание с другими пороками. По данным литературы (G. Naugen et al., 2001), частота случаев с сочетанными изменениями при обструкции трахеи составляет 50 %. Нередко стеноз трахеи сочетается с другими пороками развития легких. Он входит в синдром Fraser (обструкция трахеи или бронха в сочетании с агенезией почек, микрофтальмией, полиили синдактилией), который наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Среди других известных сочетанных аномалий — атрезия двенадцатиперстной кишки, подковообразная почка, точечная хондродисплазия.

Анализ литературы, посвященный пренатальному выявлению обструкции трахеи, проведен I. Onderoglu et al. (1998). Он показал, что, помимо синдрома Fraser, при этом пороке развития были описаны синдром Opitz—Frias (аутосомно-доминантный тип наследования), синдром Di Georges (делеция 22q11.2), кардиолицевой синдром (делеция 22q11.2), синдром Marshall—Smith (неустановленный тип наследования), синдром Laurence—Moon—Bardet—Biedl (аутосомно-рецессивный), синдром коротких ребер-полидактилии II тип (аутосомно-рецессивный), синдром Pallister—Hall (аутосомно-доминантный), гидроретальный синдром (аутосомно-доминантный), синдром Schinzel—Giedion (аутосомно-рецессивный), синдром Goldenhar (неустановленный тип наследования), ассоциация VACTERL (неустановленный тип наследования), синдром Crouzon's (неустановленный тип наследования), синдром Pfeiffer (неустановленный тип наследования), синдром LEL (неустановленный тип наследования). Кроме того, у плодов с атрезией гортани описаны несколько случаев хромосомных аномалий (трисомии 9 и 16 при материнских транслокациях 47,XXX).

Клиника. Экспираторный стрidor во многих случаях обнаруживается сразу после рождения ребенка. Стридор может усиливаться при физической нагрузке, беспокойстве, приеме пищи и, особенно, ОРВИ. У некоторых детей наблюдается шумное дыхание, которое описывается как «хрипящее», «трещащее»,

«пилящее». В отдельных случаях наблюдается упорный, резистентный к лечению «спастический» бронхит с соответствующей физикальной картиной в легких.

В отдельных случаях болезнь осложняется приступами удушья или менее выраженными эпизодами затрудненного дыхания, напоминающими ложный круп.

Состояние детей со стенозами трахеи значительно ухудшается при ОРВИ, которые, как правило, осложняются трахеобронхитами, усиливающими сужение трахеи.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика стенозов трахеи базируется на клинико-рентгенологических и эндоскопических данных. Сужение трахеи в ряде случаев выявляется на томограммах, но более достоверные сведения дает трахеобронхография. При выявлении стеноза трахеи обязательно показано рентгеноконтрастное исследование пищевода для исключения сдавления извне аномально расположенными сосудами или другими патологическими образованиями. Для уточнения локализации стеноза и его причины показана трахеобронхоскопия.

Дифференциальную диагностику проводят с врожденным стридором на почве ларингомалации и другими изменениями гортани, способными вызвать стридор.

Лечение. При трахеобронхите назначают антибиотики, а также бронхорасширяющие и муколитические препараты. В тяжелых случаях усиления трахеостеноза и бронхиальной обструкции показана кортикостероидная терапия. При стенозах, вызванных сдавлением извне, прежде всего при сосудистых аномалиях, применяется хирургическое лечение. Необходимость в пластических операциях на трахее у детей возникает редко.

Прогноз стенозов трахеи у детей большинством авторов расценивается как благоприятный. С возрастом у большинства пациентов возможно смягчение или исчезновение клинических проявлений, а также значительное уменьшение стеноза по данным бронхоскопии. Лучший прогноз имеют стенозы на почве трахеомалации, но и при других формах он может быть благоприятным.

Профилактика дородовая не разработана. После установления диагноза врожденного стеноза трахеи проводится индивидуальная профилактика ОРВИ и детских инфекций (корь, коклюш) с поражением органов дыхания.

Врожденная лобарная эмфизема

Врожденная лобарная эмфизема (врожденная локализованная эмфизема, гигантская эмфизема, эмфизема напряжения) — повышение воздушности участка легкого за счет сужения бронха с вентильным механизмом.

В МКБ-10 лобарная эмфизема не зашифрована.

Частота. Встречается редко, в мировой литературе описано около 300 случаев врожденной лобарной эмфиземы легких. Чаще наблюдается у мальчиков.

Этиология и патогенез. Причины лобарной эмфиземы окончательно не установлены. Полагают, что в ее основе лежит врожденный дефект хрящевой бронха пораженной доли легкого. Однако хрящевые изменения выявляются лишь у половины больных с лобарной эмфиземой. Одна из причин заболевания — частичное нарушение бронхиальной проходимости с развитием клапанного механизма типа «воздушной ловушки». Это может быть обусловлено гипертрофией слизистой оболочки бронха с образованием складок и слизистых пробок, сдавлением бронха извне бронхогенными кистами, аномально расположенными сосудами и т. д. Среди возможных причин лобарной эмфиземы выделяют так называемые внутренние механизмы, к которым относят дефект бронхиальных хрящей, складки слизистой оболочки бронхов, альвеолярную гипертрофию, и «внешние» — бронхогенные кисты (медиастинальные и перибронхиальные), сосудистые аномалии и удвоение кишечника.

Врожденная лобарная эмфизема может быть обусловлена аплазией гладких мышц терминальных и респираторных бронхов, в которых отсутствуют пучки гладких мышц и имеются лишь единичные мышечные клетки; отсутствием промежуточных генераций бронхов и агенезией всего респираторного отдела доли. В первом случае во время вдоха выялость бронхов дает возможность воздуху поступать в соответствующие участки, но при выдохе он не может выйти наружу из-за перегиба бронхов, так как в них отсутствует прочная хрящевая основа. Образуется вентильный механизм, который не может вытолкнуть воздух наружу. Соответствующая часть легкого раздувается и смещает остальные его части и органы средостения.

Из-за отсутствия внутридолевых бронхов, терминальных респираторных бронхиол и альвеол из доли легкого при выдохе удаляется меньше воздуха, чем поступает при вдохе, повышается внутрилегочное давление и паренхима пораженной доли перерастягивается.

При лобарной эмфиземе различают три типа морфологических изменений. Во-первых, может наблюдаться полиальвеолярная доля с эмфиземой. В этом случае альвеолы внутри доли имеют нормальные размеры, но число их увеличено. Во-вторых, может иметь место гиперинфляция доли легкого, когда число альвеол внутри нее нормальное, но происходит растяжение паренхимы, обусловленное частичной обструкцией дыхательных путей, И, наконец, возможна односторонняя врожденная эмфизема с гипоплазией и компенсаторной эмфиземой контралатерального легкого.

Чаще всего эти изменения наблюдаются в верхней левой доле, реже — в правой верхней или средней доле, двух или более долях и, в порядке исключения, во всем легком.

Пренатальная диагностика не описана.

Тактика ведения беременности и родоразрешения специфических особенностей не имеет.

Сочетание с другими пороками. Возможно сочетание врожденной лобарной эмфиземы с пороками развития сердечно-сосудистой системы, почек, кишечника, костной системы.

Клиника. Основное клиническое проявление заболевания — дыхательная недостаточность, тяжесть которой зависит от степени гиперинфляции пораженной доли.

Тяжелые формы лобарной эмфиземы проявляются в первые же дни жизни ребенка одышкой, цианозом, приступами асфиксии, сопровождающимися судорогами и потерей сознания. Над патологически измененной долей легкого перкуторный звук коробочный, дыхание ослаблено или не прослушивается. Средостение смещено в противоположную сторону. Такие формы лобарной эмфиземы без хирургического вмешательства в короткие сроки приводят к гибели ребенка вследствие тяжелой легочно-сердечной недостаточности.

При среднетяжелых формах клиническая симптоматика не столь грозная. Заболевание диагностируется в возрасте 2–3 мес. В таких случаях процесс имеет подострое или хроническое течение. Клинически патология проявляется кашлем, умеренно выраженной одышкой. Больные дети склонны к воспалительным заболеваниям бронхолегочной системы, часто отстают в физическом развитии.

При незначительном эмфизематозном вздутии клиника может быть скудной и заболевание выявляется случайно у детей старшего возраста или взрослых при рентгенологическом обследовании.

В зависимости от степени выраженности лобарной эмфиземы и тяжести клинических проявлений выделяют декомпенсированную, субкомпенсированную и компенсированную формы заболевания.

При декомпенсированной форме клинические проявления возникают уже в первые дни после рождения и быстро прогрессируют. Характерны резко выраженная одышка (до 80–100 дыханий в минуту), цианоз, двигательное беспокойство. На фоне кратковременных светлых промежутков наблюдаются тяжелые приступы асфиксии, которые могут сопровождаться потерей сознания и судорогами. При осмотре отмечается увеличение объема пораженной половины грудной клетки. Дыхание над пораженной половиной резко ослаблено или отсутствует, перкуторно определяются резко выраженный тимпанит, смещение сердечной тупости в противоположную сторону, а иногда полное ее исчезновение. При естественном течении больной с такой формой врожденной долево́й эмфиземы погибает через несколько дней или недель.

При субкомпенсированной форме, которая может продолжаться много месяцев или даже лет, наблюдаются кратковременные приступы асфиксии, а периоды ремиссии могут достигать нескольких недель или месяцев. Часте обострения возникают в связи с различными респираторными инфекциями. Постепенно у детей развиваются деформация грудной клетки и искривление позвоночника, прогрессирует хроническая дыхательная недостаточность. Летальный исход может наступить во время очередного приступа асфиксии либо вследствие присоединившейся пневмонии непораженных отделов легкого.

При компенсированной форме острые эпизоды дыхательной недостаточности отсутствуют. Заболевание в детском возрасте протекает бессимптомно или с признаками умеренно выраженной дыхатель-

ной недостаточности (одышка при физических нагрузках) и физикальными признаками эмфиземы одного из легких.

Степень выраженности лобарной эмфиземы может колебаться. Муральные и экстрамуральные изменения бронхиального дерева могут приводить к временному стенозу. При этом наблюдается картина интермиттирующей лобарной эмфиземы.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на рано появляющихся симптомах диспноэ и подтверждается при рентгенологическом исследовании, которое в диагностике лобарной эмфиземы имеет решающее значение. При этом выявляется повышенная прозрачность легочного поля на стороне поражения. В области эмфиземы легочный рисунок не прослеживается или обеднен. Диафрагма уплощена, экскурсия ее ограничена. При тяжелых формах заболевания эмфизематозная доля образует медиастинальную грыжу. Характерны увеличение объема и прозрачности одной из долей легких (чаще верхней доли слева), смещение органов средостения в противоположную сторону, признаки передней медиастинальной грыжи за счет перемещения перерастянутой доли в сторону непораженного легкого, низкое стояние и уплощение купола диафрагмы на стороне поражения.

Бронхологическое обследование при лобарной эмфиземе не имеет большой информативной ценности и небезопасно у таких больных. Его применение возможно лишь при хронических формах в случае необходимости дифференциального диагноза с другими патологическими процессами. Обнаруживаются истончение бронхов пораженной доли, их атипичное ветвление, уменьшение числа генераций, деформация и неполное контрастирование.

Ангиопульмонография позволяет уточнить локализацию поражения и состояние гемодинамики в системе малого круга кровообращения. Выявляются редукция сосудистого русла пораженной доли, истончение артериальных ветвей, увеличение углов ветвления сосудов.

Наиболее информативна компьютерная томография (рис. 2.4.19).

Характерными изменениями функции внешнего дыхания считаются снижение жизненной емкости легких, увеличение остаточного объема легких и obstructивные нарушения (рис. 2.4.20). При радионуклидных исследованиях обнаруживается резкое уменьшение вентиляции и кровообращения в эмфизематозно измененной доле.

Бронхоскопия, как и бронхография, при данном пороке малоинформативны.

Врожденную долевою эмфизему, особенно в раннем детском возрасте, приходится дифференцировать со спонтанным пневмотораксом, воздушными кистами легкого, диафрагмальной грыжей, obstructивной эмфиземой на почве инородного тела, а также с ателектазом и гипоплазией доли легкого. Необходимо также иметь в виду, что декстропозиция при левосторонней лобарной эмфиземе может быть ошибочно принята за синдром Картагенера. Распознаванию помогают типичные рентгенологические признаки долево́й эмфиземы, а при декомпенсированных формах — и клинические данные.

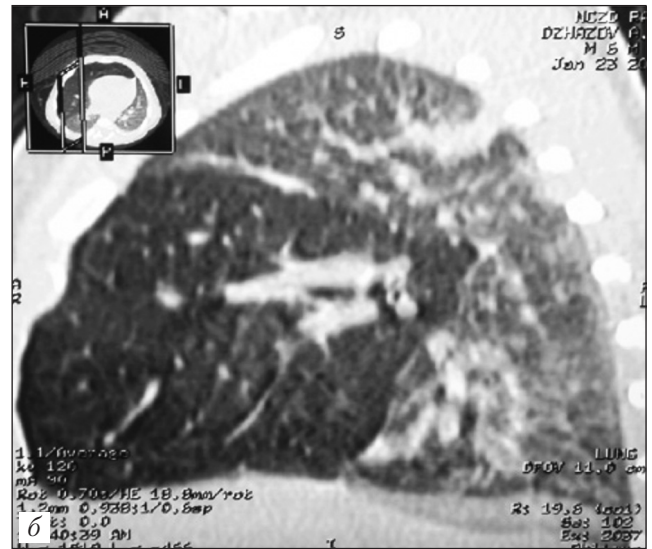
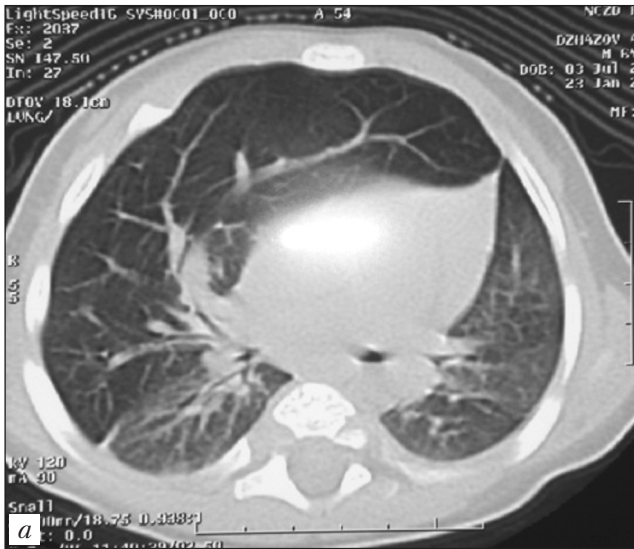


Рис. 2.4.19. Врожденная лобарная эмфизема правого легкого. Компьютерная томография (а, б)



Рис. 2.4.20. Исследование функции внешнего дыхания

Лечение хирургическое — удаление пораженной доли, которое при декомпенсированной форме аномалии носит неотложный характер.

Прогноз при своевременной лобэктомии благоприятный.

Профилактика. Методы профилактики не разработаны.

Кисты легких

Кисты легких представляют собой воздушные или заполненные жидкостью полости.

В МКБ-10 выделяют: Q 33.0 Врожденная киста легкого, которая включает врожденное незрелое легкое, врожденную болезнь легких кистозную и поликистозную.

Частота врожденных кист легкого составляет 1 : 44 095 в популяции, а на 1000 рождений — 0,023.

Этиология и патогенез. Врожденные кисты легкого (истинные кисты легкого) возникают в результате нарушения развития бронха (бронхиальная киста) или дисплазии легочной паренхимы. Бронхиальные (или бронхогенные) кисты содержат в своей стенке элементы бронхиальных структур; эпителий, выстилающий кисту, способен продуцировать жидкость. Кисты легочного происхождения выстланы альвеолярным эпителием и расположены в периферических отделах легкого. Как вариант кистозного перерождения описано «сотовое легкое» с множеством мелких полостей.

Бронхогенные кисты относятся к врожденным бронхолегочным аномалиям первичной кишки. Эта группа аномалий развития делится на центральные и периферические кисты.

Центральные кисты образуются очень рано в результате отделения небольших групп клеток от первичной кишки в процессе почкования. Обычно они бывают единичными. В общей структуре бронхогенных кист на центральные образования приходится до 30 % наблюдений.

Периферические кисты появляются в интервале между 6-й и 16-й неделей эмбрионального развития, когда происходит быстрое деление бронхов дистальнее субсегментарного уровня. На этот вид кист приходится до 70 % наблюдений. Обычно они бывают выстланы респираторным эпителием. Кроме того, в их стенке могут содержаться элементы хряща. Нередко периферические кисты бывают множественными.

Диаметр бронхогенных кист варьирует от нескольких миллиметров до 5–6 см и более. Сосуды, кровоснабжающие эти образования, не связаны с легочными артериями. В большинстве случаев бронхогенные кисты локализируются в среднем средостении, включающем трахею и пищевод.

Пренатальная диагностика. Ультразвуковая диагностика бронхогенных кист основана на визуализации анэхогенных образований разного диаметра в толще паренхимы легких. Эхогенность окружающей ткани легких при этой аномалии развития не

меняется. Наиболее ранняя диагностика бронхогенной кисты была осуществлена в конце первого триместра беременности в 13–14 нед. (М. В. Медведев, 2000). Однако чаще пренатальная эхография позволяет лишь заподозрить бронхогенную кисту. Дифференциальный диагноз осуществляется с диафрагмальной грыжей, другими медиастинальными образованиями (тератомы, образования вилочковой железы, лимфангиомы, перикардальные кисты и др.). При ультразвуковом исследовании патологических образований в легких плода рекомендуют помнить об энтерогенных дубликационных кистах, возникающих в связи с нарушением развития энтодермальной трубки в период ее деления на дыхательную и пищеварительную системы. Эти образования локализованы в области трахеобронхиального дерева и пищевода. Стенка энтерогенной кисты по строению напоминает желудок и кишечник. Бронхогенные кисты обычно располагаются в переднем и среднем средостении, энтерогенные кисты — в заднем.

Крайне редко бронхогенная киста может располагаться вне основной массы легкого, то есть эктопически, как экстраперитонеально, так и в абдоминальном отделе. Р. Bagolan et al. (2004), впервые описали случай пренатальной диагностики эктопической бронхогенной кисты в виде интраабдоминального анэхогенного образования диаметром 27 мм, прилежащего к диафрагме. При пренатальной эхографии точно установить происхождение образования не удается.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. В связи с малочисленностью опубликованных случаев в клинической практике нельзя однозначно делать выводы о целесообразности обязательного пренатального кариотипирования при бронхогенных кистах, однако при наличии у плода сочетанных аномалий развития знания о генетическом статусе плода могут помочь в определении тактики ведения беременности. В целом перинатальный прогноз при бронхогенных кистах большинство авторов рассматривает как благоприятный. При отсутствии сочетанных аномалий развития и НВП беременность можно пролонгировать. Родоразрешение проводят в зависимости от акушерской ситуации. Оперативное родоразрешение не улучшает постнатальных исходов.

Сочетание с другими пороками. В большинстве случаев бронхогенные кисты изолированные, хотя могут сочетаться с другими аномалиями развития, прежде всего с бронхопульмональными пороками первичной кишки (дубликатура пищевода, трахеопищеводный свищ, нейроэнтеральные кисты, легочная секвестрация). Кроме того, описаны сочетания этого порока развития с пороками сердца, диафрагмальной грыжей, аномалиями опорно-двигательной системы.

Бронхогенные кисты редко сочетаются с хромосомными аномалиями, тем не менее Р. Ромеро et al. (1997) описывают клиническое наблюдение, при котором у плода с трисомией 21 была диагностирована бронхогенная киста.

Клиника. Врожденные кисты наблюдаются наиболее часто (в 2/3 случаев) в верхней доле левого легкого, значительно реже — в других долях, чаще односторонние. Они могут быть одиночными и мно-

жественными (поликистоз), осложненными и неосложненными. Неосложненные протекают латентно и обнаруживаются случайно при рентгенологическом исследовании. У детей, особенно раннего возраста, болезнь часто протекает как рецидивирующая пневмония в одном и том же участке легкого. Каждый рецидив длительный и весьма часто сопровождается вовлечением регионарных лимфатических узлов.

Физикальные изменения при неосложненных кистах отсутствуют, при пневмонических обострениях обычно отмечают укорочение перкуторного звука, ослабленное дыхание и сравнительно небольшое количество влажных хрипов. В периоде ремиссии состояние больных удовлетворительное, симптомов интоксикации и снижения показателей физического развития нет.

Осложнения врожденной кисты протекают в виде нагноения кисты, напряжения, прорыва в плевральную полость с образованием пневмо- или пиоторакса.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика базируется на анамнестических данных (рецидивирование пневмонии в одном и том же отделе одного и того же легкого после исключения других причин), УЗИ (рис. 2.4.21, 2.4.22), рентгенологическом и томографическом исследовании.

На рентгенограммах воздушные кисты выглядят как четко очерченные одиночные или множественные просветления на неизменном легочном поле или на фоне усиленного и/или деформированного легочного рисунка. При наслаивании полостей друг на друга пораженный участок легкого становится ячеистым. При пневмонических обострениях рентгенологически выявляется картина воспалительной инфильтрации легочной ткани в пределах сегмента или доли с расширением корня легкого за счет увеличения лимфатических узлов. Обратное развитие замедленное, и нередко, особенно при множественных кистах, остаются стойкие изменения в виде крупноочаговых теней различной формы. Увеличение лимфатических узлов при этом сохраняется. При бронхографии кисты легких контрастируются относительно редко.

При томографическом исследовании, помимо различных по форме теневых изменений, дополнительно удается выявить единичные или множественные полости и увеличенные лимфатические узлы.

Бронхоскопическое исследование позволяет дифференцировать специфические изменения и аномалии развития. При бронхографии в отдельных случаях удается получить заполнение кисты контрастным веществом.

Дифференциальную диагностику у старших детей и подростков проводят между санированными туберкулезными кавернами и кистами легких.

Лечение при пневмонических обострениях такое же, как при острой и затяжной пневмонии. При повторных рецидивах или хроническом течении рекомендуется оперативное лечение.

При кистах легкого, осложненных напряжением или прорывом в плевральную полость с образованием напряженного пневмоторакса, радикальное оперативное вмешательство, по мнению хирургов, должно

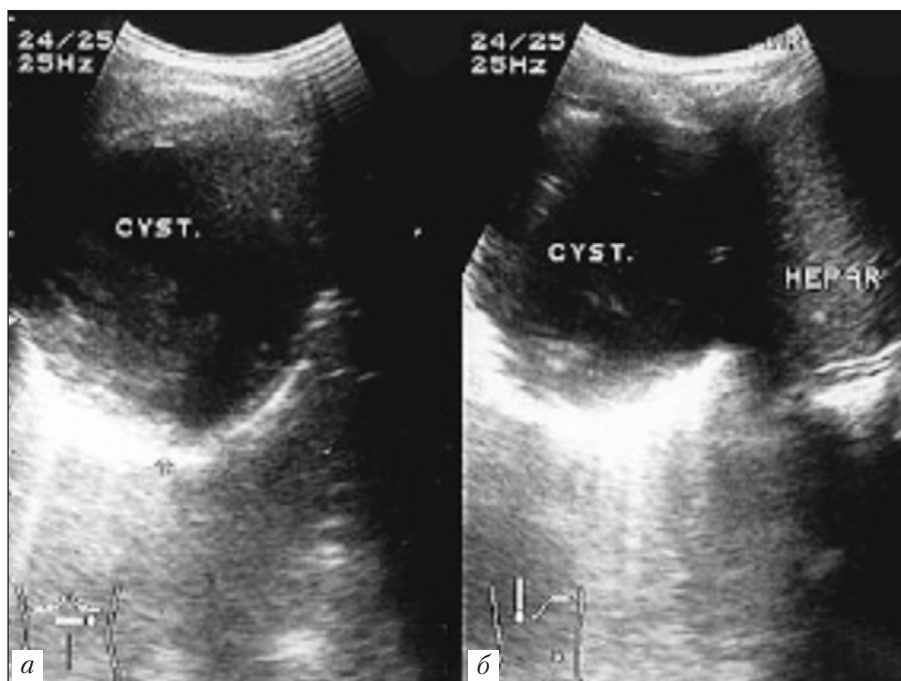


Рис. 2.4.21. Бронхогенная киста нижней доли правого легкого. Ультразвуковое исследование (а, б)

проводиться у детей раннего возраста по экстренным показаниям, а у старших детей — после консервативного лечения осложнения или при его неэффективности.

Прогноз серьезный и зависит от размеров кисты, наличия осложнений, частоты обострений. При одиночной кисте и своевременной хирургической коррекции прогноз благоприятный.

Профилактика. Первичная профилактика не разработана. Вторичная заключается в предупреждении развития осложнений: следует исключить контакт с большими ОРВИ и другими респираторными инфекциями, проводить общеукрепляющие, закаливающие и оздоровительные процедуры.

Синдром Картагенера

Синдром Картагенера — это врожденный комбинированный порок развития с триадой симптомов: обратное расположение внутренних органов (*situs viscerum inversus*), хронический бронхолегочный процесс и синусоринопатия.

В МКБ-10 синдром Картагенера отсутствует, возможно, включен в Q 89.3 *Status inversus*. Впервые описан киевским врачом А. К. Зивертом (1902) и швейцарским терапевтом М. Картагенером (1933).

Частота. Популяционная частота синдрома Картагенера 1 : 50 000 — 1 : 66 144. Мальчики и девочки болеют одинаково часто.

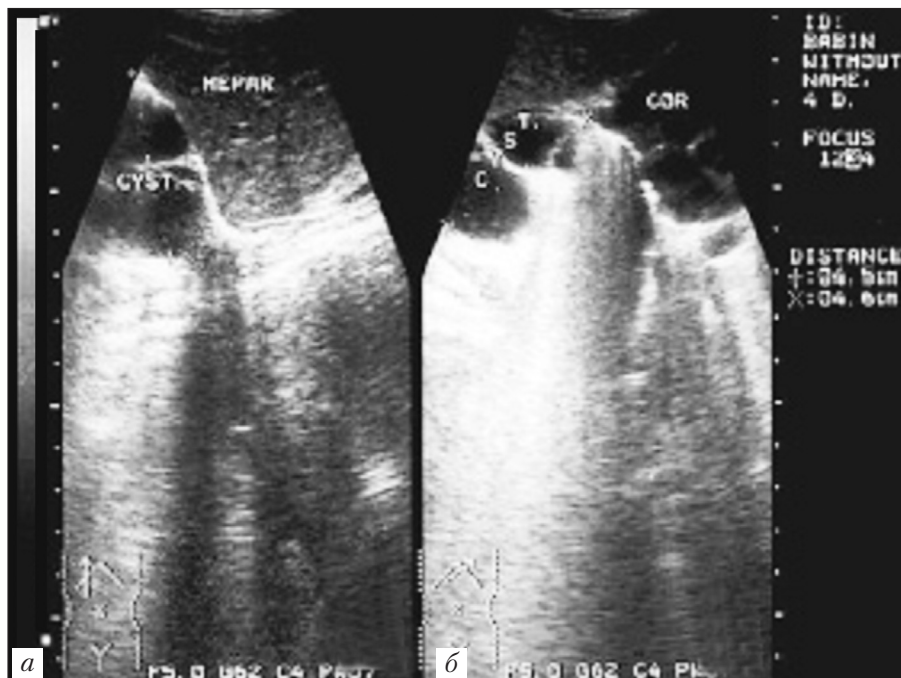


Рис. 2.4.22. Множественные бронхогенные кисты нижней доли правого легкого. Ультразвуковое исследование (а, б)

Этиология и патогенез. Синдром Картагенера относится к генетическим заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования. Обратное расположение внутренних органов часто сочетается с нарушением мукоцилиарного клиренса, обусловленного врожденным нарушением двигательной функции реснитчатого эпителия дыхательных путей (синдром неподвижных ресничек — *immobilia cilia syndrome*).

Пренатальная диагностика. При УЗИ отмечается обратное расположение внутренних органов. Синдром обратного расположения легких практически всегда сочетается с правосторонним расположением сердца, иногда с обратным расположением органов брюшной полости.

Тактика ведения беременности и родоразрешения без особенностей, зависит от акушерской ситуации.

Сочетание с другими пороками. У больных с синдромом Картагенера описаны полидактилия, пороки сердца, легких, почек, гиподисплазия эндокринных желез, агенезия лобных пазух, врожденная тугоухость и др. Имеется указание на сочетание синдрома Картагенера с гетерозиготными формами врожденной недостаточности альфа-антитрипсина.

Клиника. Синдром представляет собой триаду главных признаков:

- бронхоэктазы;
- хронический синусит с назальным полипозом и ринореей;
- обратное расположение внутренних органов, которое может быть полным (все внутренние органы имеют обратное расположение) или неполным (только декстракардия).

Клинические симптомы часто возникают в раннем возрасте. После повторных заболеваний верхних дыхательных путей, бронхитов и пневмоний выявляются признаки хронического бронхолегочного процесса. Типично также упорное, трудно поддающееся лечению поражение носоглотки (рецидивирующий синусит, ринит). У части больных формируются изменения по типу «барабанных палочек».

Основной тип легочных изменений — ограниченный пневмосклероз с деформациями бронхов, как при хронической пневмонии.

Однако по сравнению с больными хронической пневмонией у этих детей чаще выявляются двусторонние поражения, то есть бронхолегочный процесс у детей с синдромом Картагенера является распространенным.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика при неполном синдроме затруднена и базируется на данных генеалогического, рентгено- и бронхологического, сурдологического, эхо- и электрокардиографического методов исследования и КТ.

На рис. 2.4.23 видно, что справа легкое состоит из двух долей. Нижняя доля уменьшена в объеме, представлена множественными кистозными образованиями. Паренхима нижней доли уплотнена, фиброзирована. В язычковых сегментах справа определя-

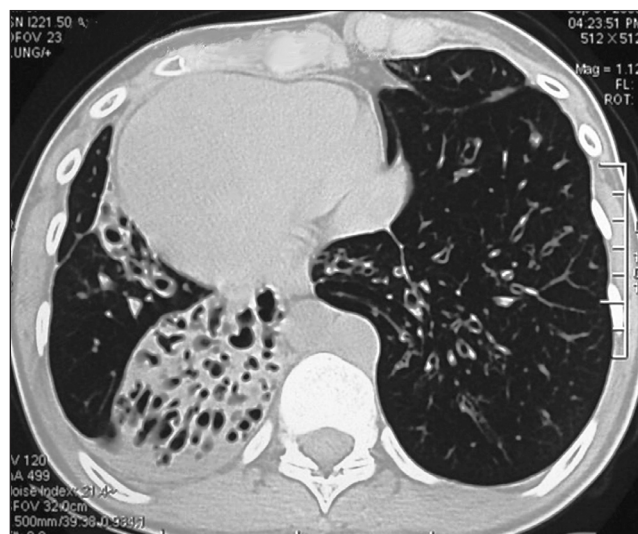


Рис. 2.4.23. Полное обратное расположение органов. Компьютерная томография

ются мешотчатые бронхоэктазы. Слева легкое состоит из трех долей. В средней доле определяются множественные мешотчатые бронхоэктазы. В базальных отделах субплеврально обнаруживаются немногочисленные мелкие заполненные бронхоэктазы.

Эндоскопически голосовые складки подвижные, просветы трахеи и бронхов проходимы. Анатомически ветвление бронхов соответствует зеркальному расположению легких. Слизистая оболочка трахеи и бронхов отечна и гиперемирована. В просвете бронхов, больше в нижних долях обоих легких, содержится значительное количество гнойного секрета.

Дифференциальный диагноз проводят с транспозицией внутренних органов при синдроме Ивмарка и хронической бронхолегочной патологией.

Лечение консервативное, включает постуральный дренаж, муколитики, общеукрепляющие средства, физиотерапию, ЛФК, при наложении инфекции — идентично лечению пневмонии.

Показания к оперативному лечению крайне ограничены в связи с распространенностью основного дефекта и обусловленной этим возможностью прогрессирования процесса.

Прогноз, как правило, неблагоприятный и зависит от объема поражений, состояния сердечно-сосудистой системы, возраста дебюта клинических проявлений, характера инфекции, наличия осложнений (кровохарканье, абсцесс мозга, амилоидоз, легочное сердце). При тяжелом течении болезни больные погибают в детском или юношеском возрасте от легочно-сердечной недостаточности. Описаны также случаи, когда больные доживали до глубокой старости.

Профилактика. Первичная профилактика состоит в медико-генетическом консультировании молодых семей, вторичная — в предупреждении осложнений болезни.

Глава 5

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Эмбриогенез. Сердечно-сосудистая система человека представлена во всех отделах, от сердца до капилляров, слоистыми трубками. Такая структура, основы которой возникают уже на ранних сроках эмбрионального развития, сохраняется на всех последующих этапах жизни человека.

Первые кровеносные сосуды появляются вне тела эмбриона, в мезодерме стенки желточного пузыря. Закладка их обнаруживается в виде скоплений клеточного материала внезародышевой мезодермы — так называемых *кровяных островков*. Клетки, находящиеся на периферии этих островков, — ангиобласты — активно митотически размножаются. Они уплощаются, устанавливают более тесные контакты друг с другом, образуя стенку сосуда. Так возникают первичные сосуды, представляющие собой тонкостенные трубочки, содержащие первичную кровь. На первых порах стенка новообразующихся сосудов не сплошная: на больших участках кровяные островки длительное время не имеют сосудистой стенки.

Несколько позже сходным образом возникают сосуды и в мезенхиме тела эмбриона. Отличия заключаются в том, что в кровяных островках вне тела эмбриона ангио- и гематогенные процессы идут параллельно, в теле же эмбриона мезенхима, как правило, образует свободные от крови эндотелиальные трубочки. Вскоре между возникшими таким образом эмбриональными и внеэмбриональными сосудами устанавливается сообщение. Только в этот момент внеэмбрионально образованная кровь поступает в тело эмбриона. Одновременно регистрируются и первые сокращения сердечной трубки. Тем самым начинается становление первого (желточного) круга кровообращения развивающегося зародыша.

Первые закладки сосудов в теле эмбриона отмечены в период формирования первой пары сомитов. Они представлены тяжами, состоящими из скоплений мезенхимных клеток, расположенных между мезодермой и энтодермой на уровне передней кишки. Эти тяжи образуют с каждой стороны два ряда: медиальный («аортальная линия») и латеральный («сердечная линия»). Краниально эти закладки сли-

ваются, образуя сетевидное «эндотелиальное сердце». Одновременно из мезенхимы по бокам тела зародыша между энтодермой и мезодермой образуются закладки пупочных вен. Далее отмечается преимущественное развитие сердца, обеих аорт и пупочных вен. Только после того, как эти главные магистрали желточного и хорионального (аллантаидного) кровообращения в основном сформируются (стадия 10 пар сомитов), начинается, собственно, развитие других сосудов тела эмбриона.

У человеческого зародыша кровообращение в желточном и аллантаидном кругах начинается практически одновременно у 17-сегментного эмбриона (начало сердцебиений). Желточное кровообращение существует у человека недолго, аллантаидное преобразуется в плацентарное и осуществляется вплоть до конца внутриутробного периода. Описанный способ образования сосудов имеет место в основном в раннем эмбриогенезе. Сосуды, образующиеся позже, развиваются несколько иным путем. Со временем все большее распространение получает способ новообразования сосудов (сначала типа капилляров) путем почкования. Этот последний способ в постэмбриональном периоде становится единственным.

В эмбриогенезе человека сердце закладывается очень рано (рис. 2.5.1), когда зародыш еще не обособлен от желточного пузыря и кишечная энтодерма одновременно представляет собой крышу последнего.

В это время в кардиогенной зоне в шейной области, между энтодермой и висцеральными листками спланхнотомов слева и справа, скапливаются выселяющиеся из мезодермы клетки мезенхимы, образующие справа и слева клеточные тяжи. Эти тяжи вскоре превращаются в эндотелиальные трубочки. Последние вместе с прилегающей к ним мезенхимой составляют закладку эндокарда. Сразу же нужно отметить, что закладки эндокарда и сосудов в принципе тождественны. Отсюда вытекает и принципиальное сходство процессов гистогенеза и их результата — дефинитивных структур. Одновременно с образованием эндотелиальных трубочек происходят процессы, приводящие к образованию остальных оболочек сердца — миокарда и эпикарда. Такие процессы разыг-



Рис. 2.5.1. Схема продольного среза человеческого эмбриона на стадии сомитов

рываются в примыкающих к зачаткам эндокарда листках спланхноплевры. Эти участки утолщаются и разрастаются, окружая зачаток эндокарда мешком, вдающимся в полость тела. Здесь содержатся элементы, образующие в дальнейшем миокард и строящие эпикард. Все образование в связи с этим называют миоэпикардиальной мантией, или, чаще, миоэпикардиальной пластинкой.

Тем временем в области глотки происходит замыкание кишечной трубки. В связи с этим левый и правый зачатки эндокарда все более сближаются, пока не сливаются в единую трубку. Немного позже объединяются также левая и правая миоэпикардиальные пластинки.

На первых порах миоэпикардиальная пластинка отделяется от эндокардиальной трубки широкой щелью, заполненной желеобразной субстанцией. Впоследствии происходит их сближение. Миоэпикардиальная пластинка накладывается непосредственно на закладку эндокарда сначала в области венозного синуса, затем предсердий и, наконец, желудочков. Только в тех местах, в которых впоследствии происходит образование клапанов, желеобразная субстанция сохраняется относительно долго.

Образовавшаяся непарная закладка сердца соединяется с дорсальной и вентральной стенками полости тела зародыша, соответственно дорсальной и вентральной брыжейками, которые в дальнейшем редуцируются (сначала редуцируется вентральная, а затем дорсальная), и сердце оказывается свободно лежащим, как бы подвешенным, на сосудах, во второй полости тела, в полости перикарда.

Следует отметить, что наряду с широко распространенным представлением о единстве образования целомических полостей в отношении человека существует мнение о том, что образование полости перикарда происходит ранее формирования брюшной полости и независимо от нее путем слияния отдельных лакун, возникающих в мезодерме головного конца зародыша.

Первоначально сердце представляет собой прямую трубку, затем каудальное расширение сердечной трубки, принимающее венозные сосуды, образует венозный синус. Головной конец сердечной трубки сужен. В это время обнаруживается четкое метамерное строение сердечной трубки. Хорошо различаются метамеры, содержащие материал основных дефинитивных отделов сердца. Расположение их —

обратное топографии соответствующих отделов окончательно сформированного сердца.

Показано, что в раннем трубчатом сердце эндокард представлен одним слоем рыхло расположенных эндотелиальных клеток, в цитоплазме которых обнаруживается значительное количество электронноплотных гранул. Миокард состоит из рыхло расположенных полигональных или веретеновидных миобластов, образующих слой толщиной в 2–3 клетки. Цитоплазма их богата водой, содержит большое количество гранулярного материала (предположительно РНК, гликоген), относительно небольшое количество равномерно распределенных митохондрий.

Один из факторов, характеризующих ранние этапы развития сердца, — быстрый рост первичной сердечной трубки, увеличивающейся в длину быстрее, чем полость, в которой она расположена. Это обстоятельство является одной из причин того, что сердечная трубка, увеличиваясь в длину, образует ряд характерных изгибов, расширений. При этом венозный отдел смещается краниально и охватывает с боков артериальный конус, а артериальный отдел сильно разрастается и смещается каудально. В результате в развивающемся сердце эмбриона можно видеть контуры его основных дефинитивных отделов — предсердий и желудочков.

ДЕФЕКТ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) — врожденная аномалия развития перегородки, при которой формируется сообщение между левым и правым желудочками (рис. 2.5.2).

Согласно МКБ-10, выделяют рубрику: Q 21.0 Дефект межжелудочковой перегородки.

Впервые ДМЖП был описан П. Толочиновым (1874) и Roger (1879).

Частота ДМЖП составляет у доношенных 1,5–3,5 случаев на 1000 новорожденных, у недоношенных — 4,5–7 случаев на 1000 детей.

В общей структуре врожденных пороков сердца (ВПС) около 20 % приходится на изолированный

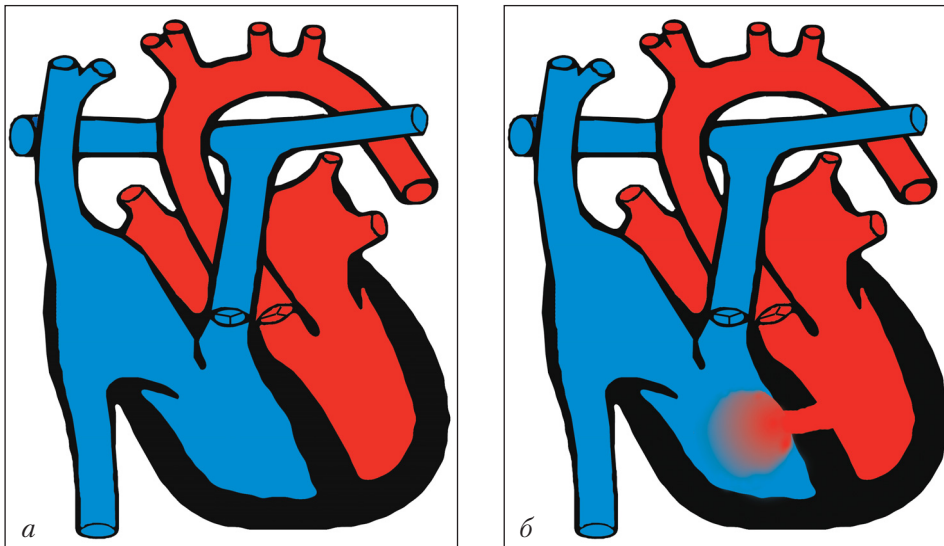


Рис. 2.5.2. Гемодинамика в норме (а) и при дефекте межжелудочковой перегородки (б)

ДМЖП, который является наиболее часто диагностируемым пороком. Частота мелких, гемодинамически незначимых, мышечных ДМЖП достигает 53 случаев на 1000 живорожденных. Около 90 % таких дефектов спонтанно закрываются к 10 мес. жизни и не оказывают влияния на прогноз для жизни и здоровья.

Этиология и патогенез. Среди тератогенных факторов, влияющих на формирование ДМЖП, выделяют алкоголь, литий, фенитоин, вальпроевую и ретиновую кислоты, краснуху, диабет и фенилкетонурию у матери.

Пренатальная диагностика. Пренатальная ультразвуковая диагностика дефектов межжелудочковой перегородки вызывает значительные трудности. Частота выявляемости порока, как правило, не превышает 10 % при скрининговой оценке четырехкамерного среза сердца плода. Значительная часть ДМЖП, в том числе и больших размеров, выявляется только в постнатальном периоде. По данным M. Rustico et al. (2001) среди недиагностированных ВПС у плода почти 73 % приходится на ДМЖП. Трудности диагностики обусловлены сложностью по-

лучения четкого изображения перегородок на всем протяжении при оценке четырехкамерного среза сердца. Это, в свою очередь, связано с плохой визуализацией мембранозной части межжелудочковой перегородки при использовании ультразвуковых аппаратов среднего класса. В связи с этим диагностика порока осуществляется преимущественно аппаратами экспертного класса специалистами, имеющими специальную подготовку. Для уточнения наличия дефектов интракардиальных перегородок считается необходимым обнаружить дефект минимум в двух плоскостях, одна из которых должна проходить под прямым углом к перегородке.

Обычно ДМЖП диагностируются, когда их размеры превышают 4 мм, однако в редких случаях возможна диагностика и более мелких дефектов.

Эхокардиографическая диагностика *обширных дефектов* основывается на выявлении анэхогенной зоны в структуре межжелудочковой перегородки (рис. 2.5.3).

Для диагностики *мелких дефектов*, локализующихся преимущественно в мышечной части перегородки и инфундибулярном отделе правого желудоч-

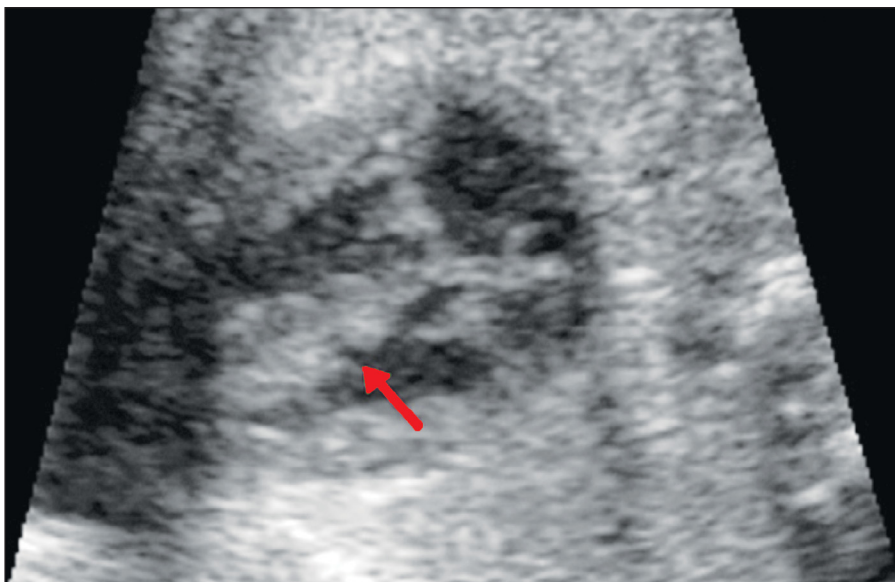


Рис. 2.5.3. Четырехкамерный срез сердца плода. Стрелкой указано изменение внешнего контура межжелудочковой перегородки

ка, рекомендуется оценивать характер движения перегородки и ее контуры. При мелких дефектах регистрируют не эконегативную зону в перегородке, а ее асинхронное движение и нарушение (неровность, зазубренность) внешнего контура.

Окончательный пренатальный диагноз ДМЖП устанавливается при использовании ЦДК (рис. 2.5.4, 2.5.5), которое позволяет улавливать даже незначительные потоки крови через септальные дефекты, часто невидимые при исследовании в В-режиме. У плодов с изолированными ДМЖП при ЦДК отчетливо определяется значимое систолическое шунтирование крови из правого желудочка в левый и короткий диастолический левоправый шунт. При больших дефектах чаще отмечается монохроматический цветовой сигнал, а при мелких — мозаичный, указывающий на турбулентный характер кровотока.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Пренатальное обследование при обнаружении ДМЖП должно включать определение кариотипа и детальное изучение ультразвуковой анатомии плода. Особое внимание уделяют сбору семейного анамнеза для исключения возможного наследования ВПС. Обнаружение дупликации или делеции при пренатальном кариотипировании служит основанием для изучения кариотипа родителей с целью исключения носительства сбалансированной транслокации одним из супругов. При генетическом консультировании семьи обсуждается прогноз и риск повторения порока — эмпирический риск повторения порока для sibсов составляет 3 %. Риск формирования ДМЖП у плода возрастает до 9,5 % при наличии ДМЖП у матери. При последующих беременностях рекомендуют обязательное проведение эхокардиографического исследования плода.

Пренатальное выявление изолированного ДМЖП не требует изменения тактики ведения беременности и родов. В поздние сроки беременности проводится динамическая оценка состояния плода. Течение беременности при изолированных формах ДМЖП, как правило, не отличается от такового у женщин, вынашивающих здоровых детей.

При сочетанных ДМЖП, в особенности, при установлении хромосомных аномалий, рекомендуется прерывание беременности по медицинским показаниям в сроке от 13 до 22 нед.

Родоразрешение осуществляется по акушерским показаниям.

При подозрении на ДМЖП родителям предоставляют полную информацию о прогнозе для жизни и здоровья будущего ребенка.

Сочетание с другими пороками. Чаще всего ДМЖП бывает изолированным, но может сочетаться с хромосомными аномалиями, генными нарушениями, синдромами множественных пороков развития. Порок описан более чем при 40 хромосомных дефектах, включающих трисомии 13, 18 и 21; полиплоидию; дупликации, делеции и др. Может встречаться как при синдромах с аутосомно-доминантным типом наследования (синдромы Холта — Орама и велокардиофасциальный), так и при аутосомно-рецессивных синдромах (синдромы Смита — Лемли — Опица и Карпентера). Описан более чем при 90 синдромах множественных пороков развития.

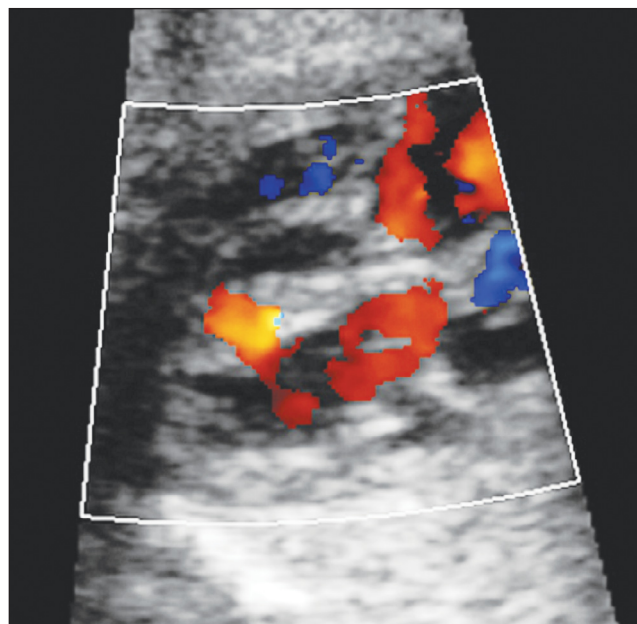


Рис. 2.5.4. Левоправый шунт через межжелудочковую перегородку. Четырехкамерный срез сердца плода. Режим цветного доплеровского картирования (по М. В. Медведеву)

Классификация. Различают различные варианты топографического расположения дефектов межжелудочковой перегородки.

Перимембранозные дефекты расположены в выходном тракте левого желудочка под аортальным клапаном и составляют от 61,4 до 80 % среди всех ДМЖП. Высокие перимембранозные дефекты чаще бывают средних и больших размеров от 1 до 3 см, округлой либо эллипсоидной формы. Субаортальная локализация ДМЖП в сочетании со склероти-

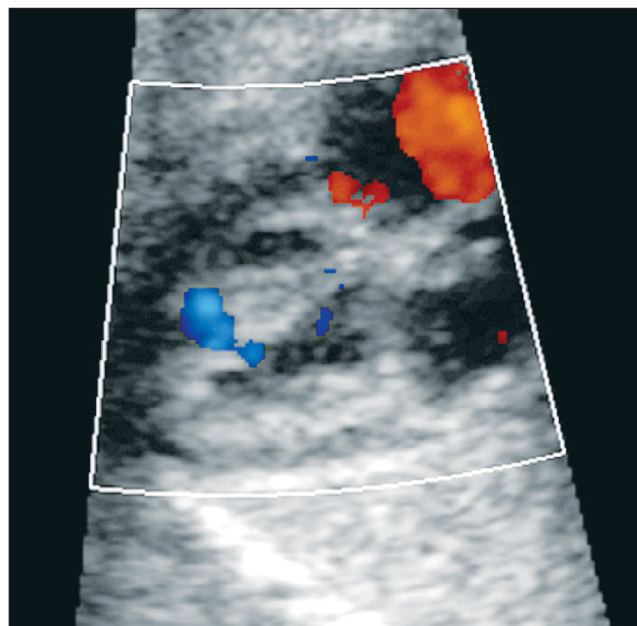


Рис. 2.5.5. Шунтирование крови из правого желудочка в левый. Четырехкамерный срез сердца плода. Режим цветного доплеровского картирования (по М. В. Медведеву)

ческими изменениями в легочных сосудах, дилатацией ствола легочной артерии, гипертрофией миокарда преимущественно правого желудочка носит название синдрома Эйзенменгера. Склеротическая фаза легочной гипертензии при другой локализации ДМЖП определяется как реакция Эйзенменгера.

Мышечные (трабекулярные) ДМЖП, отмечающиеся в 5–20 % случаев изолированных ДМЖП, формируются на ранних стадиях развития мышечной части перегородки. Дефекты в средней и нижней частях мышечной трабекулярной перегородки обычно имеют небольшие размеры. Часто они выявляются множественными («дефект по типу швейцарского сыра») и во время систолы могут почти полностью перекрываться сокращающейся мышечной тканью межжелудочковой перегородки.

Приточные ДМЖП (8–10 % изолированных септальных дефектов) представляют собой предсердно-желудочковые ДМЖП и располагаются в зоне эндокардиальных подушечек позади септальной створки трехстворчатого клапана.

Инфундибулярные (подлегочные, отточные) ДМЖП, составляющие 5–8 % изолированных ДМЖП, локализуются ниже клапана легочной артерии в отточной зоне правого желудочка.

Размеры межжелудочковых дефектов могут быть от нескольких миллиметров до полного отсутствия с образованием общего желудочка.

Клиника порока зависит от степени нарушения гемодинамики, обусловленной параметрами дефекта, уровнем давления в легочной артерии, сопротивлением сосудов малого круга, величиной и направлением сброса крови через дефект. Гемодинамические расстройства выражаются в сбросе крови через дефект межжелудочковой перегородки слева направо. Внутриутробно дефект не оказывает значительного влияния на гемодинамику, так как малый круг кровообращения в этот период не функционирует. После рождения на фоне физиологического высокого сопротивления сосудов малого круга кровообращения при небольших дефектах (0,2–1 см) сброс крови слева направо невелик и существенно не влияет на гемодинамику. В этих случаях сброс крови небольшой, и компенсация маловыраженных гемодинамических изменений реализуется незначительной гипертрофией левого желудочка.

При средних и больших размерах дефекта (1–3 см) давление в левом желудочке в 4 раза больше, чем в правом. Сброс может быть очень велик, и минутный объем малого круга кровообращения в несколько раз превышает минутный объем большого круга. Компенсация гемодинамических нарушений вначале осуществляется гипертрофией левого желудочка. Увеличенный легочной кровотоком приводит к переполнению венозной части малого круга кровообращения, повышая давление в легочных венах и левом предсердии. В результате этого включается нейрогуморальный механизм (рефлекс Китаева), ведущий к спазму и последующей гипертрофии и склерозу легочных артериол. Развивается прогрессирующая гипертензия в малом круге кровообращения — легочная гипертензия, которая определяет тяжесть течения порока. По мере возрастания легочной гипертензии уменьшается сброс артериальной крови, и когда

сопротивление сосудов малого круга начинает превышать сопротивление сосудов большого круга кровообращения, артериально-венозный сброс меняет направление. Развивается венозно-артериальный сброс — через дефект межжелудочковой перегородки венозная кровь из правого желудочка сбрасывается в левый, появляется цианоз (реакция Эйзенменгера). Повышение давления в малом круге кровообращения ведет к гипертрофии миокарда правых отделов сердца.

У некоторых больных гипертрофируются мышцы выходной части правого желудочка с формированием сужения путей оттока из него. Образованное таким образом сужение отверстия легочного ствола защищает легочные сосуды от гипертензии посредством увеличения нагрузки на правый желудочек.

Малые дефекты в мышечной части перегородки (болезнь Толочинова — Роже) часто протекают без нарушений гемодинамики и клинически проявляются лишь наличием грубого, скребущего систолического шума «много шума из ничего» с эпицентром в III–IV межреберьях слева от грудины. Величина шума не пропорциональна величине дефекта.

При дефектах средней величины (0,5–2 см в диаметре) у больных появляются симптомы гемодинамических расстройств, склонность к частым бронхолегочным заболеваниям.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Небольшие ДМЖП выявляются на 3-и–5-е сутки после рождения, не оказывая воздействия на развитие ребенка. Умеренный ДМЖП проявляется одышкой, быстрой утомляемостью при кормлении, отставанием в физическом развитии. Выраженный артериально-венозный сброс крови в первый месяц жизни сопровождается преходящим резко выраженным цианозом при кормлении и крике ребенка, так как повышение давления в правых отделах сердца при этом вызывает венозно-артериальный сброс крови. У детей первого года жизни развиваются высокая легочная гипертензия, недостаточность кровообращения, гипотрофия.

Для новорожденных характерна небольшая интенсивность шума в первые недели и даже месяцы жизни, что обусловлено физиологически повышенным внутрисосудистым легочным сопротивлением. Особенностью шумовой картины при ДМЖП в раннем неонатальном периоде является нарастание шумовой картины.

На ЭКГ у новорожденного ребенка определяются признаки гипертрофии левых и правых отделов сердца, на ФКГ — интенсивный высокочастотный ромбовидный систолический шум, занимающий всю систолу. При этом характерно увеличение интенсивности систолического шума от 1-х до 7-х суток жизни.

Ультразвуковые данные: непосредственная визуализация дефекта межжелудочковой перегородки, патологический кровоток при цветной доплерокардиографии, признаки объемной перегрузки левого желудочка (усиление экскурсии межжелудочковой перегородки и миокарда задней стенки левого желудочка), увеличение амплитуды диастолической экскурсии передней створки митрального клапана, увеличение размеров левого желудочка и левого пред-

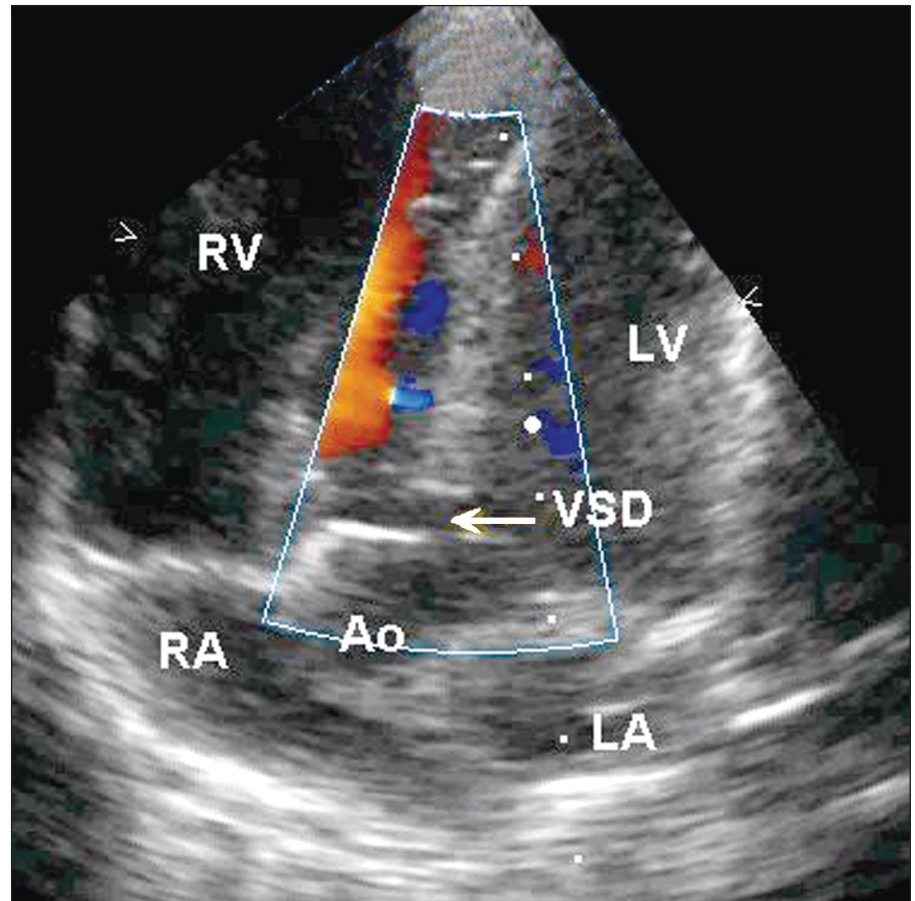


Рис. 2.5.6. Эхокардиографическое исследование сердца при дефекте межжелудочковой перегородки: RV — правый желудочек; LV — левый желудочек; VSD — дефект межжелудочковой перегородки; RA — правое предсердие; LA — левое предсердие; Ao — аорта

сердца, изменение характера движения межжелудочковой перегородки при М-сканировании на уровне края дефекта (рис. 2.5.6).

Критерии постнатальной диагностики следующие:

I. Анамнестические:

- наличие в генеалогическом анамнезе врожденных либо приобретенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, заболевания матери во время беременности, особенно в первом триместре;

- воздействие на беременную токсических, химических и других факторов, радиоактивного излучения;

- неблагоприятный акушерский анамнез (аборты, выкидыши), ранняя либо поздняя беременность, большая разница в возрасте родителей, кровнородственные браки;

- приступы цианоза, асфиксии в периоде новорожденности, отставание в физическом развитии, частые пневмонии, бронхиты у ребенка.

II. Клинические:

- быстрая утомляемость, одышка при нагрузке;

- деформация грудной клетки в области грудины («сердечный горб»), усиленный, разлитой верхушечный толчок, систолическое дрожание, максимально выраженное в III–IV межреберьях слева у края грудины;

- смещение границ относительной сердечной тупости влево (за счет расширения сосудистого пучка, выбухания сердечной талии, гипертрофии и смещения левого желудочка) и вправо;

- первый тон на верхушке слышен плохо, так как сливается с грубым, интенсивным систолическим шумом над областью сердца с максимальным звучанием в III–IV межреберьях у левого края грудины, проводящимся за его пределы влево в подмышечную и межлопаточную области; второй тон над легочной артерией усилен и расщеплен;

- имеется тенденция к снижению систолического артериального давления.

III. Параклинические:

- ЭКГ: признаки перегрузки и гипертрофии левых отделов сердца, позднее и правых отделов по мере развития легочной гипертензии;

- ФКГ: высокоамплитудный систолический шум, занимающий всю систолу с максимумом амплитуды у левого края грудины на уровне III–IV межреберий (рис. 2.5.7).

Форма шума при этих пороках различна: при низких дефектах он имеет форму ленты, а при высоких — неправильного ромба; увеличение амплитуды легочного компонента второго тона;

- ЭхоКГ: увеличение объемов правого желудочка, левого предсердия и левого желудочка; исчезновение визуализации дефекта межжелудочковой перегородки при ДМЖП больших диаметров;

- рентгенологические: усиление легочного сосудистого рисунка (рис. 2.5.8), увеличение размеров сердца за счет расширения легочного ствола (выбухание дуги легочной артерии) и гипертрофии правого желудочка. В передней прямой проекции талия сердца сглажена или выбухает, верхушка закруглена

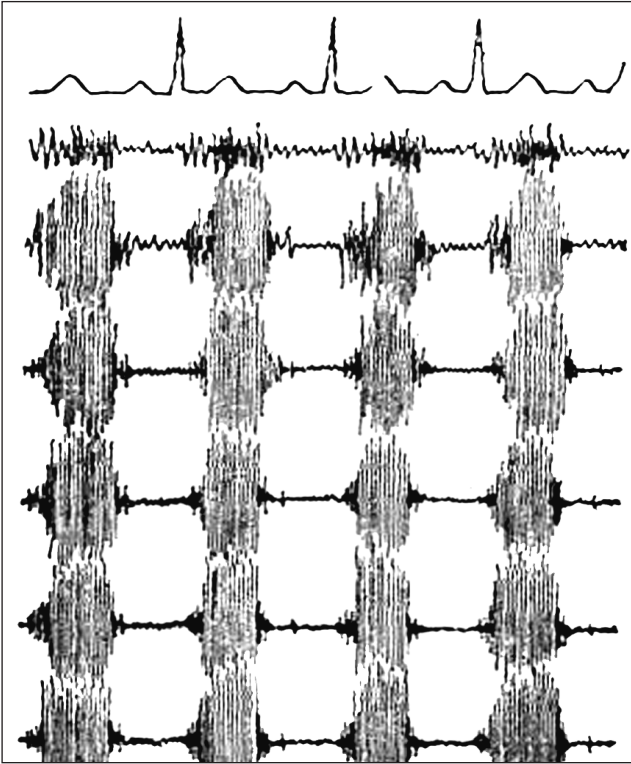


Рис. 2.5.7. Интенсивный систолический шум дефекта межжелудочковой перегородки

и приподнята над диафрагмой, правый контур смещен вправо. В левой и правой передних косых проекциях сужено ретростернальное пространство.

Необходимо подчеркнуть, что недостаточное знание клиники дефекта межжелудочковой перегород-

ки приводит к неверной трактовке динамики симптомов, имеющей роковые последствия. Иногда постепенное уменьшение грубого систолического шума педиатры рассматривают как положительную динамику и не обращают внимание на усиление акцента второго тона над легочной артерией, а в действительности это обусловлено нарастающей легочной гипертензией. В результате больные поступают в кардиохирургическую клинику с тяжелой легочной гипертензией, выраженным склерозированием сосудов малого круга кровообращения. При этом рентгенологически отмечаются расширение главного ствола и крупных ветвей легочной артерии в сочетании с обеднением сосудистого рисунка в периферических отделах легких (симптом «обрубленного дерева»), свидетельствующие о глубоких анатомических изменениях легочных сосудов, когда хирургическое лечение уже невозможно.

Дифференциальную диагностику при ДМЖ необходимо проводить с открытым артериальным протоком с одним систолическим шумом при легочной гипертензии, с атриовентрикулярной коммуникацией, общим артериальным стволом, изолированным стенозом легочной артерии, недостаточностью митрального клапана, стенозом аорты.

Лечение. Небольшие мышечные ДМЖП довольно часто закрываются спонтанно (80–90 %) в первые два года жизни и не требуют медицинского и хирургического вмешательства.

Медикаментозная коррекция необходима детям с умеренным и большим ДМЖП при развитии застойной сердечной недостаточности. Назначаются дигоксин в качестве инотропного средства, мочегонные (фуросемид) для снижения объемной перегрузки. При снижении уровня калия в крови в лечение включают спиронолактон или препараты калия.

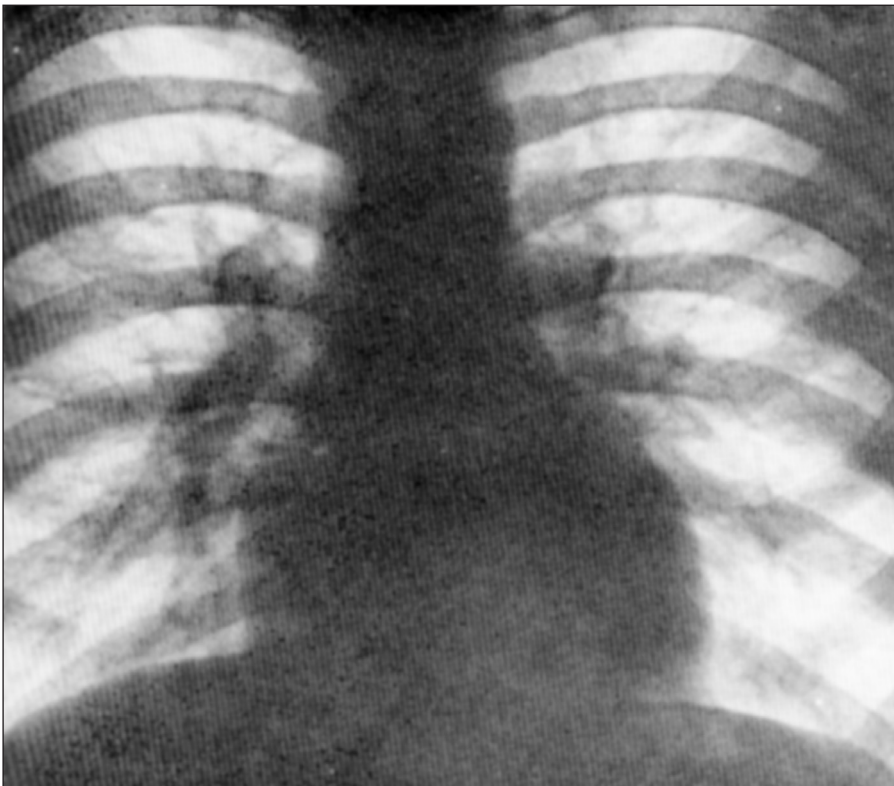


Рис. 2.5.8. Низкий дефект межжелудочковой перегородки

Для снижения легочного сосудистого сопротивления рекомендуют ингибиторы АПФ (каптоприл). При назначении этих препаратов необходим контроль за уровнем калия в крови, спиронолактон и препараты калия назначают в меньших дозах.

Неэффективность медикаментозной коррекции в первые 6 мес. требует хирургического лечения мышечного ДМЖП.

Хирургическое лечение заключается в ушивании или пластике дефекта, которые проводятся в большинстве возрастных групп с показателем смертности до 3 %.

У новорожденных с массой тела менее 3 кг более низкий риск с выполнением паллиативной операции — сужение легочной артерии. У больных с множественными мышечными ДМЖП на первом этапе также выполняется паллиативная коррекция — сужение легочной артерии, которое ограничивает величину левоплатного сброса. В последующем возможно уменьшение размеров дефектов или их спонтанное закрытие. Оптимальный для операции возраст — 5–9 лет.

Прогноз. У детей с маленьким ДМЖП прогноз благоприятный. При больших ДМЖП и своевременно проведенной медикаментозной и хирургической коррекцией порока прогноз хороший. Позднее распознавание порока и позднее хирургическое лечение ухудшают отдаленный прогноз, обуславливая возникновение легочного сосудистого обструктивного заболевания. При благоприятном течении заболевания существенных ограничений физических нагрузок не требуется.

ДЕФЕКТ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ

Дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП) — это группа ВПС, для которых характерно наличие врожденного аномального сообщения между левым и правым предсердием.

В МКБ-10 выделяют: Q 21.1 Дефект межпредсердной перегородки. Дефект коронарного синуса незаращенный или такой, который сохранился: овальное отверстие, вторичное отверстие (тип II). Дефект венозного синуса.

Первое упоминание о ДМПП встречается в работах Галена. Подробное описание дефекта межпредсердной перегородки принадлежит К. Rokitsky (1875).

Частота ДМПП в детском возрасте составляет 1 случай на 1500 живорожденных, или 7 % среди всех ВПС. Около 15–30 % здоровых детей и подростков имеют нефункционирующее овальное окно, при котором клапан овального окна не срастается с перегородкой. В таких случаях сердечный катетер, введенный в правое предсердие, может быть проведен через овальное окно в левое предсердие.

Анатомическая характеристика дефектов межпредсердной перегородки разнообразна и заключа-

ется не только в величине и количестве отверстий, но и в их локализации.

Расположение дефекта может быть различным, выделяют следующие основные морфологические типы ДМПП:

1. Первичный ДМПП возникает при неполном слиянии эндокардиальных подушечек с первичной перегородкой. Так как эндокардиальные подушечки формируют митральный и трикуспидальный клапаны, первичный ДМПП часто сочетается с расщеплением передней митральной створки и, как правило, это большой по размеру дефект (1/3–1/2 часть перегородки), локализующийся в нижней части перегородки. Наблюдается в 15 % случаев среди всех анатомических вариантов ДМПП. Первичный ДМПП характеризуется отсутствием ткани в нижней части перегородки, в месте прикрепления митрального и трехстворчатого клапанов, межпредсердной и межжелудочковой перегородок.

2. Вторичный ДМПП наиболее частый (70–80 % среди всех форм ДМПП) и более благоприятный по течению дефект. Он находится в области овального окна и возникает в результате недоразвития вторичной межпредсердной перегородки либо фенестрации, резорбции первичной перегородки. Размеры вторичного дефекта могут варьировать от 2 до 30 мм в диаметре.

3. Дефект межпредсердной перегородки коронарного синуса представляет собой дефект стенки коронарного синуса, обуславливающий сброс крови из левого предсердия в коронарный синус и затем в правое предсердие. Отмечается в 10 % всех вариантов ДМПП.

4. Дефект межпредсердной перегородки венозного синуса, встречающийся в 10 % всех анатомических вариантов ДМПП, локализуется в задней части перегородки в области верхней полой вены. Этот порок может сочетаться с частичным аномальным дренажем легочных вен.

5. Общее предсердие (отсутствие межпредсердной перегородки) может быть отнесено к пятому типу ДМПП.

Открытое овальное окно, наблюдающееся у 25–30 % взрослого населения, не является истинным дефектом перегородки, обусловленным недостаточностью ее ткани, и поэтому не может быть отнесен к ДМПП. Многие авторы рассматривают открытое овальное окно как нормальный анатомический вариант развития перегородки. При этой аномалии не возникают нарушения гемодинамики и не требуется хирургическое лечение.

Гемодинамика. Вследствие большей емкости и растяжимости правого предсердия давление в нем на 3–5 мм рт. ст. ниже, чем в левом. Поэтому при дефекте межпредсердной перегородки происходит сброс крови из левого предсердия в правое. При межпредсердных сообщениях большого размера влияние на величину сброса крови в основном оказывает соотношение сопротивления предсердно-желудочковых отверстий, пластическое сопротивление и объем заполнения желудочков сердца, состояние которых непостоянно. В зависимости от этого в различные периоды жизни и течения заболевания изменяется и объем сброса. Уменьшение сброса наступает при на-

рушении эластичности правого желудочка и вследствие гипертрофии миокарда и повышения диастолического давления в нем. Наличие большого дефекта при условии уравновешенного давления в полостях предсердий может способствовать забросу венозной крови в левое предсердие. Наиболее часто легкая степень гипоксемии выявляется у больных с дефектом, расположенным у устья полых вен.

Сброс крови слева направо, благодаря большой резервной возможности и низкой сопротивляемости сосудистого русла легких, не приводит к быстрому и значительному повышению давления в правом желудочке. Возрастают объемная нагрузка и работа правого желудочка. При этом фиброзное кольцо легочной артерии не растягивается в достаточной степени. Возникает несоответствие между площадью отверстия клапана легочной артерии и объемом выброса правого желудочка. Это приводит к относительному стенозу легочной артерии (функциональный порок). За счет этого и появляется главный аускультативный признак порока — систолический шум над легочной артерией.

Длительное поступление большого количества крови в сосуды легких отражается на динамике кровообращения малого круга и постепенно приводит к развитию легочной гипертензии. Небольшое повышение давления до 35–40 мм рт. ст. — нередкое явление при этом пороке, наблюдающееся тогда, когда объем поступающей крови в малый круг кровообращения превышает норму в 3 раза и более. Сосудистое сопротивление в этих случаях остается нормальным или даже слегка сниженным.

При длительном течении заболевания возникает спазм сосудов малого круга кровообращения, при продолжительном существовании которого формируется гипертрофия стенок легочных артерий, а затем возникает склерозирование этих сосудов. По мере уменьшения емкости бассейна малого круга кровообращения, происходит увеличение общего периферического сопротивления сосудов и повышение давления в легочной артерии. Таким образом, нагрузка на правый желудочек постепенно увеличивается, что приводит к повышению диастолического давления в нем. При этом снижается разница давлений между правым предсердием и правым желудочком в диастолу. Давление в правом предсердии постепенно будет расти, а значит, снижается разница давлений между предсердиями. Объем сброса крови между предсердиями уменьшается, то есть постепенно снижается объемная перегрузка правых отделов сердца. Во время крика, натуживания, физической нагрузки (физиологические ситуации повышения давления в легочной артерии) давление в правом предсердии может становиться большим, чем в левом, и происходит обратный сброс крови справа налево. При выраженном склерозе системы легочной артерии давление в правом предсердии постоянно превышает давление в левом, поэтому развивается постоянный обратный сброс крови (синдром Эйзенменгера).

Пренатальная диагностика. Пренатальная УЗ-диагностика основана на обнаружении эхонегативной зоны в структуре перегородки. Один из наиболее частых пороков в постнатальном периоде — от-

крытое овальное окно — недоступно для пренатальной диагностики, так как является физиологическим шунтом во внутриутробной жизни. В то же время в третьем триместре беременности возможно диагностировать аневризму межпредсердной перегородки, возникающую в результате аномального развития первичной части перегородки. В этих случаях у плода происходит преждевременное прекращение правого шунта через овальное окно. Пренатальная диагностика аневризмы межпредсердной перегородки обычно не вызывает никаких затруднений ввиду выраженной специфической картины четырехкамерного среза сердца плода. Прогноз при аневризме межпредсердной перегородки в отсутствие сочетанных аномалий благоприятный, однако при ее обнаружении рекомендуют осуществлять динамическое эхографическое наблюдение, так как в отдельных случаях возможно развитие неиммунной водянки плода.

Тактика ведения беременности и родоразрешения не имеет особенностей и зависит от состояния внутриутробного ребенка, наличия или отсутствия сочетанных пороков.

Сочетание с другими пороками. Может наблюдаться при синдроме Дауна и других пороках сердца и сосудов.

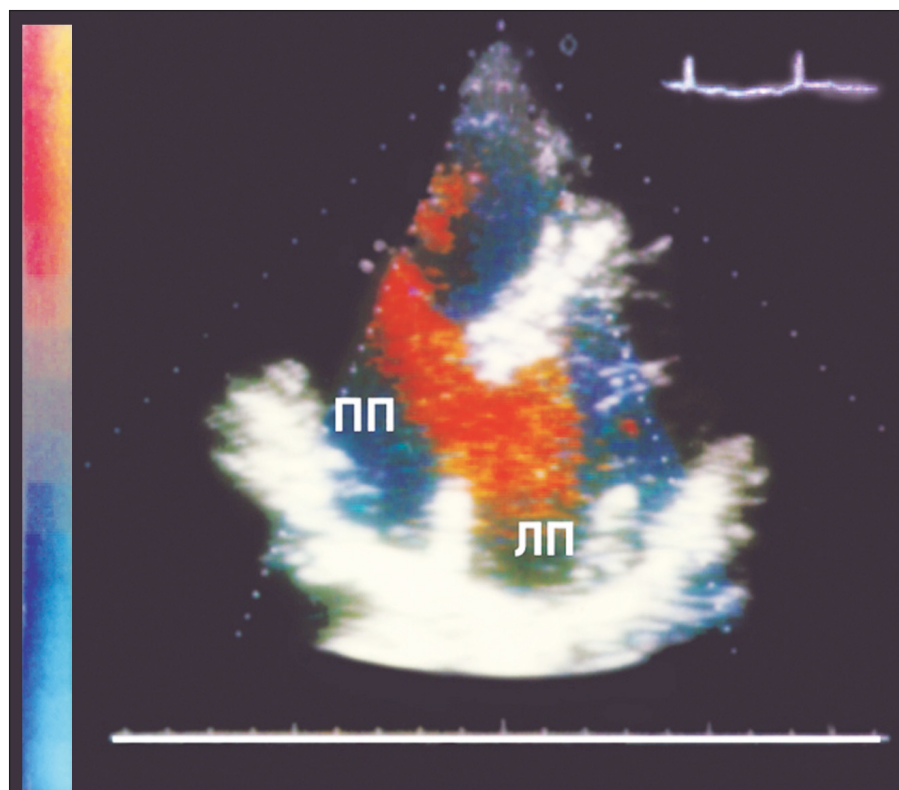
Клиника ДМПП разнообразна и зависит от гемодинамических расстройств, определяющихся сбросом крови через дефект слева направо, перегрузкой правых отделов сердца и малого круга кровообращения. При небольших дефектах больные жалоб не предъявляют, и порок обычно выявляется при случайном обследовании. По сравнению с другими ВПС, аускультативные признаки ДМПП слабо выражены. При значительных дефектах основными жалобами являются одышка и повышенная утомляемость, частые бронхиты и пневмонии в анамнезе. Порок распознается при рождении или на первом году жизни у 40 % больных. Обычно он диагностируется между вторым и пятым годами жизни.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Диагностика ДМПП в неонатальном периоде практически идентична таковой у детей старшего возраста. Границы сердца перкуторно смещаются вправо за счет увеличения правого предсердия и правого желудочка. При пальпации области сердца не определяется систолическое дрожание. Аускультативно выявляемый систолический шум средней интенсивности с максимальным звучанием во II–III межреберьях слева обусловлен не наличием и объемом артериально-венозного сброса крови, а является результатом объемной перегрузки правого желудочка и наличия относительного стеноза легочной артерии. Иногда (в 10 % случаев) может регистрироваться шум недостаточности клапанов легочной артерии, короткий диастолический шум на основании сердца.

У новорожденного с ДМПП второй тон над легочной артерией не акцентирован, но широкий и расщепленный.

На ФКГ определяется высокочастотный систолический шум, занимающий обычно первую половину систолы. Характерно расщепление второго тона, которое, в отличие от физиологического расщепле-

Рис. 2.5.9. Эхокардиографическое исследование сердца при дефекте межпредсердной перегородки. Выявлен патологический поток через дефект: ПП — правое предсердие; ЛП — левое предсердие



ния, постоянно. У новорожденных ЭКГ не информативна, так как характерная при ДМПП гипертрофия миокарда правого желудочка у них наблюдается в норме. В 50 % случаев выявляют блокаду правой ножки Гиса и иногда (7 %) — увеличение периода атриоventрикулярного проведения до 0,24 с.

Ультразвуковое исследование наиболее информативно в постановке диагноза ДМПП, с его помощью выявляют: непосредственную визуализацию дефекта, увеличение размеров правого желудочка и правого предсердия, парадоксальный характер движения межжелудочковой перегородки, наблюдаемый при выраженном артериовенозном сбросе при отсутствии легочной гипертензии (рис. 2.5.9).

В раннем неонатальном периоде, в связи с длительно сохраняющимися высокими цифрами легочного систолического давления и небольшим объемом шунтируемой крови, парадоксальный характер движения межжелудочковой перегородки обычно не выявляется.

У новорожденных ДМПП редко осложняется недостаточностью кровообращения. При большом ДМПП толчком к развитию недостаточности кровообращения могут быть пневмония, острое респираторное заболевание, которые характерны для больных ВПС с обогащением малого круга кровообращения, в том числе для пациентов с ДМПП.

Критерии постнатальной диагностики следующие:

I. Анамнестические:

— те же, что и при ДМЖП.

II. Клинические:

— отставание в физическом развитии, быстрая утомляемость, одышка, сердцебиение при физической нагрузке;

— бледность кожи и видимых слизистых оболочек;

— могут наблюдаться усиленный правожелудочковый сердечный толчок, пальпируемая пульсация легочной артерии;

— границы сердца нормальные либо увеличены вправо и вверх за счет правого предсердия, но при больших дефектах и у детей старшего возраста выявляется также расширение левой границы сердца, обычно за счет правого желудочка, оттесняющего левый желудочек кзади; систолический шум небольшой интенсивности во II–III межреберьях слева у грудины, умеренно иррадирующий к левой ключице и реже к 5-й точке; может выслушиваться незначительный диастолический шум, возникающий в результате относительной недостаточности клапана легочной артерии или относительного трикуспидального стеноза;

— акцент и раздвоение второго тона над легочной артерией из-за гиперволемии и повышения давления в малом круге кровообращения и более позднего закрытия пульмонального клапана, особенно у детей более старшего возраста; первый тон чаще усилен, что обусловлено недогруженностью левого желудочка и усиленным сокращением перегруженного объемом правого желудочка, ускоренным закрытием трикуспидального клапана.

III. Параклинические:

— ЭКГ: наиболее характерно отклонение электрической оси сердца вправо, признаки гипертрофии правого желудочка, неполная блокада правой ножки пучка Гиса; увеличение, заострение зубца P во II и III отведениях; отклонение электрической оси сердца влево против часовой стрелки во фронтальной плоскости характерно для первичного ДМПП;

— ФКГ: систолический шум ромбовидной или веретенообразной формы, средней либо малой амплитуды с максимальной точкой выраженности во

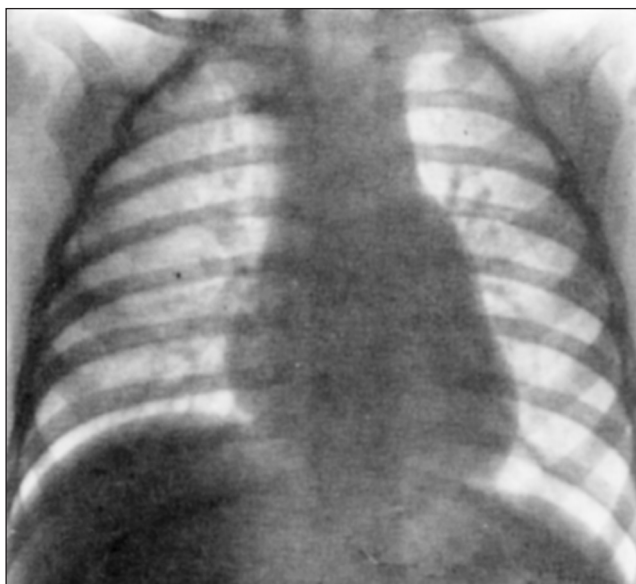


Рис. 2.5.10. Дефект межпредсердной перегородки у ребенка

II–III межреберьях слева у грудины; расщепление и увеличение амплитуды второго тона над легочной артерией;

– ЭхоКГ: дилатация правого желудочка и правого предсердия, уменьшенная полость левого желудочка, парадоксальное или неопределенное движение межжелудочковой перегородки;

– рентгенологические: легочный рисунок у большинства больных усилен и обогащен за счет артериального русла; тени корней легких и ветвей легочной артерии расширены; увеличение тени сердца за счет правых отделов; выбухание дуги легочной артерии; смещение вверх правого кардиовазального угла; при малых дефектах выявляется лишь умеренное усиление легочного рисунка при нормальных размерах сердца (рис. 2.5.10).

Дифференциальную диагностику проводят с функциональным систолическим шумом, изолированным стенозом легочной артерии, триадой Фалло, болезнью Эбштейна, аномальным дренажом легочных вен.

Лечение. Оптимальный возраст пациентов для хирургической коррекции 2–12 лет. Новорожденные с ДМПП и застойной сердечной недостаточностью, а также дети с большим ДМПП, с возникшей сердечной недостаточностью должны получать медикаментозную терапию с включением дигоксина, диуретиков и ингибиторов АПФ.

Прогноз. Около 15 % вторичных ДМПП размером 6 мм и менее закрываются спонтанно. Если к 5–6-летнему возрасту не наступает спонтанного закрытия дефекта, показана консультация кардиохирурга для определения сроков оперативного лечения. Вторичный ДМПП характеризуется благоприятным естественным течением в первые две-три декады жизни, однако средняя продолжительность жизни составляет 36–40 лет. Среди пациентов, проживших 70 лет и более, большинство становится тяжелыми инвалидами в возрасте старше 50 лет.

ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК

Открытый артериальный (боталлов) проток (ОАП) — наличие аномального сосудистого сообщения (канала) между аортой и легочной артерией (рис. 2.5.11).

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 25.0 Открытый артериальный проток. Открытый боталлов проток. Незаращение артериального протока.

Первые анатомические описания ОАП принадлежат Галену (130–200 гг. н. э.). Также о данной аномалии сообщает G. Aranzio (1564). Несколько позже итальянский врач Леонардо Боталлио (1530–1600) описал сосуд, соединяющий аорту и легочную артерию, и, согласно Базельской классификации 1895 г., этому сосуду было присвоено имя Л. Боталлио. Объяснение функционального значения протока, кровотока плода стало возможным с открытием кровообращения Гарвеем.

Частота ОАП у доношенных новорожденных составляет 0,006–0,02 %, у недоношенных новорожденных — 15–80 %, причем при массе менее 1000 г максимальная частота — 80 %, при 1500–2000 г — 10–15 %. Согласно клиническим данным, ОАП выявляется в 5–34 % случаев, а по патологоанатомическим — в 3–9,8 % случаев. Среди ВПС изолированный открытый артериальный проток составляет 16–24 %. Соотношение детей мужского пола и женского — 1 : 2.

Этиология и патогенез. Описаны семейные случаи порока. Нередко у матери в анамнезе — перенесенные на 4–8-й неделях беременности краснуха, герпес, грипп. Предрасполагающее значение имеют недоношенность и синдром респираторного дистресса новорожденных, гипоксия новорожденного. При незаращении артериального протока под влиянием

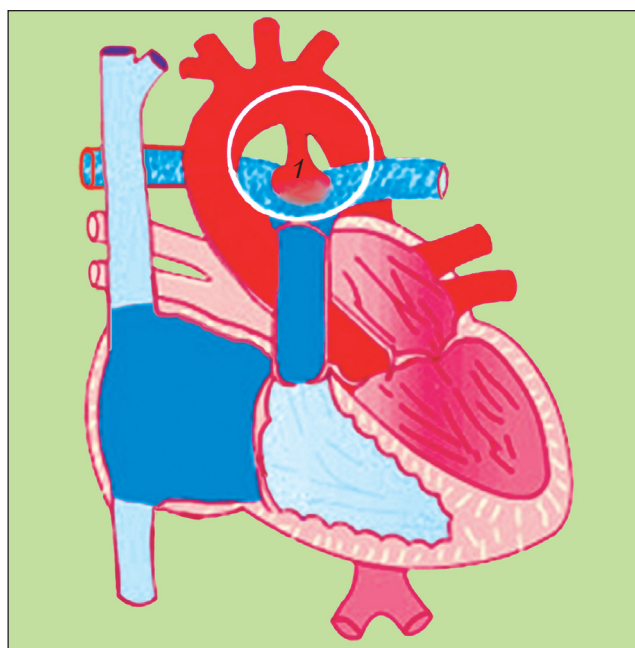


Рис. 2.5.11. Открытый артериальный проток (1)

градиента давления между аортой и легочной артерией часть оксигенированной крови из аорты поступает в легочную артерию, а далее — в легкие. Из сосудов малого круга кровообращения она поступает в левую половину сердца и аорту. Повторная циркуляция дополнительных объемов крови в легких приводит к переполнению его сосудистого русла, обуславливает повышенную работу левых предсердия и желудочка, вызывая их гипертрофию и дилатацию.

Величина артериально-венозного сброса крови зависит от диаметра протока, разницы показателей давления между аортой и легочной артерией и соотношения сосудистого сопротивления в малом и большом кругах кровообращения.

Повышение давления в легочной артерии, даже до высокой степени, является, в основном, следствием «передачи» давления из аорты при наличии широкого сообщения между сосудами. Сброс вызывает объемную перегрузку желудочков. Это первая стадия заболевания — *стадия первичной адаптации*; в этот период могут развиваться нарушения кровообращения и критическое состояние больных почти с 20 % летальностью, если своевременно не будет предпринята операция.

Вторая стадия — *стадия относительной компенсации*, которая обычно наступает в возрасте двух-трех лет и продолжается первые два десятка лет жизни. Она характеризуется длительной гиперволемией малого круга, развитием относительного стеноза левого предсердно-желудочкового отверстия, расширением полости левого предсердия, умеренным возрастанием давления в легочных венах, что, в свою очередь, обуславливает повышение давления в легочной артерии и вызывает систолическую перегрузку правого желудочка. Сосудистое сопротивление в легких остается нормальным или слегка повышается в результате спазма артериол.

При дальнейшем естественном течении заболевания наступает перестройка мелких сосудов легких, артериол вплоть до необратимых склеротических изменений. Все это приводит к росту периферического сосудистого сопротивления легких, уменьшению сброса крови с последующей его инверсией. Объемная нагрузка на левый желудочек уменьшается, а систолическая перегрузка правого желудочка возрастает. Так возникает третья стадия — *стадия вторичных склеротических изменений* легочных сосудов, при которой постепенно исчезают характерные признаки порока, и в клинике начинают преобладать симптомы легочной гипертензии.

Пренатальная диагностика не описана.

Тактика ведения беременности и родоразрешения не имеет особенностей.

Сочетание с другими пороками. У 5–12 % больных ОАП сочетается с другими врожденными пороками.

Клиника. Функционирование артериального протока может рассматриваться как нормальное до 10 дней — 3 мес. жизни у доношенных новорожденных. Проток может быть различной длины (от 3 до 25 мм) и ширины (от 2 до 30 мм в диаметре).

Клиника ОАП зависит от величины артериального протока, уровня давления в легочной артерии и соотношения сопротивления малого и большого

кругов кровообращения. У плода в связи с нефункционирующим малым кругом кровообращения сброс крови по артериальному протоку осуществляется из легочной артерии в аорту. После рождения ребенка направление сброса крови изменится вследствие более высокого систолического и диастолического давления в аорте.

Гемодинамические нарушения заключаются в сбросе крови из аорты в легочную артерию, что приводит к переполнению малого круга кровообращения и перегрузке левых отделов сердца. При развитии легочной гипертензии наблюдается перегрузка и правого желудочка. У большинства детей ОАП клинически проявляется в конце первого или на втором-третьем году жизни. С рождения или в первые недели жизни клинически проявляются ОАП большого диаметра.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Один из основных клинических признаков ОАП — непрерывный «машинный» систоло-диастолический шум во II–III межреберьях вдоль левого края грудины. У новорожденных, детей первых месяцев жизни, а также при наличии высокой легочной гипертензии диастолический компонент шума может отсутствовать, выслушивается только систолический шум и усиленный второй тон на легочной артерии, определяются высокий и скорый пульс, увеличение пульсового давления. У маловесных недоношенных детей ОАП аускультативно не выявляется. Для новорожденных с ОАП характерны трудности грудного вскармливания, отказ от еды, быстрая утомляемость, развитие гипотрофии и наличие в анамнезе частых бронхолегочных заболеваний. При плаче и кормлении младенца бледность кожных покровов сменяется преходящим цианозом из-за появления венозно-артериального сброса крови. У новорожденных не отмечают «систолическое дрожание» и усиление верхушечного толчка, характерные для детей старшего возраста.

На ЭКГ — признаки перегрузки левого желудочка.

При проведении ФКГ выявляется систолодиастолический шум над всей сердечной областью с максимальной регистрацией во II межреберье слева у грудины (при нормальных показателях величины систолического давления в легочной артерии). В случае увеличения давления в легочной артерии может выявляться лишь систолический шум, а при высоких цифрах — шум недостаточности клапанов легочной артерии (шум Грехема — Стилла).

С помощью ЭхоКГ возможны непосредственная визуализация протока, диагностика увеличения размера левого желудочка, определение признаков объемной перегрузки левого желудочка (увеличение амплитуды движения межжелудочковой перегородки и миокарда задней стенки левого желудочка, увеличение левого предсердия; возрастание отношения размеров левого предсердия к диаметру аорты на уровне клапанного кольца $> 1,1$; уменьшение отношения периода напряжения к периоду изгнания левого желудочка $< 0,25$; снижение диастолических скоростей кровотока в магистральных церебральных артериях с увеличением индекса их сосудистой резистентности).

Критерии постнатальной диагностики следующие:

I. Анамнестические:

— то же, что и при ДМЖП.

II. Клинические:

- быстрая утомляемость, одышка;
- бледность кожи и видимых слизистых оболочек;
- систолодиастолическое дрожание над областью сердца, максимально выраженное во II межреберье слева от грудины;
- верхушечный толчок усиленный, разлитой, смещен влево и вниз;
- смещение границ относительной сердечной тупости влево (за счет гипертрофии левого желудочка в IV–V межреберьях, расширения ствола легочной артерии и гипертрофии левого предсердия в I–II межреберьях);
- грубый «машинный» непрерывный систолодиастолический шум с максимальным выслушиванием во II межреберье слева от грудины (над легочной артерией), проводящийся в межлопаточное пространство и на сосуды шеи;
- акцент и расщепление второго тона на легочной артерии;
- систолическое АД нормальное или умеренно повышено за счет большого систолического выброса в аорту, а диастолическое АД значительно снижено (иногда до 0), существенное увеличение пульсового давления.

В терминальной стадии порока у детей старшего возраста развиваются постоянная одышка, цианоз, более выраженный на нижних конечностях, тахикардия в покое, нарушения сердечного ритма, кардиомегалия, признаки систолической перегрузки и декомпенсация правых отделов сердца: гепатомегалия, отеки на нижних конечностях, пульсация яремных вен.

III. Параклинические:

— ЭКГ: признаки перегрузки левого желудочка, позднее при развитии легочной гипертензии — обоих желудочков; с уменьшением артериально-веноз-

ного сброса крови более выражена гипертрофия правого желудочка, появляются нарушения сердечного ритма и проводимости;

— ФКГ: высокочастотный высокоамплитудный систолодиастолический шум, начинающийся в виде большого ромба в мезосистоле, нарастающий ко второму тону и поглощающий его с последующим уменьшением в протодиастоле; раздвоение и увеличение амплитуды второго тона за счет пульмонального компонента;

— ЭхоКГ: увеличение размеров полостей левого предсердия (рис. 2.5.12) и левого желудочка, увеличение амплитуды движения митрального клапана;

— рентгенологические: усиление сосудистого рисунка легких, увеличение поперечника сердца за счет гипертрофии левого желудочка (кардиоторакальный индекс больше 55–60 %) и сглаженность талии за счет увеличения размеров левого предсердия. Позже, при развитии легочной гипертензии, определяются обеднение периферического рисунка на фоне расширения центральных стволов (форма «обрубленного дерева»), расширение и выбухание ствола легочной артерии по левому контуру сердца, расширение восходящей аорты.

Дифференциальную диагностику следует проводить с функциональным систолодиастолическим шумом «волчка» на сосудах шеи, вызывающим особые трудности в распознавании порока при локализации слева; в таких случаях интенсивность функционального шума меняется при перемене положения тела и при дыхании. В ряде случаев имеются определенные трудности при исключении легочной артериовенозной фистулы, аортолегочного свища, разрыва аневризмы синуса Вальсальвы, коронарной фистулы.

Лечение. Метод медикаментозной облитерации с использованием индометацина эффективен у новорожденных в первые две недели жизни. Индометацин вводят внутривенно из расчета 0,1–0,2 мг/кг массы 1–2 раза в сутки в течение 1–3 дней, под эхокардиографическим контролем. Курсовая доза — не более 0,6 мг/кг массы тела. Возможны побочные дейст-

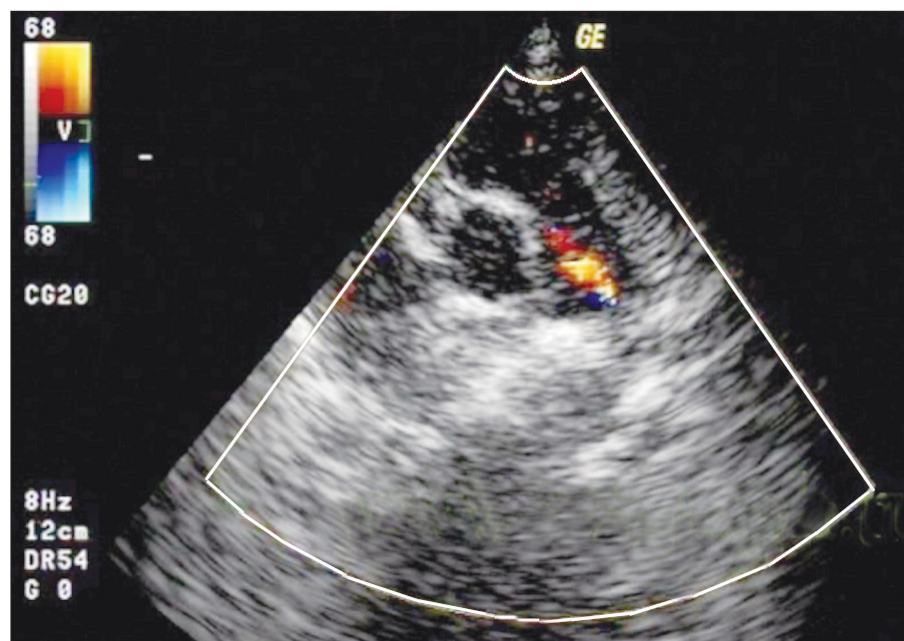


Рис. 2.5.12. Эхокардиографическое исследование сердца при открытом артериальном протоке

вия: внутрочерепные и желудочно-кишечные кровотечения, гипонатриемия, транзиторные ренальные дисфункции. Лечение индометацином противопоказано при почечной недостаточности, энтероколите, нарушениях свертывающей системы крови, билирубинемии выше 0,1 г/л.

Показанием для хирургической коррекции ОАП является факт установления порока у ребенка после 6–12 мес. жизни. Оптимальный для операции возраст больных от 2 до 5 лет. Метод закрытия ОАП путем перевязки протока либо пересечения с ушиванием обоих концов дает хорошие результаты у 97–98 % оперированных больных, особенно детей первых лет жизни, при отсутствии развившейся легочной гипертензии.

Прогноз. Узкий ОАП в целом не влияет на продолжительность жизни, но увеличивает риск инфекционного эндокардита. Средний и широкий ОАП практически никогда не закрываются самостоятельно, самопроизвольное закрытие после 3 мес. происходит редко. Эффективность консервативного лечения узких ОАП достигает 90 %. При ОАП летальность в течение первого года жизни — 20 %. Синдром Эйзенменгера у детей старшего возраста наблюдают в 14 % случаев, инфекционный эндокардит и эндартериит — в 9 %. Аневризма протока и ее разрывы — единичные случаи. Средняя продолжительность жизни при средних ОАП — 40 лет, при широких — 25 лет. Послеоперационная летальность — 3 %. Клиническая реабилитация, в зависимости от гемодинамических нарушений, проходит в течение 1–5 лет. После закрытия артериального протока обычно у детей не наблюдается реканализации, в дальнейшем эти дети нормально развиваются. У недоношенных детей с большим ОАП отмечается частое формирование бронхолегочных дисплазий.

ТЕТРАДА ФАЛЛО

Тетрада Фалло — комплексная анатомическая аномалия сердца, включающая в типичных случаях 4 компонента: стеноз легочной артерии, дефект межжелудочковой перегородки, декстропозицию аорты и гипертрофию правого желудочка.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 21.3 Тетрада Фалло — дефект межжелудочковой перегородки со стенозом или атрезией легочной артерии, декстропозицией аорты и гипертрофией правого желудочка.

Первые сообщения о пороке принадлежат М. Stensen (1673). А. А. Кисель (1887) впервые осуществил прижизненную диагностику порока. Французский доктор Etienne-Louis Arthur Fallot (1888) ввел термин тетрада (“tetralogy”) для клинического обозначения четырех составляющих синей болезни. В работе «Вклад в патологическую анатомию синей болезни» А. Fallot систематизировал наблюдения и описал порок как самостоятельную нозологическую форму, рассмотрел клиническую картину и патологическую анатомию данного порока, который впоследствии был назван его именем.

Частота. Тетрада Фалло — наиболее распространенный порок сердца синего типа (75 %), частота его

составляет среди всех ВПС — 7–13 % по клиническим данным, 15–16,7 % — по патологоанатомическим, у новорожденных — 5–8 %, в старшем школьном возрасте — 12–14 %.

Этиология и патогенез. Из тератогенных факторов, приводящих к формированию этого порока, следует выделить алкоголь, фенитоин, талидомид, вальпроевую и ретиновую кислоты, фенолкетонурию у матери.

Морфологической основой порока являются большая ДМЖП, создающий условия для равного давления в обоих желудочках, и обструкция выхода из правого желудочка. Гипертрофия правого желудочка появляется вследствие этой обструкции, а также его объемной перегрузки. Позиция аорты может варьировать в значительной степени. Обструкция выхода из правого желудочка чаще всего представлена инфундибулярным стенозом (45 %), в 10 % случаев стеноз существует на уровне легочного клапана, в 30 % он является комбинированным. У 15 % больных имеется атрезия легочного клапана. Редкий вариант представляет тетрада Фалло с агенезией легочного клапана (синдром отсутствия легочного клапана). Вместо клапана имеются лишь рудиментарные валики; стеноз создается гипоплазированным легочным кольцом. Данный вариант часто сочетается с делецией хромосомы 22q11.

У 40 % больных встречаются дополнительные пороки — ОАП, вторичный ДМПП, сосудистое кольцо, открытый общий атриовентрикулярный канал, частичный аномальный дренаж легочных вен, добавочная левосторонняя верхняя полая вена. Примерно у 3 % больных обнаруживают второй мышечный ДМЖП. В 25 % случаев имеется правосторонняя дуга аорты. Однако такая патология, как коарктация аорты, — скорее казуистика. Это связано с высоким кровотоком во внутриутробном периоде через перешеек аорты и хорошим развитием последнего. У 5–14 % пациентов существуют аномалии коронарных артерий. Наиболее частая из них — отхождение от правой коронарной артерии aberrантной артерии (передней межжелудочковой ветви), пересекающей выводной отдел правого желудочка.

Пренатальная диагностика. Срез через три сосуда наиболее ценен при УЗ-диагностике тетрады Фалло и позволяет обнаружить практически все случаи этой формы ВПС. Пренатальный диагноз порока устанавливается на основании обнаружения нескольких аномалий структуры сердца:

- субаортального дефекта межжелудочковой перегородки;
- уменьшения размеров выходного тракта легочной артерии;
- нарушения непрерывности соединения межжелудочковой перегородки с восходящей аортой, что обусловлено ее декстропозицией (рис. 2.5.13);
- гипертрофии миокарда правого желудочка.

Не все из перечисленных признаков выявляются в каждом случае тетрады Фалло в пренатальном периоде, особенно гипертрофия миокарда правого желудочка.

При использовании режима ЦДК отчетливо регистрируется движение крови из обоих желудочков в аорту за счет ее декстропозиции и дефекта межже-



Рис. 2.5.13. Декстрапозиция аорты и дефект межжелудочковой перегородки. Пятикамерный срез (по М. В. Медведеву)

лудочковой перегородки. Многие авторы расценивают этот признак практически патогномичным для тетрады Фалло, а R. Romero et al. (1997) предложили специальный термин — «клешня краба». Аналогичная эхографическая картина отмечается и в случаях общего артериального ствола. Поэтому главным дифференциально-диагностическим критерием тетрады Фалло и общего артериального ствола считают наличие гипоплазированной легочной артерии, которую лучше всего удается идентифицировать в срезе через три сосуда.

Новые возможности в точной пренатальной диагностике тетрады Фалло открывает технология STIC, которая позволяет проводить детальный анализ изображений, включая режим ЦДК, в любой плоскости и в режиме реального времени.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Тетрада Фалло относится к трудно диагностируемому ВПС, которые часто пропускаются при скрининговом ультразвуковом исследовании, проведенном в сроках до 22 нед. беременности. В большинстве случаев этот порок сердца диагностируется в третьем триместре беременности или после рождения. В литературе описаны два случая выявления в ранние сроки беременности прогрессирующего стеноза легочной артерии, который в более поздние сроки оказался компонентом тетрады Фалло.

В случае пренатальной диагностики тетрады Фалло до 22 нед. гестации семья принимает решение относительно вынашивания беременности. Порок может быть показанием для прерывания беременности по медицинским показаниям в поздние сроки.

Пренатальное обследование при обнаружении тетрады Фалло должно включать определение кариотипа и детальное изучение ультразвуковой анатомии плода. Родителям рекомендуют консультацию опытного синдромолога для исключения велокардиоллицевого синдрома, который ранее мог быть не диагностирован. При генетическом консультировании особое внимание уделяют результатам комплексного пренатального обследования и семейному анамнезу (расщелина неба, велофарингальная недостаточность,

иммунодефицит, задержка психомоторного развития). При обнаружении у новорожденного синдромальных признаков показано дополнительное генетическое обследование. Эмпирический риск повторения порока для sibсов при изолированной тетраде Фалло после исключения делеции 22q11 составляет 3 %.

При вынашивании беременности контролируется состояние внутриутробного плода. Лечение плацентарной дисфункции, обусловленной имеющимся пороком, может быть неэффективным при ее прогрессировании.

Родоразрешение проводят по акушерским показаниям.

Сочетание с другими пороками. Приблизительно у 30 % живорожденных с тетрадой Фалло обнаруживаются сочетанные экстракардиальные аномалии. В настоящее время описано более 30 синдромов множественных пороков развития, в структуру которых входит тетрада Фалло. Нередко этот порок сочетается с хромосомными аномалиями и генными нарушениями. Среди хромосомных аномалий следует выделить трисомии 13, 18 и 21, дупликации и делеции. Согласно результатам D. Paladini et al. (2001) при тетраде Фалло аномальный кариотип выявляется у 22 % плодов. Микроделеции 22q11.2 были обнаружены в 30 % случаев конотрункцальных аномалий, в 90 % случаев синдрома ДиДжорджа и в 82 % наблюдений велокардиального синдрома. Делеция 22q11 наиболее частая среди известных аутосомных делеций (частота 1 случай на 4000 обследованных) и отмечается в 5 % всех ВПС.

Тетрада Фалло встречается при многочисленных синдромах с любым типом наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный рецессивный).

Клиника тетрады Фалло может быть различна, что обусловлено вариабельностью гемодинамических нарушений. Выраженность гемодинамических расстройств и тяжесть течения порока, в первую очередь, определяются степенью сужения легочной артерии, которое может быть от незначительного стенозирования до ее полной атрезии. Чаще всего при этом пороке стеноз легочной артерии бывает инфундибулярным (низким, высоким или в виде диффузной гипоплазии) либо комбинированным (сочетание инфундибулярного стеноза с клапанным стенозом, гипоплазией кольца и ствола легочной артерии). Атрезия клапанов легочной артерии, крайняя форма обструкции, встречается значительно реже. Анатомическая обструкция выводящего отдела правого желудочка может сочетаться с гипоплазией и стенозом ветвей легочной артерии, возможно — с атрезией левой ветви легочной артерии.

Для тетрады Фалло характерны высокий большой дефект межжелудочковой перегородки (перимембранозный субаортальный) и декстрапозиция аорты, то есть смещение устья аорты вправо так, что она как бы «сидит верхом» на межжелудочковой перегородке (рис. 2.5.14), а из правого желудочка имеется непосредственный выход в просвет аорты. Таким образом, в аорту поступают два потока крови — из правого желудочка (венозная) и из левого желудочка (артериальная).

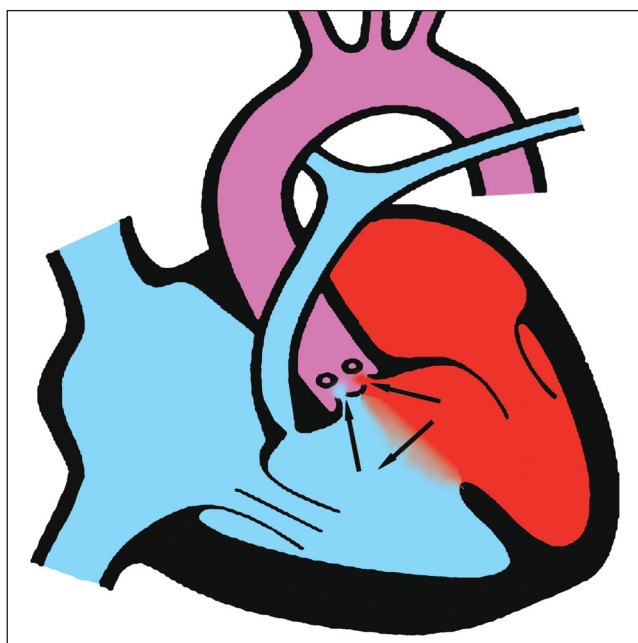


Рис. 2.5.14. Тетрада Фалло (схема)

Четвертый признак порока — гипертрофия правого желудочка, являющаяся вторичным компенсаторным компонентом. На развитие гипертрофии правого желудочка особенно влияет адаптация его к давлению в аорте.

При выраженном стенозе легочной артерии кровотоков мал. Значительная часть венозной крови из правого желудочка сбрасывается в аорту, обуславливая появление у ребенка общего цианоза. Сброс справа налево (венозно-артериальный) увеличивается у ребенка при физической нагрузке, так как приток крови к сердцу в это время значительно возрастает, а кровоток через легкие практически не может увеличиваться из-за стеноза легочной артерии. В результате этого весь избыток крови, поступающей в правый желудочек, сбрасывается в аорту, усиливая цианоз. При физической нагрузке насыщение кислородом крови в аорте может снижаться до 60 %. В покое же кровоток через легкие может почти соответствовать притоку, являясь достаточным. В этом случае венозная кровь почти не сбрасывается в аорту, при этом насыщение кислородом крови в большом круге кровообращения остается высоким.

При умеренном стенозе легочной артерии отмечаются иные гемодинамические расстройства. В условиях покоя через ДМЖП, наоборот, происходит сброс крови слева направо (артериовенозный) из левого желудочка в правый, в этом случае легочный кровоток окажется увеличенным. При физической нагрузке приток крови к сердцу значительно возрастает, но легочный кровоток в результате стеноза легочной артерии остается таким же, как и в покое. Избыточное количество венозной крови при этом будет сбрасываться из правого желудочка в аорту (венозно-артериальный сброс).

Два противоположных механизма нарушений гемодинамики — от сброса крови справа налево при «синих» формах порока до сброса крови слева на-

право при «белых», более легких вариантах тетрады Фалло, — обуславливают многообразие различных клинических проявлений данного порока.

К проявлениям внесердечной компенсации порока относят развитие полицитемии, при этом количество эритроцитов может достигать 8 Т/л, содержание гемоглобина возрастает до 250 г/л. Постепенно развивается компенсаторное кровообращение между большим кругом и легкими, осуществляемое, в основном, через расширенные артерии бронхов, грудной клетки, плевры, перикарда, пищевода и диафрагмы.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Тяжелое течение порока с цианозом в периоде новорожденности наблюдается у 1/3 больных. Цианоз чаще появляется со второго полугодия жизни. Одышно-цианотические приступы обычно возникают на 2–3-м годах жизни и сопровождаются выраженной слабостью, глубоким частым дыханием, потерей сознания. Причина появления таких приступов — временное закрытие путей оттока из правого желудочка и спазм его инфундибулярного отдела, в результате чего вся венозная кровь через ДМЖП поступает в аорту и вызывает либо усиливает гипоксию ЦНС. При этом ослабевает интенсивность систолического шума вдоль левого края грудины. Отмечено, что чем слабее шум, тем тяжелее анатомический вариант порока. В редких случаях (4–5 % наблюдений) на спине между лопатками может прослушиваться систолодиастолический шум, обусловленный развитием коллатерального кровообращения между сосудами большого и малого круга кровообращения. Второй тон на легочной артерии ослаблен.

Рентгенологически определяется обеднение легочного рисунка. Тень сердца небольших размеров в форме «сапожка», с западением в области дуги легочной артерии.

На ЭКГ выявляются значительное отклонение электрической оси сердца вправо, признаки гипертрофии правого желудочка и правого предсердия (увеличение амплитуды зубца Р), замедление периода атриовентрикулярного проведения.

На ФКГ регистрируется интенсивный систолический шум (рис. 2.5.15), второй тон над легочной артерией широко расщеплен, причем степень расщепления зависит от степени стенозирования легочной артерии, легочный компонент второго тона ослаблен. При атрезии легочной артерии шум может не определяться.

При проведении ультразвукового исследования характерны следующие изменения:

- при сканировании по длинной оси сердца определяется нарушение продолжения межжелудочковой перегородки в переднюю стенку аорты;
- расширение аорты (рис. 2.5.16) и расположение ее ближе к передней грудной стенке, в результате смещения аорта имеет вид «аорты-наездника», или «сидящей верхом аорты»;
- наличие большого дефекта межжелудочковой перегородки;
- гипертрофия миокарда правого желудочка;
- стеноз выходного тракта правого желудочка и обструкция легочной артерии;

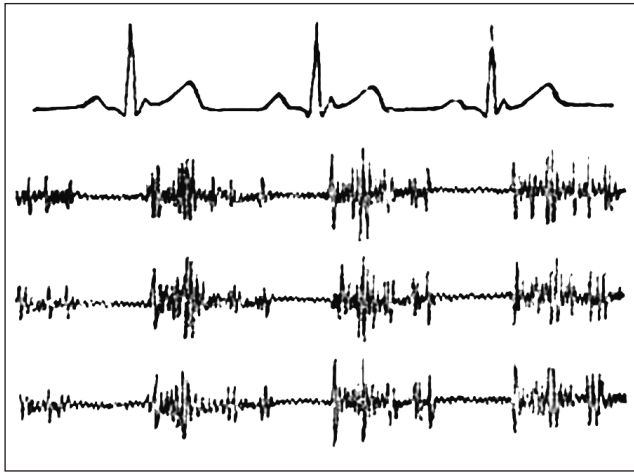


Рис. 2.5.15. Фонокардиограмма новорожденного при тетраде Фалло. В III–IV межреберьях слева регистрируется интенсивный систолический шум, усиливающийся ко второму тону. Легочный компонент второго тона значительно ослаблен

- повышенная трабекулярность правого желудочка;
- перерыв ультразвукового луча при переходе от полости левого желудочка к корню аорты при М-сканировании;
- турбулентный поток в правом желудочке в период систолы в результате шунта крови из левого в правый желудочек;
- турбулентный поток в выходном тракте левого желудочка в диастолу вследствие шунтирования крови из правого в левый желудочек;
- усиление скорости кровотока и турбулентный поток в легочной артерии из-за наличия стеноза.

Критерии постнатальной диагностики следующие:

I. Клинические:

- цианоз, который может наблюдаться с первых месяцев жизни, но чаще появляется к году и позднее, усиливающийся при физической нагрузке, эмоцио-

нальном напряжении, плаче, крике и т. п., цвет кожи при цианозе варьирует от голубого до фиолетового;

- ребенок присаживается на корточки (характерно для тетрады Фалло и редко встречается при других «синих» пороках) или лежит с приведенными к животу ногами;

- низкий вес при рождении, задержка развития;
- одышно-цианотические (гипоксемические) приступы, во время которых происходит усиление цианоза, одышки, развиваются тахикардия, беспоконство, слабость, иногда потеря сознания. Продолжительность приступов – от нескольких минут до 10–12 ч. Возможно нарушение мозгового кровообращения;

- утолщение и изменение формы ногтей в виде «часовых стекол» и ногтей фаланг («барабанные палочки»), расширение кожных капиллярных сетей на венах и в области лба, эпигастральная пульсация;
- систолическое дрожание в нижней части грудной клетки слева; может отмечаться «сердечный горб»;

- границы сердца расширены не только вправо, но и умеренно влево;

- при аускультации определяется типичный для стеноза легочной артерии грубый систолический шум, достигающий максимума во II–III межреберьях слева у грудины (может выслушиваться в III–IV межреберьях). Интенсивность шума варьирует и находится в обратной зависимости от степени стеноза легочной артерии. У детей со значительной обструкцией выходного тракта правого желудочка выявляются выраженный цианоз и негромкий систолический шум, а у детей с меньшей степенью стеноза легочной артерии на фоне отсутствия цианоза выслушивается продолжительный громкий систолический шум, иногда сопровождающийся систолическим дрожанием грудной клетки в области выходного тракта правого желудочка;

- второй тон на легочной артерии чаще ослаблен или представлен аортальным компонентом – однокомпонентный второй тон (закрытие клапана легочной артерии не выслушивается).

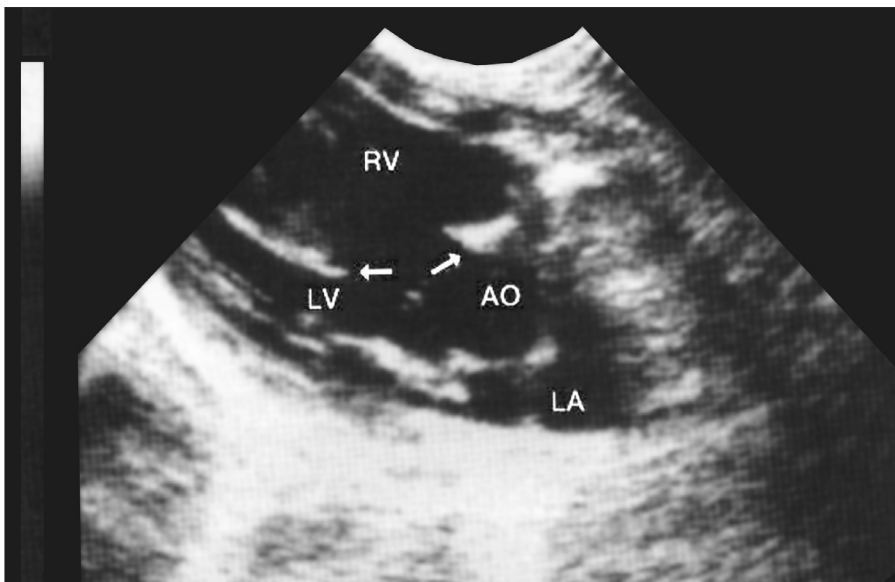


Рис. 2.5.16. Исследование сердца новорожденного. Сканирование по длинной оси сердца. Аорта (АО) расширена, расположение ее над межжелудочковой перегородкой («сядущая верхом аорта»); LV – левый желудочек; RV – правый желудочек; LA – левое предсердие. Дефект межжелудочковой перегородки указан стрелками

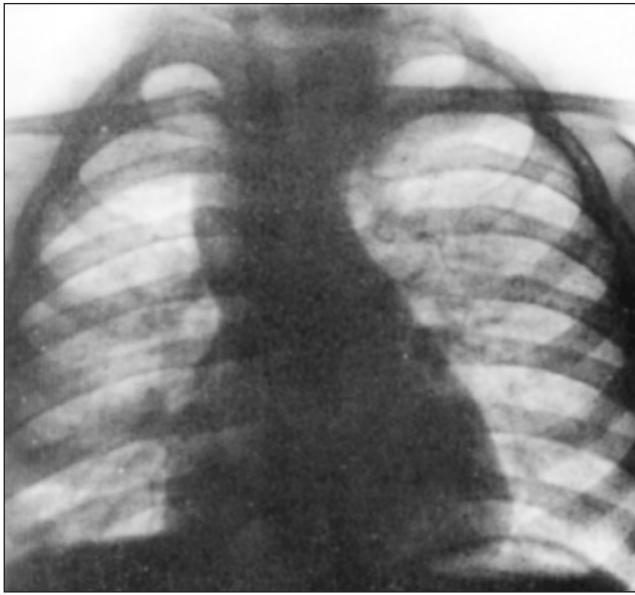


Рис. 2.5.17. Тетрада Фалло (рентгенограмма)

II. Параклинические:

— анализ крови клинический — компенсаторная полицитемия за счет высокого эритроцитоза (до 8 Т/л) и полиглобулия за счет увеличения содержания гемоглобина (до 250 г/л);

— рентгенологически: форма сердца в виде «деревянного башмачка» за счет закругленной, приподнятой над диафрагмой верхушки и западения дуги легочной артерии (рис. 2.5.17). Такая форма сердца обусловлена гипертрофированным правым желудочком, который занимает всю переднюю поверхность и оттесняет левый желудочек кзади и вверх. Гипертрофия правого желудочка выявляется в боковой и второй косой проекциях. Отмечаются небольшое увеличение размеров сердца (так как в результате снижения легочного кровотока застойная сердечная недостаточность не развивается), дилатация правого предсердия, правосторонняя дуга аорты (у 25 % больных), повышение прозрачности легочных полей

за счет обеднения легочного рисунка. У 1/3 детей старшего возраста явного обеднения может и не быть, и даже выявляются небольшое усиление и хаотичная петлистость легочного рисунка, обусловленная выраженной коллатеральной сосудистой сетью;

— ЭКГ: типично выраженное отклонение электрической оси сердца вправо (угол альфа от $+120^\circ$ до $+180^\circ$), признаки гипертрофии правого желудочка (рис. 2.5.18), правого предсердия (повышение и заострение зубца Р в отведениях II и V 1–2);

— ФКГ: второй тон над легочной артерией уменьшен по амплитуде и сужен за счет ослабления пульмонального компонента. Там же регистрируется высокочастотный, среднеамплитудный веретенообразный систолический шум с пиком в первой половине систолы;

— ЭхоКГ: праворасположенность и расширение основания аорты и полости правого желудочка, уменьшение размеров левого желудочка и левого предсердия, гипертрофия правого желудочка, перерыв эхо-сигналов в межжелудочковой перегородке, сужение выходного тракта правого желудочка.

Дифференциальную диагностику при тетраде Фалло следует проводить с транспозицией аорты и легочной артерии, двойным отхождением магистральных сосудов от правого желудочка, единственным желудочком, двухкамерным сердцем со стенозом легочной артерии, общим артериальным стволом.

Лечение. Для купирования одышечно-цианотического приступа рекомендуется положение ребенка с приведением коленей к груди для уменьшения венозного возврата крови к сердцу. Проводят постоянную ингаляцию кислорода, подкожно вводят кордиамин по 0,02 мл/кг массы и 1 % раствор промедола по 0,1 мл на год жизни подкожно или внутримышечно.

Для снятия спазма легочной артерии назначают обзидан 0,1 мг/кг внутривенно капельно со скоростью 0,005 мг/мин. Корректируют полицитемию: реополиглюкин по 5–10 мл/кг внутривенно капельно.

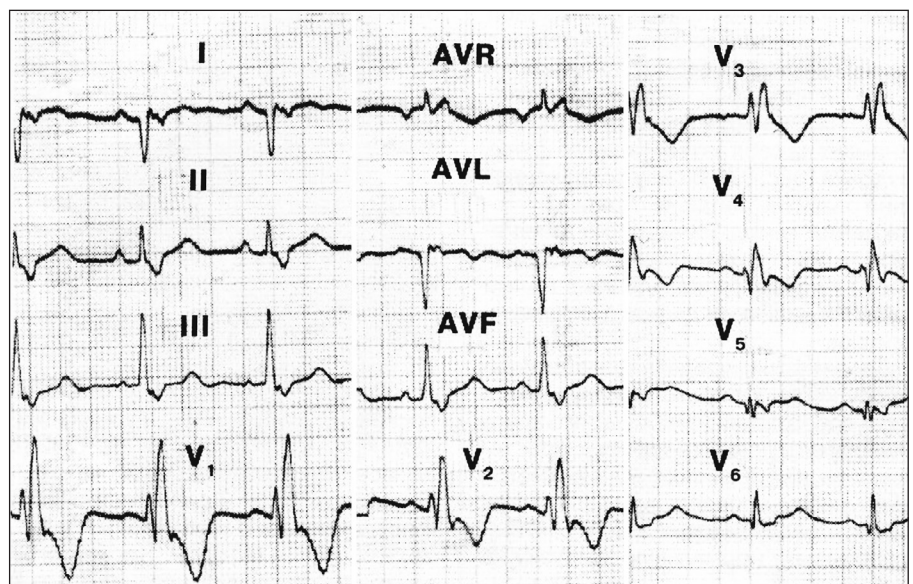


Рис. 2.5.18. Электрокардиограмма в стандартных отведениях. Выраженная гипертрофия правого желудочка

Применение сердечных гликозидов не рекомендуется, так как они увеличивают склонность инфундибулярного стеноза к спазму.

При неэффективности проводимых мероприятий выполняется экстренное хирургическое вмешательство — наложение системно-легочного анастомоза (между аортой и легочной артерией).

Хирургическое лечение показано всем больным с тетрадой Фалло. Паллиативная хирургическая коррекция проводится лишь в случаях, когда не представляется возможным выполнить радикальную операцию. Экстренно анастомоз накладывает при некупирующемся одышечно-цианотическом приступе. Анастомозы улучшают основные гемодинамические показатели, однако через 3 мес. после паллиативной операции вероятность возникновения дисфункции шунта возрастает с 0 до 30 % к 16 мес. и до 50 % к 24 мес. после операции. У детей раннего возраста с одинаковой эффективностью могут применяться одноэтапный и двухэтапный методы хирургической коррекции тетрады Фалло. Радикальная коррекция данного порока в раннем возрасте обеспечивает стабильную отдаленную выживаемость у 98 % пациентов и свободу от повторного оперативного вмешательства у 63 % больных в сроки до 10 лет.

Прогноз. Средняя продолжительность жизни у неоперированных больных составляет 10–12 лет. Паллиативные операции удлиняют продолжительность жизни пациентов, но прогноз не улучшают. После радикальной коррекции тетрады Фалло, при отсутствии послеоперационных осложнений, прогноз вполне удовлетворительный.

ТРАНСПОЗИЦИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ ПОЛНАЯ, НЕКОРРИГИРОВАННАЯ

Транспозиция магистральных сосудов (ТМС) — группа врожденных пороков сердца, характеризующихся аномальным положением восходящей аорты и ствола легочной артерии.

Выделяют два основных типа данной аномалии:

1) транспозиция магистральных сосудов (полная, простая, истинная, некорригированная, цианотическая);

2) корригированная транспозиция магистральных сосудов (инверсионная транспозиция, ротационная аномалия, ацианотическая транспозиция, зеркальное расположение желудочков, псевдотранспозиция и др.).

Согласно МКБ-10, классифицируют: Q 20.3 Дискордантное желудочково-артериальное соединение (Декстротранспозиция аорты. Транспозиция магистральных сосудов (полная)).

Первое описание порока принадлежит М. Baillie (1797), впервые определение пороку было дано М. Abbott (1927).

Частота. Полная транспозиция магистральных сосудов (ПТМС) относится к числу распространен-

ных «синих» пороков, составляя среди всех ВПС, по клиническим данным, от 4,2 до 9,9 %, по патологоанатомическим — от 15,7 до 20,8 %. Среди «синих» пороков ПТМС занимает 2-е место после тетрады Фалло и является самым частым ВПС, характеризующимся ранним появлением тотального цианоза (с рождения).

Этиология и патогенез. Из тератогенных факторов, приводящих к формированию порока, следует выделить алкоголь, фенитоин, талидомид, вальпроевую и ретиновую кислоты, фенилкетонурию и диабет у матери. Есть публикации, сообщающие о случаях рождения детей с транспозицией главных артерий у матерей с коллагеновыми сосудистыми заболеваниями.

Пренатальная диагностика. Транспозиция главных артерий обычно не диагностируется в пренатальном периоде при проведении скринингового обследования, поскольку исследование сердца плода ограничивается изучением только четырехкамерного среза. Обнаружить транспозицию главных артерий можно при их визуализации с изучением расположения сосудов относительно друг друга. В норме главные артерии перекрещиваются, а при транспозиции выходят из желудочков параллельно: аорта — из правого желудочка, легочная артерия — из левого желудочка (рис. 2.5.19–2.5.21).

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Транспозиция сосудов — однозначно летальный порок, в связи с чем при его обнаружении рекомендуется прерывание беременности по медицинским показаниям в сроке до 22 нед.

Специфической тактики ведения беременности и родов при обнаружении транспозиции главных артерий в пренатальном периоде не существует. Родоразрешение — по акушерским показаниям. Возможно прогрессирование плацентарной дисфункции, коррекция которой нецелесообразна.

Пренатальное обследование должно включать определение кариотипа и детальное изучение ультразвуковой анатомии плода. Эмпирический риск повторения порока для sibсов при изолированной транспозиции главных артерий составляет 2 %.

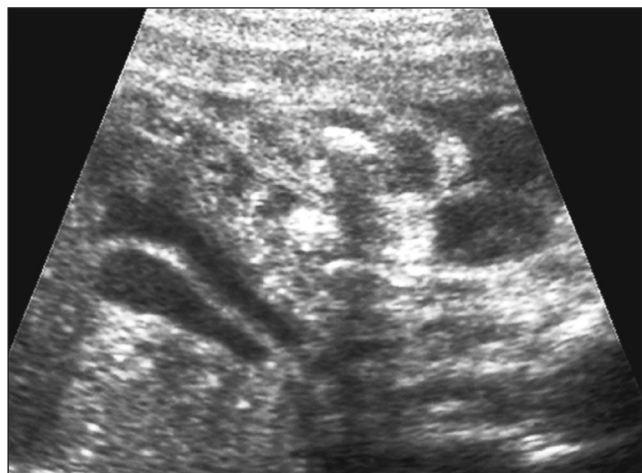


Рис. 2.5.19. Срез через главные артерии. Виден параллельный ход сосудов (по М. В. Медведеву)

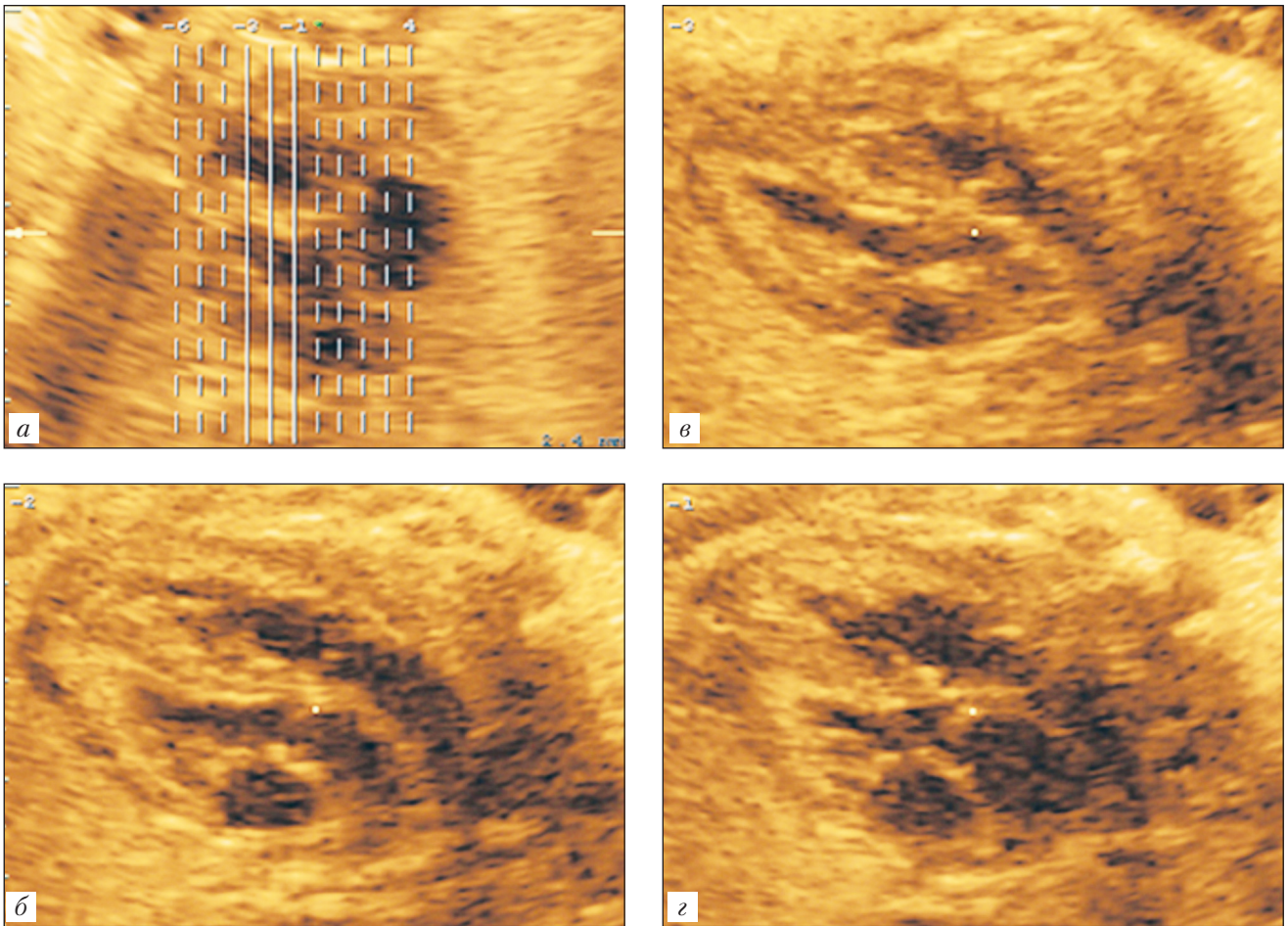


Рис. 2.5.20. Исследование сердца плода в режиме TUI (a–г). На нижней левой эхограмме четко виден параллельный ход аорты и легочной артерии (по М. В. Медведеву)

Сочетание с другими пороками. Около 8 % живорожденных с транспозицией главных артерий имеют сочетанные экстракардиальные аномалии. Среди хромосомных дефектов при транспозиции главных артерий отмечены трисомии 13, 18 и 21, триплоидия и разнообразные дупликации и делеции. Транспозиция описана в структуре генных нарушений с любым типом наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный рецессивный) и нередко наблюдается при синдроме асплении/полисплении.

Клиника. Клиническая картина обусловлена гемодинамическими изменениями, характер которых определен количеством и размерами сопутствующих компенсирующих коммуникаций, других дефектов и состоянием малого круга кровообращения. При ПТМС аорта отходит от правого желудочка (рис. 2.5.22), легочная артерия — от левого.

Аорта располагается чаще всего кпереди и вправо от легочной артерии (70 %) или справа от нее бок о бок во фронтальной плоскости (28 %). Венозная кровь из аорты проходит по тканям организма и возвращается в правый желудочек. По второму кругу артериальная кровь из левого желудочка поступает в легочную артерию, альвеолярные капилляры и через легочные вены и левое предсердие возвращается в левый желудочек. В данных условиях кровообра-

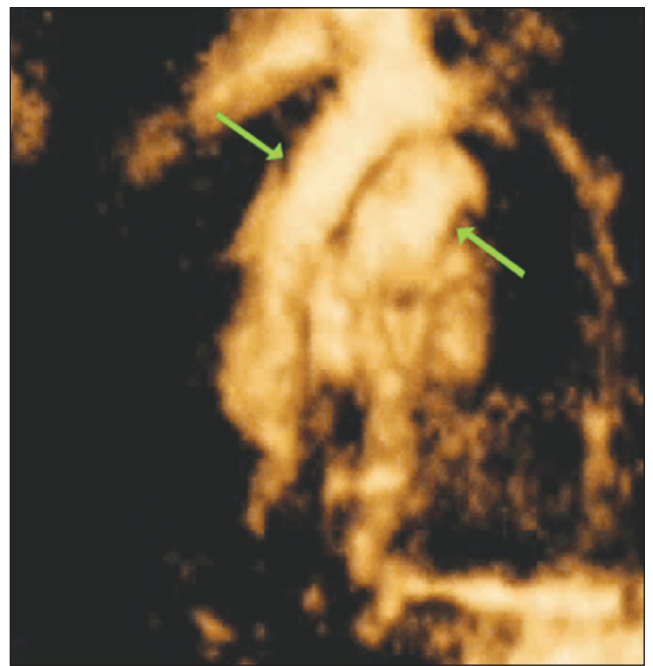


Рис. 2.5.21. Эхограмма сердца в режиме inversion при транспозиции главных артерий. Стрелками указан параллельный ход главных артерий (по М. В. Медведеву)

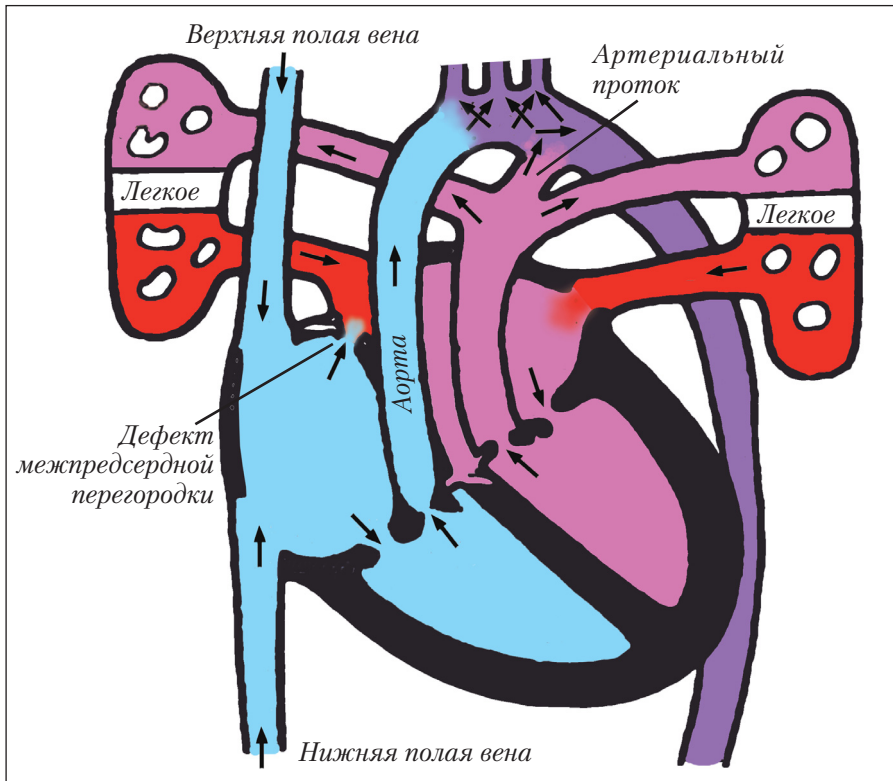


Рис. 2.5.22. Гемодинамика при транспозиции магистральных артерий (схема)

ние проходит по двум разобленным кругам и кровь не может оксигенироваться. При отсутствии сообщений между большим и малым кругом кровообращения ребенок погибнет сразу после рождения. Поэтому у всех больных с полной транспозицией магистральных сосудов имеются дополнительные пороки (ДМЖП, ДМПП, открытый артериальный проток и др.), корригирующие эти нарушения гемодинамики.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. У новорожденного отмечается тотальный прогрессирующий и центральный цианоз, появляющийся в первые сутки после рождения; аускультативная картина не характерна; шум может отсутствовать, но чаще определяется слабый систолический шум вдоль левого края грудины, реже — грубый систолический шум, обусловленный сопутствующим дефектом межжелудочковой перегородки или стенозом легочной артерии; недостаточность кровообращения обычно развивается рано, на второй неделе жизни; признаки застойной сердечной недостаточности: тахикардия, тахипноэ, повышение потоотделения, ребенок перестает прибавлять в весе.

На рентгенограмме у 1/3 новорожденных выражено увеличение размеров сердца, главным образом, за счет правых отделов. Часто тень сердца имеет классическую для данного порока форму — овоидную конфигурацию («яйцо, лежащее на боку»), с узким сосудистым пучком в прямой проекции. При ПТМС с интактной межжелудочковой перегородкой сердце может иметь нормальные размеры. На ЭКГ — правограмма, признаки гипертрофии правого желудочка.

Критерии постнатальной диагностики следующие:

I. Анамнестические: раннее развитие (у 50 % новорожденных) и дальнейшее быстрое прогресси-

вание гипотрофии, отставание в физическом и психическом развитии; появление тотального цианоза с первых дней жизни; ранняя недостаточность кровообращения при сочетании ПТМС с ДМЖП и ДМПП, в анамнезе частые, рецидивирующие бронхолегочные заболевания.

II. Клинические:

— признаки хронической гипоксии; изменения концевых фаланг пальцев («барабанные палочки», «часовые стекла»);

— одышка, тахикардия, общий цианоз, усиливающийся при физической и психической нагрузке;

— усиление сердечного толчка, прекардиальная пульсация;

— расширение границ сердца в поперечнике, может формироваться «сердечный горб»;

— аускультативные признаки разнообразны: первый тон на верхушке громкий, второй — акцентирован, особенно при наличии ДМЖП, позже на фоне недостаточности кровообращения может выслушиваться трехчленный ритм продиастолического галоп. Наряду с выраженным систолическим шумом по левому краю грудины возможно и его отсутствие;

— живот атоничный, увеличенный в объеме, гепатомегалия, периферические отеки незначительные;

— периферическая пульсация удовлетворительная, АД нормальное.

III. Параклинические:

— анализ крови клинический: полицитемия за счет увеличения содержания эритроцитов (более 5–6 Т/л), полиглобулия (концентрация гемоглобина более 180–200 г/л), высокий гематокрит, низкая СОЭ (1–2 мм/ч);

— ЭКГ: отклонение ЭОС вправо, к 3–4-й неделе жизни у всех больных с ПТМС появляются признаки гипертрофии правого желудочка и правого пред-

сердца, в дальнейшем развивается комбинированная гипертрофия желудочков с преобладанием правого;

– ФКГ: амплитуда первого и второго тонов нормальная, характерные особенности отсутствуют;

– ЭхоКГ: идентификация главных магистральных стволов, желудочков и их клапанного аппарата, косвенные Эхо-признаки: увеличение толщины стенок и полости правого желудочка;

– рентгенологические: легочный рисунок чаще усилен по артериальному руслу, особенно при сочетании ПТМС с ДМЖП и ОАП. Характерная для данного порока форма сердца – «яйцо, лежащее на боку», размеры сердца увеличиваются во все стороны, и сердце часто приобретает шарообразную форму с узким сосудистым пучком (обнаруживаемым в сагитальной проекции), в боковой и косых проекциях сосудистый пучок широкий.

При дифференциальной диагностике следует помнить, что у детей с атриовентрикулярной блокадой, аритмиями, шумом недостаточности митрального клапана необходимо исключать корригированную транспозицию магистральных сосудов с помощью эхокардиографии.

Лечение. У новорожденных для предупреждения закрытия артериального протока рекомендуется проведение постоянной инфузии простагландина E1. Это имеет особое значение при ПТМС с ДМЖП и обструкцией выводного тракта левого желудочка.

Коррекция метаболического ацидоза проводится бикарбонатом натрия. При развитии отека легкого и тяжелой гипоксемии показан перевод больного на искусственную вентиляцию легких.

Необходима ранняя хирургическая коррекция порока, так как большинство детей погибает в первые 3–6 мес. жизни. В первые месяцы жизни часто выполняются паллиативные операции, позволяющие перенести сроки радикальной корригирующей операции по достижении ребенка годовалого возраста, когда оперативное вмешательство выполняется легче и уменьшается количество осложнений.

У большинства новорожденных с транспозицией главных артерий и интактной межжелудочковой перегородкой с первых дней жизни отмечается выраженный цианоз. Смешение двух кругов кровообращения через межпредсердную коммуникацию необходимо для предотвращения гипоксии мозга и возможного летального исхода, поэтому методом выбора может быть хирургическое создание коммуникации на уровне предсердий. Хирургическую коррекцию следует проводить сразу после того, как установлено неадекватное смешивание потоков крови. До операции ребенку вводят препарат простагландина E1, который поддерживает открытым артериальный проток, что временно обеспечивает относительно адекватный кровоток у новорожденного. В случаях адекватного смешения (при большой межпредсердной или межжелудочковой коммуникации) оперировать целесообразно после 2 нед. жизни, так как необходимо время для адекватной подготовки левого желудочка к поддержанию системного кровообращения. По данным большинства центров, смертность новорожденных при подобном виде оперативного лечения составляет менее 5–10 %. При наличии

стеноза легочной артерии и дефекта межжелудочковой перегородки возможно проведение баллонной предсердной септомии и/или системно-легочного артериального шунтирования с целью поддержания адекватной оксигенации до того момента, когда станет возможной анатомическая коррекция порока.

Прогноз. При естественном течении ПТМС прогноз неблагоприятный, так как в первые недели жизни погибает около 30 % больных, к месячному возрасту – 50 %, к 3 мес. – около 70 %, к 6 мес. – 75 %, к первому году жизни – 90 %; до двухлетнего возраста доживает около 7 % больных.

После оперативного лечения прогноз определяется анатомическим типом порока и вариантом хирургической коррекции. Данные катамнеза свидетельствуют о развитии у больных после проведенной операции предсердных брадиаритмий, трикуспидальной регургитации, правожелудочковой недостаточности.

ИЗОЛИРОВАННЫЙ СТЕНОЗ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Изолированный стеноз легочной артерии (ИСЛА) – это врожденная аномалия, характеризующаяся наличием обструкции выходного тракта правого желудочка и нарушением путей оттока крови из него в малый круг кровообращения (рис. 2.5.23).

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 25.6 Стеноз легочной артерии.

Первые описания порока принадлежат J. V. De Senac (1749) и G. V. Morgagni (1761).

Частота ИСЛА, по секционному и клиническому данным, составляет среди всех ВПС от 2,4 до 12 %.

Этиология и патогенез. Тератогенные факторы, приводящие к формированию порока, включают алкоголь, гидантоин, изотретиноин, талидомид, краснуху, диабет у матери.

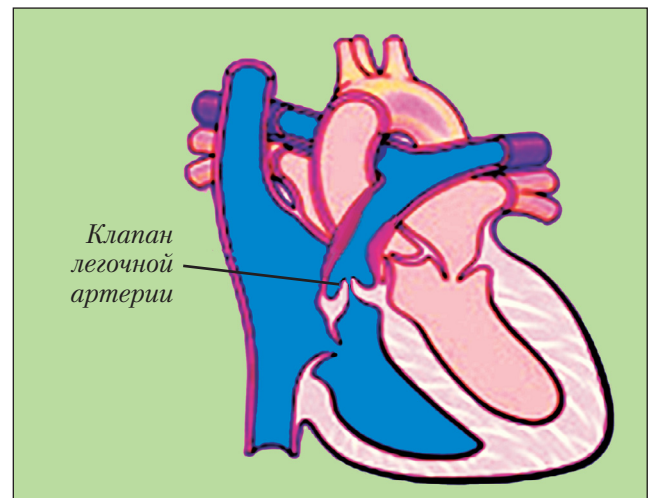


Рис. 2.5.23. Гемодинамика при стенозе легочной артерии (схема)



Рис. 2.5.24. Кардиомегалия и гипертрофия миокарда обоих желудочков (по М. В. Медведеву)

Пренатальная диагностика. При УЗИ легочная артерия не визуализируется или диаметр ее значительно уменьшен в размерах, особенно в сравнении с диаметром аорты. Нередко отмечается нетипичное расположение легочной артерии. При интактной межжелудочковой перегородке миокард правого желудочка гипертрофирован (рис. 2.5.24). В ранние сроки беременности полость правого желудочка может выглядеть увеличенной, но в более поздние становится гипопластичной. В редких случаях при атрезии легочной артерии отмечается выраженная ди-

латация правых отделов сердца, обусловленная трикуспидальной регургитацией (рис. 2.5.25).

Установить окончательный диагноз помогает режим ЦДК, основанием к чему является отсутствие потока крови из правого желудочка в легочную артерию.

При стенозе легочной артерии часто отмечаются ее постстенотическое расширение и небольшие размеры правого желудочка в сочетании с гипертрофированными стенками. При интактной межжелудочковой перегородке размеры правого желудочка и правого предсердия увеличиваются. Выраженный стеноз легочной артерии может приводить к застойной сердечной недостаточности. При доплеровском исследовании стеноз легочной артерии характеризуется турбулентным потоком крови через ее клапан.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Пренатальное обследование должно включать определение кариотипа и тщательное изучение ультразвуковой анатомии плода. Эмпирический риск повторения стеноза легочной артерии для sibсов при отсутствии синдромальных признаков и исключении этого порока у других членов семьи составляет 1%. Риск возникновения порока при наличии стеноза легочной артерии у матери возрастает до 4%. При последующих беременностях следует рекомендовать проведение эхокардиографического исследования плода.

Хирургическое лечение врожденных дефектов развития сердца считается наиболее перспективным направлением пренатальной хирургии. В настоящее

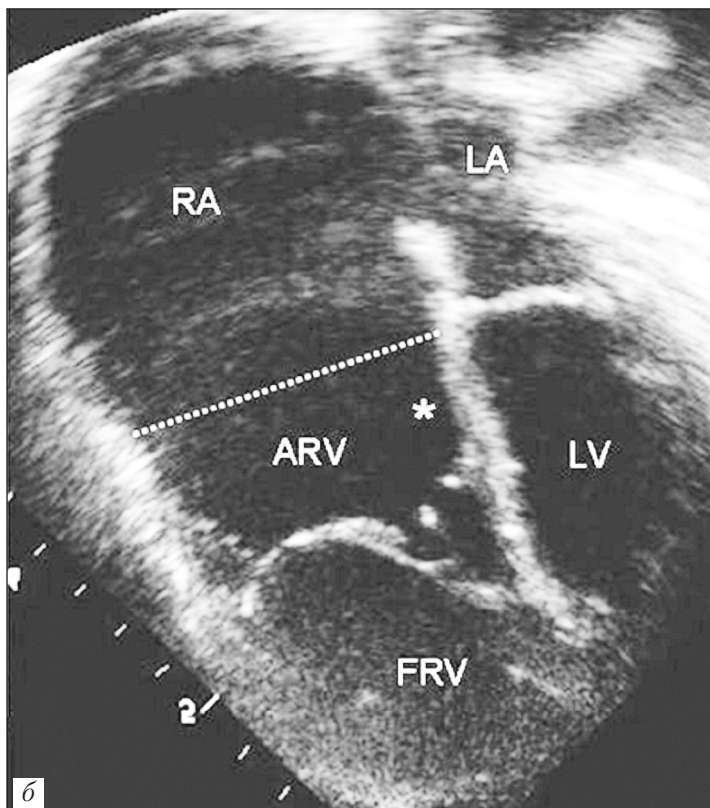
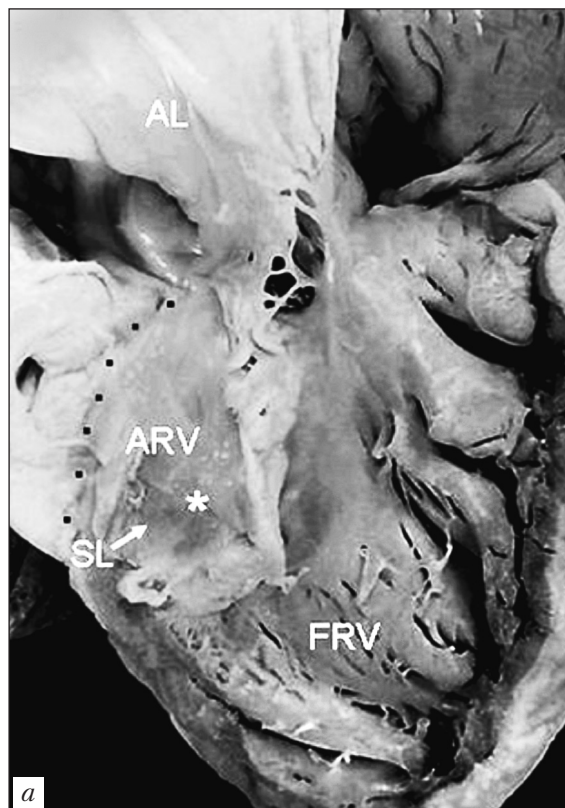


Рис. 2.5.25. Фото макропрепарата (а) и эхограмма (б) четырехкамерного среза сердца плода в режиме цветного доплеровского картирования при атрезии легочной артерии. Отчетливо видно расширение правого желудочка и правого предсердия за счет выраженной трикуспидальной регургитации (стрелка)

время осуществляется установка стента диаметром 3 мм, введение в аорту плода через пуповину катетера, который постепенно расширяет суженный участок сосуда, что позволяет сердцу в последующем правильно формироваться. Некоторые патологии устраняют при помощи установки специального баллона (метод баллонодилатации), расширяющего или разрывающего преждевременно закрывшееся отверстие в перегородке предсердий.

Сочетание с другими пороками. Атрезия и стеноз легочной артерии описаны при многих хромосомных аномалиях, генных нарушениях и при 60 синдромах множественных пороков развития. Согласно результатам D. Paladini et al. (1998), при атрезии легочной артерии в сочетании с дефектом межжелудочковой перегородки аномальный кариотип выявляется у 33 % плодов.

Клиника. Стеноз легочной артерии может быть клапанным (90 % случаев ИСЛА), подклапанным (инфундибулярным) и надклапанным.

Гемодинамические нарушения при ИСЛА, обуславливающие клинические проявления, таковы:

- препятствие на пути выброса крови из правого желудочка;
- повышение давления в правом желудочке;
- изменение структуры сердечного цикла в сторону удлинения периода изгнания;
- градиент (перепад) систолического давления между правым желудочком и легочной артерией;
- гипертрофия правого желудочка с уменьшением его объема;
- повышение диастолического давления в правом желудочке;
- повышение систолического давления в правом предсердии;
- гипертрофия и дилатация правого предсердия, нередко дилатация овального окна и сброс из правого предсердия в левое и появление цианоза.

Относительная недостаточность коронарного кровообращения резко гипертрофированного миокарда правого желудочка, являясь причиной болей в сердце, ведет к развитию склеротических процессов и прогрессирующему снижению его сократительной функции. Правый желудочек перестает справляться с повышенной нагрузкой, уменьшается минутный объем сердца, нарастают циркуляторная гипоксия, цианоз. Клиника порока зависит от степени стеноза, компенсаторной гипертрофии, достаточности правого желудочка сердца, состояния легочного кровотока в малом круге кровообращения. Клиническая картина варьирует от бессимптомных форм до тяжелых проявлений с выраженной одышкой при малейшей физической нагрузке, болью в сердце стенокардического характера и цианозом.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. В первые месяцы жизни ИСЛА чаще протекает нетяжело. При легком и умеренном стенозе у ребенка жалобы отсутствуют, развитие его не страдает, цианоз не отмечается. Резко выраженный стеноз у новорожденных с первых часов жизни проявляется цианозом и недостаточностью кровообращения. Появление цианоза при ИСЛА свидетельствует об открытии овального окна и наличии венозно-артериального сброса крови.

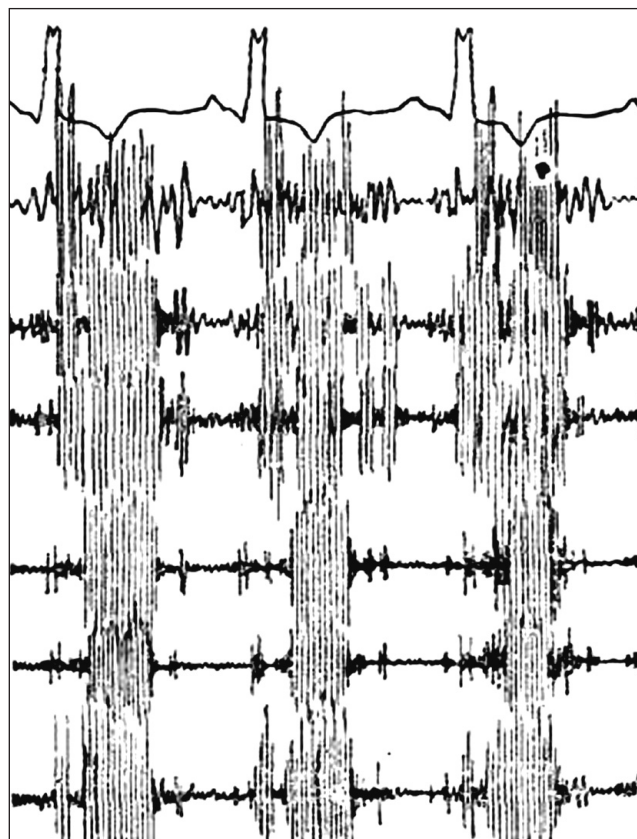


Рис. 2.5.26. Фонокардиограмма при стенозе легочной артерии (II межреберье у левого края грудины)

Аскультативно определяют грубый систолический шум с максимумом во II–III межреберьях по левому краю грудины и ослабление либо отсутствие второго тона на легочной артерии.

Рентгенологически выявляют значительную кардиомегалию при резко обедненном легочном кровотоке.

На ЭКГ — правограмма, признаки гипертрофии правого желудочка и правого предсердия. Степень перегрузки правого желудочка увеличивается по мере возрастания давления в правом желудочке.

При проведении ФКГ регистрируется высокочастотный систолический ромбовидный шум, занимающий всю систолу. Шум отделен от первого тона. Второй тон над легочной артерией широко и фиксировано расщеплен, легочный компонент значительно ослаблен (рис. 2.5.26).

На ЭхоКГ — сужение на уровне клапанов или подклапанного пространства (рис. 2.5.27, 2.5.28), гипертрофия миокарда передней стенки правого желудочка и межжелудочковой перегородки, увеличение полости правого предсердия и др.

Критерии постнатальной диагностики следующие:

I. Клинические:

- при выраженном стенозе жалобы на быструю утомляемость, одышку при нагрузке, головокружение, обморок, колющие либо интенсивные сжимающие боли в области сердца при физической нагрузке;

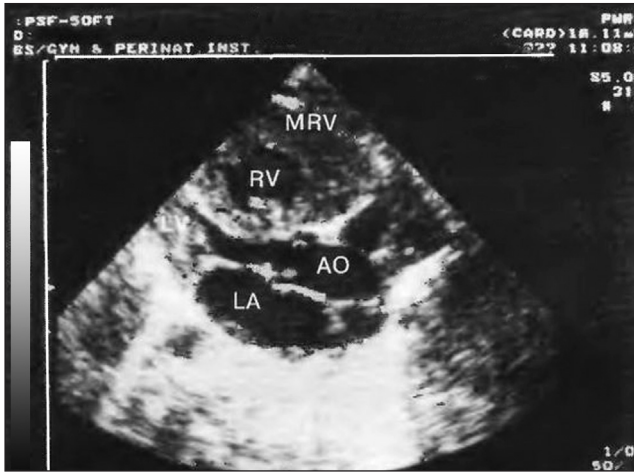


Рис. 2.5.27. Эхокардиографическое исследование сердца при стенозе легочной артерии

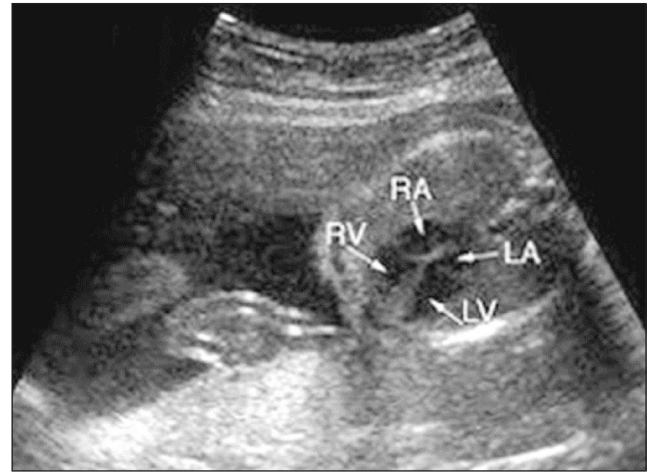


Рис. 2.5.28. ЭхоКГ: сужение на уровне клапанов и подклапанного пространства

- бледность кожных покровов, цианоз не характерен, появление его при нагрузке (цианоз губ) чаще связано с наличием открытого овального окна;
- в школьном возрасте заметно отставание ребенка в физическом развитии, возможны признаки хронической гипоксии («барабанные палочки», «часовые стекла»);
- сердечный горб, систолическое дрожание во II–IV межреберьях слева от грудины, сердечный толчок, может определяться эпигастральная пульсация (за счет гипертрофии правого желудочка);
- увеличение размеров сердца в поперечнике;
- значительное ослабление второго тона над легочной артерией, интенсивный, грубый, продолжительный (на 2/3 систолы) систолический шум вдоль левого края грудины с максимумом во II межреберье или при инфундибулярном стенозе — в III–IV меж-

реберьях, нарастающий к середине систолы и не покрывающий оба тона сердца. Шум иррадирует к левой ключице, на сосуды шеи, спину между серединой левой лопатки и позвоночником.

II. Параклинические:

- рентгенологические: выступающая дуга легочной артерии, границы сердца обычно не расширены, при тяжелом стенозе выявляется уменьшение васкуляризации легких, при развитии правожелудочковой недостаточности определяется увеличение правого желудочка и правого предсердия (рис. 2.5.29);

- ЭКГ: отклонение электрической оси сердца вправо, признаки выраженной гипертрофии правого желудочка и правого предсердия, смещение интервала ST вниз и отрицательный зубец T в правых грудных отведениях (свидетельствует о крайней степени перегрузки);

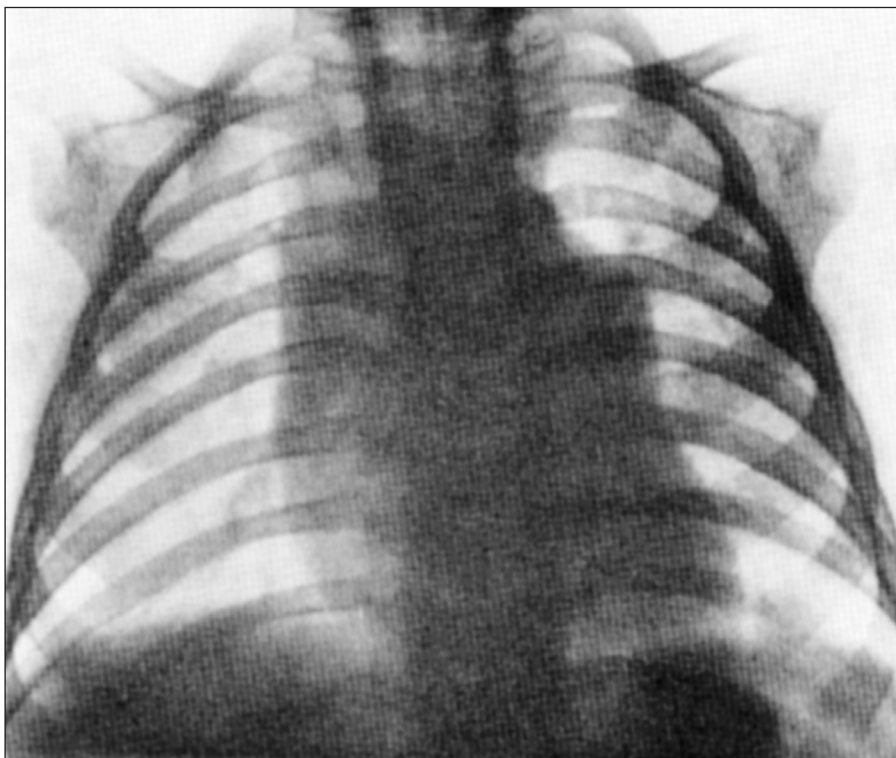


Рис. 2.5.29. Изолированный стеноз легочной артерии

– ЭхоКГ: определяют стеноз легочной артерии и детализируют его анатомический вариант.

Дифференциальный диагноз следует проводить с ДМПП, ДМЖП, тетрадой Фалло, аномалией Эбштейна.

Лечение. Больные с легким и умеренным стенозом (градиент менее 25 мм рт. ст.) не нуждаются в проведении медикаментозной коррекции. Им противопоказано назначение дигоксина. Во всех случаях рекомендуется антибактериальная профилактика инфекционного эндокардита. При развитии правожелудочковой недостаточности с цианозом назначают кислородотерапию и введение простагландина E1 до тех пор, пока не будет проведена хирургическая коррекция порока.

Оптимальным для проведения операции является ранний школьный возраст, хуже результаты операции при коррекции порока в возрасте до трех лет и старше 25 лет. По экстренным показаниям, при выраженном стенозе оперативное вмешательство может быть проведено в первые месяцы жизни ребенка.

Пациентам, нуждающимся в хирургическом лечении в неонатальном периоде из-за выраженного градиента давления (50–60 мм рт. ст.), гипертрофии миокарда правого желудочка и цианоза, может быть осуществлена баллонная пластика клапана. По данным литературы, результаты этой операции превосходные, отмечаются только редкие осложнения.

Ведение пациентов с выраженным стенозом легочной артерии зависит от особенностей анатомического строения правого желудочка (размеры желудочка, диаметр клапанного отверстия, наличие синусоидальных коммуникаций с коронарными артериями). Этим пациентам показана реконструктивная операция.

Прогноз. У детей с успешно проведенной баллонной пластикой клапана прогноз для жизни благоприятный. У пациентов с диспластичным легочным клапаном, часто выявляемым при синдроме Нунан, исходы менее благоприятные. Пациенты с успешно проведенной баллонной пластикой редко нуждаются в повторной операции в отличие от пациен-

тов с гипоплазией правого желудочка. Выживаемость у таких детей составляет 60 %.

Легкий и умеренный стеноз легочной артерии обычно не прогрессирует, и дети имеют благоприятный прогноз. У больных с тяжелым стенозом с возрастом отмечается прогрессирование порока. Средняя продолжительность жизни при естественном течении порока составляет 25 лет. Отдаленный хороший результат после оперативного лечения зафиксирован у 84,3 % больных. После операции возможны рестенозирование и клапанная недостаточность легочной артерии.

СТЕНОЗ УСТЬЯ АОРТЫ

Стеноз устья аорты – группа врожденных пороков сердца, характеризующаяся нарушением оттока крови из левого желудочка – инфундибулярный подклапанный стеноз, на уровне клапана – клапанный стеноз, восходящей части аорты – надклапанный стеноз (рис. 2.5.30, 2.5.31).

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 23.0 Врожденный стеноз аортального клапана.

Q 24.4 Врожденный субаортальный стеноз.

Q 23.4 Синдром левосторонней гипоплазии сердца (Атрезия или выраженная гипоплазия устья или клапана аорты с гипоплазией восходящей части аорты и дефектом развития левого желудочка (со стенозом или атрезией митрального клапана)).

Первое описание клапанного стеноза принадлежит С. Rayger (1672), а подклапанного – N. Chevers (1842).

Частота стеноза устья аорты среди всех ВПС составляет от 2 до 11 %. Наиболее распространен клапанный стеноз (58–70 %), значительно реже встречается подклапанный (20–25 %) и в редких случаях (5–10 %) диагностируется надклапанный стеноз. У мальчиков стеноз устья аорты наблюдают в 4 раза чаще, чем у девочек.

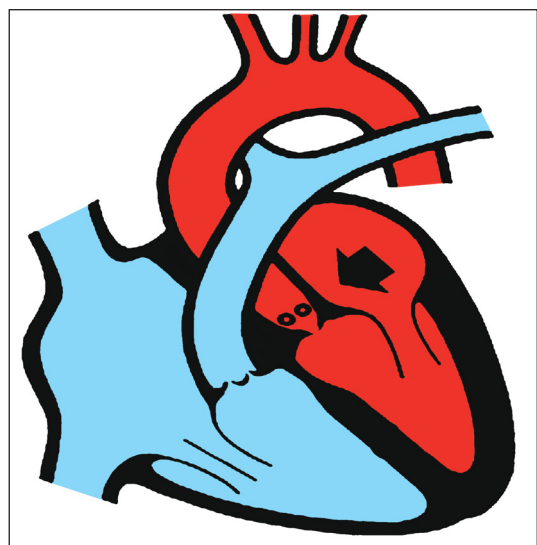


Рис. 2.5.30. Врожденный стеноз аорты (схема)

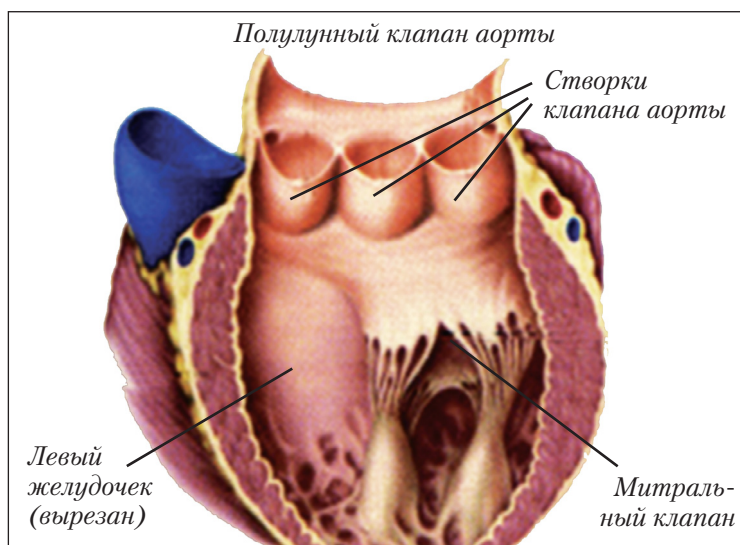


Рис. 2.5.31. Стеноз устья аорты (схема)



Рис. 2.5.32. Срез через дугу аорты и артериальный проток. Значительное расширение артериального протока (по М. В. Медведеву)

Наиболее часто аортальный клапан двустворчатый, при этом отверстие расположено эксцентрично. Иногда клапан состоит из одной створки, реже — из трех створок, сращенных между собой одной или двумя спайками.

При подклапанном стенозе отмечают три вида изменений: дискретную мембрану под аортальными створками, туннель, мышечное сужение.

Надклапанный стеноз устья аорты может быть в виде мембраны или гипоплазии восходящей части аорты. Признаком гипоплазии восходящей аорты считают отношение диаметра дуги аорты к диаметру восходящей аорты менее 0,7. Нередко надклапанный стеноз устья аорты сочетается со стенозом ветвей легочной артерии.

Надклапанный стеноз устья аорты в сочетании с умственной отсталостью называется синдромом Уильямса (Вильямса).

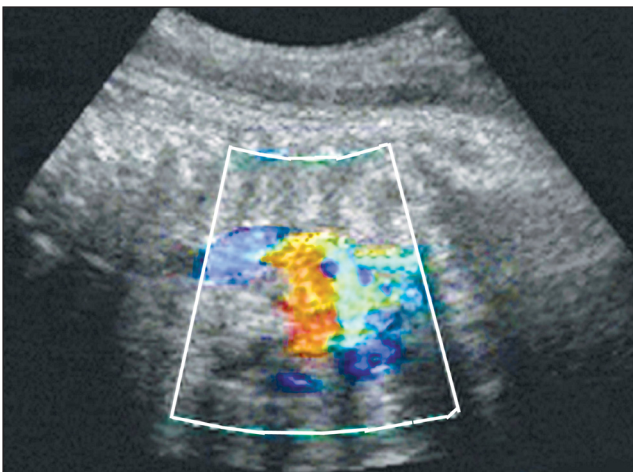


Рис. 2.5.33. Стеноз аорты. Четырехкамерный срез сердца. Режим цветного доплеровского картирования. Аномальный левоправый шунт через овальное окно (по М. В. Медведеву)

Стеноз устья аорты часто сочетается с другими врожденными пороками сердца — ДМЖП, ДМПП, открытым артериальным протоком, коарктацией аорты (рис. 2.5.32, 2.5.33).

В любом случае создается препятствие кровотоку и со временем развивается кальцификация клапана. Характерно появление постстенотического расширения аорты.

Пренатальная диагностика. При ультразвуковом исследовании аортальный стеноз характеризуется выраженным превалированием диаметра легочной артерии над диаметром аорты.

Аортальный стеноз при использовании режима ЦДК подтверждается наличием турбулентного потока крови через клапан аорты (см. рис. 2.5.33), что отличает указанный порок от атрезии аорты (при доплеровском исследовании поток крови из левого желудочка в аорту не регистрируется).

Важное прогностическое значение имеет оценка размеров левого желудочка и функционального состояния митрального клапана.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Пренатальное обследование должно включать определение кариотипа и детальное изучение ультразвуковой анатомии плода. Родителям предлагается обследование у опытного синдромолога для исключения клинических признаков синдрома Вильямса, так как при данном пороке описаны случаи семейных делеций. При обнаружении дупликаций или делеций у плода родителям также рекомендуют проведение кариотипирования для исключения сбалансированной транслокации.

Эмпирический риск повторения стеноза аорты для sibсов составляет 3 %; риск возникновения стеноза аорты при наличии порока у матери возрастает до 13 %. Надклапанный аортальный стеноз и двустворчатый аортальный клапан могут иметь ауто-сомно-доминантный тип наследования; в этих случаях риск составляет 50 %. При последующих беременностях следует рекомендовать обязательное проведение ЭхоКГ исследования плода.

Пренатальная коррекция сердечных аномалий — наиболее перспективное направление пренатальной хирургии. Пренатально устанавливается стент диаметром 3 мм, в аорту плода через пуповину вводят катетер, постепенно расширяющий суженный участок сосуда, что позволяет сердцу в последующем правильно формироваться. Для устранения некоторых патологий применяют специальный баллон (метод баллонодилатации), с его помощью расширяют или разрывают преждевременно закрывшееся отверстие в перегородке предсердий.

Сочетание с другими пороками. Клапанный стеноз аорты часто сопровождается открытым артериальным протоком и коарктацией аорты. Может наблюдаться при различных хромосомных aberrациях и наследственных синдромах. Описанные хромосомные дефекты включают трисомии 13, 18 и синдром Тернера (30 %). Популяционная частота двустворчатого аортального клапана без врожденного аортального стеноза составляет 1 %; семейные случаи могут иметь аутосомно-доминантный тип наследования. Подклапанный аортальный стеноз описан в сочетании с синдромом Вейлля — Марчезани (ауто-рецессивная форма скелетной дисплазии). Надклапанный аортальный стеноз — результат мутации гена, который лоцируется в области 7q11.23. Синдром Вильмса, включающий надклапанный стеноз, связан с микроскопической генной делецией, которая обнаруживается с помощью FISH-теста в 95 % классических случаев.

Клиника. Выраженные гемодинамические расстройства развиваются при сужении диаметра устья аорты на 1/2–1/4 своего должного размера. «Критическим» считается сужение устья аорты у младших детей до 0,5 см², а у ребенка старшего возраста — до 1 см² на 1 м² поверхности тела. Препятствие току крови из левого желудочка ведет к повышению в нем давления, гипертрофии и последующим дегенеративным изменениям миокарда.

Длительное время порок может протекать бессимптомно, однако при интенсивной физической нагрузке могут появиться нарушения гемодинамики, являющиеся причиной внезапной смерти, связанной с резким дефицитом коронарного кровотока и возникновением аритмий и асистолии.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. При значительной степени стеноза устья аорты, часто сочетающегося с фиброзом эндокарда левого желудочка, дети рождаются с пренатальной гипертрофией. У новорожденных нарастают признаки тяжелой сердечной недостаточности: бледность, одышка, утомляемость, затруднения при кормлении, приступы внезапного беспокойства. При умеренном стенозе большинство детей рождаются с нормальной массой и длиной тела и в дальнейшем не отстают в физическом и психическом развитии. Отмечаются слабый периферический пульс, усиленный верхушечный толчок, систолический шум во II межреберье справа от грудины. Рентгенологически выявляют увеличение размеров сердца за счет гипертрофии левого желудочка. На ЭКГ характерны левограмма, признаки гипертрофии левого желудочка.

При проведении УЗИ (рис. 2.5.34) определяются следующие признаки: деформация и сращение ство-

рок аортального клапана; ограничение их подвижности; уменьшение отверстия аортального клапана в систолу при поперечном сечении корня; куполообразный изгиб створок; появление систолического турбулентного потока в восходящем отделе аорты; регистрация трансаортального градиента давления и др.

Критерии постнатальной диагностики следующие:

I. Клинические:

— клиническая манифестация порока часто возникает лишь к школьному возрасту; первые жалобы: одышка, сердцебиение, утомляемость, снижение работоспособности — появляются при интенсивных физических нагрузках;

— позже присоединяются жалобы на боли в сердце колющего, сжимающего характера, склонность к головокружениям, головным болям, обморокам, возникающие во время или сразу после физической нагрузки;

— выявляется бледность кожных покровов, цианоз не характерен;

— при надклапанном стенозе возможны нарушения роста, мышечная гипотония, разболтанность суставов, лицо «эльфа» (высокий выпуклый лоб, широкая верхняя и маленькая нижняя челюсти, короткий, выступающий вперед деформированный нос с вывернутыми ноздрями, полуоткрытый рот, интеллектуальная недостаточность — проявления наследственного системного заболевания соединительной ткани с ауто-доминантным типом наследования (синдрома Уильямса — Бойрена);

— верхушечный толчок усилен, приподнимающийся, смещен влево и вниз до V–VI межреберий,

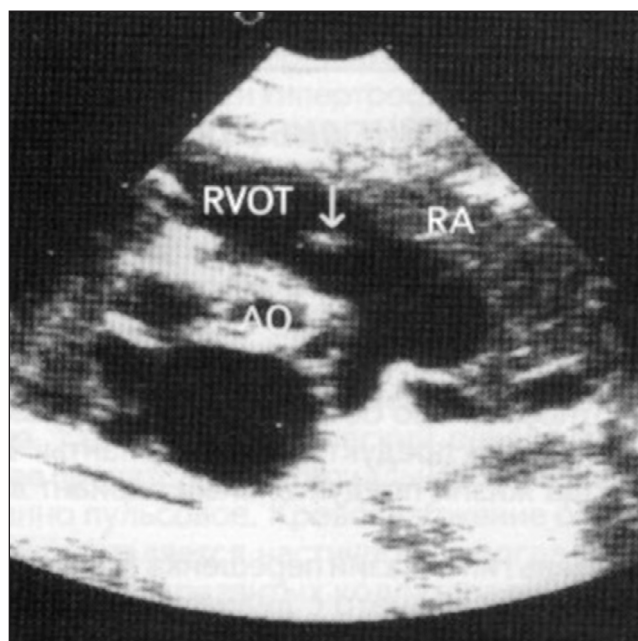


Рис. 2.5.34. Эхограмма новорожденного первых суток жизни. Сканирование на уровне путей оттока от правого желудочка (RVOT), видна бифуркация легочной артерии (RA). Стрелкой указан клапан легочной артерии. Аорта (АО) сужена на уровне клапанного кольца, стенки ее плотные

границы сердца умеренно увеличены влево и вверх за счет гипертрофии левого желудочка и левого предсердия, позднее формируется выраженная кардиомегалия;

- пульс на верхних и нижних конечностях пониженного наполнения, АД на нижней границе нормы;
- систолическое дрожание во II межреберье справа и в области яремной ямки;
- аускультативно определяются: частое усиление первого тона; второй тон не изменен или умеренно ослаблен при значительном стенозе; грубый систолический шум, связанный с первым тоном, нарастающий к середине систолы, занимающий 2/3 систолы либо голосистолический, выслушивающийся максимално во II межреберье справа от грудины или на грудины в области яремной ямки, хорошо иррадирующий влево от грудины и на сосуды шеи справа. При подклапанном стенозе шум выслушивается в 5-й точке и может имитировать ДМЖП.

II. Параклинические:

- ЭКГ: отклонение электрической оси сердца влево или нормограмма, признаки гипертрофии левого желудочка, депрессия сегмента S-T и зубца T, позже — признаки гипертрофии левого предсердия;
- ФКГ: высокоамплитудный высокочастотный систолический шум ромбовидной формы, слабо связанный с первым тоном и нарастающий к мезосистоле, а при сильном стенозе — во второй половине систолы;
- ЭхоКГ: определяет деформированные створки клапанного аппарата, выбухающие в просвет аорты. Допплерэхокардиография регистрирует высокоскоростной турбулентный поток крови на уровне клапана;
- рентгенологически: легочный рисунок обычно не изменен, при тяжелом стенозе и левожелудочковой сердечной недостаточности возможно усиление легочного рисунка по венозному руслу, характерная для данного порока форма сердца — талия хорошо выражена, верхушка приподнята над диафрагмой. При клапанном стенозе по правому контуру сердца выявляется (во второй косой проекции) постстенотическое выбухание восходящей аорты.

Дифференциальную диагностику проводят между различными вариантами стеноза, включая идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, а также с ДМЖП, коарктацией аорты, стенозом легочной артерии.

Лечение. Дети с бессимптомным течением порока в медикаментозной терапии не нуждаются. При возникновении клинической симптоматики основной метод лечения — хирургическая коррекция. При развитии острой левожелудочковой сердечно-сосудистой недостаточности *сердечные гликозиды следует применять крайне осторожно!*

Показана профилактика инфекционного эндокардита. Сроки проведения хирургической коррекции не определены. Транскатетерная баллонная ангиопластика при надклапанном стенозе не проводится в связи с незначительным уменьшением стеноза после этой операции и высокой частотой рестенозирования.

Прогноз. При естественном течении порока развивается прогрессирование величины обструкции, и

средняя продолжительность жизни составляет 30–32 года. При легком и умеренном стенозе прогноз благоприятный. При тяжелом стенозе послеоперационная выживаемость за 15-летний период составляет 85–95 %.

Внезапная сердечная смерть отмечается в 2–10 % неоперированных случаев субаортального стеноза.

Пациентам, ранее успешно перенесшим баллонную пластику или вальвотомию, может в дальнейшем потребоваться дополнительная операция. К 8 годам жизни ее проводят у 40–50 % детей в связи с недостаточностью аортального клапана или явлениями остаточного стеноза.

Врожденный стеноз аорты с возрастом, как правило, прогрессирует. При выраженных формах стеноза патологический процесс прогрессирует значительно быстрее, необходимость оперативного лечения возникает раньше.

КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ

Коарктация аорты (КА) — врожденное сужение ограниченного участка аорты различной степени выраженности вплоть до атрезии, локализующееся чаще в области дуги, перешейка аорты, немного дистальнее отхождения левой подключичной артерии (рис. 2.5.35).

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 25.1 Коарктация аорты (преддуктальная, постдуктальная).

Впервые порок был описан J. F. Mearel (1750).

Частота КА среди ВПС составляет, по клиническим данным, 5–7,2 %, по секционным — 8,4 %. Более высокая частота данной аномалии отмечается у детей раннего возраста (7,5–15 % всех ВПС), что связывают с тяжелым течением порока и высокой летальностью больных в данной возрастной группе.

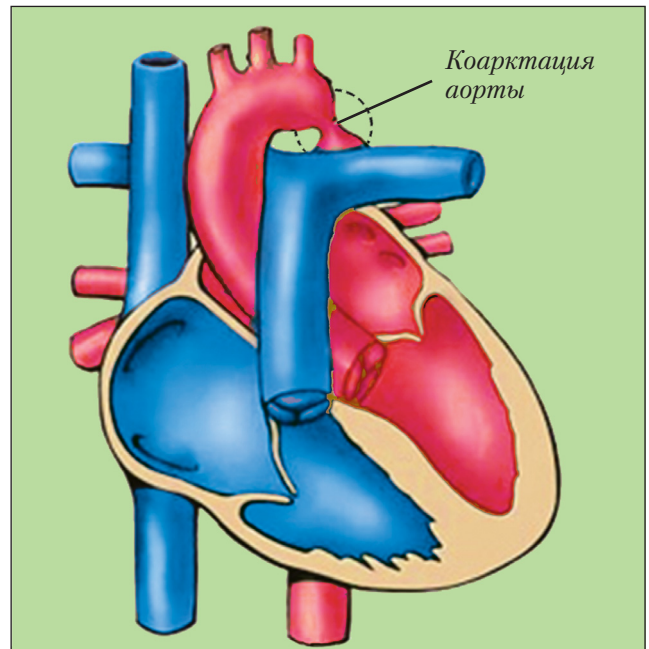


Рис. 2.5.35. Коарктация аорты (схема)



Рис. 2.5.36. Срез через дугу аорты плода. Виден участок коарктации сразу после отхождения левой подключичной артерии (по М. В. Медведеву)

Этиология. Терагенные факторы, влияющие на формирование порока, включают алкоголь, литий, гидантоин, изотретиноин, талидомид, краснуху, диабет у матери.

Пренатальная диагностика. Четко визуализировать участок коарктации аорты достаточно трудно (рис. 2.5.36).

В случаях выраженной коарктации пренатальный диагноз обычно основывается на обнаружении сочетанных изменений:

- дилатации правого желудочка;
- гипоплазии левых отделов сердца;
- недостаточности митрального клапана;
- дефекта межжелудочковой перегородки.

При наличии коарктации диаметр аорты в два раза меньше диаметра дилатированной легочной артерии.

Важное дополнительное значение имеет доплероэхокардиография, которая при коарктации аорты позволяет выявить левоправый шунт через овальное окно.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Выраженная коарктация аорты относится к летальным состояниям. Умеренная коарктация может приводить к гипертрофии миокарда левого желудочка, сердечной недостаточности, системной гипертензии и заболеваниям сосудов головного мозга и коронарных артерий. Учитывая вышеизложенное, пренатальная диагностика порока является основанием для решения вопроса о прерывании беременности по медицинским показаниям в поздние сроки — до 22-й недели.

Пренатальное обследование должно включать определение кариотипа и детальное изучение ультразвуковой анатомии внутриутробного ребенка. При изменениях дуги аорты необходимо дополнительно проводить молекулярно-генетическое исследование с целью определения делеции 22q11.

В случаях пренатальной диагностики порока родоразрешение необходимо проводить в специализи-

рованном центре с широкими возможностями хирургической помощи новорожденным с ВПС.

Эмпирический риск повторения порока для siblings при отсутствии коарктации аорты у других членов семьи составляет 2 %. Риск возникновения порока при наличии коарктации аорты у матери возрастает до 4 %. При последующих беременностях следует рекомендовать проведение эхокардиографического исследования плода, особенно в тех случаях, когда причина порока осталась невыясненной.

Сочетание с другими пороками. Коарктация аорты описана при более чем 40 хромосомных аномалиях, генных нарушениях и синдромах множественных пороков развития, включая синдром Рубинштейна — Тайби. Среди хромосомных дефектов при коарктации аорты описаны синдром Тернера (15 %), трисомия 18 и разнообразные дубликации и делеции. Коарктация аорты встречается при аутосомно-доминантных наследственных синдромах, а также при аутосомно-рецессивных (синдром Меккеля — Грубера).

Различают следующие анатомические типы порока:

1) преедуктальный («инфантильный») тип, при котором отмечается значительное сужение либо атрезия аорты на большом протяжении, обычно выше места отхождения артериального протока;

2) постдуктальный («взрослый») тип, характеризующийся сужением или атрезией короткого отрезка аорты, обычно в участке перехода дуги аорты в нисходящую часть ниже места отхождения артериального протока;

3) юкстдуктальный тип, при котором сужение локализуется на уровне отхождения артериального протока;

4) атипичная локализация КА встречается значительно реже (2 % случаев) и выявляется в нижнем грудном отделе на уровне диафрагмы или в области брюшной аорты, на уровне почек, проксимальнее левой подключичной артерии.

Коарктация аорты может быть изолированной или сочетаться с другими ВПС, фиброэластозом.

Дистальное места сужения, в нисходящей аорте, сосудах нижней половины тела и нижних конечностей определяются артериальная гипотензия и снижение кровотока. Проксимальное места сужения — в восходящей аорте, ее дуге, сонных артериях, сосудах головы, в подключичных артериях, сосудах плечевого пояса и верхних конечностей из-за стенотического сопротивления кровотоку и нарушения нормального оттока в нисходящую аорту появляется артериальная гипертензия. При этом величина АД у ребенка может достигать в сосудах верхней половины тела до 200/100 мм рт. ст.

Гемодинамические нарушения зависят от типа порока. При постдуктальном («взрослом») типе КА артериальный проток обычно закрыт, определяются престенотическая гипертензия и гипертрофия левого желудочка. При преддуктальном («инфантильном») типе, когда функционирует открытый артериальный проток, развивается легочная гипертензия, возрастает сопротивление сосудов малого круга и могут появиться праволевый шунт в нисходящую часть аорты и цианоз нижней половины тела — дифференцированный цианоз (розовые верхние и цианотичные нижние конечности). Компенсация недостаточности кровообращения в нижней части туловища наряду с предстенотическим повышением АД происходит за счет развития коллатерального кровообращения, главным образом, межреберных, внутренних грудных, лопаточных, эпигастральных и позвоночных артерий.

Клиника. Зависит от степени выраженности КА, наличия и размеров сопутствующего ОАП, локализации сужения относительно открытого артериального протока (пре- или постдуктальный тип).

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Дети с коарктацией аорты рождаются с нормальной массой тела или с умеренной пренатальной гипотрофией. В течение первых месяцев жизни гипотрофия прогрессирует, и ребенок начинает отставать в физическом развитии. Часто КА является причиной тяжелой ранней недостаточности кровообращения, развивающейся уже в первые недели и месяцы жизни. У ребенка появляются беспокойство, вялое сосание, быстрая утомляемость, бледность кожных покровов, одышка, кашель, тахикардия. Могут наблюдаться дифференцированный цианоз, застойные хрипы в легких, имитирующие пневмонию. Шум над областью сердца не выслушивается либо бывает слабым, без постоянной локализации. Систолический шум чаще выслушивается во II межреберье слева или справа от грудины, иррадирует в межлопаточную область, а иногда определяется на спине.

С первых дней жизни отмечается основной симптом коарктации аорты — повышение АД на руках и резкое снижение АД и ослабление либо отсутствие пульса на ногах. Следует помнить, что у здоровых людей АД на нижних конечностях на 20–30 мм рт. ст. выше, чем на верхних.

Рентгенологически выявляют увеличение размеров сердца за счет правых и левых отделов, усиление легочного рисунка.

На ЭКГ чаще отклонение электрической оси сердца вправо и признаки гипертрофии обоих желудочков. При сочетании КА с фиброэластозом могут отмечаться признаки ишемии миокарда.

При ФКГ систолический ромбовидный шум, занимающий первую половину систолы. Характерная особенность КА — аускультация и запись систолического шума на спине, у края лопатки, наличие систолического шума развитых коллатералей.

На ЭхоКГ при двухмерном ультразвуковом сканировании из супрастернального доступа диагностируется сужение в области перешейка при расположении коарктации в типичном месте (рис. 2.5.37).

Доплеркардиография позволяет выявить турбулентный ускоренный поток крови за суженным участком, наличие градиента давления выше и ниже места сужения.

Критерии постнатальной диагностики следующие:

I. Анамнестические:

— задержка роста и массы тела, частые пневмонии, сниженный аппетит, беспокойство, симптомы застойной сердечной недостаточности, резистентной к лечению;

— жалобы на головные боли, боли в области грудной клетки;

— многие больные имеют длительное «бессимптомное» течение порока, за исключением артериальной гипертензии, которая выявляется случайно.

II. Клинические:

— отсутствие либо ослабление пульса на бедренных артериях;

— увеличение размеров сердца за счет гипертрофии левого желудочка;

— может определяться усиленная пульсация аорты в надгрудной ямке;

— наличие систолического шума в левой подключичной области и сзади под левой лопаткой;

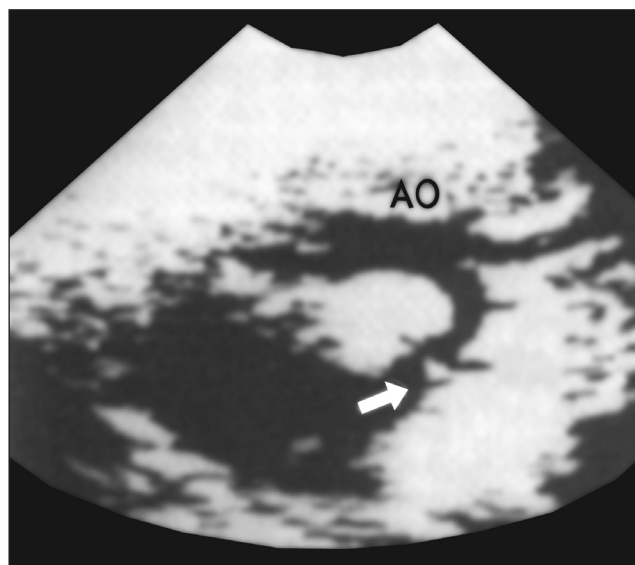


Рис. 2.5.37. Эхограмма одномесячного больного с коарктацией аорты (супрастернальная проекция длинной оси). Сужение аорты (указано стрелкой) дистальнее левой подключичной артерии. Аорта (АО)

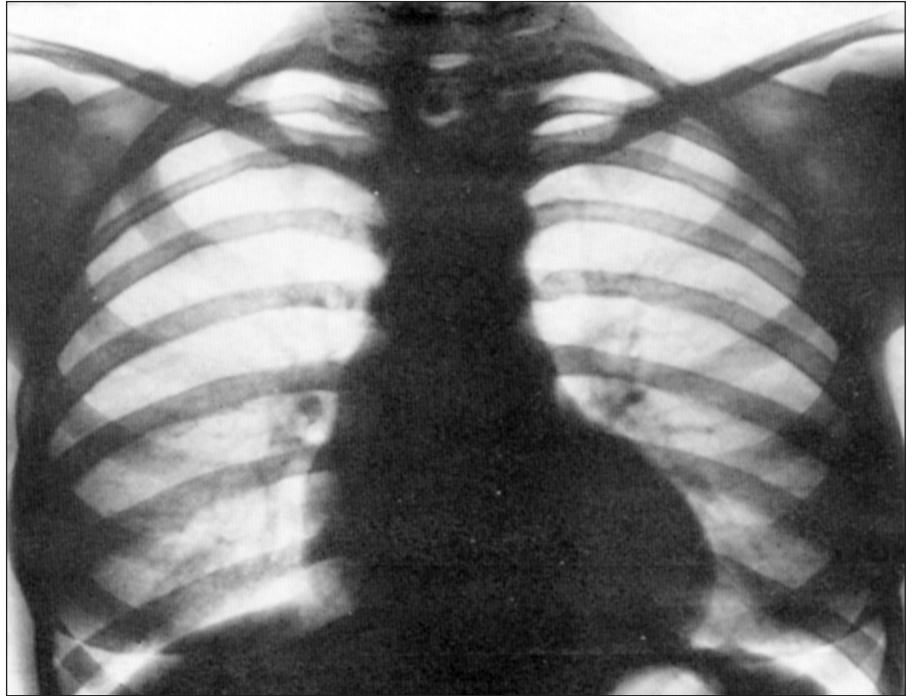


Рис. 2.5.38. Рентгенограмма ребенка при коарктации аорты

— снижение АД на нижних конечностях и повышение его на верхних конечностях.

III. Параклинические:

— ЭКГ: признаки гипертрофии левого желудочка, левожелудочковой ишемии;

— ФКГ: не имеет специфических изменений, но чаще выявляется среднеамплитудный, средне- или высокочастотный ромбовидный систолический шум в 1-й и 5-й точках и на спине, занимающий половину систолы;

— ЭхоКГ: в 2D-режиме из супрастернального доступа в типичном случае визуализируется сегментарное сужение аорты. Косвенные признаки КА: гипертрофия и увеличение массы левого желудочка, гиперкинезия его задней стенки, увеличение левого предсердия. С помощью доплеркардиографии определяют постстенотический ускоренный турбулентный поток крови и рассчитывают градиент давления на участке аорты до и после места стенозирования;

— рентгенологически: легочный рисунок без особенностей или усилен, у половины больных тень сердца умеренно расширена в поперечнике за счет гипертрофии левого желудочка, талия сердца хорошо выражена, сосудистый пучок выбухает по правому контуру сердца в результате расширения восходящей аорты (рис. 2.5.38).

У детей старшего возраста выявляются характерные «узур» (по нижнему краю III–VIII пар ребер, сзади с обеих сторон), обусловленные постоянным давлением расширенных и извитых анастомозирующих межреберных артерий.

Диагноз подтверждается при аортографии и катетеризации полостей сердца, где определяют место сужения и величину градиента между восходящей и нисходящей аортой.

Дифференциальную диагностику проводят с врожденным миокардитом, вторичной (симптомати-

ческой) и эссенциальной артериальной гипертензией, ДМЖП, стенозом аорты.

Лечение. Медикаментозная терапия застойной сердечной недостаточности включает диуретики и инотропные средства. Для сохранения ОАП рекомендуют простагландин E1 в дозе 0,05–0,15 мкг/(кг·мин). С целью медикаментозной коррекции артериальной гипертензии неоперированным больным назначают β-адреноблокаторы.

При стабилизации состояния новорожденного проводится оперативное лечение порока.

Оптимальный возраст для хирургической коррекции при бессимптомном течении порока — 3–5 лет.

Хирургическое лечение обычно заключается в удалении сегмента коарктации с наложением анастомоза «конец в конец». Смертность варьирует от 0 до 24 %, составляя в среднем 12 %. Частота возникновения повторного стенозирования после хирургического лечения выраженной коарктации аорты колеблется в пределах 0–24 %.

Прогноз. При естественном течении порока смертность составляет 90 %, средняя продолжительность жизни — 35 лет, а при «инфантильном» преедуктальном типе — не более двух лет. Отдаленные результаты проведенной хирургической коррекции обычно хорошие у 72,2–90 % больных, но если операция была проведена в поздние сроки (после 15–20 лет), хорошие результаты наблюдаются лишь у 43 % пациентов, а летальность в отдаленные сроки достигает 35 % в результате остаточной гипертензии, развития сердечной недостаточности и инфарктов.

Частота смертельных исходов в отдаленном периоде, в первую очередь, зависит от наличия сочетанных сердечных аномалий. В целом прогноз после успешно проведенной операции благоприятный, хотя нередко отмечаются гипертензия и ранний атеросклероз церебральных и коронарных артерий.

АТРЕЗИЯ ТРЕХСТВОРЧАТОГО КЛАПАНА

Атрезия трехстворчатого клапана (АТК) — врожденный порок сердца синего типа, характеризующийся отсутствием прямого сообщения между правым предсердием и правым желудочком, гипоплазией правого желудочка и наличием сопутствующих различных кардиальных аномалий (ДМЖП, ДМПП, ОАП, ТМС и т. д.).

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 22.4 Врожденный стеноз трехстворчатого клапана. Атрезия трехстворчатого клапана.

Впервые порок был описан Е. Н. Kreysing (1817) и Е. Sieveking (1854).

Частота АТК среди всех ВПС составляет 0,3–3,7 %, по клиническим данным — 2,4 %, по патологоанатомическим — 2,6–5,3 % и занимает третье место по распространенности среди пороков цианотического типа после тетрады Фалло и ТМС. Порок встречается с одинаковой частотой у мальчиков и девочек. При сочетании АТК и ТМС порок чаще обнаруживается у мальчиков.

Этиология и патогенез. Причины возникновения АТК неизвестны, однако существуют указания на заинтересованность гена *FOG2* в этом процессе.

Существуют много различных анатомических вариантов АТК.

Гемодинамические нарушения определяются направлением венозной крови из правого предсердия через дефект межпредсердной перегородки в расширенное левое предсердие, где происходит ее смешивание с артериальной кровью. Смешанная кровь через ДМЖП поступает в гипоплазированный правый желудочек, а затем в легочную артерию. При наличии стеноза легочной артерии создается дополнительное сопротивление току крови в систему легочной артерии, при этом цианоз значительно усиливается, рентгенологически выявляется обеднение легочного рисунка.

При отсутствии стеноза легочной артерии объем крови, поступающий в легкие, может быть нормальным либо повышенным при нормальной оксигенации, что обуславливает уменьшение цианоза кожных покровов.

Пrenatalная диагностика. Аномалия обнаруживается при скрининговом ультразвуковом исследовании в 20–22 нед. беременности.

Ключевым моментом в пренатальной ультразвуковой диагностике атрезии трикуспидального клапана считается обязательная визуализация движения створок атриовентрикулярных клапанов при изучении четырехкамерного среза сердца плода.

Диагностические УЗ-признаки атрезии трикуспидального клапана:

- отмечается движение створок только митрального клапана;
- регистрируется гипоплазия правого желудочка;
- определяется дефект межжелудочковой перегородки;
- выявляется патология легочной артерии.

В случаях затрудненной визуализации рекомендовано использование режима кинопетли, который позволяет по кадрам четко рассмотреть отдельные фазы сердечного цикла.

Важное диагностическое значение придается доплерэхокардиографии, позволяющей четко визуализировать отсутствие потока крови через трикуспидальный клапан при его сохранении через митральный клапан.

Точность пренатальной диагностики во многом зависит от тщательности соблюдения оценки четырехкамерного среза сердца плода при скрининговом ультразвуковом исследовании. В конце 90-х годов точность пренатальной диагностики АТК составила 40 %, а при сочетании АТК с различными экстракардиальными аномалиями — 83,3 %.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Атрезия трикуспидального клапана относится к летальным порокам, в связи с чем при его диагностике до 22 нед. беременности решается вопрос о прерывании беременности по медицинским показаниям. В случаях более поздней диагностики порока, решения матери о дальнейшем вынашивании ребенка — ведение беременности обычное. Следует учитывать высокий риск невынашивания, прогрессирующей плацентарной дисфункции, мертворождения. Родоразрешение осуществляется по акушерским показаниям. Оперативное родоразрешение в интересах плода не проводится.

Клиника. Клинически АТК проявляется признаками хронической гипоксемии — выраженным цианозом, отмечаемым сразу после рождения или в период новорожденности, одышкой в покое, одышечно-цианотическими приступами либо признаками застойной сердечной недостаточности (при отсутствии стеноза легочной артерии).

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. У новорожденного отмечаются диффузный цианоз, выраженный более отчетливо при нагрузке и плаче ребенка, быстрая утомляемость при кормлении, частые срыгивания, одышка. При осмотре — цианоз от голубоватого до фиолетового цвета, верхушечный толчок разлитый. Аускультативная картина может быть различной. Шум иногда отсутствует. При небольшом размере дефекта межпредсердной перегородки выявляется набухание и пульсация шейных вен. В периферическом анализе крови — полицитемия.

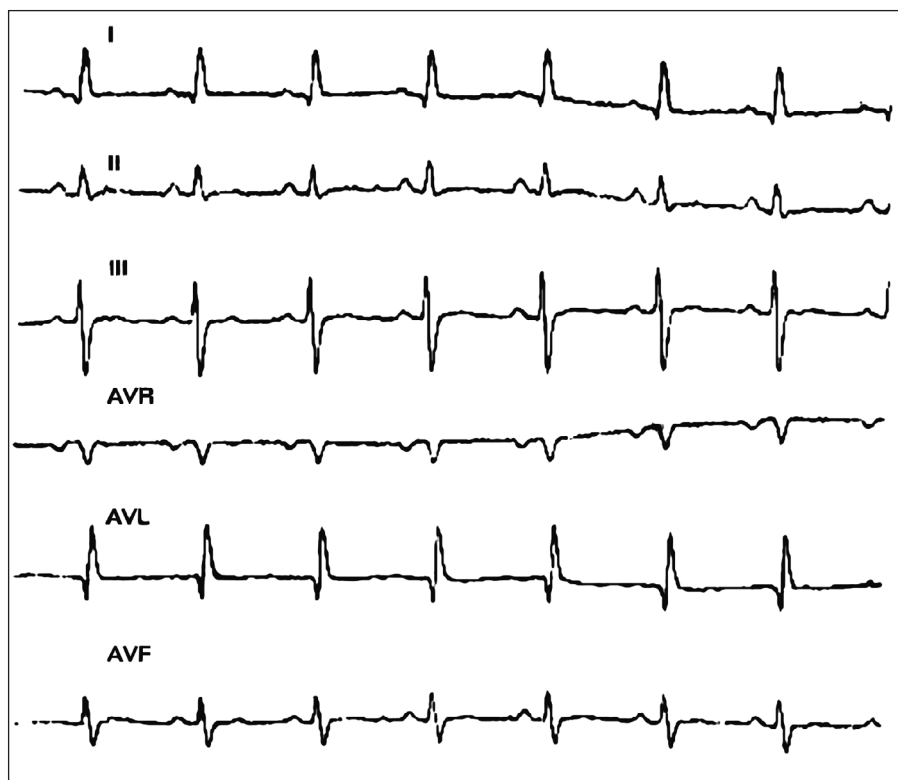
ЭКГ-признаки при данной аномалии специфичны. Это единственный порок синего типа, при котором определяются отклонения электрической оси влево и признаки гипертрофии левого желудочка (рис. 2.5.39).

На ФКГ нет характерных особенностей, результат зависит от наличия сопутствующей кардиальной патологии.

При ЭхоКГ выявляются отсутствие эхосигнала от трикуспидального клапана, небольшие размеры правого желудочка и увеличение полости левого желудочка. При цветном доплеровском картировании поток через трикуспидальное отверстие отсутствует (рис. 2.5.40).

Рентгенологически на фоне часто уменьшенного легочного кровотока определяются увеличение пра-

Рис. 2.5.39. Электрокардиограмма при синдроме гипоплазии правых отделов сердца в стандартных отведениях у новорожденного 2 сут. жизни. Электрическая ось сердца отклонена влево



вого предсердия и левых отделов сердца и гипоплазия правого желудочка.

Критерии постнатальной диагностики следующие:

I. Анамнестические: цианоз с рождения либо с первых дней жизни, раннее развитие гипотрофии, одышно-цианотические приступы, одышка.

II. Клинические: диффузный цианоз, характерный признак — пульсация яремных вен; выявляется усиление верхушечного толчка и смещение его к срединной линии; аускультативная картина не типична и определяется сопутствующими сердечными аномалиями. Может выслушиваться систолический шум в III–IV межреберьях по левому краю грудины либо систолодиастолический шум во II межреберье слева у грудины при функционирующем открытом артериальном протоке. У многих больных, особенно при небольших ДМПП, выявляются увеличение и усиленная пульсация печени, что обусловлено венозным застоем.

III. Параклинические:

- клинический анализ крови — полицитемия;
- на ЭКГ обычно определяются синусовый ритм, признаки гипертрофии правого предсердия; могут наблюдаться атриовентрикулярная блокада I степени, отклонение электрической оси сердца влево из-за аномального расположения левой ножки пучка Гиса;

- ФКГ может быть различной в зависимости от наличия сопутствующих пороков сердечно-сосудистой системы;

- рентгенологически обычно диагностируют кардиомегалию с выбуханием правой дуги из-за выраженной гипертрофии правого предсердия; легочный рисунок может быть как усилен, так и обеднен; в 3–8 % случаев аортальная дуга выявляется на правом контуре;

— ЭхоКГ: маленькие размеры правого желудочка, увеличение левого желудочка и левого предсердия, невозможность визуализации структур трикуспидального клапана, при доплерэхокардиографии отсутствует поток крови между правым предсердием и правым желудочком, выявляются шунтовые потоки и взаиморасположение магистральных сосудов и т. д.

Дифференциальную диагностику следует проводить с единственным желудочком, легочной атре-

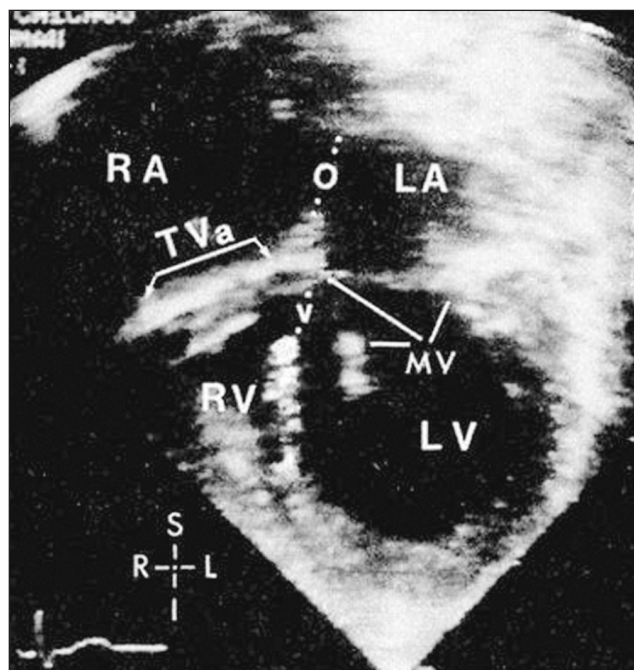


Рис. 2.5.40. Эхокардиографическое исследование сердца при стенозе трикуспидального клапана

зией с гипоплазией трехстворчатого клапана и правого желудочка, транспозицией магистральных сосудов.

Лечение. Новорожденным с атрезией трехстворчатого клапана и сниженным легочным кровотоком (при сопутствующем стенозе легочной артерии) для воспрепятствования закрытия функционирующего артериального протока с целью улучшения кровоснабжения легких рекомендуют быстрое своевременное назначение простагландина E.

При лечении детей с атрезией трехстворчатого клапана и усиленным легочным кровотоком (на фоне сопутствующего значительного ДМЖП, транспозиции магистральных сосудов) для коррекции сердечной недостаточности, уменьшения интенсивности легочного кровотока используют препараты дигиталиса и диуретические средства. Всем больным необходимо проводить профилактику бактериального

эндокардита, для чего назначают антибиотики пенициллинового ряда внутрь либо парентерально в день проведения любой инвазивной или стоматологической процедуры и на следующий день. Больным с повышенной чувствительностью, при аллергических реакциях рекомендуют пенициллиновые производные, антибиотики эритромицинового ряда, ванкомицин либо аминогликозиды.

Показана хирургическая коррекция порока. Разработаны паллиативные и радикальные операции.

Прогноз при АТК очень серьезный. Большинство детей умирает в течение первого года жизни. Этому способствует закрытие овального окна или функционирующего артериального протока. Оперативное лечение ведет к уменьшению или исчезновению цианоза, полицитемии, снижению нагрузки на левый желудочек. Все это обуславливает увеличение выживаемости данной категории больных.

Глава 6

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Эмбриогенез. К концу 2-й недели развития зародыша человека нижний отрезок первичной кишечной трубки с несколько расширенным концом представляет собой клоаку, которая спереди дает полое выпячивание — аллантоис, а сзади открыта и через нервно-кишечный канал сообщается с нервным желобком. В сторону будущей промежности эта кишка кончается слепо. Здесь она прикрыта клоакальной перепонкой, состоящей из клеток эндобласта, эктобласта и заложенных между ними клеток мезобласта.

На 3-й неделе открытое эктодермальное погружение хорды, образующее медуллярную бороздку, в нижнем крестцовом конце соединено с клоакой при помощи *canalis neurentericus*. В это время хорда еще не разделена на сегменты.

На 4-й неделе спинномозговой канал закрывается по дорсальной поверхности в результате сращения двух эктодермальных валиков. Хорда начинает делиться на сегменты. *Canalis neurentericus* подвергается обратному развитию. Его остаточные дегенеративные клетки могут служить основанием для различных врожденных заболеваний этой области. Первичная кишечная трубка закрывается по задней поверхности и временно становится в нижнем отделе совершенно замкнутой — слепой.

На 5-й неделе внутриутробной жизни со стороны промежности в области будущего заднего прохода начинается погружение эктодермы в виде воронки (*proctodeum*) в сторону клоакальной покрышки навстречу аналогичному выпячиванию со стороны конечного отдела кишки.

На 6-й неделе происходит разделение клоаки при помощи фронтальной перегородки на аноректальный и урогенитальный синусы. Одновременно на 6–8-й неделе происходит прорыв покрышки клоаки и образование заднего прохода.

Прямая кишка, покрытая слизистой оболочкой, развивается из эндодермальной первичной кишечной трубки, а промежностный отдел ее происходит из эктодермальной воронки.

Эктодермальная воронка соединяется не с нижним концом — вершиной, а с передней стенкой ко-

нечной кишки. Поэтому после образования заднепроходного отверстия это соединение открывается спереди, как бы не является продолжением прямой кишки.

Концевой отдел эмбриона имеет выраженный хвостовой отросток, в толщу которого, глубже, каудальнее анального отверстия продолжается конечная кишка. Этот ее отдел называется постанальной кишкой (*intestinum postanale*). По мере дальнейшего развития плода хвостовой придаток атрофируется. Вместе с тем, уменьшается и постанальная кишка. Однако к моменту рождения у 30 % детей она полностью исчезает, а у 70 % в той или иной степени выражена.

Несколько позднее прямокишечная клоака вертикальной клоачной перегородкой, опускающейся во фронтальной плоскости сверху вниз, также выпячивающейся с боков, делится на два отдела: передний мочеполовой (*sinus urogenitalis*) и задний прямокишечный (*sinus anorectalis*). Перегородка клоаки состоит из двух эктодермальных пластинок: урогенитальной и ректальной с заложенной между ними тканью мезобласта. Дистальная часть перегородки несколько утолщена вследствие наличия в ней значительного количества ткани мезобласта. Из этой ткани развивается средняя часть промежности после того, как перегородка клоаки опустится и окончательно отделит прямую кишку от урогенитальной области.

В мезобласте перегородки клоаки проходят половые зачатки, состоящие у зародышей мужского пола из каналов Вольфа, а у зародышей женского пола — из каналов Мюллера. Из этих половых зачатков развиваются внутренние и наружные мужские и женские половые органы.

Параллельно с развитием органов малого таза формируется и промежность. Она образуется из двух складок, поднимающихся с обеих сторон от клоаки.

Обобщая приведенные краткие данные об эмбриональном периоде развития кишечника и органов таза, нужно отметить следующие положения.

Первичная кишечная трубка закладывается из второго и третьего зародышевых листков в самые

ранние стадии развития. Она представляет собой вначале короткий, прямой, полый орган со слепыми верхним и нижним концами и с тремя боковыми выростами — отверстиями. Это желточный проток, аллантоис и нервно-кишечный канал. Оба протока и канал вскоре подвергаются обратному развитию, облитерируются, и из аллантоиса развиваются мочевой пузырь и уретра. Задержка в обратном развитии желточного протока, аллантоиса и невротерического канала служит поводом для различных видов врожденных аномалий и заболеваний.

В ходе дальнейшего развития первичная кишечная трубка получает сообщение с внешней средой в ранее слепых верхнем и нижнем концах. В головном конце происходит перфорация глоточной перепонки, а в хвостовом конце — перфорация перепонки клоаки, после чего желудочно-кишечный тракт получает сквозной просвет. Почти совершенно не наблюдается задержка перфорации глоточной перепонки, но задержка перфорации перепонки клоаки наблюдается, хотя и нечасто, в виде атрезии заднего прохода.

Изучение эмбриогенеза желудочно-кишечного тракта позволяет сделать заключение, что наибольшую сложность в процессе развития претерпевает верхний головной конец кишечной трубки. В такой же мере сложные изменения и взаимоотношения с окружающими органами наблюдаются в нижнем каудальном конце кишечной трубки. Верхний конец первичной кишечной трубки вступает во взаимоотношение с развитием глотки и лица.

Жабрные щели, имеющиеся у зародыша человека в виде рудиментов и не перфорирующиеся, дают повод для развития зубной, щитовидной и парашитовидных желез. Слюнные железы и легкие развиваются как результат выпячиваний эндобласта и мезобласта верхнего конца первичной кишечной трубки. Нижний конец первичной кишечной трубки в процессе развития входит в детальную взаимосвязь с развитием нижних мочевых путей, половых органов и нижнего отдела нервной трубки.

АТРЕЗИЯ ПИЩЕВОДА

Атрезия пищевода — врожденный порок развития, характеризующийся заращением просвета и полной непроходимостью пищевода (рис. 2.6.1).

Согласно МКБ-10, классифицируют:

Q 39 Врожденные пороки развития пищевода.

Q 39.0 Атрезия пищевода без свища. Атрезия пищевода БДУ.

Q 39.1 Атрезия пищевода с трахеально-пищеводным свищем. Атрезия пищевода с бронхопищеводным свищем.

Впервые атрезия пищевода описали Дурсон (1670) и Т. Gibson (1697).

Частота. Суммарная частота данной аномалии составляет 1 : 2000 — 1 : 3500 новорожденных. Изолированные атрезии пищевода диагностируются в 1 случае на 4823–5000 новорожденных. Атрезия пищевода чаще встречается у недоношенных и в 40 %

случаев сочетается с другими врожденными пороками развития. Соотношение мужского и женского пола — 1 : 1.

Этиология и патогенез. Развитие порока связано с нарушениями в ранних стадиях эмбриогенеза. Известно, что трахея и пищевод возникают из одного зачатка — головного конца передней кишки. На самых ранних стадиях трахея широко сообщается с пищеводом. Их разделение происходит на 4–5-й неделе эмбриогенеза. При несоответствии направления и скорости роста трахеи и пищевода, а также процессов вакуолизации в солидной стадии, которую пищевод проходит вместе с другими образованиями кишечной трубки в сроки от 20-го до 40-го дня, возможно развитие атрезии пищевода.

Пренатальная диагностика. Основа пренатальной диагностики — УЗИ (рис. 2.6.2, 2.6.3). Наиболее ранняя пренатальная УЗИ-диагностика атрезии пищевода возможна в конце второго — начале третьего триместров беременности.

Пренатальная эхографическая диагностика атрезии пищевода не имеет патогномоничных симптомов и основывается преимущественно на косвенных признаках:

1. Многоводие, связанное с уменьшением пассажа околоплодных вод (заглатывания) вследствие непроходимости пищевода.

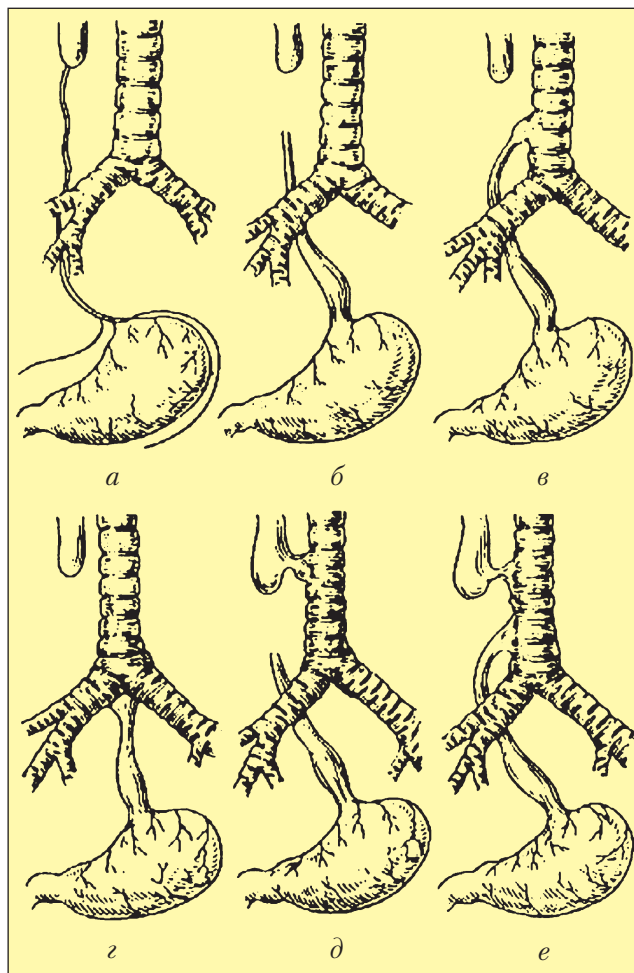


Рис. 2.6.1. Варианты атрезии пищевода (а–е). Схема



Рис. 2.6.2. Атрезия пищевода. Поперечное сечение брюшной полости плода. Эхотень желудка отсутствует (по М. В. Медведеву)



Рис. 2.6.3. Атрезия пищевода. Поперечное сечение. Виден дилатированный участок пищевода (по М. В. Медведеву)

2. Отсутствие эхографического изображения желудка (агастрия) или маленькие его размеры (микрогострия) при динамическом ультразвуковом наблюдении (см. рис. 2.6.2).

При сочетании атрезии пищевода с трахеопищеводной фистулой (свищом) УЗ-диагностика порока затруднена, так как свищ располагается дистальнее места атрезии пищевода, что позволяет амниотической жидкости попадать из трахеи в пищевод, а затем в желудок.

При изолированной атрезии пищевода или при трахеопищеводных фистулах, располагающихся проксимальнее места обструкции, эхотень желудка обычно отсутствует, что позволяет с большей вероятностью заподозрить этот порок.

Проводится **дифференциальная диагностика** отсутствия изображения желудка при атрезии пищевода с врожденной микрогастрией, лицевых расщелинах. Указанная картина может отмечаться при VACTERL-синдроме — комбинированном нарушении, включающем пороки позвоночника (V), анального отдела кишки (A), сердца (C), трахеи (T), пищевода (E), почек (R) и конечностей (L), а также дистрессе плода и маловодии.

М. В. Медведев отмечает, что иногда эхотень желудка может отсутствовать и при абсолютной норме. Для установления диагноза рекомендуется повторное исследование — при динамическом эхографическом наблюдении эхотень желудка обнаруживается в типичном месте.

Чувствительность эхографии в пренатальной диагностике атрезии пищевода составляет 25–40 %. Прогностическая ценность положительного теста при комбинированном использовании эхографических признаков (многоводие, отсутствие эхотени желудка) — 56 %, чувствительность — 42 %.

Дополнительным методом пренатальной визуализации пороков развития желудочно-кишечного тракта может быть МРТ. При подозрении на атрезии кишечной трубки применяется Т2ВИ и/или МРГ, при которых видны расширенные петли кишечника выше места блока и отсутствует жидкость ниже. В отличие от УЗИ, МРТ позволяет выявлять данную

аномалию на любом сроке беременности (рис. 2.6.4).

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Для данного порока характерны осложнения беременности — угроза ее прерывания в первом триместре, а также многоводие — в конце второго и в третьем триместрах.

При выявлении многоводия в конце второго и в третьем триместрах беременности рекомендуется осуществлять тщательный поиск атрезии пищевода. Отсутствие эхотени желудка требует дополнительного тщательного изучения всей ультразвуковой анатомии плода.

С целью исключения сочетанной хромосомной патологии (35–50 %) осуществляется пренатальное кариотипирование.

Внутриутробные дети с изолированной атрезией пищевода относятся к группе высокого риска по развитию плацентарной дисфункции и СЗРП. В связи с этим антенатальное наблюдение предполагает осуществление динамической оценки функционального состояния плода с определением его темпов роста и индекса амниотической жидкости.

При подозрении на атрезии пищевода родителей информируют о недостаточно высокой информативности эхографии для выявления этого порока, сложности неонатального оперативного вмешательства и возможных последствиях для здоровья ребенка. Прогноз при атрезии пищевода в основном зависит от наличия сочетанных аномалий.

Пренатальное выявление порока или подозрение на его наличие диктуют необходимость родоразрешения в условиях перинатального центра с тем, чтобы новорожденный ребенок мог быть переведен в специализированное хирургическое отделение.

Родоразрешение осуществляется в соответствии с акушерской ситуацией, оперативное родоразрешение — по акушерским показаниям. Указанный порок сам по себе не является показанием для кесарева сечения.

Сочетание с другими пороками. В 80–90 % случаев порок сочетается с наличием трахеопищеводного свища. В среднем у 35–50 % плодов с атрезией пищевода обнаруживаются другие сочетанные анома-

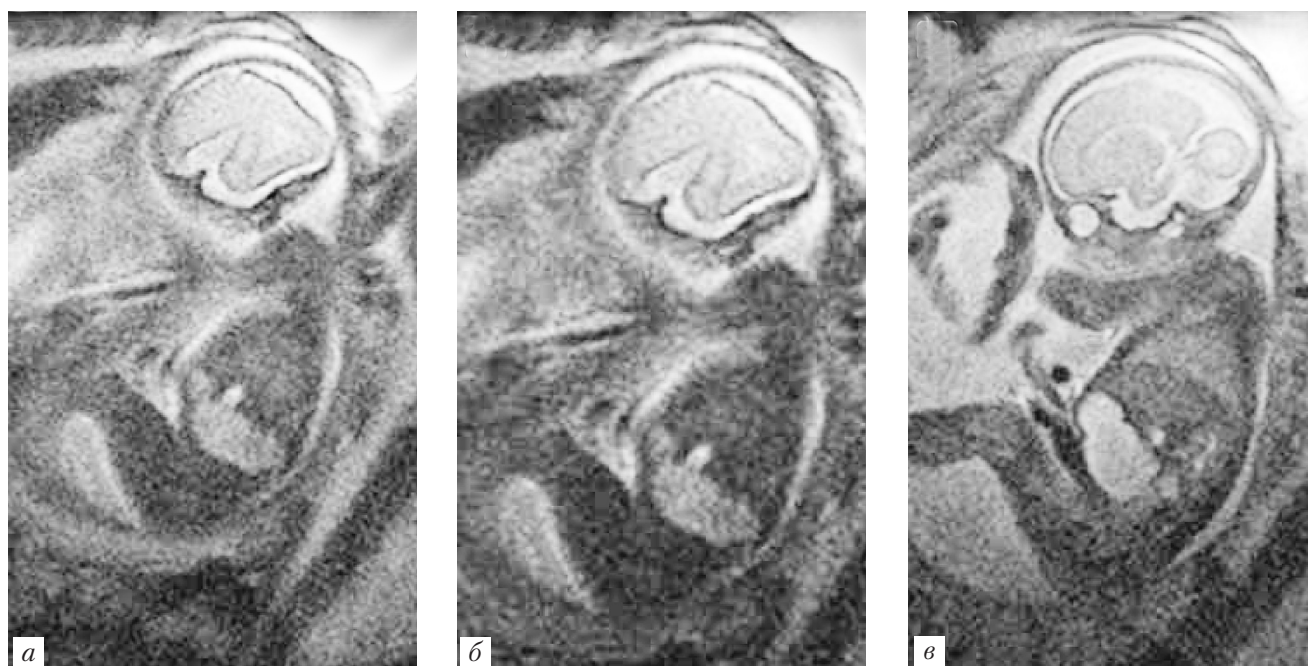


Рис. 2.6.4. Атрезия желудочно-кишечного тракта. Беременность 23 нед. Магнитно-резонансная томография SS FSE. Сагиттальные сканы (а–в)

лии. Наиболее часты другие пороки желудочно-кишечного тракта (стеноз пилорического отдела желудка, билиарная агенезия, атрезия тощей кишки), врожденные пороки сердца, пороки мочевыделительной системы, скелетные дефекты. Может входить в VATER/VACTERL-синдром.

У 4–6,9 % детей атрезия пищевода сочетается с микрогнатией, гипертелоризмом, микроцефалией, гидроцефалией, гипоплазией лицевой части черепа — признаками хромосомных нарушений (трисомия 13–15, 18, 21-й хромосом).

Клиника порока определяется типом атрезии пищевода. Обычно различают 6 видов врожденной непроходимости пищевода:

- 1) полная атрезия (аплазия);
- 2) частичная атрезия;
- 3) атрезия с пищеводно-трахеальной фистулой проксимального сегмента;
- 4) атрезия с фистулой дистального сегмента;
- 5) атрезия с двумя изолированными фистулами;
- 6) атрезия с общим свищевым ходом.

Таким образом, анатомические формы атрезии пищевода бывают как без сообщения с трахеей (полное отсутствие просвета, аплазия пищевода), так и с пищеводно-трахеальным свищом. Размеры свищевого хода различные. При втором варианте атрезии верхний отрезок пищевода находится на уровне II–III грудного позвонка, а нижний отрезок соединяется свищевым ходом с задней или боковой стенкой трахеи или бронха. Оба отрезка находятся друг от друга на расстоянии от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Уровень сообщения с дыхательной трубкой различен: выше I грудного позвонка, на уровне II–III грудных позвонков, ниже III грудного позвонка (последний вариант встречается наиболее часто). Известны случаи с двойным

свищом. Как правило, диаметр верхнего отрезка пищевода больше нижнего. Слепые концы отрезков могут соприкасаться друг с другом или заходить один за другой.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Критерии диагностики следующие:

I. Клинические критерии.

Клинически атрезия пищевода проявляется сразу после рождения до первого кормления в виде «ложной» гиперсаливации — обильного пенистого слизистого отделяемого из полостей рта и носа, накапливающегося в пищеводе и дыхательных путях. После первых глотков пищи вследствие ее аспирации у ребенка появляются приступообразный кашель, нарушение дыхания вплоть до асфиксии, цианоза, расстройства глотания, рвота с дальнейшим развитием грозного осложнения — аспирационной пневмонии. При локализации свища в нижнем сегменте пищевода в дыхательные пути проникает содержимое желудка, и респираторные нарушения быстро нарастают. При нижнем пищеводно-трахеальном свище объективно при клиническом осмотре ребенка выявляют вздутие верхней половины живота. Если же нижний отдел пищевода заканчивается слепо, то в этом случае отмечается западение верхней половины живота.

К концу первых суток жизни в легких выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы, может развиваться аспирационная пневмония. Через 1–2 сут. объем мекониального стула уменьшается, на фоне чего быстро развиваются запор, эксикоз, гипотрофия.

II. Параклинические критерии.

При первом осмотре новорожденного, в случае наличия большого количества слизистых выделений из носа и ротовой полости, показано зондирование

пищевода с помощью резинового катетера № 8–10, который вводят ребенку через нос или рот на глубину более чем 24 см. При атрезии пищевода без свища конец катетера выходит обратно в ротовую полость. При вдувании 10–15 см³ воздуха через катетер он с шумом выходит через рот и нос ребенка.

При расположении трахеального свища в нижнем сегменте пищевода вначале проводят обзорную рентгенограмму органов грудной и брюшной полостей, выявляют газовый пузырь в желудке. Затем во избежание аспирации при вертикальном положении больного через введенный катетер вводят 1–1,5 мл контрастного вещества. Используют масляные (липодол, йодолипол) либо водорастворимые (верографин, триомбрин) контрастные препараты. Нельзя использовать сульфат бария из-за опасности его аспирации. После введения контраста проводят рентгенограммы в прямой и боковой проекциях, затем отсасывают контрастное вещество. Рентгенологическая картина обуславливается типом атрезии пищевода. Чаще всего выявляют умеренно расширенный верхний сегмент пищевода (рис. 2.6.5), который слепо заканчивается либо имеет свищевой ход в трахею.

Возможно использование эзофагоскопии, трахеобронхоскопии с введением в пищевод через катетер красящего вещества, которое поступает в трахею при наличии свища в верхнем сегменте пищевода.

Дифференцируют атрезию пищевода от врожденного стеноза пищевода, пищеводно-трахеальных свищей, врожденных дивертикулов пищевода, ахалазии кардии, диафрагмальной грыжи, стеноза или полной атрезии хоан, значительных расщелин неба.

Лечение. Ребенку придают возвышенное положение, при котором заглатываемая слюна собирается в верхнем слепом отрезке пищевода. Отсасывание ее через каждые 10–15 мин с помощью эластичного катетера и шприца предотвращает аспирацию; возможно присоединение катетера к постоянному отсосу. Приподнятый головной конец способствует уменьшению аспирации в дыхательные пути желудочного содержимого через нижний пищеводно-трахеальный свищ. Обязательно интубируют трахею.

Показано неотложное хирургическое лечение (не позднее 72 ч после рождения), заключающееся в наложении анастомоза между отрезками пищевода и устранении пищеводно-трахеального свища.

Ребенка транспортируют в хирургическое отделение новорожденных. Предоперационная подготовка проводится одни или несколько суток, включает обследование с целью выявления других пороков, стабилизацию состояния, антибактериальную терапию.

Хирургическое лечение заключается в наложении анастомоза между отрезками пищевода и устранении пищеводно-трахеального свища. В зависимости от диастаза между слепыми концами пищевода операция может проходить в один этап (небольшой диастаз — наложение анастомоза «конец в конец» и ликвидация свищей) или в два этапа (при значительном диастазе на первом этапе ликвидируют пищеводно-трахеальный свищ или свищи и накладывают эзофагостому и гастростому; на втором этапе накладывается анастомоз или проводится пластика; как правило, это делают в возрасте 5–7 мес.).

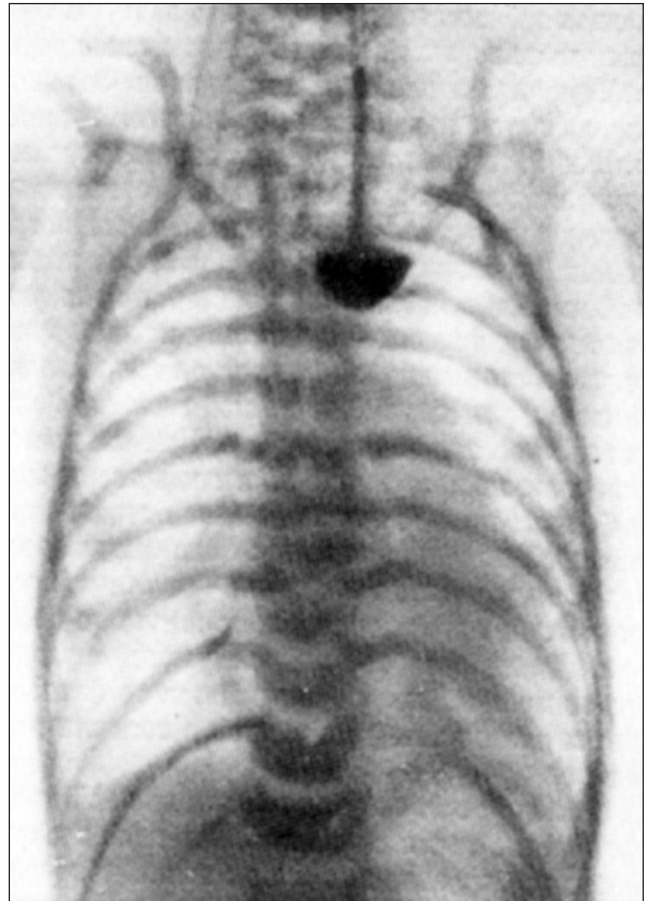


Рис. 2.6.5. Атрезия пищевода. Рентгенограмма

Ранние осложнения после операции обусловлены инфекцией (несостоятельность швов, медиастенит). В более поздние сроки возможно развитие стриктуры анастомоза, что требует проведения дилатирования или повторного оперативного вмешательства. Среди других осложнений следует выделить желудочно-пищеводный рефлюкс и нарушение моторики пищевода. К редким осложнениям относится паралич голосового пучка. В случаях успешного оперативного лечения длительное время требуется соблюдение определенных правил питания: пища должна быть мягкой, размельченной и употребляться с водой. В целом после оперативного лечения атрезии пищевода прогноз для жизни и здоровья ребенка благоприятный.

Прогноз. Раннее оперативное лечение улучшает достаточно серьезный прогноз заболевания. Дооперационная летальность составляет 100 %, послеоперационная — 35–80 %. На результаты хирургического вмешательства большое влияние оказывают степень недоношенности ребенка, наличие осложнений: аспирационной пневмонии, гипотрофии.

Основные причины летального исхода: аспирационная пневмония, расхождение швов анастомоза с развитием гнойного медиастенита, сочетанные врожденные пороки.

Профилактика общая для всех врожденных пороков развития. Специфической профилактики нет.

ВРОЖДЕННЫЙ ДИВЕРТИКУЛ ПИЩЕВОДА

Врожденный дивертикул пищевода — мешковидное выпячивание стенки пищевода, образованное его слоями и сообщающееся с полостью пищевода.

Согласно МКБ-10, выделяют:

Q 39 Врожденные пороки пищевода.

Q 39.6 Дивертикул пищевода. Пищеводный карман.

Первые описания дивертикула пищевода принадлежат К. Людлову (1764) и Ф. Деквизу (1804).

Частота. По статистическим данным, частота врожденных дивертикулов среди новорожденных составляет 1 : 2500.

Этиология и патогенез. В доступной нам литературе данных не найдено.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения при изолированных вариантах порока не имеет особенностей.

Сочетание с другими пороками. Врожденные дивертикулы могут ассоциироваться с мальформациями бронхолегочной системы и верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Дивертикулы пищевода могут быть врожденными и приобретенными, единичными и множественными, истинными (образованными всеми слоями пищевода) и ложными (представляющие собой выпячивание слизистой оболочки и подслизистой основы через дефект мышечного слоя). В детском возрасте чаще выявляют врожденные истинные дивертикулы, 70–80 % всех дивертикулов локализуются в средней части пищевода. Часто дивертикул располагается в задней стенке верхней трети пищевода по средней линии, в области перехода глотки в пищевод (глоточный, фарингоэзофагальный, ценкеровский дивертикул).

Клиника. Клинические проявления зависят от локализации и величины дивертикула. При размере его менее 2 см субъективные расстройства обычно отсутствуют.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Критерии диагностики таковы:

I. Клинические критерии.

При дивертикуле, расположенном на задней стенке верхней части пищевода, характерны ощущения першения, сухости в горле, сухой кашель, обильное выделение слизи из ротовой полости. При первых глотательных движениях отмечаются приступы дисфагии, ощущения задержки пищевых масс в глотке, которые исчезают во время дальнейшего приема пищи. При накоплении пищи в дивертикуле возникает его опорожнение, сопровождающееся, наряду с дисфагией, отрыжкой непереваренной пищей, появлением гнилостного запаха изо рта.

Возможные осложнения: дивертикулит, аспирация пищевых масс с дальнейшим развитием бронхолегочных заболеваний, сдавление пищевода и трахеи, формирование внутренних и наружных свищей, разрыв стенки дивертикула, переход воспалительного процесса на окружающие ткани.

II. Параклинические критерии.

При рентгеноконтрастном (с использованием бариевой взвеси) полипозиционном исследовании выявляют необычную форму, асимметрию пищевода, четко очерченное, соединяющееся с пищеводом дополнительное образование округлой либо овальной формы (рис. 2.6.6).

Неоднородность тени дивертикула в результате появления в нем воздуха и горизонтального уровня жидкости указывает на развитие воспалительного процесса — дивертикулита.

Эндоскопически определяют локализацию дивертикулита и характер патологических изменений слизистой оболочки у его входного отверстия (рис. 2.6.7).

Дифференциальную диагностику врожденных дивертикулов пищевода проводят с приобретенными

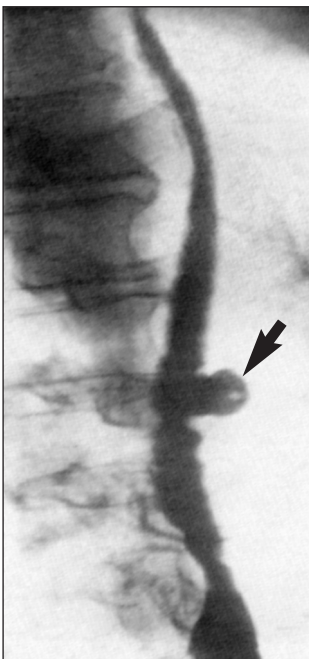


Рис. 2.6.6. Дивертикул пищевода (рентгеноконтрастное исследование)



Рис. 2.6.7. Дивертикул пищевода

ми и врожденными сужениями пищевода, воспалительными процессами органов средостения.

Лечение. При небольших размерах дивертикулов для профилактики задержки пищевых масс рекомендуют принимать мелко измельченную пищу, промывать дивертикулы теплой водой. Показания к оперативному вмешательству с иссечением дивертикула — большие размеры дивертикула и наличие бронхолегочных и других осложнений.

Прогноз после проведения своевременного хирургического лечения и при отсутствии осложнений благоприятный.

Профилактика. Методы специфической профилактики не разработаны.

ВРОЖДЕННАЯ ДИАФРАГМАЛЬНАЯ ГРЫЖА

Врожденная диафрагмальная грыжа (ВДГ) — это порок, возникающий в результате замедления процесса закрытия плевроперитонеального канала или несостоятельности диафрагмы, что приводит к нарушению разделения брюшной полости и грудной клетки, а также к смещению желудка, селезенки, кишечника и даже печени в грудную полость (рис. 2.6.8). Грыжевые органы сдавливают средостение и легкие, что мешает работе сердца и, кроме того, вызывает легочную гипоплазию различной степени тяжести. Выделяют четыре основных типа диафрагмальной грыжи:

- 1) ложную заднелатеральную, или грыжу Богдалека (простая коммуникация плевроперитонеального канала);
- 2) ложную парастермальную, или грыжу Морганьи (дефект в области грудинореберного мышечного треугольника);
- 3) дефекты поперечной перегородки в центральной сухожильной части;
- 4) щелевидные грыжи, проходящие через естественное пищеводное отверстие.

Кроме того, грыжа в грудной полости может возникать из-за смещения брюшных органов вверх в связи с несостоятельностью апоневротического листка, что приводит к эвентрации диафрагмы. Основное клиническое значение имеют два первых типа, поскольку в общей сложности на них приходится до 92 % всех ВДГ, при этом 80 % заднебоковых грыж располагаются слева, а подавляющее большинство грыж Морганьи — справа. Такая закономерность объясняется тем, что в эмбриональном периоде левый плевроперитонеальный канал закрывается позже правого. На левосторонние грыжи приходится 92,9 % всех наблюдений и только 7,1 % — на другие формы порока.

В МКБ-10 выделяют:

Q 79.0 Врожденная диафрагмальная грыжа.

Q 40.1 Врожденная грыжа пищеводного отдела диафрагмы, смещение кардии через пищеводное отверстие диафрагмы.



Рис. 2.6.8. Врожденная диафрагмальная грыжа (схема)

Частота ВДГ составляет 1 : 1700–1 : 2400 новорожденных.

Этиология и патогенез. В норме в интервале между 10-й и 12-й неделей кишечника плода возвращается в брюшную полость одновременно с формированием диафрагмы из четырех различных структур: поперечной перегородки, дорсальной пищеводной брыжейки, плевроперитонеальной мембраны и части стенки туловища. Диафрагмальная грыжа может образовываться при нарушении процесса миграции кишечника или в результате первичного дефекта диафрагмы, что приводит ко вторичному смещению органов брюшной полости в грудную клетку. Правосторонние и левосторонние ложные ВДГ возникают в результате замедления процесса закрытия плевроперитонеального канала, недостаточности развития заднелатерального участка левой половины диафрагмы. Отсутствие разделения между брюшной полостью и грудной клеткой приводит к перемещению желудка, селезенки, кишечника и даже печени в грудную полость, что может сопровождаться смещением средостения и вызывать сдавление легких. Вследствие этого нередко развивается двусторонняя легочная гипоплазия различной степени тяжести. Недоразвитие легких ведет к аномальному формированию их сосудистой системы и вторичной легочной гипертензии.

Врожденные грыжи пищеводного отверстия возникают при замедлении темпов опускания желудка в брюшную полость. При этом может возникнуть врожденный короткий пищевод с внутригрудным

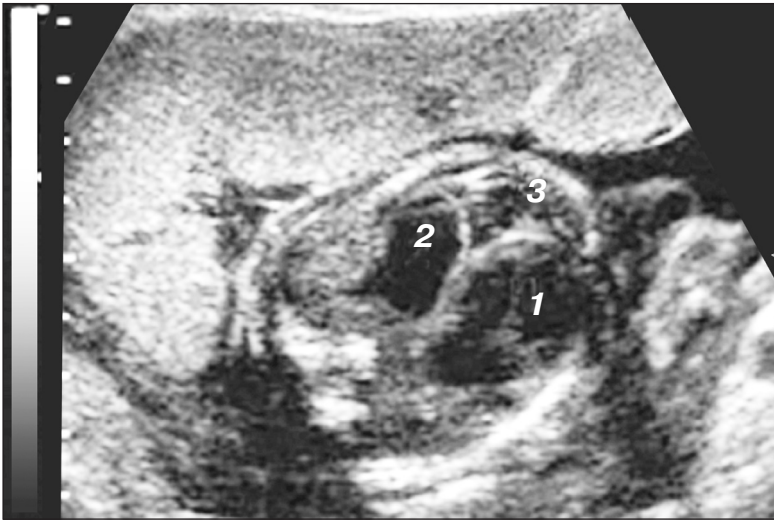


Рис. 2.6.9. Поперечное сканирование грудной клетки плода при левосторонней диафрагмальной грыже. Беременность 24 нед.: 1 — сердце справа; 2 — желудок; 3 — гидроторакс



Рис. 2.6.10. Поперечное сечение брюшной полости плода. Отсутствие эхотени желудка



Рис. 2.6.11. Правосторонняя врожденная диафрагмальная грыжа. Беременность 19 нед. Желудок в грудной клетке (стрелка)

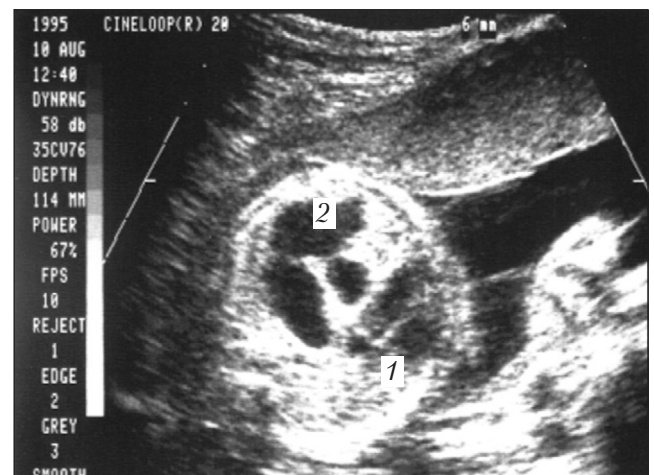


Рис. 2.6.12. Поперечное сечение грудной клетки плода: 1 — сердце; 2 — кишечник

расположением части желудка. В других случаях формируется предуготованный грыжевой мешок вследствие задержки облитерации так называемых боковых карманов, образующихся при опускании желудка.

Полная или частичная эвентрация, или релаксация, диафрагмы — выпячивание ее участка или купола. В основе этого заболевания лежит неполноценность мышечных элементов диафрагмы. Врожденная релаксация диафрагмы обусловлена конституционной неполноценностью мышечной и сухожильной ткани в куполе диафрагмы.

Следует помнить, что релаксация диафрагмы также может быть приобретенной в результате родовой травмы или травмы другого генеза (парез диафрагмального нерва).

Пrenатальная диагностика. Основной метод пренатальной диагностики ВДГ — УЗИ. Ранняя диагностика может быть осуществлена уже в 14 нед. беременности.

Диагноз устанавливается на основании нескольких косвенных УЗ-признаков, как правило, сочетающихся с многоводием и гидротораксом:

1. Визуализация сердца в правой половине грудной клетки (рис. 2.6.9) — эхонегативная зона в левой половине грудной клетки (желудок) при отсутствии эхотени желудка в брюшной полости (рис. 2.6.10) — характерна для левосторонней диафрагмальной грыжи.

2. Резкое смещение сердца влево с наличием других образований, не характерных для грудной полости, — правосторонняя диафрагмальная грыжа (рис. 2.6.11).

3. Многокамерное кистозное образование в грудной клетке — наличие тонкого кишечника (рис. 2.6.12).

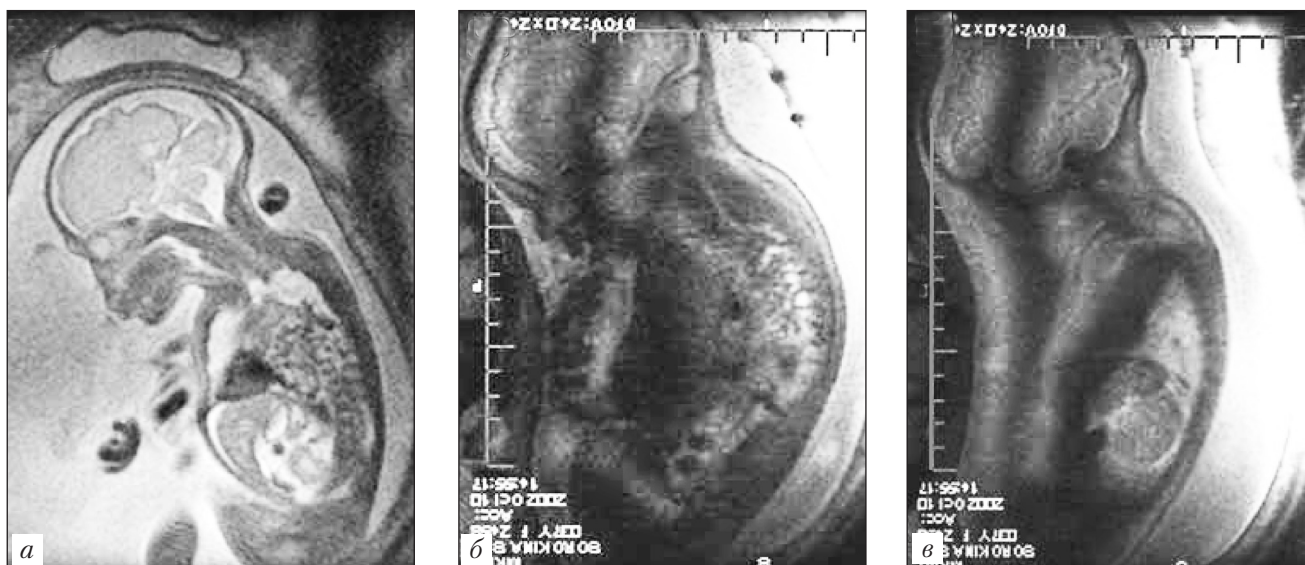


Рис. 2.6.13. Магнитно-резонансная томография. Беременность 20 нед. T2ВИ, сагиттальные сканы, правосторонняя диафрагмальная грыжа. В грудной клетке петли кишечника (а–в)

4. Сплошное образование (печень) в грудной полости при отсутствии визуализации печени в брюшной полости.

По мнению большинства авторов, УЗИ не позволяет оценить достоверно размеры грыжевого выпячивания и степень гипоплазии легочной ткани. Применение МРТ способствует более правильной оценке прогноза при данном пороке (рис. 2.6.13).

Тактика ведения беременности и родоразрешения. При обнаружении диафрагмальной грыжи у плода в пренатальном периоде осуществляют детальное ультразвуковое исследование с максимальной тщательной оценкой ультразвуковой анатомии конечностей, центральной нервной системы, почек, сердца, передней брюшной стенки, мочевого пузыря и структур лица.

Рекомендуется проведение кариотипирования с целью выявления хромосомных аномалий. При обнаружении несбалансированных изменений хромосом показано определение кариотипа родителей для исключения носительства сбалансированной транслокации одним из супругов.

Обнаружение сочетанных с ВДГ аномалий требует проведения пренатального консилиума с участием генетиков, синдромологов и педиатров, при этом осуществляется дифференциальная диагностика имеющихся пороков. Генетически детерминированная причина порока более вероятна при наличии в семейном анамнезе любых заболеваний соединительной ткани.

Родителям рекомендуют консультацию детского хирурга для обсуждения особенностей лечебной тактики в неонатальном периоде и прогноза для жизни и здоровья. При обнаружении порока до 22 нед. беременности обсуждается вопрос о прерывании беременности по медицинским показаниям. Диафрагмальная грыжа — высоклетальный порок, в связи с чем она включена в перечень показаний для прерывания беременности в поздние сроки (до 22 нед.) по

медицинским показаниям. Смертность при этом пороке коррелирует со временем его обнаружения: в тех случаях, когда диагноз был установлен до 25 нед., выживают только 33 % новорожденных и 67 % — если ВДГ была диагностирована в более поздние сроки беременности.

Течение беременности осложняется угрозой прерывания беременности, многоводием, угрожающими преждевременными родами, прогрессирующей плацентарной дисфункцией, антенатальной гибелью плода. Высокий летальный риск, характерный для детей, имеющих этот порок, значительная частота сочетанных пороков и хромосомных аномалий, особенно при доказанной хромосомной патологии, делает нецелесообразным проведение мероприятий по сохранению беременности и лечению плацентарной дисфункции. Высока частота преждевременных родов.

Возможна внутриутробная хирургическая коррекция правосторонней или левосторонней ВДГ не позднее второго триместра (рис. 2.6.14). Обоснование такого подхода состоит в следующем.

Грыжа в раннем периоде приводит к выраженной легочной гипоплазии. Тяжесть ее определяется сроком гестации и объемом содержимого. Гипоплазированное легкое со стороны грыжи не в состоянии адекватно функционировать после рождения ребенка. Может развиваться тяжелая легочная гипертензия. При формировании грыжи в поздний период гестации гипоплазия легкого менее выражена и ребенок обычно жизнеспособен.

Антенатальное вмешательство для лечения левосторонней диафрагмальной грыжи заключается в возвращении кишечника из плевральной полости в брюшную и пластик диафрагмы. При правосторонней — перемещение печени в брюшную полость приводит к ротации пупочной вены, нарушению кровообращения и остановке сердца плода. Хотя внутриутробная операция при левосторонней грыже и оправдана, клинические исследования показали, что



Рис. 2.6.14. Фетальная хирургия при врожденной диафрагмальной грыже

вмешательство *in utero* не имеет преимуществ по сравнению с постнатальной операцией.

Поиски рационального лечения правосторонней диафрагмальной грыжи привели к использованию окклюзии трахеи плода с устранением ее к моменту рождения. Такой подход целесообразен: продуцируемая легкими плода жидкость увеличивает их объем, в результате грыжевое содержимое перемещается в брюшную полость. При этом дефект диафрагмы ликвидируют постнатально.

На современном этапе развития медицины при помощи фетоскопии выполняется окклюзия трахеи путем наложения двух сосудистых клипс, которые удаляют непосредственно перед родами или сразу после них. В случае окклюзии трахеи в раннем гестационном периоде (до 26 нед.) указанная операция приводит к увеличению объема легкого. При более позднем вмешательстве легкое не всегда набирает объем. В некоторых случаях после окклюзии трахеи объем легких увеличивается очень быстро и уже через неделю вызывает сдавление сердца и водянку плода. Прогнозировать постнатальный исход вмешательства помогает расчет легочно-головного коэффициента. Его определяют делением удвоенной величины двух правых легочных полей на окружность головы плода. Исследования показывают, что при коэффициенте менее 1 внутриутробный ребенок не выживает без вмешательства, при коэффициенте же больше 1,4 — жизнеспособен. Показанием к проведению окклюзии трахеи является правосторонняя диафрагмальная грыжа (печень в плевральной полости) при нормальном кариотипе плода, сроке гестации менее 26 нед. и величина легочно-головного коэффициента менее 1.

Родоразрешение осуществляется чаще в соответствии с акушерской ситуацией. Кесарево сечение проводится преимущественно по акушерским показаниям. Оперативное родоразрешение может быть рекомендовано при наличии изолированного порока при условии обеспечения возможности оказания оперативной помощи новорожденному ребенку. С указанной целью осуществляется перинатальный консилиум, решение которого основывается на на-

личии консультативного заключения детского хирурга.

При антенатальной гибели плода или новорожденного ребенка обязательна подробная аутопсия с последующим синдромологическим обследованием и идентификацией синдрома.

Неонатальный прогноз зависит, прежде всего, от выраженности легочной гипоплазии и тяжести гипертензии. Существенное влияние имеют размеры грыжевого образования и объем функционирующей легочной ткани. Аномальное развитие легких можно прогнозировать при наличии многоводия, дилатации желудка, а также при перемещении печени плода в грудную полость. Неблагоприятные исходы также наблюдаются при сочетании диафрагмальной грыжи с пороками сердца и при раннем (до 25 нед.) выявлении этого порока. Согласно опубликованным результатам, выживаемость детей, которым диагноз сочетанной диафрагмальной грыжи был поставлен пренатально, составляет 22 %, при изолированной форме порока — 40 %. Смерть наступает в результате легочной гипертензии и/или дыхательной недостаточности вследствие гипоплазии легких. Только при условии нормального кариотипа, отсутствия сочетанных аномалий и рационального ведения в неонатальном периоде выживаемость при ВДГ достигает чуть более 50 %.

Заключительное медико-генетическое консультирование семьи при ВДГ обязательно для решения вопросов о возможных формах наследования, прогнозе и риске повторения порока при обнаружении хромосомных и генных нарушений, а также для расчета эмпирического риска повторения порока.

Сочетание с другими пороками. Сочетанные аномалии встречаются у 23 % внутриутробных детей, имеющих диафрагмальную грыжу. Среди них преобладают врожденные пороки сердца (16 %). Диафрагмальные грыжи описаны при хромосомных аномалиях, генных нарушениях, врожденных синдромах. Хромосомные аномалии, сочетающиеся с диафрагмальными дефектами, включают трисомии 13-й и 18-й пары хромосом, синдром Pallister—Killian (мозаицизм тетрасомии 12p) и некоторые другие дупли-

кации и делеции. Среди других синдромов множественных пороков выделяют синдром Fryns, пентаду Кантрелла, синдром de Lange и нарушения развития соединительной ткани (синдром Марфана и синдром Эйлера — Данлоса).

Клиника ложных ВДГ и прогноз зависят, прежде всего, от выраженности гипоплазии легких и тяжести легочной гипертензии. Существенное влияние на неонатальный исход имеют размеры грыжевого образования и объем функционирующей легочной ткани. Прогностически неблагоприятно, когда в грудную полость перемещается не только кишечник, но и другие органы — части печени и/или селезенки.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Критерии диагностики делят на клинические и параклинические.

I. Клинические критерии.

Врожденная левосторонняя диафрагмальная грыжа Богдалека проявляется в первые часы жизни новорожденного симптомами нарастающей гипоксии и сердечно-сосудистой недостаточности, которые развиваются вследствие заполнения газом перемещенных в грудную полость петель кишечника, в результате чего происходит сдавление легких и смещение органов средостения. При узком щелевидном дефекте полые органы практически лишены возможности самостоятельно переместиться обратно в брюшную полость. У ребенка прогрессивно нарастает цианоз. Он становится очень вялым, крик слабый, может возникать рвота. Дыхание затрудненное, поверхностное и сравнительно редкое (менее 30 в 1 мин), с участием вспомогательной мускулатуры. При вдохе воронкообразно втягивается эпигастральная область (больше слева). Живот малых размеров, «ладьевидной» формы, несколько асимметричен за счет выступающей печени (рис. 2.6.15).

На стороне грыжи (обычно слева) дыхание резко ослаблено или не прослушивается. На противоположной стороне дыхание ослаблено в меньшей степени. Тоны сердца выслушиваются отчетливо; как правило, выявляется декстракардия. В некоторых случаях можно выявить «передвижение сердца»: при рождении ребенка тоны сердца прослушиваются в нормальном месте, но через 1–2 ч они смещаются вправо за срединную и даже сосковую линию.

Подострое течение ложной врожденной ВДГ наблюдается в тех случаях, когда дефект диафрагмы настолько выражен, что частично пропускает смежные органы из грудной полости в брюшную. Общее состояние ребенка может изменяться, в любой момент может наступить фаза декомпенсации за счет дыхательных расстройств или ущемления грыжи. Первые признаки ложной диафрагмальной грыжи с подострым течением возникают в грудном возрасте. Родители у таких детей обычно отмечают периодическое, возникающее с раннего возраста беспокойство, связанное с приемом пищи. Иногда бывает рвота. Одышка и цианоз усиливаются при лежании на правом боку, крике, резких движениях. Становясь старше, дети жалуются на стеснение и боли в груди, особенно при беге, играх. Ребенок заметно отстает в физическом развитии. Физикальные данные не всегда помогают в установлении диагноза. В период усиления жалоб можно определить слева неравномерный перкуторный звук и ослабление дыхания — отклонения, обычные для диафрагмальной грыжи. У детей с подострым течением ложной диафрагмальной грыжи на противоположной пороку стороне развиваются застойные явления в легких и часто возникает пневмония. Эти обстоятельства значительно ухудшают прогноз заболевания.

Хроническое течение ложной ВДГ зачастую является случайно у детей в возрасте 3–5 лет при рентгенологическом исследовании. У детей могут быть жалобы на непостоянную боль и периодическое возникновение тяжести в груди после еды или при подвижных играх. Во время операции обнаруживаются обширные дефекты пояснично-реберного отдела и купола диафрагмы.

Для врожденной грыжи пищеводного отдела диафрагмы (ВГПОД) характерна клиника гастроэзофагеального рефлюкса: упорная рвота желудочным содержимым, иногда с примесью крови, и срыгивания, возникающие обычно после приема пищи. У новорожденных могут отмечаться приступы апноэ, есть угроза развития аспирации и постаспирационной пневмонии.

В дальнейшем могут отмечаться выраженные приступообразные боли, дисфагия, изжога, отрыжка, возможна икота. Частые забросы желудочного со-



Рис. 2.6.15. Классический внешний вид доношенного новорожденного с врожденной диафрагмальной грыжей

держимого в дыхательные пути являются причиной формирования бронхолегочных осложнений: рецидивирующий бронхит, аспирационная пневмония. Эзофагит, развивающийся в результате желудочно-пищеводного рефлюкса, приводит к появлению геморрагического синдрома в виде кровавой рвоты, мелены и дальнейшей анемизации. Иногда при больших ВГПОД диспептические синдромы отсутствуют, однако у ребенка наблюдаются отставание в физическом развитии, бронхолегочные заболевания, анемия.

Симптомы релаксации диафрагмы (истинная ВДГ) зависят от выраженности смещения диафрагмы и прилежащих к ней органов. В каждом отдельном случае на первый план выступает определенная группа симптомов со стороны тех органов, функция которых наиболее нарушена. В зависимости от этого выделяют три группы нарушений: дыхательные, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные. У новорожденных чаще всего наблюдаются дыхательные расстройства.

II. Параклинические критерии выявляются с помощью инструментальных методов диагностики.

Рентгенологическое исследование имеет решающее значение для уточнения диагноза ложной ВДГ. Основные симптомы: резкое смещение тени сердца (чаще вправо) и появление в гемитораксе противоположной стороны ячеистых структур разной величины — заполненных газом петель кишечника. При обследовании ребенка в первые часы после рождения ячейки будут сравнительно мелкими, постепенно их размер и количество увеличиваются. Иногда при смещении в грудную полость желудка видна воздушная полость больших размеров, которая часто имеет грушевидную форму. В брюшной полости петли кишечника не прослеживаются. При исследовании новорожденного старше 1–2 дней можно увидеть газ в нисходящем отделе толстой кишки. Контрастное исследование с йодолиполом показано толь-

ко при сомнении в диагнозе. В ряде случаев рентгенологическим исследованием удается выявить такие сопутствующие пороки развития, как врожденная кишечная непроходимость. При этом видно резкое вздутие отдельных перемещенных в грудную полость кишечных петель с горизонтальными уровнями жидкости или метеоризмом приводящей кишки.

У детей с подострым течением ложной ВДГ смещение органов средостения менее резко выражено. Перемещение в грудную полость кишечных петель несколько ограничено наличием нормальной брыжейки. В таких случаях в грудную полость обычно перемещается толстая кишка (поперечноободочная), которая выявляется при заполнении контрастным веществом (40 % раствор сергозина, взвес сернокислого бария) с помощью клизмы. Ирригоскопия позволяет уточнить характер содержимого грыжи, величину и расположение грыжевых ворот.

У детей с хроническим течением ложной ВДГ из-за перемещения содержимого рентгенологическая картина бывает непостоянной. Для уточнения диагноза в ряде случаев необходимо провести серию снимков с контрастным веществом, данным через рот. Иногда проводят дополнительно исследование (контрастным веществом, введенным с клизмой) при положении ребенка на спине с возвышенным тазовым концом.

При ВДГ пищеводного отверстия на обзорной рентгенограмме при перемещении в грудную полость через пищеводное отверстие диафрагмы большей части желудка в сердечно-диафрагмальном углу обычно определяют дополнительное воздушно-содержащее образование округлой либо овальной формы, иногда с горизонтальным уровнем жидкости. Фиброгастроскопия помогает установлению диагноза.

Визуализация ВГПОД осуществляется с помощью рентгеноконтрастного исследования с использованием бариевой взвеси, эзофагофиброскопии. Показаны эзофаготонокимография, позволяющая выявить грыжи небольших размеров, и внутривисцеральная рН-метрия.

При релаксации (эвентрации) диафрагмы на рентгенограмме органов грудной клетки и брюшной полости выявляют смещение купола диафрагмы вверх, что может привести к смещению органов средостения и уменьшению пневматизации легких (рис. 2.6.16). При рентгеноскопии отмечают парадоксальные движения диафрагмы, связанные с потерей тонуса.

Дифференцируют ВГПОД от халазии, ахалазии и стриктур пищевода.

При дифференциальной диагностике выявить релаксацию помогает наложение пневмоперитонеума: воздух отодвигает диафрагму от подлежащих органов и позволяет изучить ее изолированно.

Лечение. Врожденная ложная левосторонняя или правосторонняя диафрагмальная грыжа с острым течением у новорожденных и явления ущемления у детей грудного и более старшего возраста служат абсолютным показанием к немедленной операции. Цель операции — низведение органов и ушивание дефекта диафрагмы. У новорожденных и детей

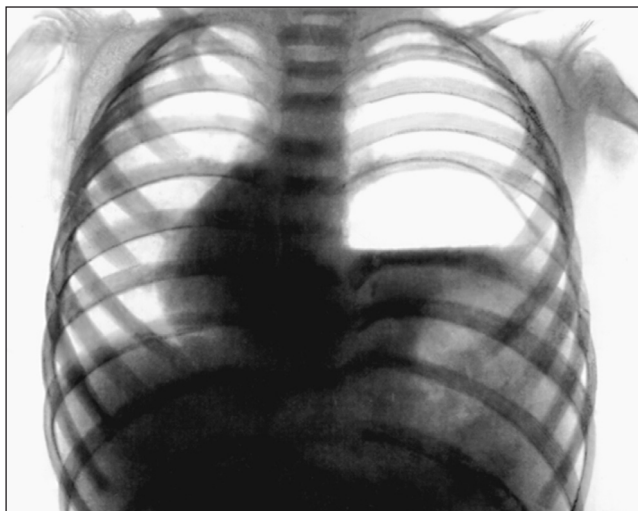


Рис. 2.6.16. Рентгенограмма грудной клетки ребенка с релаксацией левого купола диафрагмы (прямая проекция). На фоне субтотального затемнения левого легочного поля отчетливо виден газовый пузырь желудка

младшего грудного возраста в ряде случаев возникают трудности при ушивании стенки брюшной полости в связи с ее недостаточными размерами (гипоплазией брюшной полости), в которую не вмещаются низведенные органы. У таких детей прибегают к двухэтапному ушиванию брюшной полости, которая уменьшает опасность послеоперационного шока, снижает напряжение швов диафрагмы и уменьшает внутрибрюшное давление.

При больших грыжах пищеводного отверстия в случае неэффективности консервативного лечения показано хирургическое вмешательство. Для медикаментозной коррекции сопутствующей гастроудоденальной патологии и рефлюкс-эзофагита рекомендуют антацидные, вяжущие, обволакивающие, спазмолитические, холиолитические и другие средства.

При релаксации диафрагмы, сопровождающейся значительными нарушениями со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, показано хирургическое лечение. Операция состоит в низведении брюшных органов и укреплении купола диафрагмы с помощью ауто- или аллопластических методов.

Прогноз при врожденных ложных ВДГ зависит от выраженности гипоплазии легких, степени легочной гипертензии, наличия других пороков, а также обусловлен риском септических осложнений при невозможности ушивания брюшной стенки и зависит от своевременности выполнения оперативного вмешательства. При небольших грыжах пищеводного отверстия прогноз благоприятный, при их значительных размерах — достаточно серьезный.

Профилактика. Методы специфической профилактики не разработаны.

ВРОЖДЕННЫЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИЙ ПИЛОРОСТЕНОЗ

Врожденный гипертрофический пилоростеноз (гипертрофический стеноз привратника желудка) представляет собой концентрическое сужение и удлинение просвета пилорического канала вследствие гипертрофии мышечных волокон привратника (рис. 2.6.17).

Согласно МКБ-10, выделяют:

Q 40.0 Врожденный гипертрофический пилоростеноз. Врожденный(ное) порок или недоразвитие: сдавление, гипертрофия, спазм пилоруса, стеноз, стриктура.

Первое клиническое и патологоанатомическое описание врожденного гипертрофического пилоростеноза (ВП) принадлежит Н. Hirschsprung (1877).

Первое описание Hildanus пилоростеноза относится к 1627 г.

В 1888 г. пилоростеноз повторно описал Гиршпрунг (2 случая).

В 1898 г. осуществлено наложение гастроэюноанастомоза Lober.

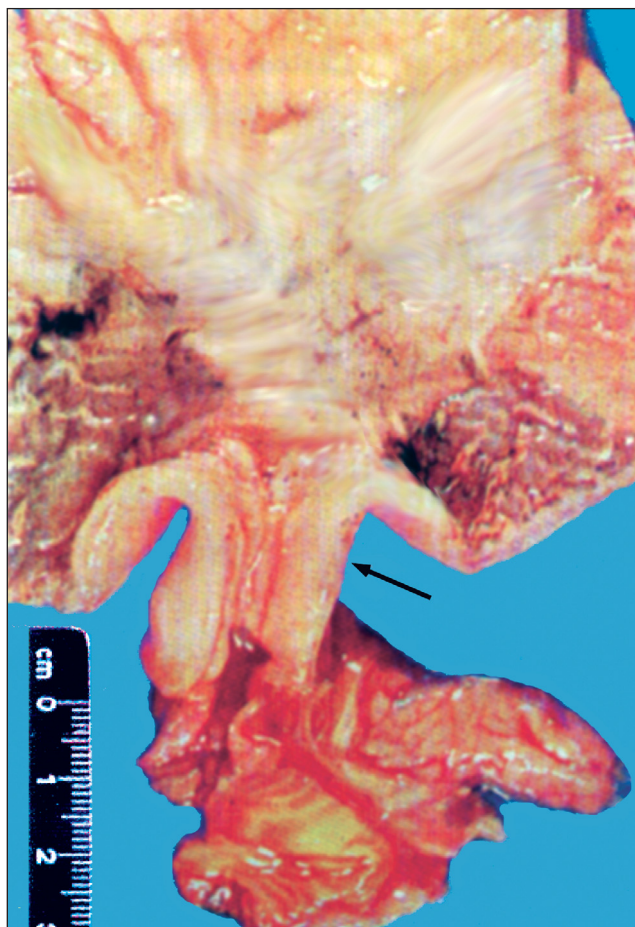


Рис. 2.6.17. Врожденный пилоростеноз

В 1907 г. проведена первая пилоропластика Fredet (рассечение пилоруса, сближение разделенных мышц швами в поперечном направлении).

В 1911 г. Рамштедт описал и применил современную технику пилоромиотомии.

Частота. Популяционная частота достигает от 0,2 до 5 : 1000 новорожденных. Одна из особенностей этого заболевания — резкое преобладание мальчиков (4 : 1–7 : 1), обычно доношенных и перенесенных детей, родившихся от первой беременности.

Этиология и патогенез врожденного пилоростеноза окончательно не изучены. Наиболее распространена точка зрения, согласно которой порок возникает в конце 1-го — начале 2-го месяца эмбрионального развития. Промоторы, способствующие возникновению гипертрофического пилоростеноза, делят на экзогенные и эндогенные. К экзогенным факторам относят повышение уровня гастрина у матери, внутриутробные инфекции у плода. Эндогенные факторы включают недостаточность нейропептидэргической иннервации, дегенеративные изменения нервных элементов пилоруса, множественные генетические (X-сцепленные) факторы. Проведенное в университете Индианы (США) исследование продемонстрировало наличие связи между приемом новорожденными детьми антибиотика эритромицина и развитием пилоростеноза. Оказалось, что для детей, получавших в течение первых двух недель жизни эритромицин — ранее один из наиболее часто

прописываемых в США антибиотиков, вероятность развития пилоростеноза повышается в 10,5 раза. Эритромицин назначали детям для лечения врожденной хламидийной инфекции.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения не имеет особенностей.

Сочетание с другими пороками. В доступной нам литературе сведения не найдены.

Клиника. Клинические проявления возникают через 2–3 нед. после рождения вначале в виде срыгиваний, рвоты 1–2 раза в сутки створоженным молоком. В дальнейшем после каждого кормления отмечается рвота «фонтаном» створоженным молоком с кислым запахом, обычно без примеси желчи. При этом количество рвотных масс больше съеденного объема пищи, что свидетельствует о ее застое в желудке. Развиваются гипотрофия, дегидратация, электролитные нарушения, возможны желудочный пневматоз, эрозия слизистой оболочки пищевода и желудка. У ребенка снижается диурез, характерны запоры.

Ранняя неонатальная и постнеонатальная диагностика. Используются клинические и параклинические критерии диагностики.

I. Клинические критерии:

- рвота, чаще появляющаяся на 2–3-й неделе жизни;
- прогрессирующее отставание в массе тела;
- уменьшение количества каловых масс, склонность к запору, «голодный стул»;
- олигурия (3–4 мочеиспускания в сутки), окрашивание пеленок концентрированной мочой в темно-желтый цвет;
- видимая перистальтика желудка по типу «песочных часов»: от левого подреберья вправо, сверху вниз, усиливающаяся после кормления либо штри-

хового раздражения и исчезающая после рвоты, вздутие эпигастральной области и западение нижних отделов живота;

– у большинства больных удается пропальпировать утолщенный привратник в зоне, расположенной между латеральным краем прямой мышцы живота и нижним краем печени;

– возможно появление желтухи с непрямой гипербилирубинемией, что обусловлено снижением активности фермента глюкуронилтрансферазы, усилением всасывания билирубина в кишечнике.

II. Параклинические критерии.

Общий анализ крови выявляет признаки сгущения крови: увеличение показателей гематокрита и гемоглобина.

Биохимическое исследование крови показывает снижение содержания хлора, натрия, калия в сыворотке крови, отмечается непрямая гипербилирубинемия. Кислотно-основное состояние отражает признаки метаболического алкалоза – повышение рН.

Различают прямые и косвенные рентгенологические признаки врожденного пилоростеноза. К прямым признакам относят изменение формы, величины и функции антропилорического отдела желудка, к косвенным – признаки, позволяющие составить представление об изменениях объема эвакуаторной функции и распределении газа по петлям кишечника.

Рентгенологическое исследование (рис. 2.6.18) в правой косой проекции с использованием бариевой взвеси позволяет выявить характерные рентгенологические признаки врожденного пилоростеноза:

- 1) сужение привратника – «симптом клюва»;
- 2) удлинение пилорического канала до 10–30 мм (норма 3–4 мм);
- 3) симптом «пунктирной линии», обусловленный наличием комочков бариевой взвеси в удлиненном пилорическом канале;
- 4) симптом «параллельных линий», связанный с наличием бария в расширенных складках.

Кроме того, к косвенным рентгенологическим признакам врожденного пилоростеноза относят:

- 1) заметное уменьшение содержания газов в кишечнике;
- 2) увеличение газового пузыря желудка (в случае отсутствия рвоты перед проведением рентгенологического исследования);
- 3) увеличение размеров желудка, в котором натощак содержится жидкость;
- 4) сегментирующая перистальтика желудка;
- 5) задержка эвакуации бария из желудка свыше 24 ч (рис. 2.6.19).

Эзофагогастродуоденоскопия позволяет определить точечное отверстие в привратнике и конвергенцию к нему складок слизистой оболочки антрального отдела желудка.

При УЗИ желудка выявляют утолщение мышечного слоя более 4 мм, удлинение пилорического канала и нарушение эвакуации пищевых масс из желудка (рис. 2.6.20).

Дифференциальную диагностику проводят с пилороспазмом, сольтеряющей формой аденогенитального синдрома (синдром Дебре – Фибигера), френопилорическим синдромом, аэрофагией, диа-

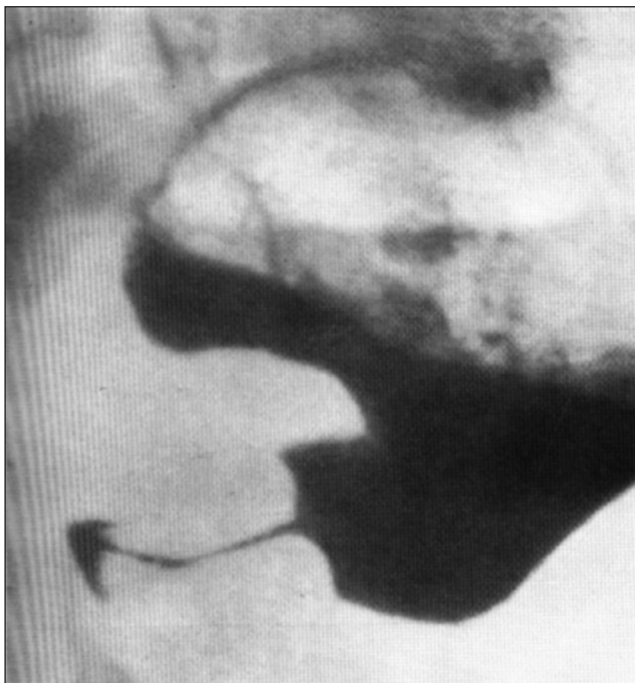


Рис. 2.6.18. Врожденный пилоростеноз. Рентгенологическое исследование

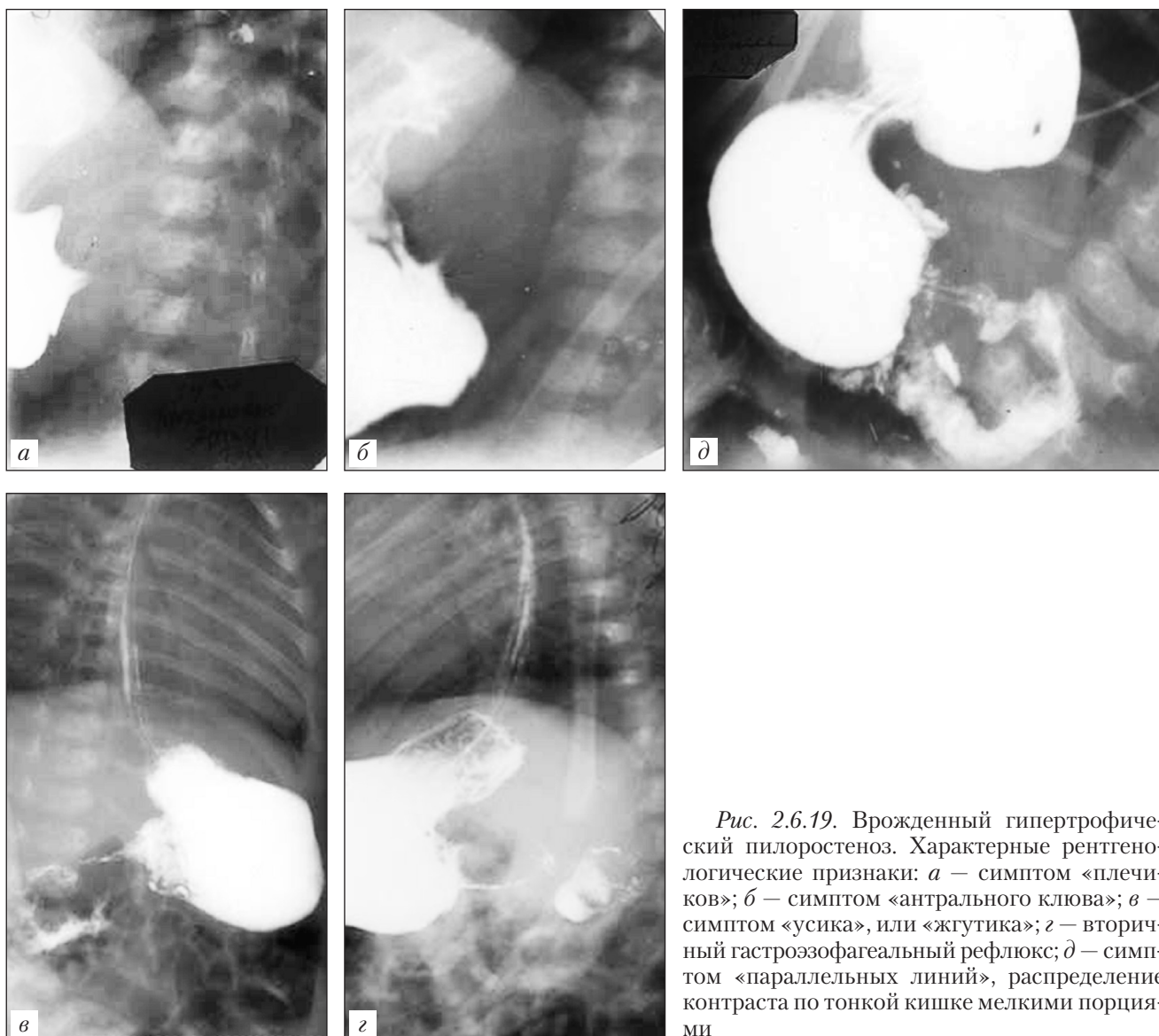


Рис. 2.6.19. Врожденный гипертрофический пилоростеноз. Характерные рентгенологические признаки: *a* — симптом «плечиков»; *б* — симптом «антрального клюва»; *в* — симптом «усика», или «жгутика»; *г* — вторичный гастроэзофагеальный рефлюкс; *д* — симптом «параллельных линий», распределение контраста по тонкой кишке мелкими порциями

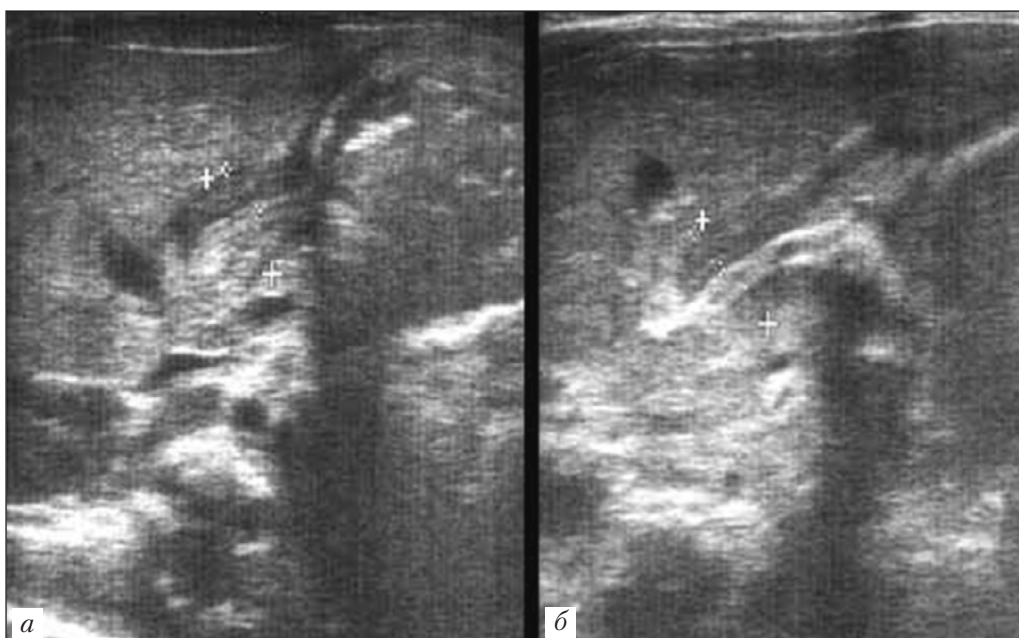


Рис. 2.6.20. Врожденный пилоростеноз. Ультразвуковое исследование (*a, б*)

фрагментальной грыжей, халазией пищевода, высокой врожденной кишечной непроходимостью, острыми кишечными инфекциями, пилорическим и мембранозным антральным стенозом привратника, коротким пищеводом, удвоением пилорического канала, кольцевидной поджелудочной железой, сепсисом, выпадением слизистой оболочки желудка, сдавлением аномальными сосудами, тяжами.

Лечение. Показано оперативное лечение с проведением пилоротомии по Фреде — Рамштедту.

Прогноз при своевременно проведенной хирургической коррекции благоприятный.

Профилактика общая для всех ВПР.

АТРЕЗИИ И СТЕНОЗЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Атрезия двенадцатиперстной кишки — полная окклюзия двенадцатиперстной кишки, возможно, обусловленная нарушением реканализации первичной кишки, сосудистой патологией в виде снижения либо выключения брыжеечного кровообращения. Наиболее часто встречается мембранозный тип без отверстия, реже — тяжезобразная форма атрезии. В большей части случаев атрезия локализуется вблизи большого сосочка двенадцатиперстной кишки и в области двенадцатиперстно-тощего изгиба.

Стеноз двенадцатиперстной кишки представляет собой перфорированную мембрану с отверстием или гипоплазированный участок двенадцатиперстной стенки кишечника.

Согласно МКБ-10, выделяют:

Q 41.0 Врожденное отсутствие, атрезия и стеноз двенадцатиперстной кишки.

Первое описание атрезии двенадцатиперстной кишки принадлежит J. Calder (1733).

Частота. Атрезия двенадцатиперстной кишки — одно из самых частых врожденных обструктивных поражений тонкой кишки, встречается в среднем с частотой 1 случай на 9000–10 000, стенозы — 1 случай на 27 000–40 000.

В клинической практике принято выделять изолированную и сочетанную формы атрезии двенадцатиперстной кишки.

Пренатальная диагностика. Основные пренатальные эхографические находки при атрезии двенадцатиперстной кишки — многоводие и классический признак «двойной пузырь» (“double bubble”) в брюшной полости плода, проявляющийся в результате расширения части двенадцатиперстной кишки и желудка (рис. 2.6.21). Перетяжка между этими образованиями формируется привратниковой частью желудка и имеет важное значение для точной пренатальной диагностики порока. Согласно М. В. Медведеву, при обнаружении симптома “double bubble” следует проводить дифференциальную диагностику между атрезией двенадцатиперстной кишки и кистами различных локализаций (холедоха, печени, брыжейки, селезенки, надпочечников, почек), односторонним гидронефрозом, удвоением желудка, кольцевидной поджелудочной железой и брюшной тератомой.

Наиболее ранняя пренатальная ультразвуковая диагностика указанного порока была описана в 14 нед., но в подавляющем большинстве случаев порок диагностируется во втором и третьем триместрах беременности. В более ранние сроки диагностика этого порока представляет значительные трудности.

Обструктивные поражения относятся к самой частой патологии желудочно-кишечного тракта. При подозрении на атрезии кишечной трубки, применяя Т2ВИ и/или МРГ, мы можем видеть расширенные петли кишечника выше места блока и не видим жидкость ниже. Магнитно-резонансная томография позволяет выявлять данную аномалию при любом сроке беременности, в отличие от УЗИ.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. При подозрении на атрезию двенадцатиперст-

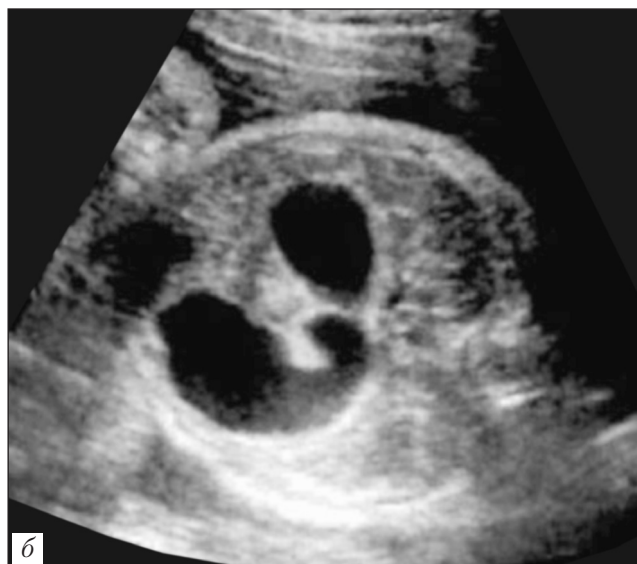


Рис. 2.6.21. Эхограмма при атрезии двенадцатиперстной кишки у плода (а, б). Поперечное сечение брюшной полости, беременность 32–33 нед. (по М. В. Медведеву)

ной кишки показано пренатальное кариотипирование и тщательное изучение всей ультразвуковой анатомии плода, включающее эхокардиографическое исследование.

Изолированный порок не является медицинским показанием к прерыванию беременности в поздние сроки.

Наиболее частые осложнения беременности — многоводие и угрожающие преждевременные роды.

Выявление сочетанных хромосомных аномалий, как и сочетание порока с другими аномалиями, требует решения вопроса о целесообразности вынашивания беременности до 22 нед.

При выраженном многоводии рекомендуется проведение лечебного амниоцентеза с целью предупреждения преждевременных родов.

Родоразрешение проводят в региональном перинатальном центре с последующим переводом новорожденного в специализированное хирургическое отделение.

Сочетание с другими пороками. У 30–40 % плодов с атрезией двенадцатиперстной кишки обнаруживается трисомия 21 и у 40 % — сочетанные аномалии. Среди сочетанных аномалий наиболее часто отмечаются врожденные пороки сердца и мочевыделительной системы, мальротация и другие аномалии желудочно-кишечного тракта, дефекты позвоночника. Риск повторения порока низкий в тех случаях, когда атрезия двенадцатиперстной кишки не входит в состав наследственных синдромов, среди которых следует выделить панцитопению Фанкони, гидантоиновый синдром, синдромы Fryns, Opitz G, Townesrocks и TAR (тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости). Кроме того, при атрезии двенадцатиперстной кишки описаны гетеротаксия и VACTERL.

Клиника. Клинические проявления определяют степень стенозирования и зависят от локализации стеноза либо атрезии двенадцатиперстной кишки.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основывается на клинических и параклинических критериях.

I. Клинические критерии.

Атрезия двенадцатиперстной кишки проявляется в первые сутки жизни клиникой полной высокой кишечной непроходимости в виде обильной многократной рвоты, усиливающейся после еды, беспокойства, отказа от приема пищи. Стул отсутствует. При локализации атрезии ниже фатерова сосочка в рвотных массах определяется примесь желчи. При объективном осмотре в области эпигастрия наблюдаются вздутие живота, исчезающее после рвоты, и втяжение живота ниже пупка. Быстро развиваются дегидратация с водно-электролитными нарушениями, нарастанием метаболического алкалоза, может развиваться гиповолемический шок.

При стенозе двенадцатиперстной кишки отмечается симптоматика острой или хронической рецидивирующей кишечной непроходимости: рвота с примесью желчи либо без нее. Незначительное стенозирование просвета двенадцатиперстной кишки (при диаметре более 8 мм) может клинически не проявляться.

Возможные осложнения при атрезии двенадцатиперстной кишки: кровотечение и перфорация желудка, аспирационная пневмония.

II. Параклинические критерии.

Обзорная рентгенография грудной и брюшной полостей позволяет выявить резкое расширение двенадцатиперстной кишки, объем которого может быть равен объему желудка, и два-три горизонтальных уровня жидкости со скоплением воздуха над ними при атрезии в области двенадцатиперстно-тощевого изгиба. Наряду с этим часто определяются признаки аспирационной пневмонии.

Ультразвуковое исследование: характерно наличие контуров резко расширенного желудка.

С помощью эзофагогастродуоденоскопии и рентгенологического исследования может быть выявлено отверстие в мембране. Показания к проведению рентгенологического контрастного исследования возникают очень редко.

Рентгеноконтрастная ирригография позволяет выявить или исключить возможные пороки развития нижних отделов кишечника.

Дифференциальную диагностику проводят с пилоростенозом, кольцевидной поджелудочной железой, врожденной диафрагмальной грыжей, с различными нарушениями поворота кишечника (синдром Леда и др.), обусловливающими сдавление двенадцатиперстной кишки, атрезией тощей, подвздошной кишки (возможны множественные атрезии).

Лечение. Показана хирургическая коррекция — наложение дуодено- или гастроеюноанастомоза. Операцию проводят после стабилизации гемодинамики и метаболических процессов. До операции осуществляют декомпрессию желудка и двенадцатиперстной кишки с активной аспирацией содержимого. Для профилактики развития аспирационной пневмонии может быть проведена интубация трахеи.

Прогноз. При значительном стенозировании двенадцатиперстной кишки без проведения хирургического лечения прогноз неблагоприятный. При своевременно выполненном оперативном вмешательстве и отсутствии других пороков развития — благоприятный. Исключение составляют дети со множественными пороками развития.

Профилактика. Специфические методы для профилактики данного порока не разработаны.

АТРЕЗИЯ ЗАДНЕГО ПРОХОДА И ПРЯМОЙ КИШКИ

Атрезия заднего прохода и прямой кишки — врожденный порок развития, при котором отсутствует просвет в концевой части кишечной трубки и на месте анального отверстия обычно выявляется слепое углубление либо выпячивание пигментированной кожи. При этом характерной особенностью является частое образование врожденных влагалищных, промежностных или мочепузырных свищей, соединяющих слепо заканчивающуюся прямую кишку с мочеполовой системой или промежностью.

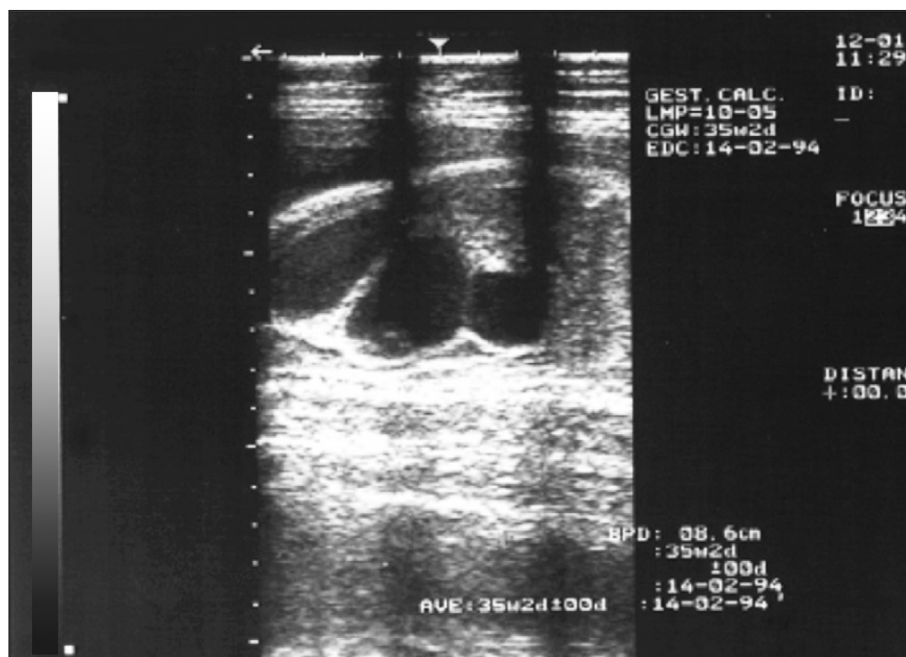


Рис. 2.6.22. Расширение дистальных отделов толстой кишки при атрезии ануса. Беременность 35 нед.

Согласно МКБ-10, классифицируют:

Q 42.0 Врожденные отсутствие, атрезия и стеноз прямой кишки со свищем.

Q 42.1 Врожденные отсутствие, атрезия и стеноз прямой кишки без свища (заращение прямой кишки).

Q 42.2 Врожденные отсутствие, атрезия и стеноз заднепроходного отверстия со свищем.

Q 42.3 Врожденные отсутствие, атрезия и стеноз заднепроходного отверстия без свища (заращение ануса).

Частота аноректальных атрезий составляет 0,2–0,5 : 1000; изолированные формы данной аномалии встречаются у 0,04–0,1 : 1000 новорожденных. Преобладающий пол — мужской (2 : 1).

Этиология и патогенез. Тератогенный фактор, приводящий к атрезии ануса, — диабет у матери. В основе пороков развития заднего прохода и прямой кишки лежит нарушение эмбриогенеза. До конца 1-го месяца эмбрионального развития зародыша кишечная трубка не имеет отверстия на каудальном (нижнем) конце. Конечная часть кишки открывается вместе с каналом первичной почки в общую полость — клоаку. В конце 2-го месяца клоака разделяется продольной перегородкой на две части. Из задней части формируются прямая кишка и задний проход, из передней — мочевые пути. При нарушении этого процесса возникает соответствующая аномалия.

Пренатальная диагностика. В большинстве случаев при атрезии ануса специфические пренатальные эхографические изменения не выявляются. Иногда диагноз может быть заподозрен при визуализации расширенных дистальных отделов толстой кишки (рис. 2.6.22).

Эхографические отклонения обнаруживаются только у 10 % плодов с атрезией ануса. Количество околоплодных вод обычно нормальное.

Пренатальный диагноз атрезии ануса устанавливается только в поздние сроки беременности.

Тактика ведения беременности и родоразрешения.

При подозрении на атрезию ануса у плода показано проведение тщательного ультразвукового исследования в связи с высокой частотой (60–70 %) сочетанных аномалий, к наиболее распространенным из которых относятся пороки мочеполовой системы, скелета, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Сообщалось также о сочетании атрезии ануса с расщелинами верхней губы и неба. Комплекс обследования должен включать эхокардиографическое исследование, поскольку большинство авторов отмечают высокую частоту пороков сердца при этой аномалии развития, и оценку кариотипа плода.

В течение беременности осуществляется динамическое ультразвуковое наблюдение, при котором основное внимание фокусируется на оценке степени дилатации кишки.

Родоразрешение следует проводить в перинатальном центре и сразу после рождения перевести новорожденного в специализированный стационар.

Сочетание с другими пороками. Атрезия ануса может быть как изолированной, так и сочетаться (в 30 % случаев) с врожденными аномалиями других органов и систем (трахеопищеводный свищ, врожденный аганглиоз толстой кишки, атрезия двенадцатиперстной кишки и др.), различными хромосомными дефектами и наследственными синдромами. Среди хромосомных аномалий наиболее часто выявляются синдромы Дауна и Паллистера — Киллиана (тетрасомия 12р). Среди ассоциаций в большинстве случаев обнаруживаются VATER и VACTERL-синдром. При исключении синдромальной патологии у плода или новорожденного риск повторения порока составляет около 1 %.

Клиника. Выделяют высокие и низкие атрезии. При высокой атрезии слепой конец прямой кишки расположен на глубине более 2,5 см от кожи анальной области, при низкой — до 2,5 см (рис. 2.6.23).

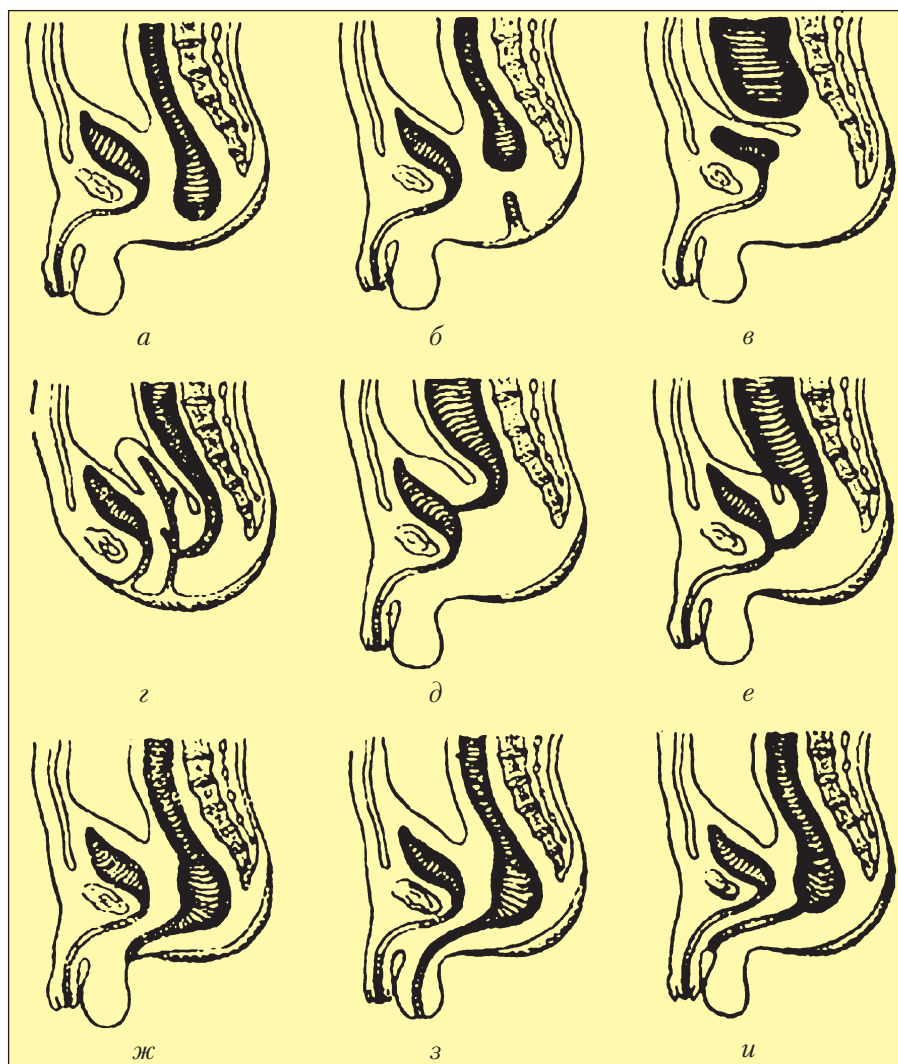


Рис. 2.6.23. Врожденные пороки заднего прохода и прямой кишки (а–и)

Классификация атрезий прямой кишки

1. Формы:
 - клоакальная*;
 - пузырная;
 - вагинальная.
2. Со свищами:
 - в мочевую систему у мальчиков (в мочевой пузырь и мочеиспускательный канал)*;
 - в половую систему у девочек (матку*, влагалище*, преддверие влагалища);
 - на промежность у мальчиков и девочек (у мальчиков также на мошонку и половой член).
3. Без свищей:
 - атрезия заднего прохода и прямой кишки*;
 - атрезия заднепроходного канала;
 - прикрытое заднепроходное отверстие;
 - атрезия прямой кишки при нормально развитом заднем проходе.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Критерии диагностики делятся на клинические и параклинические.

1. Клинические критерии.

* — высокие формы атрезии (надлеваторные). Все остальные относят к низким (подлеваторные).

Атрезию заднего прохода и прямой кишки обычно выявляют при первичном осмотре новорожденного в родильном доме.

К концу суток новорожденный начинает беспокоиться, появляются обильное срыгивание и рвота, менее частая, чем при высокой непроходимости. При этом рвотные массы всегда имеют застойный характер, неприятный запах, содержат значительную примесь желчи и кишечного содержимого (так называемая каловая рвота). Живот прогрессивно вздувается, меконий и газы не отходят. Характерна усиленная, видимая перистальтика расширенных петель кишечника.

Развивается картина низкой кишечной непроходимости. Тяжесть состояния определяют нарастающие симптомы интоксикации. Определяется нарушение дыхания вследствие высокого стояния диафрагмы.

Физикальное исследование в первые часы после рождения служит для установления вида атрезии и ее высоты.

Прикрытое анальное отверстие — наиболее легкая форма низкой атрезии. На месте заднепроходного отверстия выявляют полупрозрачную мембрану.

При атрезии анального канала на месте заднепроходного отверстия обнаруживают вдавление пигментированного участка кожи. При надавливании на него ощущают баллотирование ввиду низкого расположения прямой кишки.

При атрезии анального канала и прямой кишки промежность традиционно уменьшена в объемах, недоразвита. Иногда недоразвит или отсутствует копчик или крестец. На месте заднепроходного отверстия кожа чаще всего гладкая.

Атрезия прямой кишки (изолированная) может быть высокой и низкой. Заднепроходное отверстие с хорошо сформированным наружным сфинктером расположено на традиционном месте. Для установления диагноза достаточно ввести катетер через заднепроходное отверстие или провести пальцевое исследование.

Свищ в половую систему встречается, в основном, у девочек. Меконий, кал и газы выделяются через половую щель.

Свищ в мочевую систему (мочевой пузырь, мочеиспускательный канал) возникает почти исключительно у мальчиков. При этом отхождение мекония и газов происходит через наружное отверстие мочеиспускательного канала.

Клоакальная форма атрезий — наиболее сложный из всех аноректальных пороков развития. Во время осмотра обнаруживают отсутствие заднепроходного отверстия. В месте, где должны быть наружные отверстия мочеиспускательного канала и влагалища, находится одно — выход клоаки, в которую открываются мочеиспускательный канал, влагалище и прямая кишка. Анатомические формы клоаки многообразны, что требует детального обследования.

Свищ на промежность возникает у мальчиков и девочек. Диагностика основана на наружном осмотре.

Сочетанные пороки развития в разнообразных комбинациях часто появляются при атрезиях заднего прохода и прямой кишки (аплазия почки, мегауретер, гипоспадия, удвоение почки и мочеточника и др.).

II. Параклинические критерии.

В случае изолированной атрезии прямой кишки при наличии заднепроходного отверстия нарастающая клиническая симптоматика низкой кишечной непроходимости является показанием для проведения исследования через прямую кишку. С помощью введения расширителя Гегера, катетера или ушного зеркала определяют непроходимость и слепой конец прямой кишки.

Бесконтрастное рентгенологическое исследование по Каховичу — Вангенстину для выявления уровня атрезии проводят при положении ребенка вниз головой. По расстоянию между газовым пузырем в атрезированной кишке и маркирующим предметом (монетой, скрепкой и т. д.), прикрепленным до исследования на область проекции анального отверстия, судят о высоте атрезии. В первые часы жизни ребенка из-за малого количества газов в кишечнике данная методика малоинформативна.

Проводят пункцию со стороны промежности до появления в шприце мекония и по расстоянию, на которое вошла игла, судят о высоте атрезии.

Информативен ультразвуковой метод диагностики.

При аноректальной атрезии со свищем проводят уретроцистографию, многократное микроскопическое исследование мочи на присутствие в ней элементов мекония, по показаниям — внутривенную пиелографию. При наличии свища в половой системе у новорожденных девочек при промывании влагалища изотоническим раствором натрия хлорида и последующем отсасывании шприцем получают меконий.

Дифференциальную диагностику аноректальной атрезии проводят с врожденным сужением заднепроходного отверстия.

Лечение. Показана хирургическая коррекция порока, в основном экстренная.

Атрезия ануса — это абсолютное показание к оперативному лечению. Перед операцией у новорожденного с этим пороком развития проводят оценку уровня поражения, степени обструкции, исключают заворот кишечника и атрезию вышележащих отделов толстой кишки. Без дополнительных обследований в неонатальном периоде трудно определить объем предстоящего оперативного вмешательства.

При наличии атрезии может возникнуть потребность в резекции значительного участка кишечника или наложении множественных анастомозов. Чем меньше длина удаленного участка, тем лучше исход операции. Длина оставляемой кишки должна быть не менее 13–17 см. Дети с длиной толстого кишечника менее 13 см (синдром короткой кишки) подлежат жесткому контролю и должны находиться на тотальном парентеральном питании. Большинство этих детей умирает в возрасте 3–4 лет от заболеваний печени. В настоящее время трансплантация печени и кишечника в практическом здравоохранении невозможны, но в будущем эти операции могут способствовать выживанию детей с синдромом короткой кишки.

Прогноз. Без оперативного вмешательства больной погибает спустя 4–6 дней после рождения. Летальность при хирургическом лечении — 11–60%. Хороших результатов лечения добиваются не более чем у 30–40% больных. При поздней диагностике аноректальной атрезии развиваются грозные осложнения: перфорация кишечной стенки с развитием меконияльного перитонита, аспирационная пневмония, ведущие к летальному исходу. При своевременной диагностике и рациональном оперативном лечении аноректальных аномалий прогноз считается благоприятным.

Профилактика. Методы профилактики данного порока не описаны.

БОЛЕЗНЬ ГИРШПРУНГА

Болезнь Гиршпрунга (врожденный аганглиоз толстой кишки, истинный врожденный мегаколон) — врожденный порок развития толстой кишки, обу-

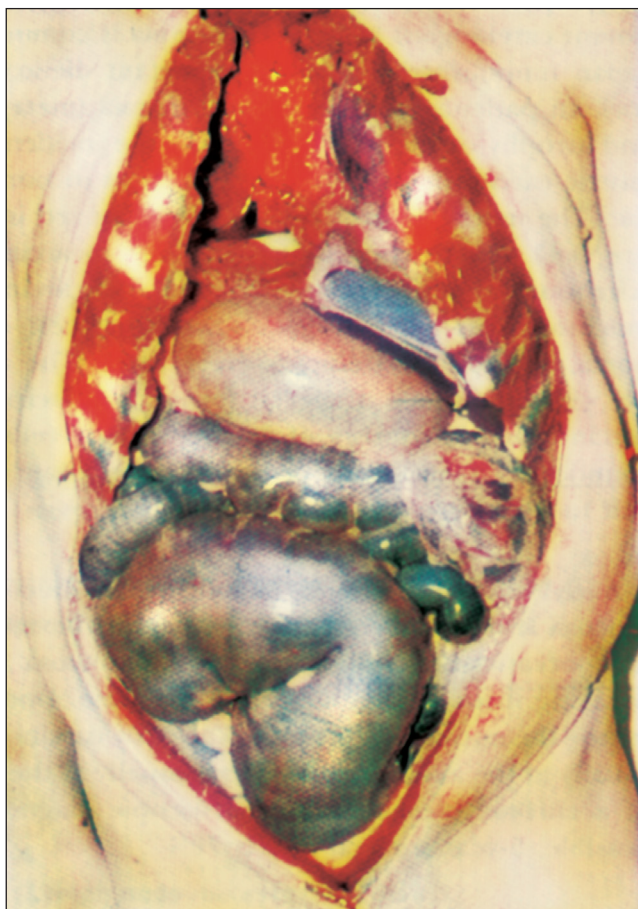


Рис. 2.6.24. Врожденный мегаколон (болезнь Гиршпрунга)

словленный врожденным отсутствием или недостаточным количеством нервных ганглиев в участках толстой кишки. В результате этого наблюдается сужение аганглионарного сегмента, нарушение его перистальтики, а застаивающиеся над местом поражения каловые массы приводят к расширению вышележащих отделов толстой кишки, компенсаторной гипертрофии и последующей атрофии ее стенок (рис. 2.6.24).

Диаметр расширенной кишки может достигать больших размеров. Очень редко аганглиоз распространяется на тонкую кишку.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 43.1 Болезнь Гиршпрунга (аганглиоз, врожденный (аганглиозный) мегаколон).

Данная врожденная аномалия была выделена в самостоятельную нозологическую форму датским педиатром Н. Hirschprung (1886).

Частота. По данным разных авторов, частота болезни Гиршпрунга колеблется от 1 : 20 000 до 1 : 1000 новорожденных.

Этиология и патогенез. Доказаны генетическая этиология, наследственная передача, связанные с полом (у мальчиков заболеваемость в 4–5 раз выше, чем у девочек).

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения не имеет особенностей.

Сочетание с другими пороками не описано.

Клиника. Клинические проявления и время их манифестации обусловлены протяженностью пораженной зоны, возрастом и видом вскармливания ребенка.

Классификация форм и стадий болезни Гиршпрунга

I. Анатомические формы

1. Ректальная (25 % случаев):

а) с поражением промежностного отдела прямой кишки (с суперкоротким сегментом);

б) с поражением ампулярной и надампулярной частей прямой кишки (с коротким сегментом).

2. Ректосигмоидальная (70 % случаев):

а) с поражением дистальной трети сигмовидной кишки;

б) с поражением большей части или всей сигмовидной кишки (с длинным сегментом).

3. Сегментарная (1,5 %):

а) с одним сегментом в ректосигмоидном переходе или сигмовидной кишке;

б) с двумя сегментами и нормальным участком между ними.

4. Субтотальная (3 %):

а) с поражением левой половины толстой кишки;

б) с распространением процесса на правую половину толстой кишки.

5. Тотальная (0,5 %) — поражение всей толстой кишки и иногда — части тонкой.

II. Клинические стадии

1. Компенсированная.

2. Субкомпенсированная.

3. Декомпенсированная.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика базируется на критериях диагностики:

I. Клинические критерии.

Первые симптомы болезни чаще возникают вскоре после рождения ребенка и состоят в задержке стула, которая может продолжаться по нескольку дней. В этих случаях дефекация сопровождается выделением большого количества зловонного кала. Иногда развиваются парадоксальные энтероколиты, отличающиеся тяжелым и упорным течением. При тяжелых клинических вариантах, обусловленных большой зоной аганглиоза, уже в первые месяцы жизни могут возникнуть явления кишечной непроходимости с выраженным вздутием живота, рвотой. Если аганглиоз выражен на ограниченном участке, болезнь характеризуется более легким, хроническим течением с периодическими ремиссиями и распознается позднее.

Симптомы болезни Гиршпрунга — хронический запор с рождения или раннего возраста, который прогрессирует по мере введения плотной пищи (прикорма) или перевода ребенка на смешанное или искусственное вскармливание. Задержка стула бывает до 3–7 дней, и стул появляется только после клизмы. Живот увеличен в объеме за счет метеоризма и каловых камней в толстом кишечнике, которые часто удается пропальпировать.

В большинстве случаев манифестация клинической картины заболевания возникает уже в первые дни жизни, характеризуясь симптомами низкой кишечной непроходимости: отсутствием или поздним

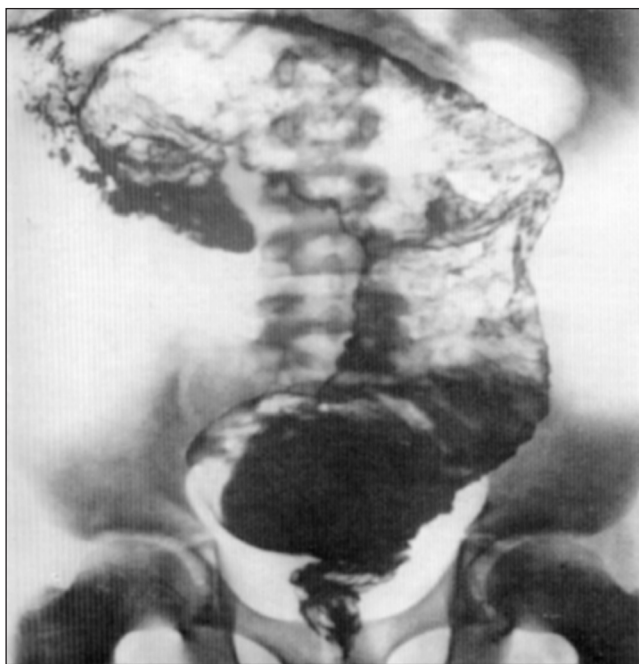


Рис. 2.6.25. Аганглиоз толстой кишки (болезнь Гиршпрунга)

отхождением мекония, во 2-е–3-и сутки после рождения — вздутием живота, иногда рвотой с примесью желчи. Характерен «лягушачий» живот. Наряду с этим около 20 % новорожденных имеют постоянную диарею вследствие развития псевдомембранозного колита.

К поздним симптомам относятся анемия, гипотрофия, рахитоподобная деформация грудной клетки, каловые камни, каловая интоксикация, поливитаминовая и иммунологическая недостаточность, дисбактериоз, бронхолегочные и сердечно-сосудистые заболевания.

II. Параклинические критерии.

При проведении рентгеноконтрастного исследования толстой кишки с бариевой взвесью определяют значительную продолжительную супрастенотическую дилатацию ободочной кишки над суженной в виде воронки аганглиарной зоной, усиленную кишечную перистальтику (рис. 2.6.25, 2.6.26).

Ирригоскопия с бариевой взвесью, приготовленной на гипертоническом растворе хлорида натрия, который вызывает, усиливает спазм аганглионарной зоны кишки, и введение 0,1 % раствора сульфата атропина в возрастной дозировке, обуславливающее расширение здоровых участков кишки, позволяют подтвердить болезнь Гиршпрунга.

Важное значение для постановки диагноза имеет биопсия стенки прямой кишки по Суонсону — иссекают сегмент кишечной стенки (все слои) размером 1,0 × 0,5 см на 3–4 см. Определяют отсутствие или недоразвитие интрамуральных нервных ганглиев в стенке толстой кишки. Гистохимическая диагностика основана на качественном определении активности фермента тканевой ацетилхолинэстеразы.

Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями и пороками развития, протекающими с запорами и увеличением объема живота: врожденный гипотиреоз, синдром мальабсорбции, в том числе целиакия, врожденное удлинение и расширение толстой кишки и др. Кроме того, исключают мекониевую пробку, стеноз терминального отдела подвздошной кишки, динамическую кишечную непроходимость, мегаколон, привычный запор, эндокринопатии, гиповитаминоз В1 и др. Необходимо убедиться, что заболевание не является компонентом множественной эндокринной неоплазии типа II.

Лечение. При болезни Гиршпрунга лечение хирургическое: наложение колостомы либо радикальное оперативное вмешательство — резекция аганглионарного участка кишки, которое наиболее рационально проводить в возрасте ребенка от 1 до 3 лет.



Рис. 2.6.26. Болезнь Гиршпрунга

В дооперационном периоде рекомендуют диету, усиливающую перистальтику кишечника, очистительные клизмы с изотоническим раствором натрия хлорида 1–2 раза в день, витамины, общеукрепляющее лечение.

Прогноз при проведении своевременного радикального хирургического лечения, как правило, благоприятный.

Профилактика. Заключается в предупреждении развития осложнений.

АТРЕЗИЯ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Атрезия желчных протоков — аномалия, причиной которой является не нарушение образования желчных протоков, а их разрушение на определенном этапе эмбрионального развития, происходящее в результате воздействия факторов внешней среды, чаще инфекционных. При этом степень деструкции желчных протоков может быть различной — от полного отсутствия, называемого атрезией, до выраженного уменьшения их числа. Редко атрезия желчных путей имеет семейный характер, сочетается с хромосомными аномалиями (трисомия 17–18, синдром Дауна).

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 44.2 Атрезия желчных протоков.

Частота врожденной атрезии желчных протоков составляет 1 на 10–30 тыс. новорожденных.

Этиология и патогенез. Атрезия желчных путей (особенно внутрипеченочных) в большинстве случаев связана с перенесенным внутриутробно гепатитом, чаще вызванным одним из ретровирусов. У некоторых детей возникновение этого порока развития обусловлено неблагоприятными факторами, действовавшими на 4–8-й неделе внутриутробной жизни.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения не имеет особенностей.

Сочетание с другими пороками. Обычно у таких детей обнаруживаются и пороки развития других органов (чаще почек, сердца, позвоночника). У некоторых из них имеется ассоциация с полисплинией, трисомиями по 13-й и 18-й парам аутосом.

Клиника. В течение первого месяца жизни отмечаются выраженная, упорно прогрессирующая obstructивная желтуха и светлые каловые массы (за исключением отдельных окрашенных порций кала).

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на клинических и параклинических критериях.

I. Клинические критерии.

Желтуха обычно появляется к концу 1-й недели либо позже 3–4-й недели жизни и имеет желтовато-зеленоватый оттенок. При атрезии внутрипеченочных желчных протоков возникает нарастающий кожный зуд. Стул ахоличный, хотя первые дни жизни может быть и окрашен. Моча интенсивно окрашена. Развиваются рвота, понос, гипотрофия, увеличе-

ние печени, селезенки, портальная гипертензия, в терминальной стадии заболевания — асцит. Из венозно расширенных вен пищевода и желудка возможны кровотечения. Часто в возрасте 2–3 нед. жизни в результате печеночной недостаточности развивается геморрагический синдром, проявляющийся в виде кожных кровоизлияний, мелены, кровотечения из остатка пуповины.

II. Параклинические критерии.

В начале заболевания патологические изменения в крови отсутствуют, но позже выявляют анемию, лейкопению, тромбоцитопению. Характерна прямая билирубинемия. Уровень билирубина в крови достигает 200–300 мкмоль/л. В крови определяется значительное увеличение количества маркеров холестерина, часто наблюдаются гипоальбуминемия и гипотромбинемия. Активность сывороточных трансаминаз повышается умеренно.

Стеркобилин в кале отсутствует. Длительная стеаторея может быть причиной появления остеомалиции (желчного рахита). В моче определяется билирубин, уробилиноген отсутствует.

При постановке диагноза используются: внутривенная холангиохолецистография, прямая холангиография, лапароскопия и биопсия печени.

Дифференциальную диагностику проводят с физиологической желтухой, гемолитической болезнью новорожденных, синдромом «сгущения желчи», фетальным гепатитом, синдромами Дубина — Джонсона, Ротера, Жильбера, Люеца — Дрисколла, Криглера — Найяра, кистой общего желчного протока, галактоземией, врожденной микседемой, муковисцидозом, механической желтухой, возникающей при сдавлении общего желчного протока опухолью, лимфоузлами, анемией Минковского — Шоффара.

Лечение. Целесообразно оперативную коррекцию атрезии внепеченочных желчных протоков проводить у ребенка в возрасте до 3–5, максимум до 11 нед., так как в дальнейшем развивается цирроз печени. Радикальная помощь при билиарном циррозе — трансплантация печени. При атрезии внутрипеченочных протоков проводят симптоматическую терапию (холестирамин, фенобарбитал, зиксорин).

Прогноз, в основном, неблагоприятный. Радикальное хирургическое лечение возможно лишь у небольшой части больных.

Профилактика. Общая для всех ВПР.

ОМФАЛОЦЕЛЕ

Омфалоцеле (грыжа пупочного канатика, пуповинная грыжа, эмбриональная грыжа) — вид врожденного дефекта передней брюшной стенки, при котором петли кишечника, печень, иногда и другие органы выходят за пределы брюшной полости в грыжевом мешке через пупочное отверстие (рис. 2.6.27).

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 79.2 Омфалоцеле.

Частота. Омфалоцеле встречается с частотой 1 случай на 3000–6000 новорожденных, несколько чаще у плодов. Соотношение полов 1 : 1.

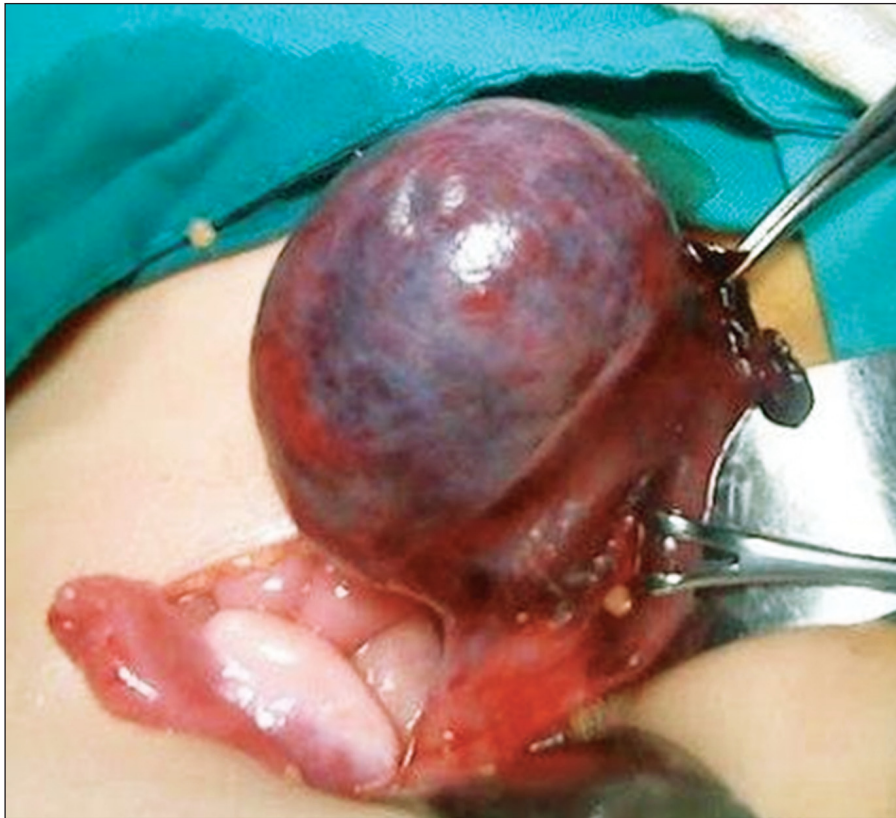


Рис. 2.6.27. Омфалоцеле

Этиология и патогенез. В основе возникновения порока — нарушение в эмбриогенезе формирования брюшной стенки вследствие недостаточности одной из четырех эктодермальных закладок (главная, каудальная, две латеральные), в норме соединяющихся по срединной линии между 3-й и 4-й неделями беременности. Недостаточность главной закладки при слиянии с другими закладками приводит к возникновению омфалоцеле в сочетании с эктопией сердца, дефектами грудины и диафрагмы. Недостаточность каудальной закладки приводит к экстро-

фии мочевого пузыря. В норме в ходе эмбриогенеза петли кишечника выходят за пределы брюшной полости, выпячиваясь в пупочный канатик, однако в 10 нед. беременности возвращаются обратно. При омфалоцеле органы остаются в пупочном канатике, а грыжевой мешок может содержать единичные петли кишечника (легкая форма) или практически все органы брюшной полости (тяжелая форма).

Предполагают, что в некоторых случаях омфалоцеле может быть следствием генетического расстройства (синдром Эдвардса, синдром Патау).



Рис. 2.6.28. Омфалоцеле. Грыжевой мешок, содержащий часть печени и петли кишечника (по М. В. Медведеву)

Пренатальная диагностика. Омфалоцеле выявляют при проведении биохимического и ультразвукового скрининга.

Биохимический скрининг сывороточных маркеров: дефекты передней брюшной стенки могут приводить к повышению уровня АФП в сыворотке крови беременной. Установлено, что скрининг АФП в 52 % случаев способствует выявлению дефектов брюшной стенки и в 42 % случаев — омфалоцеле.

Ультразвуковая диагностика порока: в некоторых случаях пренатальный диагноз может быть установлен в конце первого триместра беременности. Однако, учитывая возможность наличия физиологической кишечной грыжи в 10–13 нед., в большинстве наблюдений омфалоцеле выявляют при УЗ-скрининге во втором триместре.

УЗ-диагностика основана на обнаружении образования округлой или овальной формы, заполненного органами брюшной полости и примыкающего непосредственно к передней брюшной стенке.

Наиболее часто в состав грыжевого содержимого входят петли кишечника и печень (рис. 2.6.28, 2.6.29).

Характерное для омфалоцеле прикрепление пуповины непосредственно к грыжевому мешку позволяет использовать режим ЦДК для визуализации сосудов, что способствует уточнению наличия порока (рис. 2.6.30).

Сочетание с другими пороками. В изолированной форме омфалоцеле наблюдается в 46 % случаев. В настоящее время описано около 30 синдромов с различным типом наследования, при которых омфалоцеле — обязательная составляющая. Входит в состав синдромов врожденных аномалий (35–58 %):

- пентада Кантрелла (срединный свертхпупочный дефект брюшной стенки, дефект нижней части грудины, недостаточность диафрагмальной части перикарда, недостаточность передней части диафрагмы, сердечные аномалии);
- синдром Беквита — Видеманна (макроглоссия, омфалоцеле и висцеромегалия);



Рис. 2.6.29. Омфалоцеле (из архива Л. Г. Витвицкой)

- трисомия 13, 18, 21-й хромосом;
- синдромом Тернера (45, X);
- триплоидии;
- Шпринцена синдром;
- летальный синдром омфалоцеле — незаращение неба; OEIS (омфалоцеле, экстрофия, атрезия ануса, спинальные дефекты).

Описаны случаи наследования омфалоцеле по аутосомно-доминантному, рецессивному, сцепленному с полом и полигенному типам, в зависимости от присоединения других симптомов.

Сочетается с врожденными пороками развития других систем. С аномалиями сердечно-сосудистой системы — в 47 % случаев:

- тетрада Фалло (33 %);
- вторичный ДМПП (19 %);
- ДМЖП;
- коарктация аорты;
- общий артериальный ствол;

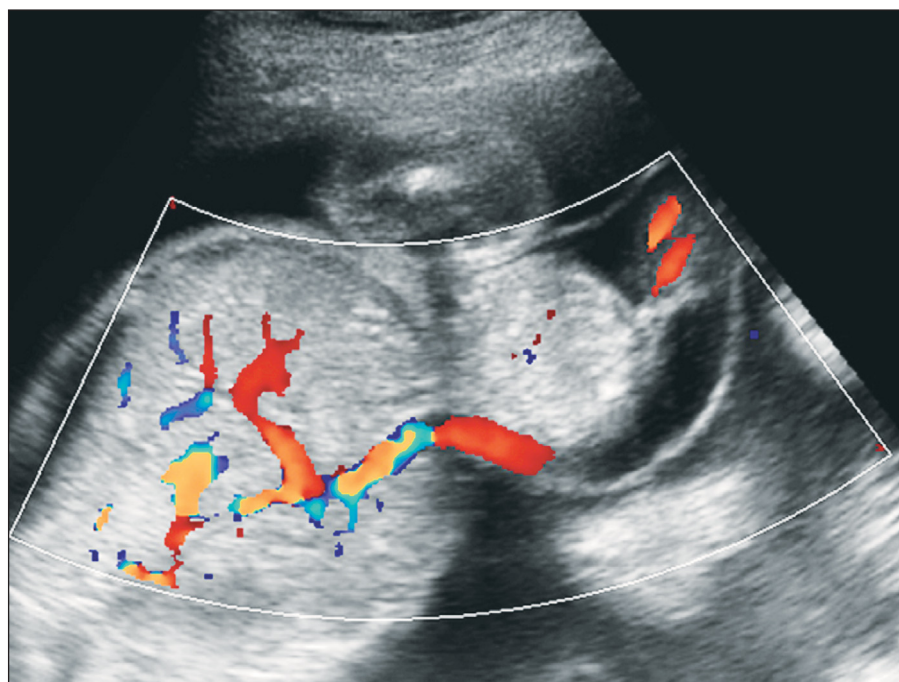


Рис. 2.6.30. Омфалоцеле. Сосуды пуповины, прикрепляющейся к грыжевому мешку. Режим цветного доплеровского картирования (по М. В. Медведеву)

— атриовентрикулярная коммуникация (изредка).

С аномалиями мочеполовой системы — в 40 % случаев, с дефектами нервной трубки — в 39 % случаев.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Омфалоцеле ассоциировано с высокой частотой возникновения синдрома задержки внутриутробного роста плода (20 %), преждевременных родов (10–50 %). Младенческая смертность зависит от формы омфалоцеле, при сочетанных формах составляет от 47 до 60 %.

Выявление омфалоцеле при УЗИ служит показанием для проведения дополнительной тщательной оценки ультразвуковой анатомии плода с целью исключения сочетанных врожденных пороков, наличие которых значительно ухудшает прогноз. Во всех случаях показано пренатальное кариотипирование, поскольку частота хромосомных aberrаций при омфалоцеле высока. Решение вопроса о вынашивании беременности принимается семьей. Рекомендации зависят от наличия или отсутствия сочетанных пороков и хромосомных аномалий. При наличии изолированной формы омфалоцеле и доказанном отсутствии хромосомной патологии прерывание беременности не рекомендуется, так как этот порок в изолированном виде не летален и возможна его хирургическая коррекция в неонатальном периоде. При сочетании омфалоцеле с другими аномалиями, в особенности при наличии множественных врожденных пороков развития, доказанной хромосомной патологии, рекомендуется прерывание беременности по медицинским показаниям в определенные законодательством сроки (до 22 нед. беременности).

Высокий риск формирования синдрома задержки роста плода (20 %) при наличии омфалоцеле диктует необходимость осуществления тщательного динамического контроля состояния внутриутробного ребенка в третьем триместре беременности (УЗ-фетометрия, плацентометрия, доплерометрия фетоплацентарного кровотока, КТГ с проведением нестрессового теста). При проведении фетометрии учитывают характерные для этого порока значительные изменения диаметра брюшной полости плода.

В определении тактики ведения беременности и родоразрешения важная роль принадлежит своевре-

менной постановке синдромального диагноза с учетом фенотипических проявлений различных синдромов, что делает необходимой консультацию опытного синдромолога. Без знания вида синдрома и типа наследования невозможно рассчитать риск повторения патологии и правильно выработать акушерскую тактику.

Родоразрешение женщин при обнаружении у плода омфалоцеле осуществляют в региональном перинатальном центре. Противоречивым остается вопрос об оптимальном методе родоразрешения при этой патологии. В большинстве источников литературы указывается на отсутствие существенного влияния метода родоразрешения на перинатальные исходы при омфалоцеле. Опыт других, в том числе отечественных специалистов (отдел патологии плода Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины) убедительно свидетельствует о целесообразности родоразрешения путем операции кесарева сечения, что предотвращает разрыв амнио-перитонеального мешка и минимизирует травматизацию его содержимого (внутренние органы). Установившаяся в этом учреждении практика проведения операции по хирургической коррекции омфалоцеле сразу же после рождения ребенка кесаревым сечением представляется целесообразной и эффективной, минимизирующей возможные осложнения. В учреждениях, не имеющих возможности осуществлять хирургическое лечение порока в соседней операционной, организуется максимально быстрый перевод новорожденного ребенка в специализированное хирургическое отделение.

Клиника обусловлена наличием у новорожденного дефекта пупочного кольца, локализованного по срединной линии, через которое пролабирует грыжевой мешок, содержащий органы брюшной полости. Грыжевой мешок состоит из двух слоев: внутреннего (брюшина) и наружного (амнион). Содержимое грыжи чаще представлено петлями кишечника, реже — желудком и печенью и всегда содержит пуповину. Размеры дефекта пупочного кольца варьируют от незначительных (содержит несколько петель кишечника) до больших — включает большинство органов брюшной полости (рис. 2.6.31).

Изолированное (классическое) омфалоцеле: дефект локализуется по срединной линии, содержимое



Рис. 2.6.31. Омфалоцеле больших размеров

брюшной полости выпирает через пупочное кольцо и представлено петлями кишечника, желудком, печенью, пуповиной.

Эпигастральное омфалоцеле при пентаде Кант-релла: расщепление грудины, врожденный порок сердца (аномалия перикарда, эктопия сердца), дефекты диафрагмы срединные.

Гипогастральное омфалоцеле: агенезия толстого кишечника, экстрофия мочевого пузыря; атрезия ануса, везико-интестинальный свищ.

Ранняя неонатальная помощь. Важный фактор, в значительной степени определяющий исход хирургической коррекции омфалоцеле, — правильное ведение ребенка в раннем неонатальном периоде. Сразу же после рождения ребенку обеспечиваются адекватная оксигенация, жидкостной баланс, тепловой режим (избегать значительной теплопотери). Грыжевой мешок бережно, избегая травматизации содержимого, без натяжения прикрывают смоченной в теплом растворе салфеткой.

Осуществляется декомпрессия желудочно-кишечного тракта через назогастральный зонд. С целью уменьшения потери жидкости и поддержания теплового режима новорожденного помещают в кювез. Транспортировку рационально выполнять в кювезе.

В предоперационном периоде осуществляется внутривенное введение 10 % раствора декстрозы вместе с 0,25 % изотоническим раствором из расчета 120 мл/кг в день, а также антибиотиков с профилактической целью. Новорожденным с синдромом Беквита — Видеманна следует проводить строгий контроль за уровнем глюкозы в крови.

Лечение. Нехирургические методы лечения показаны в случаях множественных врожденных пороков развития, которые не подлежат коррекции и предусматривают обработку омфалоцеле нитратом серебра, 65 % спиртом. Летальность в этих случаях составляет свыше 33 %, эпителизация длится 8–10 нед.

Оперативное лечение обычно проводят в первые 24–48 ч жизни. В большинстве случаев при омфало-

целе маленьких и средних размеров операцию удается провести в один этап. Большие дефекты устраняются, как правило, проведением двухэтапной операции с использованием силиконовой или тefлоновой мембраны для закрытия отверстия и устранением эвентрации внутренних органов. Успех оперативного лечения зависит от размеров грыжевого мешка и степени гипоплазии стенок брюшной полости.

Прогноз при омфалоцеле зависит, в основном, от наличия сопутствующих аномалий. Перинатальные потери связаны с аномалиями сердца, хромосомными нарушениями и недоношенностью.

При величине омфалоцеле до 5 см выживаемость доношенных оперированных детей составляет 90–95 %. В тех случаях, когда величина грыжевого мешка достигает 8 см, выживаемость доношенных детей уменьшается до 65–80 %. При наличии омфалоцеле более 10 см выживают всего 15–20 % детей. Выживаемость недоношенных детей ниже.

Профилактика. Общие меры профилактики ВПР.

ГАСТРОШИЗИС

Гастрошизис — врожденный порок развития, представляющий собой незаращение передней брюшной стенки в околопупочной области (не затрагивающий пупочное кольцо), при котором происходит выпадение наружу органов брюшной полости — петель кишечника, долей печени (рис. 2.6.32).

Частота. Гастрошизис встречается с частотой 0,94 случая на 10 000 новорожденных. Частота порока у беременных моложе 20 лет значительно выше — 7 случаев на 10 000 новорожденных. С конца 70-х годов прошлого века в Европе и США сохраняется тенденция к увеличению частоты рождения детей с гастрошизисом.

Этиология и патогенез. В эпидемиологических исследованиях прослежена взаимосвязь возникно-



Рис. 2.6.32. Гастрошизис



Рис. 2.6.33. Гастрошизис (а, б). Эхоскопическая картина (из архива Л. Г. Витвицкой)

вения данного порока развития с курением, употреблением алкоголя и применением нестероидных противовоспалительных препаратов. Тем не менее, этиологическое значение данных факторов окончательно не установлено.

Американские исследователи придают значение инфекции мочеполовых путей как фактору риска развития гастрошизиса.

Пrenатальная диагностика. Гастрошизис выявляется при проведении биохимического и ультразвукового скрининга.

Биохимический скрининг сывороточных маркеров: дефекты передней брюшной стенки могут приводить к повышению уровня АФП в сыворотке крови беременной. Скрининг АФП в 52 % случаев способствует выявлению дефектов брюшной стенки.

Ультразвуковая диагностика гастрошизиса обычно основывается на визуализации петель кишечника в амниотической жидкости вблизи передней брюшной стенки плода. В некоторых случаях, помимо петель кишечника, за пределами брюшной полости могут находиться и другие органы.

Наиболее ранняя пренатальная ультразвуковая диагностика гастрошизиса с помощью трансвагинальной эхографии описана для срока 12,4 нед. В большинстве случаев диагноз устанавливается во втором триместре беременности, поскольку в ранние сроки (10–12 нед.), как и при омфалоцеле, возможна ложноположительная диагностика в связи с наличием у плода физиологической кишечной грыжи. Рекомендуется обратить особое внимание и осуществлять целенаправленный поиск порока при динамическом ультразвуковом исследовании в случаях подозрения на дефект передней брюшной стенки у плодов, имеющих расширение воротникового пространства. Сочетание указанных признаков — показание для проведения биопсии хориона после 12 нед.

Точность ультразвуковой диагностики гастрошизиса во втором и третьем триместрах беременности варьирует от 70 до 95 % и зависит от срока гестации, положения плода, размеров дефекта и количества органов, находящихся за пределами брюшной полости. В литературе описаны клинические наблюдения гастрошизиса у новорожденных с незначительным

расположением петель кишечника вне брюшной полости, когда в пренатальном периоде была отмечена нормальная ультразвуковая анатомия плода, так как в результате мальротации расположение желудка плода может быть изменено. Нередко при гастрошизисе выявляются расширенные петли кишечника (рис. 2.6.33). Дилатация кишечника не указывает на его обструкцию, а является следствием ишемии. Стенка кишки при этом обычно утолщена. Гастрошизис требует дифференциальной диагностики с омфалоцеле.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. При обнаружении гастрошизиса в процессе ультразвукового исследования проводится тщательный анализ ультразвуковой анатомии для выявления сочетанных пороков. В связи с низкой частотой сочетания изолированного гастрошизиса с хромосомными aberrациями от пренатального карiotипирования можно воздержаться. Отсутствие сочетанных аномалий и возможности постнатальной хирургической коррекции позволяет рекомендовать пациентке дальнейшее вынашивание беременности.

При пролонгировании беременности тактика ведения во втором триместре особенностей не имеет. В третьем триместре беременности проводят динамическую оценку функционального состояния плода. Частота формирования СЗРП при гастрошизисе составляет 23–50 %, порок ассоциирован с высокой частотой дистресса плода. При появлении УЗ-признаков дилатации петель кишечника не рекомендуется спешить с родоразрешением в связи с тем, что не у всех плодов с дилатированным кишечником отмечается его поражение, у некоторых новорожденных дилатация не выявляется, а поражение кишечника может появляться до периода созревания легких. В тех случаях, когда дилатация кишечника коррелирует с постнатальной заболеваемостью, в любое время может потребоваться резекция.

Дилатация кишечника более 17 мм ассоциирована с более частым выявлением атрезий кишечника, развитием мекониевого перитонита, что ухудшает перинатальный прогноз, значительно увеличивает постнатальную заболеваемость и смертность.

Большинство опубликованных данных свидетельствуют о том, что при гастрошизисе у плода родоразрешение путем операции кесарева сечения не оказывает существенного влияния на постнатальную заболеваемость и смертность, а родоразрешение через естественные родовые пути не сопровождается ухудшением постнатальных исходов. Однако при расположении большей части печени плода за пределами брюшной полости большинство перинатологов предпочитают проводить кесарево сечение.

Основная причина перинатальной заболеваемости и смертности при гастрошизисе не сам порок, а сочетанные аномалии и недоношенность. Другие осложнения обусловлены наличием атрезии и мальротации кишечника, маловодия или многоводия, мекониевого перитонита и асцита плода. При атрезии кишечника прогноз для жизни неблагоприятный, выживаемость составляет только 40 %.

Родоразрешение при обнаружении у плода гастрошизиса осуществляют в региональном перинатальном центре с последующим переводом в специализированное хирургическое отделение. Наличие гастрошизиса может быть показанием к родоразрешению путем кесарева сечения в плановом порядке или с началом родовой деятельности, при условии организации максимально быстрого оперативного лечения порока. Как и при омфалоцеле, оптимально проведение хирургической операции непосредственно после рождения ребенка.

Сочетанные аномалии встречаются редко. У большинства плодов (70–79 %) гастрошизис является изолированным пороком развития. Возможны вторичные изменения в кишечнике, печени. Изолированный гастрошизис преимущественно отмечается у молодых матерей. Сочетанная форма выявляется в 10–30 % случаев и чаще всего представляет комбинацию гастрошизиса с атрезией или стенозом кишечника, дивертикулом Меккеля. Среди других аномалий описаны врожденные пороки сердца и мочевыделительной системы, синдром prune belly, гидроцефалия, мало- и многоводие.

Клиника. Гастрошизис представляет собой эквентрацию органов брюшной полости (чаще кишечника) через параумбиликальный дефект передней брюшной стенки.

Эвентрированные органы не покрыты эмбриональными оболочками, а находятся в «панцире», который представляет собой толстый слой фибрина, смазку новорожденного, морфологические элементы воспалительного процесса. Петли кишечника неравномерно расширены, инфильтрованы, плотно спаяны между собой и имеют синюшный цвет. Эвентрированный кишечник укорочен в основном за счет тонкого кишечника. Самыми частыми сопутствующими пороками развития при этой патологии быва-

ют крипторхизм, незавершенный поворот кишечника, интестинальные атрезии или стенозы, дивертикул Меккеля.

Большинство случаев изолированного гастрошизиса спорадические и имеют низкий риск повторения. При семейном наследовании риск повторяемости для sibсов составляет 3,5 %. Частота хромосомных аномалий при гастрошизисе не превышает популяционную.

Лечение оперативное. Операция проводится в первые 24 ч после рождения. Преимущественно закрыть дефект удается в один этап, реже требуется несколько этапов. Отдаленные исходы зависят от сочетанных аномалий и, прежде всего, от наличия атрезии кишечника. Функция кишечника обычно восстанавливается в течение 2–3 нед. после закрытия дефекта передней брюшной стенки. В этот период требуется проведение сбалансированного парентерального питания. Успешность операции по закрытию дефекта передней брюшной стенки зависит от объема кишечника, в связи с чем осуществляют декompрессию желудка. Для уменьшения потери жидкости и поддержания теплового режима новорожденного помещают в кювез. В настоящее время не рекомендуют обертывать петли кишечника марлей, так как это может приводить к склеиванию ее с кишечником и вызывать его повреждение. Даже при нормальном состоянии кишечника при рождении в постнатальном периоде быстро развиваются ишемические изменения вследствие растяжения, отека и сдавления его петель, поэтому консультацию детского хирурга необходимо проводить в первые часы после рождения. Для профилактики осложнений в неонатальном периоде целесообразно назначение антибиотиков и внутривенного введения растворов. Достаточно часто для возмещения потери белков назначают альбумин 20 мл/кг.

Прогноз для жизни новорожденных с изолированным гастрошизисом благоприятный: выживают более 90 % детей. Высок риск септических осложнений в послеоперационном периоде. Незавершенный поворот кишечника, что наблюдается у 100 % детей с гастрошизисом, в последующие 2–3 года жизни может привести к возникновению острой, подострой или хронической кишечной непроходимости. Кроме того, в результате птоза толстой кишки пассаж по ней резко замедляется, что приводит к запорам.

Профилактика. Для профилактики рекомендуются прием препаратов фолиевой кислоты при планировании беременности. Кроме того, необходимы мероприятия, направленные на снижение риска инфекций мочеполовых путей у будущих матерей, исключение табакокурения, употребления алкоголя и применения нестероидных противовоспалительных препаратов в период беременности.

Глава 7

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ОРГАНОВ МОЧЕОБРАЗОВАНИЯ И МОЧЕВЫДЕЛЕНИЯ

Врожденные пороки мочевой системы относятся к наиболее частым аномалиям, составляя 35–40 % пороков всех органов и систем.

Эмбриогенез. На первом месяце развития у эмбриона на задней стенке туловища возникают парные половые и мочевые протоки, сообщающие вторичную полость тела с клоакой. Половые протоки имеют отношение к развитию почек. У эмбриона последовательно происходит формирование предпочки, первичной почки и окончательной почки. Каждая почка развивается независимо друг от друга из не сегментированной мезодермы. Эти почки в эмбриональном периоде отражают только филогенетическое развитие мочеобразующих органов. Предпочка функционирует на 3-й неделе эмбрионального развития в течение 40–60 ч. Она представлена 8–10 протонефридиями (мочевые канальцы), которые одним концом открываются в полость тела, а другим — в мезонефральный проток. В стенке протонефридиев возникает подобие почечной капсулы, в которую погружается петля кровеносного капилляра, вырастающего из брюшной части аорты. Почка подобного строения существует у низших водных животных.

Средняя почка возникает на 3–4-й неделе эмбрионального развития и функционирует в течение 12–15 дней. Мочевых канальцев (нефридий) насчитывается около 20. У большинства мочевых канальцев сообщение со вторичной полостью отсутствует, а те, у которых остались эти сообщения, в устье отверстия имеют реснички. Колеблясь, они направляют ток мочи в половой проток. Мочевые канальцы обладают более глубокой капсулой, где находится сосудистый клубочек.

Развитие окончательной почки происходит, начиная со второго месяца эмбрионального развития, из метанефрогенной ткани, находящейся в тазовой области на месте перехода сомитов в боковые пластинки. Из конечной части полового протока возникает слепое выпячивание будущего мочеточника и лоханки. Слепое выпячивание мезонефрального (вольфового) протока вырастает в зачаток окончательной почки. Из слепого конца мочеточника в толще метанефрогенной ткани развиваются лоханка, ча-

шечки и собирательные трубочки мозгового вещества почки. Одновременно в метанефрогенной ткани возникают трубочки, выстланные высоким эпителием; трубочки, вырастая, преобразуются в капсулу клубочков почки. Затем наступает процесс соединения трубочек с собирательными трубочками, являющимися производными мезонефрального протока.

Большое разнообразие врожденных аномалий развития систематизировано в классификации А. В. Люлько и соавт. (1984) с нашими дополнениями, представленной ниже.

I. Аномалии почек

1. Аномалии количества:

- агенезия одной или обеих почек;
- третья, добавочная почка;
- удвоение почек одно- и двустороннее.

2. Аномалии положения:

— дистопия почки по отношению к скелетным образованиям (тазовая, подвздошная, поясничная, торакальная) и друг к другу;

- нефроптоз;

- неправильная ротация почки.

3. Аномалия структуры:

- гипоплазия почки.

4. Кистозные и тубуло-медуллярные аномалии:

— поликистоз почек (взрослых, детей и подростков, новорожденных);

- губчатая почка;

- простая киста почки;

- полимегакаликоз.

5. Аномалии микроструктуры:

- тубулопатия с полиурией;

- канальцевые остеопатии;

- тубулопатия с нефролитиазом;

- почечный тубулярный ацидоз.

6. Аномалии сосудов почки:

- верхне- и нижнеполярные сосуды;

- внутрипочечный перетягивающий сосуд;

- сужение и аневризма почечной артерии.

7. Врожденные артериовенозные фистулы.

8. Врожденные изменения почечных вен.

II. Аномалии лоханочно-чашечной системы:

- удвоение и дивертикул лоханки;

- внепочечная лоханка и чашки;
- дистопия чашки.

III. Аномалии мочеточников

1. Аномалии числа.
2. Аномалии положения.
3. Аномалии калибра.
4. Аномалии окончания.
5. Нейромышечная дисплазия.

IV. Аномалии нижних отделов мочевых путей

1. Аномалия мочевого пузыря.
2. Аномалии мочеиспускательного канала.

Существуют и другие классификации, более обширные и полные, однако мы сочли целесообразным воспользоваться вышеизложенной как достаточно информативной, компактной и легковоспринимаемой.

АГЕНЕЗИЯ ПОЧЕК

Агенезия почки (почек) — полное отсутствие почечных структур одной или обеих почек. Может сочетаться с одно- или двусторонним отсутствием мочеточников и мочевого пузыря.

Согласно МКБ-10, выделяют:

Q 60 Агенезия и другие редукционные дефекты почки. Включает атрофию почки врожденную и инфилтративную; врожденное отсутствие почки.

Q 60.0 Агенезия почечная, односторонняя.

Q 60.1 Агенезия почечная, двусторонняя.

Q 60.2 Агенезия почечная, неуточненная.

Q 60.3 Гипоплазия почечная, односторонняя.

Q 60.4 Гипоплазия почечная, двусторонняя.

Q 60.5 Гипоплазия почечная, неуточненная.

Q 60.6 Синдром Поттера.

По МКБ-10, почечная гипоплазия — один из видов агенезии, хотя большинство авторов указывают на существенную разницу между этими пороками: агенезия почки относится к порокам количества, а гипоплазия — к порокам структуры почки. Между этими двумя видами аномалий авторы выделяют аплазию — резкое недоразвитие почки, при котором некоторые почечные структуры сохранены, то есть аплазия — это крайняя степень гипоплазии.

Впервые аплазию почки описал Везалий (1543).

Частота. Средняя частота односторонней агенезии, включая случаи аплазии, составляет 1 на 900–1500 рождений, двусторонняя агенезия встречается с частотой 3,5 на 10 000 рождений. Среди всех больных с аномалиями почек аплазия одной почки встречается относительно часто — у 4–8 %. Как правило, отсутствует левая почка. Чаще поражаются мальчики: соотношение полов при двусторонней агенезии почек 2,6 : 1, при односторонней — 2 : 1.

Этиология и патогенез. Этиологически данный порок неоднороден, возможно его мультифакториальное происхождение. В большинстве случаев агенезия и гипоплазия почек встречаются спорадически. Отмечено увеличение случаев данного порока развития среди детей матерей, страдающих диабетом. Изолированная агенезия почки — следствие нарушения дифференцировки нефрогенной бластемы.

А. В. Айвазян и соавт. (1988) относят агенезию (аплазию) почек к эмбриофетопатии первых 6 нед. внутриутробного периода, а М. С. Игнатова (1989) —

к бластопатии первых 15 дней имплантации, выделяя критический период с 7-го по 12-й день. Аплазия почки в сочетании с агенезией половых органов возникает вследствие отсутствия дифференцировки нефрогенного края. Тератотропный период (ТТП) такой формы порока — до 24–26-го дня эмбриональной жизни. Аренция в сочетании с полным или частичным удвоением матки и влагалища возникает в результате нарушения дифференцировки мезонефрогенного протока и уретральной трубки; ТТП данной формы порока — до 6-й недели эмбриональной жизни. При двусторонней агенезии почек вследствие нарушения у плода экскреции жидкости развивается маловодие, что, в свою очередь, приводит к компрессии плода. Это и является основным патогенетическим звеном в формировании характерной клинической картины агенезии почек.

Пренатальная диагностика. Срок наиболее ранней пренатальной ультразвуковой диагностики агенезии почек — 13–17 нед. беременности.

Выделена патогномоничная триада эхографических признаков агенезии обеих почек:

1) отсутствие изображения структур почек плода в обычном месте и в местах возможной эктопической локализации (рис. 2.7.1);

2) отсутствие эхотени мочевого пузыря;

3) маловодие в ранние сроки (до 17-й недели беременности).

Пренатальный диагноз агенезии обеих почек может вызывать серьезные трудности, поскольку в условиях выраженного маловодия значительно затруднена визуализация внутренних органов плода. По данным разных исследователей, агенезию почек удается точно диагностировать при ультразвуковом исследовании плода в 69–73 % случаев.

Визуализация мочевого пузыря плода позволяет исключить диагноз двусторонней агенезии почек в любом сроке беременности, так как в норме мочевой пузырь плода визуализируется уже после 13-й недели. Следовательно, отсутствие мочевого пузыря после указанного срока может быть ранним признаком двусторонней агенезии почек.



Рис. 2.7.1. Отсутствие эхотени почек. Поперечное сканирование туловища плода (по М. В. Медведеву)

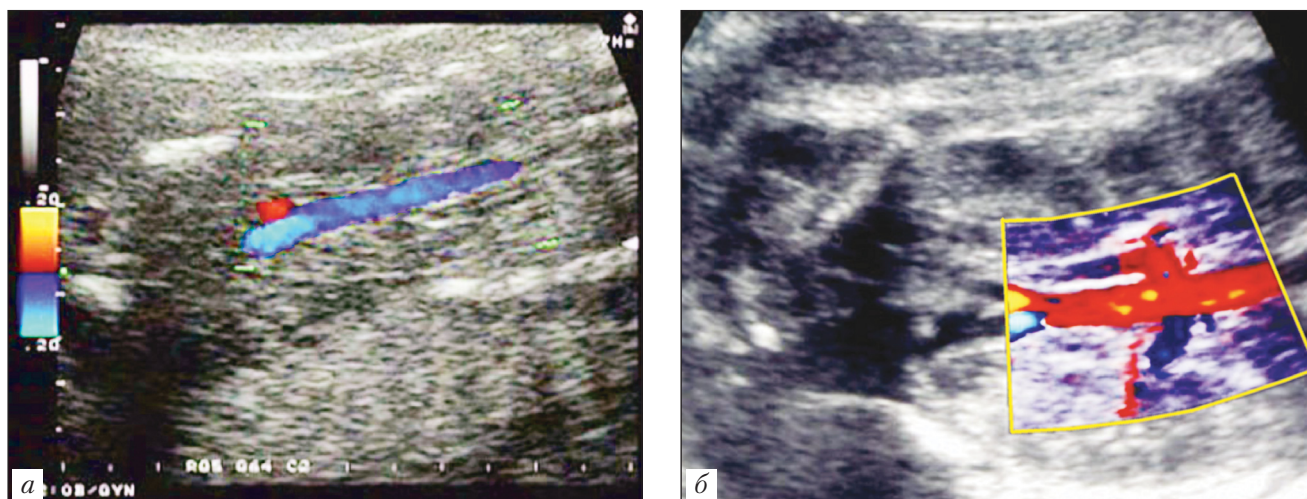


Рис. 2.7.2. Эхограмма почечных артерий в норме (а) и отсутствие почечных артерий при агенезии почки (б). Режим цветного доплеровского картирования

Дополнительным ранним эхографическим признаком порока может быть присутствие гипоэхогенных образований, соответствующих надпочечникам.

Маловодие относится к поздним проявлениям порока, несмотря на то, что обнаруживается рано — после 16–18 нед. беременности. В некоторых случаях маловодие может не отмечаться до 26 нед.

Обычно двусторонняя агенезия почек сопровождается симметричной формой задержки внутриутробного развития.

Дифференциальная диагностика осуществляется с выраженной гипоплазией почек, при которой также отмечается маловодие и может не визуализироваться мочевой пузырь. Для дифференциальной диагностики целесообразно использовать ЦДК. Отсутствие почечных артерий — важный диагностический критерий порока (рис. 2.7.2, б). В норме почечные артерии четко визуализируются при продольном сканировании туловища плода и отходят от аорты (рис. 2.7.2, а).

Пренатальная ультразвуковая диагностика односторонней почечной агенезии осуществляется значительно реже, чем она встречается. Это обусловлено тем, что при этой форме почечной агенезии, как правило, сохраняется нормальное количество амниотической жидкости, визуализируется мочевой пузырь, а надпочечник может быть принят за почку. Может выявляться компенсаторное увеличение имеющейся единственной почки. Выявляемость порока повышается при условии точного соблюдения методики обследования почек плода.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. При диагностике маловодия, особенно в ранних сроках беременности, всегда следует осуществлять поиск агенезии почек. После установления диагноза односторонней агенезии рекомендуется проводить пренатальное кариотипирование и (или) кариотипирование после рождения для исключения хромосомных аномалий.

При любом варианте агенезии (почки/почек) проводят тщательное изучение ультразвуковой анатомии внутриутробного ребенка с целью выявления сочетанных пороков.

Двусторонняя агенезия почек сопровождается симметричной формой задержки роста внутриутробного ребенка и маловодием, являющимися клиническими признаками прогрессирующей плацентарной дисфункции. Коррекция плацентарной дисфункции при указанном пороке обычно неэффективна. Высок риск невынашивания, в том числе преждевременных родов и мертворождения, обусловленного внутриутробной гибелью ребенка.

Пренатальное выявление этого летального порока до 22 нед. является показанием к прерыванию беременности по медицинским показаниям в поздних сроках. В случаях отказа от прерывания беременности, как и при поздней диагностике порока, используется консервативная акушерская тактика.

Качество пренатального наблюдения, а также доступность квалифицированной медицинской помощи не влияют на пренатальные исходы при указанном пороке.

При генетическом консультировании семьи обсуждают прогноз и риск повторения порока, возможные варианты наследования и результаты патологоанатомического исследования. В связи с этим рекомендовано эхографическое обследование почек у ближайших родственников. Агенезию почек при аутопсии дифференцируют с выраженной гипоплазией почек (олигонефротическая гипоплазия), которая обычно не имеет семейного повторения.

Ввиду сложности точного установления пренатального диагноза агенезии почек в некоторых случаях предлагаются различные пренатальные терапевтические процедуры — назначение диуретиков и диагностические амниоинфузии. Так, для оценки функционирования почечной паренхимы внутриутробного ребенка предлагается назначать беременной фуросемид, что аргументируется его хорошим трансплацентарным переходом и прямой стимуляцией продукции мочи почками плода. Однако у внутриутробных детей плацентарная фармакокинетика фуросемида изучалась без системного подхода и, по мнению некоторых исследователей, трансплацентарный переход этого диуретика остается недоказанным. Кроме этого, известно, что назначение матери

фуросемида может не вызывать усиление продукции мочи при дистрессе плода.

Инфузия теплого физиологического раствора в амниотическую полость улучшает визуализацию структур плода и почечных ямок, однако диагностическая ценность этого метода также остается недоказанной. Имеющиеся сообщения о результатах такого вмешательства не позволяют рекомендовать его для широкого практического применения. Так, в одном из исследований для предупреждения гипоплазии легких у аномального плода, где была использована серия амниоинфузий, ребенок родился без выраженного повреждения легких, находился на перитонеальном диализе для подготовки к почечной трансплантации, однако умер в возрасте 23 дней.

Сочетание с другими пороками. Агенезия почек часто сочетается с другими ВПР и является составной частью известных комплексов множественных врожденных пороков развития (синдром каудальной регрессии и др.). При односторонней агенезии почки, как правило, отсутствуют соответствующие мочеточник и половая железа. У девочек агенезия почки в 70 % случаев сочетается с аномалиями половых органов (отсутствие или недоразвитие матки и ее придатков, двурогая матка, атрезия влагалища и др.). У мальчиков в 20 % случаев агенезия почки сочетается с отсутствием или недоразвитием семенного пузырька, предстательной железы и др.

Клиника. Для детей с этой патологией характерны лицевые дизморфии — выступающие лобные бугры, деформированные низко расположенные ушные раковины, широкий плоский нос, микрогнатия, гипертелоризм глаз, эпикант, одутловатость лица — «лицо Поттер» (рис. 2.7.3). Вследствие маловодия и компрессии плода, наряду с типичным лицом, практически у 100 % детей с данным пороком наблюдаются вторичная гипоплазия легких и деформация нижних конечностей (вывих тазобедренных суставов, косолапость). Имеются чрезмерная складчатость кожи и увеличение размера живота. Почти половина детей с агенезией почек рождаются недоношенными. Порок летальный — дети с агенезией (аплазией) обеих почек рождаются мертвыми или умирают в первые дни после рождения, хотя описаны случаи жизни детей без почек в течение 10–23 дней.



Рис. 2.7.3. «Лицо Поттер» у ребенка с аплазией почки

Ранний и, нередко, единственный признак агенезии и аплазии почек — анурия. Проявления односторонней агенезии и аплазии отсутствуют. Так как аплазия почки сопровождается обычно гипертрофией контрлатеральной, при пальпации живота ее принимают за опухоль. Клиническое значение состоит в опасности заболевания единственной почки. Полное урологическое обследование в данном случае выявляет агенезию или аплазию одной почки (рис. 2.7.4).

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика агенезии (аплазии) заключается в ультразвуковом исследовании почек у новорожденного при наличии множественных стигм дизэмбриогенеза, пороков развития половых органов и длительной (более 12 ч) анурии, а также дальнейшем инструментальном обследовании: цистоскопии, экскреторной урографии, аортографии, пневмоперитонеографии.

Лечение. При двусторонней аплазии порок летальный, при нарушении функции единственной почки показана трансплантация органа.

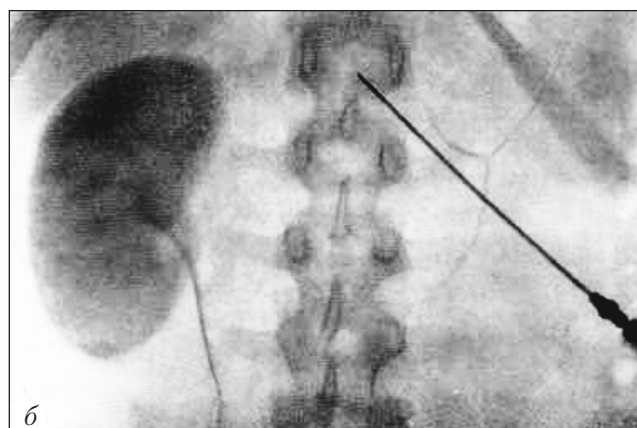
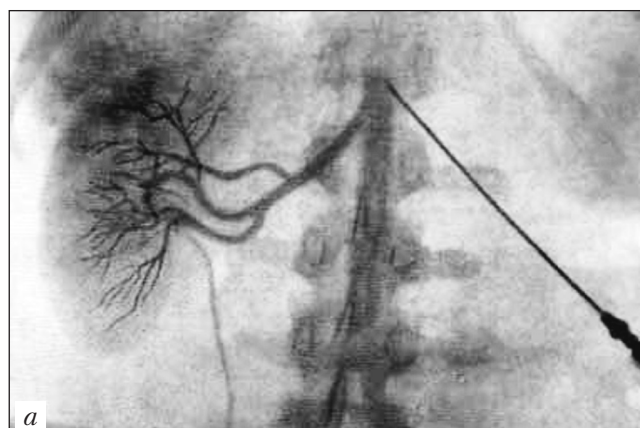


Рис. 2.7.4. Аплазия левой почки (транслумбальная аортограмма): а — артериографическая фаза; б — нефрографическая фаза

Прогноз. В случае односторонней аплазии прогноз благоприятный при наличии здоровой почки.

Профилактика заключается в предупреждении воздействия тератогенных факторов в первые 2 нед. беременности и в прерывании беременности в случае обнаружения при УЗИ отсутствия или аплазии обеих почек.

ГИПОПАЗИЯ ПОЧКИ

Гипоплазия почки – порок развития, связанный с нарушением качества дифференциации метанефрогенной бластемы (порок развития структуры почек).

Согласно МКБ-10, выделяют:

Q 60.3 Почечная гипоплазия, односторонняя.

Q 60.4 Почечная гипоплазия, двусторонняя.

Q 60.5 Почечная гипоплазия, неуточненная.

Частота. Среди детских аутопсий частота двусторонней гипоплазии составляет 0,8 %, односторонней – 0,5 %. В клинике гипоплазия встречается чаще – 1 : 100 случаев. Как правило, отмечается гипоплазия одной почки.

Этиология и патогенез. Причины гипоплазии многообразны и сложны. Среди них различают внутренние и внешние факторы, воздействующие на ребенка в период его внутриутробного развития. К внутренним факторам относят все аномалии первичной закладки зародышевых клеток. Большое значение в развитии плода имеет маловодие, неправильное положение плода. К внешним факторам, вызывающим развитие гипоплазии, относятся влияющие на беременность лучистой энергии, травмы, давление на беременную матку, воздействие высокой температуры, вредных продуктов обмена веществ, алкоголя, курения и т. д. Различные болезни матери, в том числе нейроэндокринные, также могут нарушить развитие зародыша и явиться причиной гипоплазии. Большое значение придается внутриутробным инфекциям (токсоплазмоз, краснуха, грипп и другие вирусные инфекции).

Развитие гипоплазии почек связано с ранней дегенерацией метанефрического дивертикула или отсутствием индуцирующего влияния со стороны дивертикула на метанефрогенную бластему; ТП гипоплазии почек продолжается до 8-й недели эмбриональной жизни.

Гипоплазированные почки уменьшены в размерах, отмечаются дисплазия почечной ткани, недоразвитие чашечно-лоханочной системы, внутривисцеральной сосудистой сети и магистральных почечных сосудов. Кровоснабжение гипоплазированных почек всегда недостаточно, что нередко осложняется нефрогенной гипертензией. Функция почек длительное время может быть сохранена; ее нарушение возникает вследствие присоединения пиелонефрита или интерстициального нефрита, туберкулеза или мочекаменной болезни.

Различают два вида гипоплазии – рудиментарную (дисплазированную) и карликовую почку с нормальным морфологическим строением нефронов в

уменьшенном их количестве. Рудиментарная почка представляет собой орган, развитие которого остановилось на раннем этапе эмбрионального периода. На месте почки находится небольшая склеротическая масса размером 1–3 см или даже меньше, в которой при гистологическом исследовании обнаруживаются остатки недоразвитых клубочков и канальцев и гладкомышечные волокна.

Карликовая почка имеет меньшие размеры (до 2–5 см), количество клубочков в ее паренхиме резко уменьшено, а интерстициальная фиброзная ткань развита избыточно. Количество почечных сосудов и их калибр также значительно снижены, мочеточник иногда облитерирован.

Гистологически выявляются изменения, позволяющие выделить простую гипоплазию, гипоплазию с олигонефронией и гипоплазию с дисплазией. Простая гипоплазия характеризуется уменьшением числа почечных чашечек и нефронов. При гипоплазии с олигонефронией уменьшение количества почечных клубочков сочетается с увеличением их диаметра, фиброзом интерстициальной ткани, расширением почечных канальцев. Гипоплазия с дисплазией сопровождается развитием соединительнотканых или мышечных муфт вокруг почечных канальцев, наличием клубочковых или канальцевых кист, а также включений лимфоидной, хрящевой и костной тканей.

Пренатальная диагностика основана на выявлении при УЗИ уменьшения размеров одной или обеих почек.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Пренатальная диагностика двусторонней гипоплазии почки является показанием для прерывания беременности по медицинским показаниям в поздние сроки. Визуализация указанного порока требует проведения тщательной оценки ультразвуковой анатомии внутриутробного ребенка и поиска других аномалий. При наличии односторонней гипоплазии почки тактика зависит от степени гипоплазии, состояния второй почки и наличия либо отсутствия сочетанных пороков. Сочетание гипоплазии почки с гипоплазией других органов – неблагоприятный прогностический признак. Пренатальное наблюдение осуществляют с тщательной оценкой функционального состояния внутриутробного ребенка. Особенности родоразрешения не отмечены. При вынашивании беременности в случаях двусторонней гипоплазии почек оперативное родоразрешение в интересах плода нецелесообразно ввиду летальности указанного порока.

Сочетание с другими пороками. Почти в 40 % случаев гипоплазия почки сочетается с другими аномалиями мочеполовой системы (дистопия или удвоение контралатеральной почки, экстрофия мочевого пузыря, гипоспадия, крипторхизм, стеноз почечной артерии и др.). Может сочетаться с гипоплазией других органов.

Клиника. Двусторонняя почечная гипоплазия всегда проявляется почечной недостаточностью и артериальной гипертензией, выраженность которых зависит от степени гипоплазии. Крупные почки функционируют достаточно хорошо, хотя и на пределе своих возможностей. Особенно их функциональный

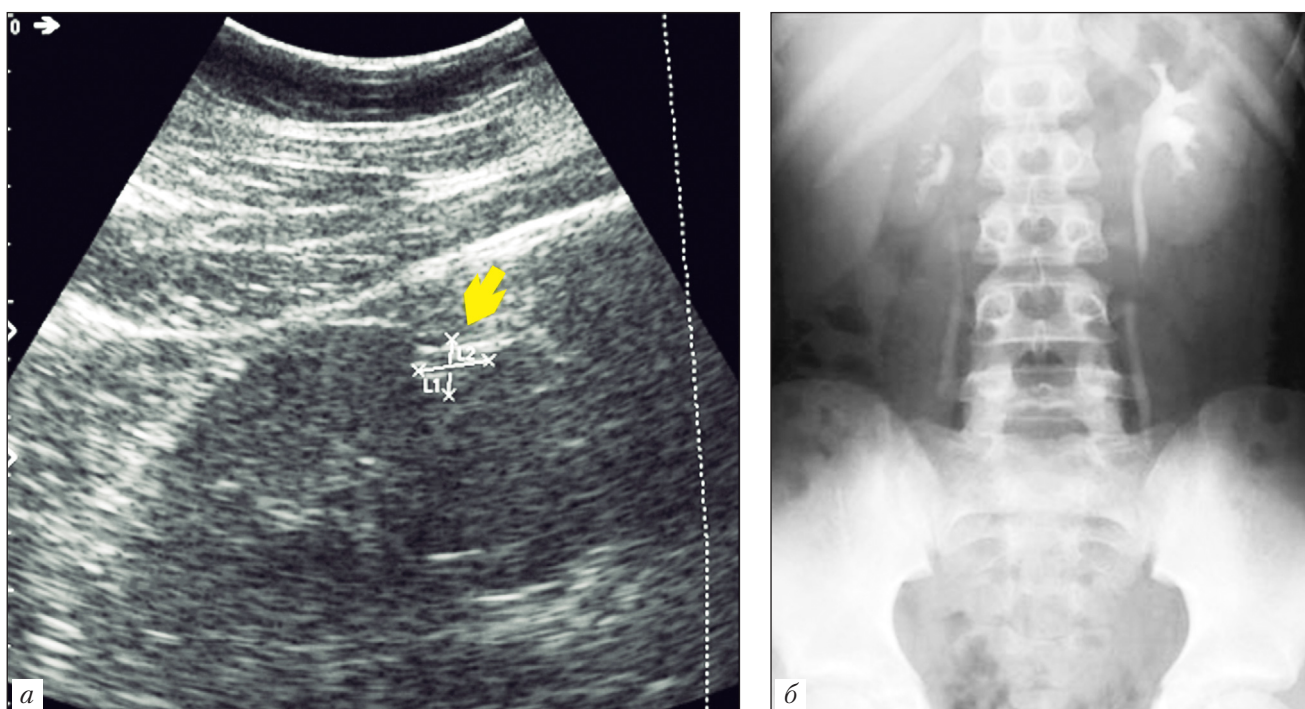


Рис. 2.7.5. Гипоплазия почки: а — ультразвуковое исследование; б — экскреторная урограмма

резерв ограничен в стрессовых ситуациях (невозможность гипертрофии и обеспечения функции удаленной почки). Проявления рудиментарной и карликовой почки различны.

Клиническое значение рудиментарной почки равноценно аплазии. Карликовая почка по своему виду и строению приближается к нормальной, но имеет меньшие размеры. Клинически симптомы могут выявляться в первые недели жизни в виде рвоты, обезвоживания, полиурии, гипертонии, почечной недостаточности. Выраженность симптомов зависит от степени врожденного дефекта и сопутствующих осложнений. Больные умирают чаще в возрасте 10–20 лет. При выраженной степени гипоплазии, особенно при присоединении инфекции или развитии склероза, ребенок может погибнуть в раннем детстве.

При минимальной степени гипоплазия может не проявляться многие годы, а в результате присоединения вторичного заболевания быть находкой. Наиболее частое осложнение гипоплазированной почки — пиелонефрит, как правило, длительный, упорный, малосимптомный, вялотекущий процесс, плохо поддающийся лечению.

Второе по частоте осложнение гипоплазии — нефролитиаз, являющийся показанием к нефроэктомии при наличии второй здоровой почки.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика заключается в выявлении почек малых размеров при УЗ-исследовании с дальнейшим проведением экскреторной урографии, почечной ангиографии, радиоизотопной ренографии, КТ и МРТ (рис. 2.7.5).

На экскреторных урограммах и скинтиграммах определяется почка (почки) небольших размеров,

маленькая лоханка с рудиментарными чашками, иногда увеличенная лоханка, окруженная тонким слоем паренхимы, с достаточным выделением контраста или количеством импульсов (скинтиграмма).

Необходимо **дифференцировать** гипоплазию почки с нефросклерозом, проводя биопсию с дальнейшим гистологическим исследованием и аплазией, при которой мочеточник может быть нормальной длины и размеров, а лоханка всегда отсутствует.

Лечение. При решении вопроса о лечении гипоплазированной почки следует исходить из степени нарушения ее функции. При наличии артериальной гипертонии и нефролитиаза и отсутствии результата от консервативной терапии гипоплазированную почку удаляют. Однако к нефрэктомии необходимо прибегать при полной убежденности в отсутствии эффекта от консервативного лечения — антибактериальной и гипотензивной терапии. В терминальной стадии почечной недостаточности проводят гемодиализ.

Прогноз. Благоприятный при одностороннем процессе.

Профилактика. Учитывая, что гипоплазия почек связана с неблагоприятным воздействием на развивающийся плод в организме матери в период закладки и развития почек, беременной женщине рекомендуют избегать любых негативных воздействий на организм — от курения и употребления алкоголя до повышенных физических нагрузок и стрессов.

Профилактика рождения ребенка с гипоплазией почки состоит в ранней дородовой диагностике и прерывании беременности при двусторонней гипоплазии.

ТРЕТЬЯ ДОБАВОЧНАЯ ПОЧКА

Третья добавочная почка — обособленный орган, лежащий отдельно от двух основных почек, ниже и медиальнее. Величина добавочной почки, как правило, меньше основной, а самостоятельная лоханка и мочеточник открываются либо в мочевом пузыре третьим устьем, либо соединяются с мочеточником основной почки, либо оканчиваются эктопически.

Согласно МКБ-10, порок относится к рубрикам:

Q 63 Другие врожденные пороки развития почек.

Q 63.0 Добавочная почка.

Частота. Редкая аномалия, приобретающая клиническое значение при шеечной или внепузырной эктопии устья мочеточника с постоянным недержанием мочи либо при поражении добавочной почки воспалительным или опухолевым процессом.

Этиология и патогенез. Генез происхождения этого порока сходен с генезом удвоения почки, однако слишком быстрая дифференциация приводит к полному разделению двух метанефрогенных бластем с формированием двух почек. Добавочная почка всегда имеет собственную фиброзную капсулу, систему кровоснабжения, чашечно-лоханочную систему и мочеточник. Мочеточник чаще открывается добавочным третьим устьем в мочевой пузырь, при этом ниже и медиальнее двух основных устьев, но может и сливаться с мочеточником основной почки по типу расщепленного мочеточника. Возможна также его эктопия, когда он впадает во влагалище или прямую кишку. Эктопия может сопровождаться постоянным подтеканием мочи.

Пренатальная диагностика основывается на ультразвуковой визуализации дополнительной почки, определяющейся ниже нормальной почки в поясничной области, в малом тазу или в подвздошной области. Размеры добавочной почки меньше нормальных размеров почки.

Тактика ведения беременности и родоразрешения не имеет особенностей.

Сочетание с другими пороками. Не описано.

Клиника. Добавочная почка не дает никаких клинических проявлений до появления в ней какого-либо заболевания. В добавочной почке могут возникать все болезни, свойственные основной почке, при этом в силу врожденной дисплазии заболевания в ней возникают чаще, чем в нормальных почках. Наиболее частое заболевание добавочной третьей почки — гидронефроз. Добавочная почка может быть гипоплазирована, дистопирована, иметь кисты; она также может сочетаться с врожденной патологией основных почек.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Диагностика добавочной почки затруднена в силу отсутствия клинических проявлений, малых размеров, слабой способности к выведению контрастного вещества. Поэтому добавочную почку можно диагностировать только при проведении комплексного урологического обследования больного с обязательным выполнением УЗИ-сканирования и экс-

креторной урографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Обычно добавочная почка находится ниже нормальной в поясничной области или еще ниже — в малом тазу или подвздошной области. Чаще всего размеры добавочной почки меньше нормальных размеров.

Лечение. Заболевания добавочной почки лечат по общепринятым схемам. При необходимости хирургического вмешательства (гипоплазия, дисплазия, упорный воспалительный процесс) органосохраняющие операции на добавочной почке нецелесообразны.

УДВОЕНИЕ МОЧЕВЫХ ОРГАНОВ

Удвоение мочевых органов представляет собой слияние нормальной почки с маленькой, добавочной, в одну увеличенную в размере почку. Граница между слившимися почками обозначена бороздкой, которая может варьировать от заметного вдавления до едва ощутимой линии. Каждая почка имеет свою систему кровоснабжения.

В удвоенной почке существуют зоны «наложения» внутрипочечных сосудов. Каждый из мочеточников удвоенной почки может открываться в мочевом пузыре самостоятельным устьем, или же мочеточники на разных уровнях сливаются в один, открываясь одним общим устьем.

Различают три вида этой аномалии:

1. Удвоение почки (полное, неполное).
2. Удвоение мочевых путей без удвоения почки (полное, неполное).
3. Сочетание удвоения почки и мочевых путей.

Удвоение почек бывает одно- и двусторонним.

Согласно МКБ-10, выделяют только Q 62.5 Удвоение мочеточника (дополнительный, удвоенный), а удвоение почек в этой классификации отсутствует, хотя удвоенная почка — наиболее частая аномалия почек.

Частота. Удвоение почек — самая частая аномалия мочевой системы, встречающаяся у 1 из 150 новорожденных. В клинике удвоение почек встречается в соотношении 1 : 30, соотношение между правосторонним, левосторонним и двусторонним удвоением составляет 4 : 2 : 1, причем у девочек эта аномалия встречается в два раза чаще. Удвоение почек обнаруживают в 3–4 % случаев вскрытий. Редко встречается утроение и учетверение почек.

Этиология и патогенез. В литературе представлены данные, свидетельствующие о наследственном характере удвоения с аутосомно-рецессивным типом наследования. Порок возникает либо в период развития двух мочеточниковых зачатков с одной стороны, либо когда происходит разделение единого мочеточникового зачатка, и это, в свою очередь, вызывает разделение верхнего и нижнего почечных фрагментов.

Пренатальная диагностика. Наиболее характерными пренатальными ультразвуковыми признаками удвоения почек считаются следующие:

- увеличение одной почки по сравнению с другой;
- наличие гипоехогенной прослойки, разделяющей оба сегмента органа;
- расщепление чашечного комплекса при наличии в нем небольшого количества жидкости.

При УЗИ удвоение почки характеризуется наличием двойного акустического сигнала чашечно-лоханочного комплекса с одной стороны. Большое значение при удвоенной почке имеет оценка степени расширения верхней и нижней лоханок.

При полном удвоении почек визуализируются две изолированные почки с двумя отдельными мочеточниками, впадающими самостоятельно в мочевой пузырь. В связи с наличием рефлюкса мочи, эхографическая картина при таком варианте очень похожа на обструктивное поражение.

При неполном удвоении почек визуализируется общий мочеточник, ультразвуковая картина аналогична таковой при гипертрофии или дисплазии почки.

Удвоение почек может сопровождаться аномалиями внутренних половых органов.

Тактика ведения беременности и родоразрешения при изолированной форме порока не имеет особенностей.

При пренатальном обнаружении удвоения почек уже во время беременности целесообразно рекомендовать пациентке проведение комплексного постнатального нефрологического обследования ребенка.

Сочетание с другими пороками. Полное удвоение почки может сопровождаться аномалией развития нижнего отдела одного из мочеточников — кишечной, влагалищной или уретральной эктопией у девочек (в этом случае характерно постоянное подтекание мочи при сохраненном нормальном мочеиспускании, что может быть принято за недержание). Также удвоение почки часто сочетается с уретероцеле и пузырно-мочеточниковым рефлюксом.

Клиника. Удвоение почек клинически может себя не проявлять, хотя в моче можно обнаружить транзиторную микропротеинурию и микрогематурию, особенно при ОРВИ и других стрессовых ситуациях.

Клинические проявления этой патологии зависят от заболевания аномальной почки. Наиболее часты пиелонефрит — 24,3 %; мочекаменная болезнь — 21,2 %; гидронефроз — 14,6 %; туберкулез — 36 %; нефроптоз — 3,6 %; опухоль — 2,1 %. Пиелонефрит удвоенной почки чаще протекает вяло, малосимптомно, не влияя на рост и физическое развитие ребенка, а при наличии ПМР — бурно.

Нефроуретеролитиаз у больных с удвоением почек локализуется чаще в нижней почке, несмотря на то, что верхняя часть гипоплазирована, чашечно-лоханочная система недоразвита и деформирована. Гидронефроз одной из половин удвоенной почки протекает с меньшей симптоматикой, чем гидронефроз нормальной почки.

Очень редко удвоение почки сопровождается артериальной гипертонией.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Удвоение мочевых путей может быть случайной находкой при УЗИ-исследовании, в случае присоединения приобретенного заболевания почек — при

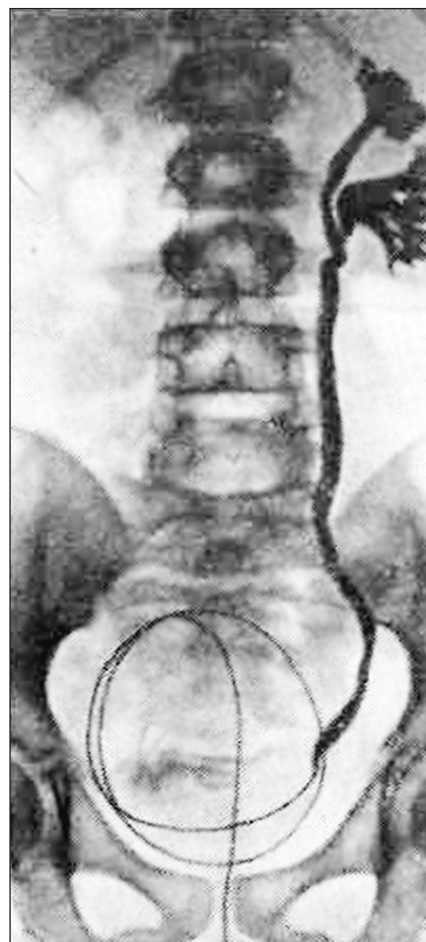


Рис. 2.7.6. Удвоение почечных лоханок

рентгеноурологическом (рис. 2.7.6), ангиографическом исследовании, цистоуретероскопии, радиоизотопной скintiграфии.

Лечение. Наличие удвоения мочевых путей само по себе лечения не требует. При осложнении врожденного порока пиелонефритом лечение проводят по общим правилам, но более длительно и систематически.

Нефроуретеролитиаз удвоенной почки в ряде случаев требует хирургического вмешательства — геминефрэктомии.

Прогноз благоприятный, особенно в случае одностороннего удвоения.

Профилактика. Предупреждение воздействия тератогенных факторов в период с 16-го по 70-й день, особенно на 3-й неделе гестации; выявление у беременной и ее родственников удвоения почек и проведение с женщиной просветительной беседы о возможной наследственной природе данного порока.

АНОМАЛИИ ПОЛОЖЕНИЯ. ДИСТОПИЯ ПОЧКИ

В эту группу объединены дистопии почки по отношению к скелетным образованиям и по отношению друг к другу.

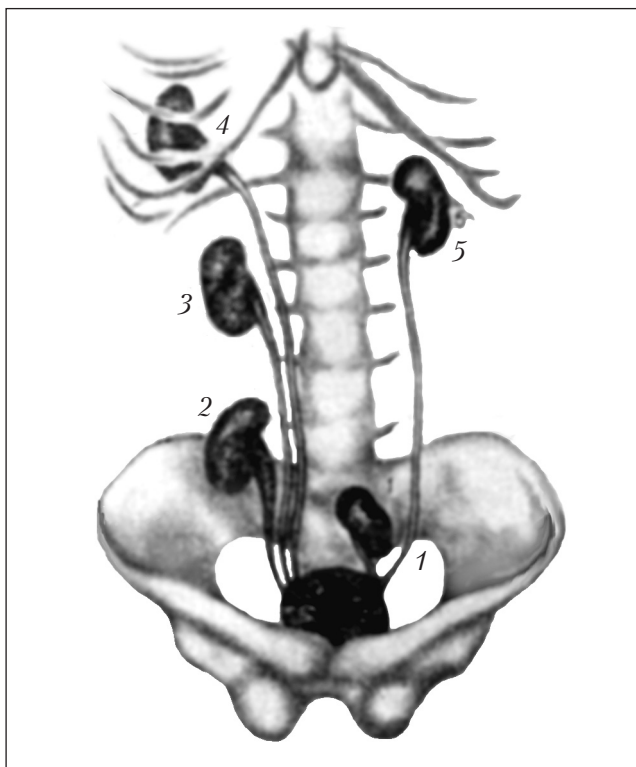


Рис. 2.7.7. Аномалии расположения почек (дистопии): 1 — тазовая; 2 — подвздошная; 3 — поясничная; 4 — внутригрудная; 5 — нормальное расположение (схема)

Дистопия (эктопия) почки — врожденная дислокация этого органа выше или ниже возможных крайних пределов. В результате незавершенности эмбриональной миграции почки или ее порочного направления возникает аномалия — торакальная, поясничная, подвздошная или тазовая дистопия (рис. 2.7.7).

Дистопированная почка уплощена, дольчатая. Лоханка обычно причудливой формы и лежит спереди. Чашечки находятся медиально от лоханки и направлены к позвоночнику. Мочеточник отходит латерально или срединно от передней поверхности лоханки. Жировая капсула часто отсутствует. Дистопированная почка может иметь до 6 добавочных сосудов.

Дистопия может быть одно- или двусторонней, простой или перекрестной. При этом устья мочеточников расположены в обычных местах.

В МКБ-10 в разделе Q 63 Другие врожденные пороки развития почек выделены:

Q 63.1 Частично сращенная и подковообразная почка.

Q 63.2 Эктопическая почка, включающая врожденное смещение почки и неправильный поворот почки.

Частота односторонней дистопии почки, по данным аутопсии, от 1 : 660 до 1 : 1000, в среднем 1 на 800 новорожденных, чаще поясничная у мальчиков. Левая почка дистопирована чаще правой. Двусторонняя дистопия встречается редко. Частота перекрестной дистопии почки составляет от 1 на 10 000 до 1 на 12 000 новорожденных.

Этиология и патогенез. Порок является следствием нарушения нормального перемещения почки из таза вверх в поясничную область. Одновременно с нарушением перемещения почки вверх, особенно при резко выраженных формах этой патологии, отмечается отсутствие ее ротации, вследствие чего ворота почки могут оказаться расположенными на ее наружной или передней поверхности.

Пренатальная диагностика. Ультразвуковой поиск дистопированной почки осуществляют в случае отсутствия эхотени почки в типичном месте (подозрение на агенезию почки). С этой целью проводится тщательное ультразвуковое обследование брюшной полости и таза внутриутробного ребенка.

В зависимости от места визуализации почки различают торакальную, поясничную, подвздошную и тазовую, одно- или двустороннюю, гомолатеральную (почка располагается на своей стороне, но выше или ниже нормального уровня), гетеролатеральную (перекрестную) дистопию (почка перемещается в противоположную сторону). По данным В. Н. Демидова и соавт. (1990), соотношение тазовой, подвздошной и поясничной дистопии почек составляет 1,7 : 1,4 : 1,0.

Наибольшие сложности возникают при диагностике *тазовой дистопии* в связи с трудностями выявления аномально расположенной почки в находящемся там петлях кишечника. Дистопированные почки чаще определяются как дольчатые, плоские, овальной или шаровидной формы, уменьшенных размеров. Сосуды дистопированной почки многочисленны, артерии отходят от аорты, от общей подвздошной и подчревной артерий; количество добавочных сосудов больше при более низком расположении почки.

При *торакальной дистопии* почка визуализируется над диафрагмой и обычно входит в состав диафрагмальной грыжи; мочеточник при этом удлиннен, почечная артерия отходит от грудной части аорты. Торакальная дистопия часто сочетается с секвестрацией легких.

Характерная особенность *поясничной дистопии* — более низкое расположение почки, чем в норме. При очень низком расположении почки, то есть если ее нижний полюс определяется на уровне подвздошной кости, почка принимает горизонтальное или почти горизонтальное положение.

При *тазовой дистопии* почка расположена глубоко в малом тазу, находясь между прямой кишкой и мочевым пузырем у мальчиков и между маткой и прямой кишкой у девочек. При тазовой дистопии почка, как правило, гипоплазирована, имеет овальную, округлую или неправильную форму. Продольная ось почки часто перпендикулярна продольной оси тела. Крайне редко встречается тазовая дистопия единственной почки.

Тактика ведения беременности и родоразрешения при изолированной форме не имеет особенностей. Осуществляется тщательный поиск сочетанных аномалий. Женщине рекомендуется проведение постнатального нефрологического обследования ребенка.

Сочетание с другими пороками. Возможно сочетание тазовой дистопии с поясничной или подвздошной дистопией контралатеральной почки.

Клиника. Дистопия почки может быть бессимптомной, но может проявляться чувством давления и болью в животе, пояснице, дизурическими явлениями, дисменореей, а также симптомами сдавления окружающих органов и нервных сплетений.

Дистопированная почка чаще (87,5 %) подвержена различным заболеваниям (гидронефроз, пиелонефрит, мочекаменная болезнь и др.).

Поясничную дистопию необходимо дифференцировать с опухолью и нефроптозом, подвздошную дистопию — с опухолью или кистой.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. При выявлении при пальпации плотного округлого образования в животе проводят УЗ-исследование, при котором определяют локализацию, форму, размеры, структуру, строение дистопированной почки. Диагностически ценные экскреторная урография, радиоизотопная скintiграфия, ангиография (рис. 2.7.8; 2.7.9). От нефроптоза дистопия почки отличается устойчивым аномальным положением, кровоснабжением, коротким мочеточником, фиксацией и нарушением ротации.

Лечение. При отсутствии клинических проявлений дистопия почки в лечении не нуждается. Заболевания дистопированной почки лечат по обычным схемам. Нефункционирующую дистопированную почку при наличии второй здоровой обычно удаляют. Возможна корригирующая операция по поднятию и фиксации почки с целью восстановления уродинамики.

Прогноз. Чаще благоприятный.

Профилактика. Предотвращение воздействия тератогенных факторов с 16-го по 70-й день гестации.

ПОРОКИ ВЗАИМОРАСПОЛОЖЕНИЯ ПОЧЕК. АНОМАЛИИ ПОВОРОТА ПОЧКИ

К порокам этого класса относятся различные формы сращения противоположных почек. Сращение почек возникает в результате ненормального слияния парных метанефрогенных blastem, которое происходит на ранних этапах их дифференциации. В дальнейшем весь путь эмбриофетальной миграции (перемещение в поясничную область и ротацию) почки прodelьывают в уже сросшемся состоянии.

При недостаточном повороте почек лоханки обращены кпереди, при чрезмерном — кзади.

Форма сращенных почек разнообразна: подковообразная, галетообразная, I-, S-, H-, L-образная и бесформенная (рис. 2.7.10).

Подковообразная почка

Согласно МКБ-10, в рубрике Q 63 Другие врожденные пороки развития почки выделяется:

Q 63.1 Дольковая, сращенная и подковообразная почка.

Частота. Наиболее часто (90 %) встречается подковообразная почка: от 1 случая на 335 вскрытий до 1 : 1800. Соотношение встречаемости у плодов мужского и женского пола определяется как 2 : 1.

Этиология и патогенез. Б. Я. Резник и соавт. (1994) указывают на хромосомные aberrации при этом пороке: трисомии 8, 18 и 6p. Первое описание подковообразной почки принадлежит Беранжеру де Капри (1522).



Рис. 2.7.8. Тазовая дистопия. Экскреторная урограмма

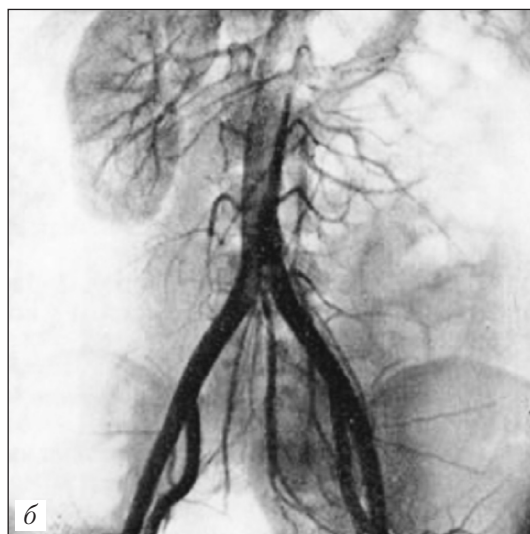
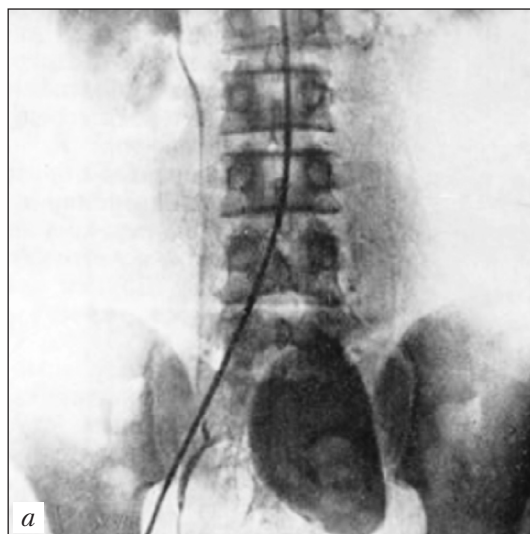


Рис. 2.7.9. Тазовая дистопия. Аортограмма (а, б)

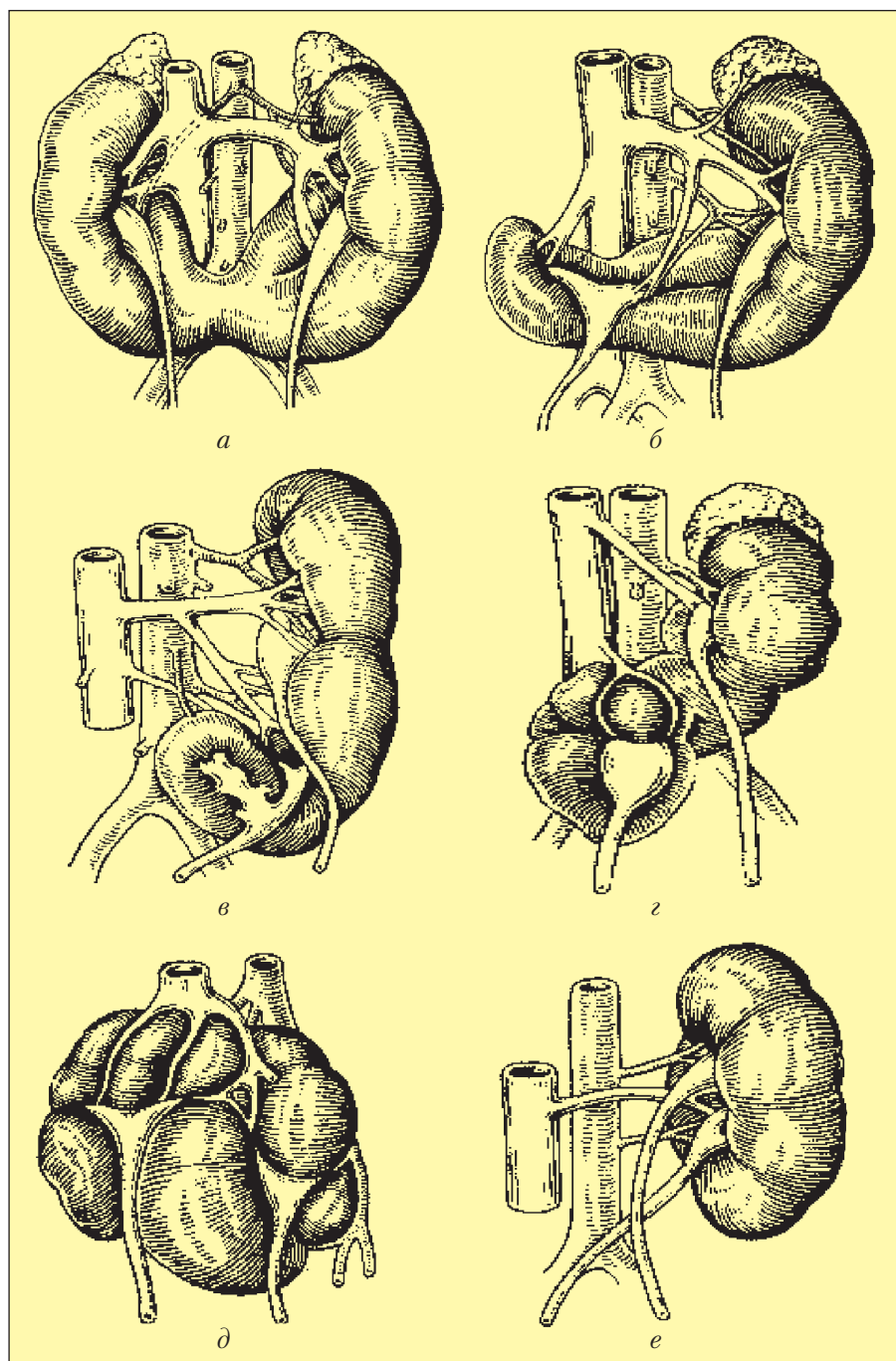


Рис. 2.7.10. Пороки развития почек по М. Бределю (схема): *a* — подковообразная почка; *б, в* — L-образная почка; *г* — S-образная почка; *д* — комообразная почка; *е* — I-образная почка

Подковообразная почка образуется вследствие сращения обеих почек своими верхними или нижними (чаще, в 90 % случаев) полюсами (рис. 2.7.11).

Подковообразная почка помещается на средней линии тела впереди позвоночника и брюшных сосудов (аорты и полой вены) ниже уровня нормального расположения почек. Место соединения почек — перешеек, в 15 % случаев представляет собой соединительнотканное образование, в остальных — паренхиматозное. Каждая половина подковообразной почки имеет все признаки дистопии.

Пренатальная диагностика основана на выявлении подковообразной формы почки при УЗИ. Наиболее ранний срок УЗ-диагностики порока описан В. Н. Демидовым — 15 нед. и 2 дня беременности, однако чаще всего изолированную подковообразную

почку удается диагностировать в 24 нед. При этом визуализируются два верхних полюса почек и общая нижняя часть (рис. 2.7.12). Порок часто сочетается с дисплазией и дистопией почек. Подковообразная почка нередко локализуется ниже обычного месторасположения почек, поэтому при УЗИ почечные ямки выглядят пустыми, но сохраняется нормальное количество околоплодных вод и изображение мочевого пузыря.

Пренатальная диагностика указанного порока затруднена, что объясняют двумя основными причинами — небольшим размером перешейка и его малым акустическим отличием от смежных органов. Кроме того, порок часто сочетается с более грубыми пороками развития. Так, в исследованиях С. Isaksen et al. ни в одном из 15 случаев подковообразной поч-



Рис. 2.7.11. Подковообразная почка (анатомический препарат)

ки пренатальный диагноз не был установлен, а все беременности были прерваны из-за множественных пороков развития. Исключения составляют только случаи сочетания подковообразной почки с другими пороками мочевыводящей системы. Например, при сочетании подковообразной почки и мультикистоза пренатальная диагностика значительно облегчается за счет диагностики мультикистоза, что позволяет обнаружить порок уже в начале второго триместра.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Наличие подковообразной почки в изолированном варианте не влияет на тактику ведения беременности и родоразрешения. При обнаружении мультикистоза подковообразной почки до 22 нед. гестации показано прерывание беременности по медицинским показаниям в связи с летальностью этого вида порока, а в случаях доношивания беременности оперативное родоразрешение в интересах плода не осуществляют.

Сочетание с другими пороками. Среди сочетанной патологии при подковообразной почке наиболее часто отмечаются другие пороки мочеполовой системы (удвоение мочеточников, их обструкция, рефлюкс, мультикистозная дисплазия почек, гипоспадия, неопущение яичек, двурогая матка), а также множественные врожденные пороки и различные синдромы (Эдвардса, Арнольда — Киари, Тернера, Кабуки). Дополнительно могут выявляться пороки сердца, лица, скелета, омфалоцеле, неиммунная водянка и др.

Клиника. Подковообразная почка может проявлять себя в раннем возрасте болями в животе, чаще в околопупочной области. Могут быть симптомы со стороны пищеварительной системы, дизурические и диспептические явления. В дальнейшем развиваются астенизация, неврастения, истерия. При пальпации живота в мезогастральной области определяются гладкая, плотная малоподвижная опухоль, усиленная пульсация аорты. В более старшем возрасте может сформироваться венозный стаз нижних конечностей и тазовых органов, а также гипертрофия стенки левого желудочка сердца.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Лабораторная диагностика выявляет микрогематурию и протеинурию. Диагноз подковообразной почки подтверждается ультразвуковой эхотомографией, экскреторной урографией и почечной ангиографией (рис. 2.7.12).

Лечение. Не пораженная патологическим процессом и не причиняющая боли подковообразная почка не требует лечения. Если доказано, что причиной боли в животе является давление перешейка на нервные сплетения, показана операция рассечения перешейка.

При наличии опухоли или гидронефроза одной половины аномальной почки показана геминефрэктомия, при камнях — пиелотомия.

Прогноз благоприятный при сохранной функции почки. В редких наблюдениях изолированных подковообразных почек постнатально проводится хирургическое реконструктивное лечение. У этих детей отмечается повышенный риск постнатального развития опухолей мочевыделительной системы, в том числе опухоли Вильмса.



Рис. 2.7.12. Подковообразная почка. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование: а — поперечный срез; б — продольный срез через перешеек

Профилактика. Предотвращение воздействия тератогенных факторов в период с 16-го по 70-й день, преимущественно на 30-й день гестации. С учетом возможного наследственного генеза порока — дородовая диагностика у беременных с отягощенным нефрологическим анамнезом.

Нефроптоз

Нефроптоз — это чрезмерная подвижность почки, обуславливающая ее легкую смещаемость при перемене положения тела. Является результатом несостоятельности фиксирующего аппарата почки в сочетании с воздействием внешних факторов.

Диагностируется в старшем возрасте (рис. 2.7.13).

В МКБ-10 не предусмотрен.

ПОЛИКИСТОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Поликистозная болезнь (поликистоз почек) — термин, объединяющий генетически детерминированные заболевания, характеризующиеся наличием в почечной ткани множественных кист, проявляющиеся в различные возрастные периоды и имеющие тенденцию к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН).

Различают поликистоз, мультикистоз и микрокистоз почек.

Согласно МКБ-10, выделяют:

Q 61 Кистозная болезнь почек.

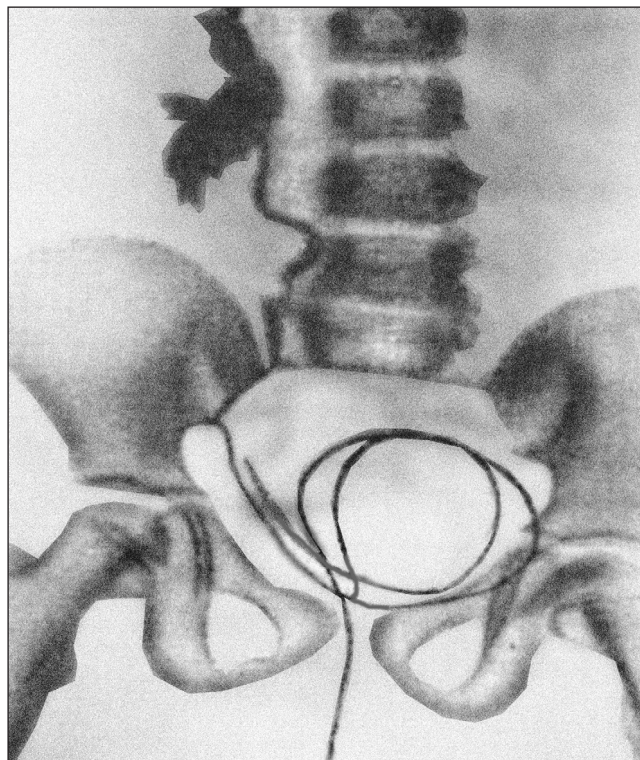


Рис. 2.7.13. Ретроградная пиелограмма: правосторонний нефроптоз (вертикальное положение большого)

Q 61.0 Врожденная одиночная киста почки.

Q 61.1 Поликистоз почки, детский тип.

Q 61.2 Поликистоз почки, тип взрослых.

Q 61.3 Поликистоз почки, неуточненный.

Q 61.4 Дисплазия почки.

Q 61.5 Медуллярный кистоз почки (губчатая почка).

Q 61.8 Другие кистозы почек: фиброкистоз почки; почечная дегенерация или болезнь.

Q 61.9 Кистозная болезнь почек, неуточненная.

Частота поликистоза почек в клинике составляет 1 : 150, на аутопсии 1 : 260 — 1 : 370 — 1 : 450, на вскрытии 23–25 случаев на 10 000 вскрытий. Почечный поликистоз у взрослых наблюдается в 10 раз чаще, чем поликистоз новорожденных.

Мультикистоз почки — достаточно редкая аномалия. Ее частота составляет около 1 % всех аномалий развития почки. Обычно бывает односторонним и чаще встречается у мальчиков с левой стороны.

Микрокистоз почек встречается в Финляндии, Эстонии и Санкт-Петербурге с частотой 1 : 10 000 новорожденных.

Этиология и патогенез. К порокам развития почек, связанным с нарушением качества дифференциации метанефрогенной бластемы (порок развития структуры почек), относятся кистозные и тубуломуллярные аномалии (поликистоз почек, мультикистоз, губчатая почка, простая (солитарная) киста почки, полимегакаликоз).

Поликистоз наследуется по аутосомно-рецессивному или доминантному типу и всегда двусторонний. Риск повторения заболевания при наличии поликистоза у одного из детей составляет 25 %. Ген, ответственный за данную патологию, располагается в коротком плече 6-й хромосомы (6p21.1-p12).

При поликистозе почек кисты развиваются в результате нарушения эмбриогенеза как отсутствие соединения первичных нефронов с собирательными трубками. Первоначально часть паренхимы имеет нормальное строение. После образования нефронов в них возникают различные дегенеративные процессы. К моменту рождения кисты, как правило, небольшие, но затем они неуклонно растут и могут достигать гигантских размеров. Содержимое кист представляет собой реабсорбированный клубочковый фильтрат. Между кистами имеются тонкие прослойки соединительной стромы и почечной паренхимы, при этом большая часть клубочков и канальцев нефронов атрофирована или их совсем нет. Иногда некоторые канальцы расширены, застойны (рис. 2.7.14).

Ряд авторов выделяют две формы поликистоза почек:

1) детский поликистоз, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу (эта форма всегда смертельна);

2) поликистоз взрослых, наследуемый по аутосомно-доминантному типу, который наблюдается у взрослых, детей среднего возраста и подростков. По нашему мнению, более целесообразно различать почечный поликистоз новорожденных (1-й тип по Osathanondh и Potter); детей раннего и старшего возраста (2-й тип, юношеский) и взрослых людей (3-й тип).

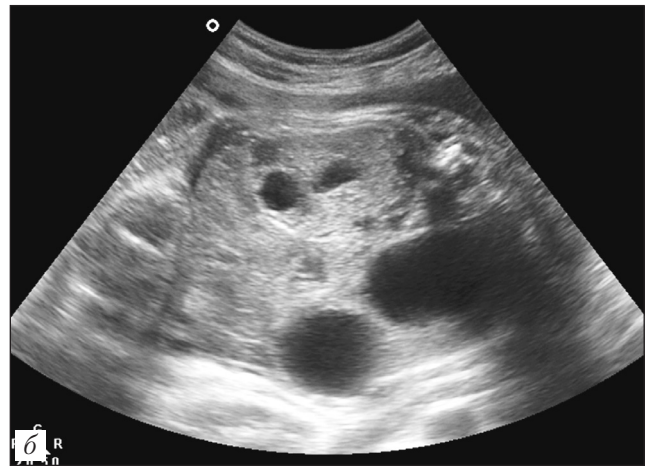
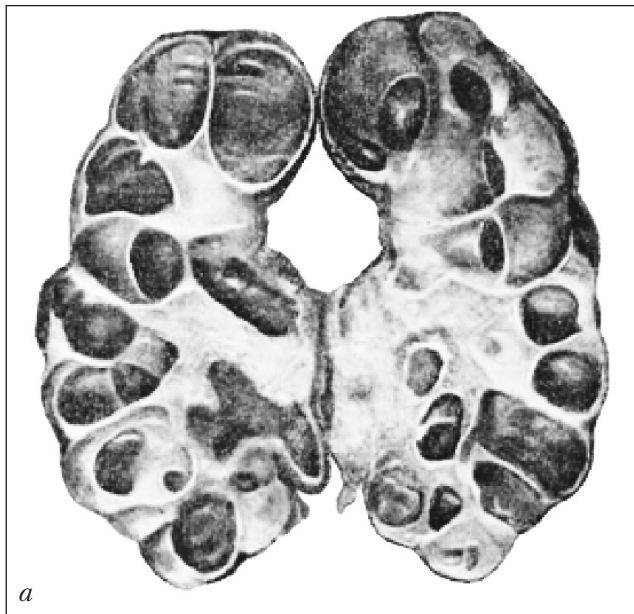


Рис. 2.7.14. Врожденные кистозные аномалии: а — анатомический препарат; б, в — поликистоз почек плода, эхограмма, поперечное сканирование

При поликистозе новорожденных кисты локализируются в коре, реже — в мозговом веществе. Морфологически по Поттеру определяется кистоз 1-го типа.

При поликистозе взрослых кисты локализируются там же с поражением проксимальных канальцев. Согласно классификации Поттера, определяется кистоз 3-го типа.

Кисты в поликистозных почках бывают закрытые и открытые. Закрытые кисты не сообщаются с просветом канальцев и поэтому не способны выделять мочу (см. рис. 2.7.14, а). Такой тип встречается преимущественно у мертворожденных и новорожденных детей. Открытые кисты представляют собой дивертикулообразные расширения канальцев, сообщаются с чашечками и лоханкой. Кисты сохраняют способность выделять мочу и, следовательно, длительное время в большей или меньшей степени обеспечивают функцию почки. Данный тип поликистоза встречается преимущественно у взрослых, хотя бывает и у детей раннего и старшего возраста, но долгое время протекает у них латентно.

Различают три степени поликистоза.

При 1-й степени количество кист незначительное и суммарная функция почки сохранена; 2-я степень характеризуется достаточно большим количеством кист, но масса интактной почечной ткани к рождению обеспечивает нормальные показатели почечной функции. В дальнейшем, по мере роста и присоединения осложнений, развивается недостаточность функции почек; при 3-й степени большинство неф-

ронов превращаются в кисты, нормальная почечная паренхима почти отсутствует и почечная недостаточность развивается в самом раннем возрасте.

Новорожденные с 3-й степенью поликистоза гибнут вскоре после рождения.

Мультикистоз (кистозная дисплазия почек) — врожденный порок развития почек, обусловленный задержкой формирования, кистозом и склерозом паренхимы вторичной почки плода, при котором все, или почти все, нефроны не соединились с собирательными канальцами и превратились в ретенционные кисты. Отсутствует также и юктагломерулярный аппарат. Характерна тотальная почечная дисплазия, 2-й тип кистоза по Поттеру.

Чаще почка увеличена в объеме за счет кист различной величины, разделенных слоями и тяжами соединительной ткани, но может быть маленькой, резко деформированной. Почечные кисты обычно не сообщаются с мочевыводящими путями. Мультикистоз обычно связан с патологией мочевыводящих путей. В отличие от поликистоза, мультикистоз может быть односторонним.

Микрокистоз (врожденный нефротический синдром финского типа) — особая кистозная трансформация развившейся паренхимы обеих почек, обусловленная дилатацией и дисфункцией проксимальных отделов почечных канальцев, часто на фоне иммунного конфликта между организмом матери и плодом. Наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Губчатая почка (болезнь почечных пирамид, Хачи — Ричи) — характеризуется наличием множественных мелких кист на вершинах пирамид, чаще наблюдается по аутосомно-рецессивному типу.

Пrenатальная диагностика. Для определения врожденных кистозных аномалий почек, обнаруживаемых пренатально при эхографии, используют два понятия:

- аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек;

- мультикистозная дисплазия почек.

Ультразвуковая диагностика поликистоза почек возможна со середины второго триместра беременности. Некоторые исследователи считают, что типичная эхографическая картина может не появляться до третьего триместра беременности. Наиболее ранняя пренатальная диагностика порока возможна в конце первого — начале второго триместров беременности, однако окончательный диагноз устанавливается в середине второго — начале третьего триместров. Описано единственное наблюдение, в котором порок был заподозрен в 15 нед. 4 дня беременности на основании повышенной эхогенности почек, имевших нормальные размеры, а окончательный диагноз был установлен в 19 нед. после появления всех патогномоничных эхографических признаков. В другом наблюдении высокая эхогенность несколько увеличенных почек в 12 нед. свидетельствовала о наличии порока, полная эхографическая картина которого проявилась только в 28 нед.

Аутосомно-рецессивная поликистозная болезнь почек характеризуется наличием вторичной дилатации и гиперплазии нормально сформированных собирательных канальцев почек. При этой форме почки поражаются симметрично, аномалия представлена кистозными образованиями размерами 1–2 мм, между которыми определяется паренхима почки, имеющая повышенную эхогенность.

Патогномоничная триада (УЗ-симптомы):

- увеличенные гиперэхогенные почки (см. рис. 2.7.14, б);

- отсутствует эхотень мочевого пузыря;

- маловодие.

Мультикистозная дегенерация почек характеризуется врожденным полным замещением почечной ткани несообщающимися кистами (терминальные отделы собирательных трубочек). Чаще носит односторонний характер, частота двустороннего мультикистоза — 1 случай на 10 тыс. родов.

УЗ-признаки мультикистозной дегенерации почки (см. рис. 2.7.14, в):

- значительное увеличение размеров почки;

- почка представлена множественными кистами с анэхогенным содержимым, размеры которых значительно варьируют и зависят от срока беременности (до 3,5–4 см к сроку родов);

- отсутствует паренхима почки.

Мочевой пузырь визуализируется при одностороннем процессе и не визуализируется при двустороннем.

Маловодие отмечается при двустороннем процессе.

Следовательно, УЗ-картина при двусторонней мультикистозной дегенерации почек имеет общие

признаки с врожденной поликистозной болезнью почек (наличие кист в обеих почках, отсутствие мочевого пузыря и маловодие). Однако, в отличие от поликистозной болезни, при которой определяется гиперэхогенная почечная ткань (см. рис. 2.7.14, б), мультикистозная дегенерация почек характеризуется полным отсутствием почечной ткани и замещением ее кистами с анэхогенным содержимым (см. рис. 2.7.14, в).

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Порок относится к летальным, его выявление служит основанием для прерывания беременности по медицинским показаниям в сроке до 22 нед. В случаях пролонгирования беременности контролируется состояние фетоплацентарного комплекса. При подозрении на наличие порока или его пренатальной диагностике целесообразно проведение пренатального кариотипирования и определение кариотипа родителей.

Беременность осложняется маловодием, прогрессирующей плацентарной дисфункцией, мертворождением. В случаях смерти внутриутробного ребенка или новорожденного проводят полное патологоанатомическое исследование.

Родоразрешение проводится только с учетом акушерской ситуации. Кесарево сечение в интересах плода не проводят в связи с летальностью порока.

Сочетание с другими пороками. Поликистоз почек часто сочетается с такой же аномалией печени и других паренхиматозных органов. Б. Я. Резник и соавт. (1994) указывают на хромосомные синдромы с поликистозом почек: трисомия 13, 3q, 10p, 10q, 20p, 4r и триплоидия.

Различные варианты мультикистозной почки встречаются при хромосомных аномалиях, синдромах Гиппеля — Линдау (цереброретинальный ангиоматоз с кистозными поражениями почек, поджелудочной железы, печени), трисомии E и D, синдроме Меккеля (гидроцефалия или анэнцефалия и кистозная дисплазия почек) и других пороках развития.

Клиника. Для 1-го типа поликистоза характерны респираторный дистресс, смерть от уремии и асфиксии. Дети с двусторонним поликистозом рождаются мертвыми или погибают в первые дни жизни.

Поликистозная болезнь печени и почек, юношеский тип, проявляется после двух лет болями в животе, увеличением печени, портальной гипертензией и прогрессирующей ХПН.

На третьем десятилетии жизни 3-й тип поликистоза (взрослых) манифестирует гематурией, гипертонией и прогрессирующей ХПН.

Осложнения поликистоза: инфицированность кист (нагноение, пиелонефрит), кровоизлияние в кисту, опухоль.

Односторонний мультикистоз может не отразиться на продолжительности жизни и не проявлять себя клинически. Больного могут беспокоить односторонние постоянные боли в пояснице, головная боль; пальпаторно определяется увеличенная плотная мелкобугристая почка. В ряде случаев развивается артериальная гипертензия, которая проходит только после удаления мультикистозной почки. При двустороннем мультикистозе дети рождаются мертвыми.

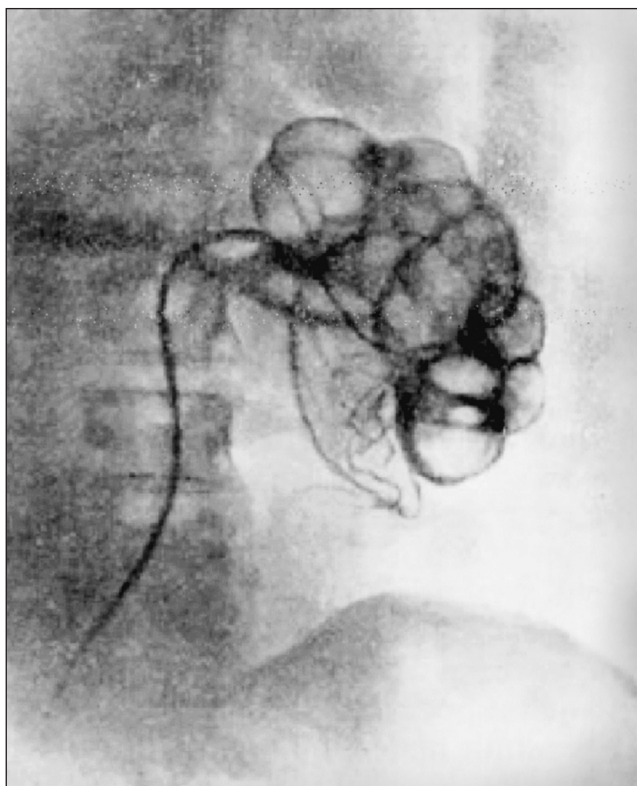


Рис. 2.7.15. Поликистоз почек. Ангиограмма

Губчатая почка, как правило, имеет бессимптомное течение или проявляется гематурией и болями в пояснице. Процесс чаще двусторонний. Осложняется присоединением инфекции и мочекаменной болезнью.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика затруднена и базируется на данных ультразвуковой эхотомоскопии, динамической скintiграфии, радиоизотопного сканирования, ангиографии и компьютерной томографии (рис. 2.7.15). Рентгенологическое исследование редко бывает информативным. Лабораторно может выявляться непостоянная микропротеинурия и микрогематурия.

Лечение. При выявлении поликистоза в раннем возрасте детям следует организовать лечебное питание с ограниченным потреблением белков животного происхождения и избегать провоцирующих нарушение функции почек факторов (контакты с вирусными больными, физические травмы и т. д.). В случае присоединения осложнений и почечной недостаточности лечение проводится по общепринятым стандартам. При прогрессирующей почечной недостаточности решают вопрос о трансплантации почки или переводе ребенка на постоянный гемодиализ.

Прогноз благоприятный при 2-й и 3-й степени поликистоза и медленно прогрессирующей недостаточности функции почек. Новорожденные с 1-м типом поликистоза и двусторонним мультикистозом нежизнеспособны.

Профилактика. Учитывая наследственный характер данной аномалии, в семьях с отягощенным

анамнезом по поликистозу необходимо проводить дородовую профилактику (планирование семьи, генетическое консультирование и т. д.).

ГИДРОНЕФРОЗ

Гидронефроз — стойкое прогрессирующее расширение чашечно-лоханочной системы почки с нарушением оттока мочи, атрофией почечной паренхимы и нарастающим ухудшением ее функций.

Согласно МКБ-10, врожденный гидронефроз зашифрован в рубрике Q 62.0. Впервые понятие «гидронефроз» было введено Р. Rayer (1841).

Частота. Гидронефроз — одно из наиболее распространенных заболеваний мочевой системы у детей. Он выявляется у 1 : 160–1 : 800, что составляет 2,8 случая на 1000 новорожденных, при этом односторонний порок встречается чаще двустороннего, у девочек в 1,5 раза чаще, чем у мальчиков. Выявлено также, что у женщин с пиелэктазией плода в анамнезе риск появления этой патологии при следующей беременности возрастает в 6,1 раза.

Этиология и патогенез. Предрасположенность к пиелэктазии может возникать под действием генетических факторов и/или влиянием окружающей среды. Анализ частоты выявления порока позволяет говорить о наследовании гидронефроза по аутосомно-доминантному типу.

Наиболее частой причиной гидронефроза является сужение лоханочно-мочеточникового сегмента, реже — сдавление мочеточника кровеносными сосудами, эмбриональными тяжами и спайками, сужение пузырно-мочеточникового сегмента, нейрогенные дисфункции в мочевой системе.

Гидронефроз протекает в три стадии: I — пиелэктазия, II — прегидронефротическая, III — гидронефроз.

Пренатальная диагностика. С клинической точки зрения, в пренатальном периоде считается целесообразным выделение пиелэктазии и гидронефроза.

Для исключения дилатации почечной лоханки плода рекомендуется проводить поперечное и продольное сканирование почек с одновременной оценкой их локализации, симметричности, формы, размеров, эхогенности паренхимы и состояния чашечно-лоханочного комплекса. О выраженности дилатации судят по степени увеличения переднезаднего размера лоханки, измеряемого в поперечном сечении. Указанный показатель определяется в обеих почках, исключается двусторонний процесс.

В настоящее время отсутствуют единые эхографические критерии определения нормативных показателей переднезаднего размера лоханки, в том числе в различные сроки гестации. Большинство специалистов предлагают считать пиелэктазией увеличение переднезаднего размера лоханки почки более 5 мм во втором триместре и более 8 мм — в третьем триместре (рис. 2.7.16), а превышение указанного показателя более чем на 10 мм однозначно трактуется как гидронефроз вне зависимости от срока беременности.



Рис. 2.7.16. Двусторонняя пиелэктазия. Эхограмма (из архива Л. Г. Витвицкой)

Существует несколько классификаций гидронефроза у внутриутробного ребенка. На наш взгляд, наиболее удачной следует считать классификацию, цитированную в капитальном труде из серии «Энциклопедия ультразвуковой диагностики» под редакцией Б. М. Петриковского, М. В. Медведева, Е. В. Юдиной «Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика» (1999).

Классификация степени внутриутробного гидронефроза

Степень I (физиологическая дилатация):

– почечная лоханка: переднезадний размер < 1 см;

- чашечки не визуализируются;
- корковый слой не изменен.

Степень II:

– почечная лоханка: переднезадний размер < 1,0–1,5 см;

- чашечки не визуализируются;
- корковый слой не изменен.

Степень III:

– почечная лоханка: переднезадний размер > 1,5 см;

- чашечки слегка расширены;
- корковый слой не изменен.

Степень IV:

– почечная лоханка: переднезадний размер > 1,5 см;

- чашечки умеренно расширены;
- корковый слой незначительно изменен.

Степень V:

– почечная лоханка: переднезадний размер > 1,5 см;

- чашечки значительно расширены;
- корковый слой атрофирован.

При проведении УЗИ важными аспектами являются исключение мегауретера, оценка состояния мочевого пузыря, измерение количества околоплодных вод. С целью уточнения прогноза целесообразно определить пол внутриутробного ребенка: пиелэктазия в 3 раза чаще встречается у плодов мужского пола, однако у них она преимущественно носит «тран-

зиторный» характер, в то время как у детей женского пола вероятность сохранения патологических изменений в постнатальном периоде значительно выше.

Для прогнозирования важно определить локализацию порока, так как он чаще сохраняется при наличии одностороннего (47 %), чем двустороннего поражения (26 %), при этом возрастает и вероятность применения хирургического лечения в постнатальном периоде.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. При выявлении пиелэктазии следует провести тщательную оценку ультразвуковой анатомии плода с целью выявления сочетанных аномалий.

Пиелэктазию относят к «мягким» ультразвуковым признакам хромосомных аномалий, в том числе синдрома Дауна (25 %). Дискутируется связь указанного порока с трисомией 21. Snijders и K. Nicolaides (1999) пришли к выводу, что общая частота встречаемости хромосомных аномалий среди плодов с пиелэктазией составляет 8 %, при изолированном поражении — 2 %, а при наличии сочетанных ультразвуковых аномалий — 33 %. В связи с этим некоторые авторы не относят изолированную пиелэктазию к эхографическим маркерам хромосомных аномалий и не считают целесообразным рекомендовать при указанной патологии пренатальное кариотипирование (риск обнаружения синдрома Дауна — 1 : 340). Однако доказана зависимость частоты хромосомных аномалий от количества эхографических маркеров ВПР. При наличии изолированной пиелэктазии вероятность выявления синдрома Дауна повышается в 1,5 раза, при выявлении одной сочетанной аномалии — в 15 раз, двух — в 46 раз, трех и более — в 56 раз.

Учитывая вышеизложенное, считаем, что пренатальное кариотипирование обосновано в случаях сочетания пиелэктазии с другими эхографическими признаками и факторами риска ВПР.

Обсуждая с беременной и ее семьей перспективы, следует информировать, что прогноз зависит от сроков выявления пиелэктазии и выраженности пренатального расширения чашечно-лоханочной системы. Более раннее возникновение пиелэктазии, сохраняющееся в течение всей беременности, равно как и большая выраженность аномалии, ассоциированы с выраженными изменениями функции почки в постнатальном периоде.

Умеренно выраженная изолированная пиелэктазия имеет благоприятный прогноз (частота у детей от 2 мес. до 13 лет составляет 4,8 %).

Пренатальное выявление расширения почечной лоханки требует обязательного ультразвукового динамического наблюдения. Данные литературы о динамике пиелэктазии во время беременности и в постнатальном периоде разноречивы и свидетельствуют о сохранении пиелэктазии на протяжении всей беременности в 70 % случаев, о самопроизвольном пренатальном исчезновении аномалии — от 10 до 31 %, о прогрессировании с увеличением срока беременности — от 20 до 27,6 %.

Прогрессирование пиелэктазии в третьем триместре беременности может привести к сморщиванию почки и отсутствию ее функции в неонатальном периоде.

Пrenатальное исчезновение расширения почечной лоханки также не всегда является благоприятным признаком. По мнению М. В. Медведева, Е. В. Юдиной и соавт. (1999), значительное уменьшение или исчезновение выраженного гидронефроза (35–50 мм) в конце второго – начале третьего триместра может свидетельствовать о пренатальном сморщивании почки.

Пиелэктазия в сочетании с другими пороками, с выявленными при кариотипировании хромосомными аномалиями могут быть показаниями к прерыванию беременности в поздние сроки (до 22 нед.).

При изолированном пороке осуществляется динамический УЗ-контроль аномалии и состояния фетоплацентарного комплекса.

Пrenатально диагностированный гидронефроз является показанием к проведению внутриутробных операций по его ликвидации, что позволяет сохранить ткань почки до наступления необратимой стадии ее деструкции.

Характерно сочетание пиелэктазии (гидронефроза) с маловодием, в связи с чем осуществляется тщательная оценка функционального состояния внутриутробного пациента, так как при этой аномалии высок риск прогрессирования плацентарной дисфункции, внутриутробной гибели плода, мертворождения. В случае диагностики антенатального дистресса плода при наличии пиелэктазии и маловодия может потребоваться досрочное родоразрешение. Оперативное родоразрешение в интересах плода целесообразно при изолированном пороке и отсутствии сочетанных хромосомных аномалий.

Сочетание с другими пороками. Гидронефроз встречается при синдромах Дауна, Патау (37%), Эдвардса (18%), Тернера (8%) и триплоидии (4%), может сочетаться с мегауретером.

Клиника. Чаще всего врожденный гидронефроз протекает бессимптомно или малосимптомно (энурез, боль в животе неопределенной локализации) и впервые выявляется при инфицировании и появлении пиурии, во время УЗ- и рентгеноурологического исследований.

Иногда при гидронефрозе отмечается гематурия. Дебют заболевания может развернуться с почечной колики на почве внезапно появившегося затруднения оттока мочи.

Врожденный гидронефроз может формироваться и без препятствия току мочи – при сочетании с мегауретером, и тогда он до инфицирования остается не выявленным или проявляется энурезом.

Присоединение пиелонефрита ускоряет процесс утраты функции почки, когда появляются симптомы почечной недостаточности – головная боль, потеря аппетита, диспептические явления и др. Пальпаторно в области проекции почек определяется опухолевидное образование.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика заключается в проведении скрининговой ультразвуковой эхотомоскопии, радиоизотопной ренографии, динамической сцинтиграфии и компьютерной томографии (рис. 2.7.17).

При лабораторном исследовании в мочевом осадке могут выявляться микро- и макрогематурия, а при инфицировании мочевой системы – протеинурия, бактериурия и нейтрофильная лейкоцитурия.

Лечение врожденного гидронефроза – всегда хирургическое путем проведения корригирующей операции, устраняющей нарушение пассажа мочи на ранних этапах онтогенеза. Своевременная коррекция предотвращает прогрессирование нарушения функции почек и позволяет избежать в дальнейшем нефрэктомии.

Консервативная терапия пиелонефрита проводится длительно и упорно, лечение также направлено на санацию очагов хронической инфекции и общее укрепление организма.

Прогноз зависит от своевременности оперативного лечения, наличия сопутствующих пороков развития и осложнений. Результат оперативного лечения зависит от степени гидронефроза и активности пиелонефрита. Длительная комплексная непрерывная антибактериальная терапия дает положительный эффект в 50–95% случаев.

Профилактика рождения ребенка с врожденным гидронефрозом заключается в выявлении отягощенного анамнеза у будущих родителей и их родственников и проведении исследований по антигенным системам HLA (антигены A9, B12, B35). Проводится также пренатальная диагностика гидронефроза путем массового УЗ-скрининга беременных женщин на 18–22-й неделе беременности. Пренатальная и ранняя неонатальная и постнатальная диагностика гидронефроза позволяет осуществить своевременную коррекцию аномалии, предупредить развитие осложнений и улучшить прогноз заболевания.



Рис. 2.7.17. Врожденный гидронефроз. Экскреторная урограмма

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ МОЧЕТОЧНИКОВ

Врожденный мегауретер

Врожденный мегауретер (нейромышечная дисплазия мочеточников) — заболевание, проявляющееся расширением или увеличением размеров мочеточника, в основе которого лежит врожденная нейромышечная дисплазия.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 62.2 Врожденное расширение мочеточника (Врожденный мегауретер).

Впервые представления о мегауретере были даны С. П. Федоровым (1906; 1923) и описаны I. Goulik (1923).

Частота. Заболевание встречается относительно часто. Наличие расширения полостной системы почек при УЗИ плода может сочетаться с мегауретером и впоследствии выявляется примерно у 23 % детей. Заболевание встречается в 2–4 раза чаще у мальчиков.

Этиология и патогенез. Мегауретер развивается внутриутробно на завершающей стадии формирования мочевыделительной системы. Причины, приводящие к его возникновению, разнообразны: стеноз терминального отдела мочеточника, пузырно-мочеточниковый рефлюкс при несостоятельности уретеровезикального соустья, нейромышечная дисплазия стенки мочеточника и др. Во всех случаях происходит нарушение уродинамики, вызывающее изменение перистальтики с последующим расширением мочеточника.

Одна из причин первичного мегауретера — наличие участка мочеточника (интрамуральный отдел) с выраженным нарушением иннервации, что приводит к резкому ослаблению его перистальтики и затруднению оттока мочи из вышележащих отделов.

Нарушение оттока мочи приводит к постепенному повышению давления в полостной системе почки, что вызывает нарушение кровообращения в паренхиме с постепенным снижением функции почки. Кроме того, застой мочи в большинстве случаев ведет к присоединению инфекции, которая значительно усугубляет течение патологического процесса. До определенной степени расширение мочеточника может компенсировать повышение давления, поэтому патологические изменения в почке наступают не так быстро, как, например, при гидронефрозе.

Врожденная нейромышечная дисплазия — один из наиболее тяжелых пороков развития мочевой системы, протекающих в три стадии: ахалазия мочеточника, мегауретер и мегауретерогидронефроз.

Согласно международной номенклатуре, мегауретер может быть следующего происхождения.

1. Рефлюксирующий:

— первичный (обусловленный неполноценностью пузырно-мочеточникового сегмента, сопровождающийся рефлюксом, но не сочетающийся с другой патологией мочевой системы);

— вторичный (являющийся следствием инфравезикальной обструкции нейрогенного мочевого пузыря).

2. Обструктивный:

— первичный (обусловленный механическими факторами, такими как стриктуры мочеточника, уретероцеле, эктопия устья мочеточника, или может быть следствием так называемого адинамического внутривезикального сегмента);

— вторичный (возникающий из-за выраженной инфравезикальной обструкции и гипертрофии стенки мочевого пузыря).

3. Нерефлюксирующий необструктивный:

— первичный (наблюдается при синдроме «сливового живота» — недоразвитие или аплазия мышц живота, мегацестик, крипторхизм);

— вторичный (является следствием влияния метаболических, токсических, воспалительных и послеоперационных факторов).

Мегауретер почти всегда осложняется гидронефрозом и пиелонефритом в соответствующей почке (если процесс односторонний). Двусторонний мегауретер встречается крайне редко (рис. 2.7.18).

Пренатальная диагностика. Расширение мочеточника выявляется при эхографии преимущественно в сочетании с гидронефрозом и входит в число УЗ-признаков обструктивной уропатии плода.



Рис. 2.7.18. Врожденный двусторонний пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Мегауретерогидронефроз. Микционная цистограмма

Обструктивная уропатия плода может наблюдаться на различном уровне. Выделяют несколько вариантов аномалии.

Высокая обструкция мочевого тракта (обструкция на уровне лоханочно-мочеточникового соустья) составляет 50 % всех врожденных урологических аномалий. Характеризуется пиелэктазией (дилатацией почечной лоханки) с расширением чашечек или без него, отсутствием визуализации мочеточников и нормальной анатомией мочевого пузыря. Степень выраженности пиелэктазии зависит от выраженности обструкции и ее продолжительности. Раннее возникновение обструкции ассоциировано с почечной дисплазией и неблагоприятным постнатальным прогнозом.

Обструкция на среднем уровне (мочеточник) — на уровне пузырно-мочеточникового соединения. Эхографически характеризуется пиелэктазией и расширением мочеточника при нормальной ультразвуковой анатомии мочевого пузыря.

Низкая обструкция (уретра) обусловлена врожденной патологией задних уретральных клапанов. Эхографически проявляется дилатацией уретры проксимальнее места обструкции, выраженным расширением мочевого пузыря (мегацистик), двусторонним расширением мочеточников и пиелэктазией различной степени тяжести. Сопровождается маловодием, приводящим к гипоплазии легких, деформациями лицевых структур и конечностей, фиброзом и дисплазией почечной паренхимы.

Тактика ведения беременности и родоразрешения зависит от уровня обструкции и степени выраженности поражения почечной ткани. Проводится тщательное ультразвуковое исследование экспертного уровня для выявления сочетанных аномалий, максимальной оценки степени поражения почки.

При ультразвуковой диагностике высокой и средней обструктивной уропатии тактика ведения беременности консервативно-выжидательная.

При низкой обструктивной уропатии тактика зависит от срока беременности, наличия сочетанных аномалий и маловодия, выраженности дилатации лоханок, степени сохранения почечной паренхимы.

При умеренно выраженной и непрогрессирующей пиелэктазии рекомендуется консервативная тактика. При прогрессировании обструктивных повреждений почки ставится вопрос о досрочном родоразрешении. Однако досрочное родоразрешение может быть осуществлено только в условиях специализированных центров, имеющих возможность оказать немедленную хирургическую помощь новорожденному для предупреждения необратимых изменений в почках ребенка. В подобных случаях постнатальный прогноз будет зависеть также от срока гестации. При сроке гестации более 32 нед. риск внутриутробного прогрессирования аномалии выше, чем риск досрочного родоразрешения с хирургической постнатальной коррекцией порока.

При прогрессировании низкой обструктивной уропатии и наличии недоношенной беременности в условиях специализированных перинатальных центров решается вопрос об использовании фетального инвазивного вмешательства вплоть до хирургического. Цель такого вмешательства — декомпрессия обструктивного мочевого пузыря, что позволяет

уменьшить выраженность маловодия, препятствует прогрессированию гипоплазии легких, деформаций лица и конечностей, приводит к снижению внутрипочечного давления, предотвращает дальнейшую деструкцию почечной паренхимы.

Технология пузырно-амниотического шунтирования используется при выраженной обструктивной уропатии и сохраненной функции почек внутриутробного ребенка. С этой целью в мочевом пузыре внутриутробного ребенка под контролем УЗИ устанавливается специальный катетер в форме «двойного поросычьего хвостика». Впоследствии осуществляется динамическое эхографическое наблюдение с частотой 2 раза в неделю за его расположением, оценивается состояние внутриутробного ребенка, контролируется объем околоплодных вод.

Имеющийся опыт выполнения внутриутробных операций при указанном пороке немногочислен и носит экспериментальный характер.

Сочетание с другими пороками. Заболевание сочетается с различными другими аномалиями мочевой системы (дисплазия или отсутствие противоположной почки, поликистоз почек, гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс в противоположную почку и т. д.).

Мегауретер встречается при ряде хромосомных и генных синдромов (хромосомы 8, 13, 18 и трисомия 21, синдромы Смита — Лемли — Опитца, Опитца, Рубинштейна — Тейби и др.).

Клиника. Заболевание длительно протекает латентно. При этом обращают на себя внимание такие симптомы, как сниженный аппетит, отставание в физическом развитии, иногда отмечаются дизурические явления, в ряде случаев — повышение артериального давления.

Латентный период при одностороннем процессе более продолжительный, чем при двустороннем, при котором симптомы пиелонефрита и ХПН могут развиваться в раннем возрасте.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика мегауретера чрезвычайно сложна. В латентный период заподозрить патологию мочевой системы можно на основании дизурических явлений и лейкоцитурии. В большинстве же случаев в латентный период диагностика мегауретера должна строиться по двум направлениям:

1. Селективное выявление больных детей, имеющих в анамнезе и при осмотре факторы риска и минимальные клинические проявления болезни.

2. Скринирующее выявление больных при проведении массовых обследований детей с использованием ультразвукового обследования.

В дальнейшем диагноз врожденного мегауретера подтверждается данными экскреторной урографии.

При наличии мегауретера важна оценка функции почек (клиренс-тесты, радиоизотопная ренография, нефросцинтиграфия, непрямая ренангиография и селективная ренангиография), функции мочеточников (рентгенопиелоуретероскопия, уретероманометрия, хромоцистоскопия) и функции мочевого пузыря: суточный ритм спонтанных мочеиспусканий, микционная цистоуретрография, цистоскопия (см. рис. 2.7.18).

Лечение — хирургическая коррекция в условиях урологической клиники.

Прогноз — ближайший и отдаленный — сомнителен и зависит от варианта мегауретера, сопутствующих пороков мочевой системы, наличия аномалий других органов и систем, вторичных осложнений (инфекция, ХПН), а также возраста ребенка, в котором проводится корригирующая операция.

В послеоперационном периоде осложнения наблюдаются в 8–30–50 % случаев (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мочевые свищи, ишемический или механический стеноз мочеточника, стойкое его расширение при отсутствии стеноза, стеноз вновь созданного анастомоза и др.). Смертность может достигать 16 %. У такого же процента больных из-за осложнений могут появиться показания к нефрэктомии.

Профилактика заключается в пренатальной диагностике мегауретера, которая строится по общей программе для всех аномалий мочевой системы. Ввиду возможной коррекции данного порока прерывание беременности при изолированных и системных формах не показано. Вторичная профилактика состоит в предупреждении присоединения инфекции, развития пиелонефрита и нарушения функции почек.

Врожденный пузырно-мочеточниковый рефлюкс

Врожденный пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) представляет собой гидродинамический феномен при несостоятельности уретерovesикального соустья и проявляется обратным затеканием мочи из мочевого пузыря в мочеточник и лоханку.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 62.7 Врожденный пузырно-мочеточниково-почечный рефлюкс.

Впервые ПМР описал В. И. Земблинов (1883).

Частота врожденного рефлюкса составляет 5–30 % от всех случаев ПМР, у девочек встречается чаще (72 %), чем у мальчиков. Это наиболее частая форма нарушения уродинамики, приводящая к развитию хронического пиелонефрита у детей, — он выявляется у каждого четвертого ребенка с инфекцией мочевого тракта.

Этиология и патогенез. Развитию ПМР способствует изменение антигенов системы HLA: ПМР ассоциирован с антигенами В14, А2, В12 и В35.

Различают два типа наследования ПМР: 1-й тип характеризуется полигенным характером наследования, при котором ПМР является составной частью внутри- или многосистемных пороков, а 2-й тип связан с аутосомно-доминантным типом передачи, при котором рефлюкс — изолированный порок развития.

Причины ПМР — патологические состояния, приводящие к нарушению замыкательной функции пузырно-мочеточникового соустья (ПМС) и высокому внутрипузырному давлению мочи. Рефлюкс может быть проявлением различной врожденной и приобретенной патологии мочеточника, ПМС и нижних отделов мочевых путей.

Аномалии ПМС появляются вследствие неправильного развития мочеточникового выроста вольфова протока на 5-й неделе эмбриогенеза.

К аномалиям ПМС относятся:

- широкая постоянно зияющая форма устья мочеточника;
- расположение устья мочеточника вне зоны мочепузырного треугольника (латеропозиция);
- полное отсутствие или укорочение подслизистого отдела ПМС;
- нарушение морфологического нормального строения ПМС (дисплазия).

Пренатальная диагностика отсутствует. Порок функциональный и проявляется после рождения.

Тактика ведения беременности и родоразрешения не имеет специфических особенностей.

Сочетание с другими пороками. Рефлюкс может быть составной частью внутрисистемных (удвоение лоханки, мочеточников, наличие задних клапанов уретры, дисплазии почечной ткани) или многосистемных пороков развития.

Клиника. Различают первичный и вторичный ПМР.

Первичный ПМР связан с наследственно обусловленным дефектом развития межуточной ткани мочевых путей с нарушением функции везикоуретрального сегмента, прежде всего, замыкательного аппарата терминального отдела мочеточника.

Вторичный ПМР является осложнением хронических воспалительных процессов и нейрогенных расстройств нижних мочевых путей, а также травматических повреждений ПМС. Рефлюкс относится к аномалиям развития, имеющим четкую тенденцию к эволюции после рождения, то есть может исчезать в 16 % случаев.

Часто ПМР протекает скрыто и, как правило, обнаруживается случайно при обследовании по поводу рецидивирующей инфекции мочевых путей.

У новорожденных и детей грудного возраста пиелонефрит на фоне ПМР протекает бурно, с высокой лихорадкой, явлениями интоксикации, менингизма, нарушением функции пищеварения.

В дальнейшем у детей к характерным признакам ПМР относятся боль в поясничной области или в животе во время или в конце мочеиспускания, «двухтактное» мочеиспускание, дизурические явления (полакиурия, странгурия), никтурия, энурез, рецидивирующий пиелонефрит, резистентный к проводимой терапии, артериальная гипертония, признаки почечной недостаточности.

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс — одна из наиболее частых причин вторичного сморщивания почек с потерей функции. Исходом хронического воспаления и избыточной гидродинамической нагрузки является рубцевание почечной ткани с потерей функции (вторичное сморщивание почки, нефросклероз).

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика должна быть комплексной и включать УЗИ почек и мочевого пузыря, экскреторную урографию и микционную цистографию, радиоизотопную ренографию и цистографию, цистоскопию. При этом основным решающим диагностическим методом служит микционная цистография (при наполнении мочевого пузыря до императивного позыва и во время мочеиспускания), которая позволяет выявить пассивный и активный ПМР (рис. 2.7.19).

Согласно международной классификации, по данным микционной цистографии выделяют четыре стадии (степени) ПМР:

I степень — ПМР в дистальную часть мочеточника, не достигает лоханки, дилатация чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) отсутствует;

II степень — ПМР в ЧЛС при отсутствии ее дилатации;

III степень — высота ПМР та же, но появляется дилатация ЧЛС и изменяются ее сокращения;

IV степень — высота ПМР та же с дилатацией ЧЛС, резко выраженными изменениями в мочеточнике и ЧЛС и начинающимся сморщиванием паренхимы;

V степень ПМР — отмечаются извитость и выраженная дилатация мочеточника и ЧЛС, сопровождающаяся тяжелым нарушением функции почек.

Лечение должно быть комплексным, длительным и индивидуальным. Оно включает методы консервативной терапии и оперативной коррекции.

Консервативная терапия направлена на улучшение пассажа мочи, подавление уроинфекции и состоит из следующих направлений:

1) режим принудительных мочеиспусканий (каждые 2 ч рекомендуется двойное мочеиспускание с интервалом в 10–15 мин);

2) антибактериальное лечение инфекции мочевыводящих путей;

3) физиотерапия (электростимуляция мочевого пузыря);

4) при нейрогенных расстройствах — седативные средства, местно электрофорез с дроперидолом, витамины группы В, аспирин, прозерин.

Положительный результат консервативной терапии достигается примерно в 70 % случаев. Причем чем моложе ребенок, тем больше шансов на ликвидацию ПМР консервативными методами.

При неэффективности консервативного лечения используют хирургическую коррекцию. Показания к оперативному лечению могут быть абсолютные и относительные.

К абсолютным показаниям относятся:

1. Почечная недостаточность любой стадии, обусловленная двусторонним ПМР V степени.

2. Наличие пиелонефрита на фоне двустороннего рефлюкса.

3. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс, осложненный нефрогенной ренинзависимой артериальной гипертензией.

Относительные показания устанавливают в процессе динамического наблюдения. К ним относятся: неэффективность консервативной терапии на протяжении 4–6 мес.; наличие рефлюкса IV степени, а также прогрессирование процесса при менее выраженной степени ПМР, урообструкция и гидронефротическая трансформация почки, постоянный мочевого синдром и периодически обостряющийся пиелонефритический процесс, несмотря на антибактериальную терапию, проводимую не менее 6 мес.

Хирургическая коррекция состоит в проведении антирефлюксной операции в условиях урологической клиники.

Прогноз при своевременном и правильно проведенном лечении благоприятный: частота положительных результатов достигает 75–94 %. Вместе с тем считается, что при длительном функционировании ПМР и наслоении вторичного микробно-воспалительного процесса формируется рефлюкс-нефропатия. Она имеет склонность к прогрессированию, несмотря на хирургическую коррекцию рефлюкса и усиленную борьбу с уроинфекцией.

Профилактика. Общая для всех пороков мочевой системы.

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ НИЖНИХ ОТДЕЛОВ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

Экстрофия мочевого пузыря

Экстрофия (эктопия) мочевого пузыря (ЭМП) — это тяжелый порок развития, при котором отсутствует передняя стенка мочевого пузыря и соответствующая ей передняя брюшная стенка.

Согласно МКБ-10, выделяют:

Q 64 Другие врожденные пороки развития мочевой системы.

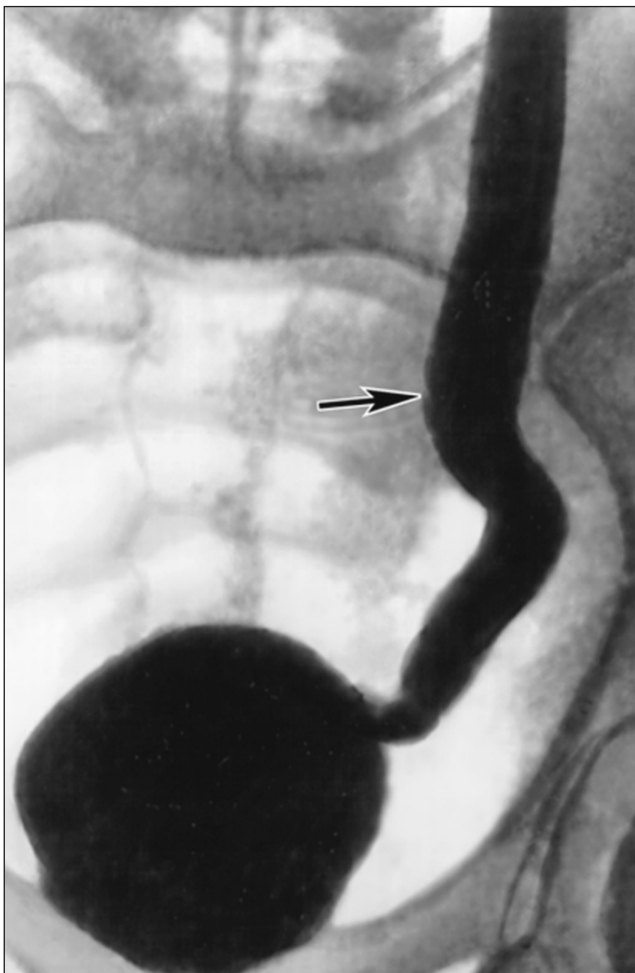


Рис. 2.7.19. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Микционная цистограмма

Q 64.1 Экстрофия мочевого пузыря. Эктопия мочевого пузыря. Выворот мочевого пузыря

Частота. Этот порок встречается редко — у одного на 40 000–50 000 новорожденных, чаще у мальчиков.

Этиология и патогенез. Критический тератогенный период для данной патологии — 4–6-я неделя эмбрионального развития. Экстрофия мочевого пузыря относится к группе пороков, связанных с неправильным развитием каудальной закладки передней брюшной стенки. При этой аномалии отсутствует передняя стенка мочевого пузыря, а задняя отделяется снаружи.

Пренатальная диагностика. По данным J. Gearhart et al. (2001), к основным эхографическим пренатальным критериям ЭМП относятся:

— отсутствие визуализации мочевого пузыря при неизмененных почках и нормальном количестве околоплодных вод;

— низкое прикрепление пуповины;

— низкая брюшная выпуклость, которая представляет собой экстрофированный мочевой пузырь;

— расширение подвздошных гребней;

— аномалии гениталий.

Однако далеко не всегда эти пять признаков встречаются у всех плодов с экстрофией мочевого пузыря. Наиболее часто при ЭМП не визуализируется мочевой пузырь при нормальном строении почек и отмечается низкое прикрепление пуповины.

Мочевой пузырь при его экстрофии может быть обнаружен за пределами малого таза. Наиболее ранняя диагностика порока описана в 12 нед. беременности.

Ультразвуковая **дифференциальная диагностика** экстрофии мочевого пузыря проводится с омфалоцеле, гастрошизисом и экстрофией клоаки.

При первых двух пороках определяются эвентрированные органы брюшной полости. Кроме того, омфалоцеле имеет мембрану, к которой прикрепляются сосуды пуповины. Она располагается в области пупочного кольца, а не в нижней части передней брюшной стенки, как это характерно для ЭМП.

Дифференциальная диагностика с экстрофией клоаки может быть затруднена, но ее всегда следует заподозрить в случаях, когда дополнительно обнаруживаются аномалии кишечника.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. После пренатального установления диагноза возможна различная тактика. Для ее определения уточняется пренатальный диагноз основного порока и сопутствующих пороков развития путем тщательной УЗ-оценки анатомических структур внутриутробного ребенка.

Учитывая преимущественно неблагоприятный прогноз, рекомендуют прерывание беременности по медицинским показаниям в сроке до 22 нед.

При вынашивании беременности перинатальное ведение беременной и внутриутробного ребенка осуществляется совместно акушерами и смежными специалистами (детскими хирургами, урологами, нейрохирургами и неонатологами).

Большинство младенцев с дефектами брюшной стенки должны быть рождены в перинатальном центре, где доступна неотложная неонатальная и детская хирургическая помощь. Сегодня нет убедительных

данных о необходимости кесарева сечения. Однако большинство специалистов считают, что родоразрешение путем кесарева сечения значительно снижает риск травматизации внутренних органов при дефектах передней брюшной стенки. С этой же целью важна своевременная подготовка к незамедлительному хирургическому вмешательству после рождения ребенка.

Сразу после рождения необходимо закрыть мочевой пузырь пластиковым пакетом, так как контакт с пеленками и салфетками вызывает нарушение слизистой оболочки и способствует присоединению инфекции. В настоящее время разработаны различные виды поэтапного хирургического лечения, дающего в конечном итоге удовлетворительные результаты, в том числе в репродуктивной сфере.

Сочетание с другими пороками встречается редко и чаще всего представлено аномалиями сердца, легких и поясничного отдела позвоночника. Нередко экстрофия сочетается с другими аномалиями мочевой системы: подковообразной почкой, мегауретером, гидронефрозом и пр., а также с тотальной эписпадией, перегородкой влагалища, крипторхизмом, одно- или двусторонней паховой грыжей, выпадением прямой кишки. Описаны единичные наблюдения сочетания ЭМП с атрезией ануса.

Клиника. Диагноз порока устанавливается сразу после рождения при первичном осмотре новорожденного на основании отсутствия в надлобковой области передней брюшной стенки и передней стенки мочевого пузыря. В этом месте располагается слизистая оболочка задней стенки пузыря в виде опухолевидного выпячивания ярко-красного цвета, в нижних углах которой на небольшом валике среди складок слизистой оболочки расположены устья обоих мочеточников. Она несколько выбухает в надлобковой области и легко кровоточит.

Одновременно отмечается расщепление наружных половых органов, уретры и лонного сочленения. У мальчиков ЭМП сопровождается полной эписпадией полового члена, который притянут к брюшной стенке и частично прикрывает нижнюю треть слизистой оболочки мочевого пузыря. В недоразвитой мошонке присутствуют малых размеров яички (рис. 2.7.20).

У девочек отмечается расщепление клитора, половые губы широко раздвинуты и имеют рудиментарный характер; уретра короткая, широкая или отсутствует. Нередко встречается удвоенная матка с двумя влагалищами, оканчивающимися слепо или небольшим отверстием. Яичники могут быть нормальными. Пупок бывает втянутым или расположен на верхнем крае эктопированной слизистой оболочки пузыря.

При натуживании (крик, плач) стенка пузыря значительно выпячивается, усиливается вытекание мочи из мочеточников. Моча орошает переднюю брюшную стенку, промежность, половые органы, бедра и ягодицы, поэтому кожа вокруг пузыря изменена, мацерирована. Все это крайне затрудняет уход за такими больными. В дальнейшем дети отстают в физическом и умственном развитии.

При ЭМП наблюдается расхождение костей лонного сочленения, что приводит в более старшем воз-



Рис. 2.7.20. Экстрофия мочевого пузыря у мальчика (а–в)

расте к повороту обоих бедер внутрь и «утиной походке».

Различают три степени ЭМП:

- 1-я степень: диаметр отверстия на животе менее 4 см и расхождение лобковых костей менее 4 см с минимальными сопутствующими пороками;
- 2-я степень: диаметр отверстия на животе 5–7 см и расхождение лобковых костей 6–8 см с наличием нескольких сопутствующих пороков;
- 3-я степень: выявляются тяжелые сопутствующие пороки развития, расхождение лобковых костей более 9 см.

Широкий контакт мочевыводящих путей с внешней средой быстро приводит к раннему присоедине-

нию пиелонефритического процесса. Около 50 % таких детей умирают в возрасте до 10 лет от восходящей инфекции.

Все это требует раннего обследования больных с ЭМП и своевременного лечения.

Лечение. Только хирургическая коррекция в возрасте 2–3 мес.

Прогноз даже при своевременно проведенной хирургической коррекции может быть неблагоприятный в связи с трудностью или невозможностью создания механизма удержания мочи. В случае рубцевания и сморщивания перегородки между прямой и сигмовидной кишками в послеоперационном периоде у большинства детей создается единая клоака

и, вследствие расслоения сфинктера прямой кишки, возникает недержание кала. Кроме того, при попадании мочи в кишечник и ее всасывании может развиться гиперхлоремический ацидоз, что требует коррекции водно-солевого равновесия.

Также при комбинации экстрофии мочевого пузыря с врожденной аномалией почек и ранним присоединением инфекции мочевой системы может развиться ХПН.

Профилактика. В период с 4-й по 6-ю неделю эмбрионального развития следует избегать контактов с инфекционными больными, профессиональными вредностями, лучевой нагрузкой, физического и психоэмоционального напряжения. Медико-генетическое консультирование при данном пороке развития малоинформативно.

Гипоспадия

Гипоспадия — врожденный порок развития мочеиспускательного канала, при котором его наружное отверстие может находиться как на своем нормальном месте («гипоспадия без гипоспадии»), так и быть смещено вниз вплоть до нахождения снизу на теле члена, на мошонке или в промежности. Сам пенис при этом может быть анатомически недоразвитым, изогнутым, маленьким, тонким или приросшим к мошонке.

Согласно МКБ-10, в рубрику Q 64.0 Эписпадия включена гипоспадия, хотя последняя — наиболее часто встречаемый порок развития мочеиспускательного канала и полового члена.

Частота. По данным разных авторов, гипоспадия встречается в среднем у 1 из 300 (от 1 : 150 до 1 : 650) новорожденных мальчиков, у девочек — крайне редко.

Классификация гипоспадии по Н. Е. Савченко

- I. Гипоспадия полового члена:
 - 1) гипоспадия венца головки;
 - 2) окологоловчатая, околовенечная гипоспадия:
 - а) с искривлением головки;
 - б) без искривления головки;
 - в) с сужением наружного отверстия мочеиспускательного канала;
 - г) без сужения наружного отверстия мочеиспускательного канала;
 - 3) гипоспадия дистальной трети полового члена;
 - 4) гипоспадия средней трети полового члена;
 - 5) гипоспадия проксимальной трети полового члена;
 - 6) члено-мошоночная гипоспадия.
- II. Мошоночная гипоспадия:
 - 1) гипоспадия дистальной трети мошонки;
 - 2) гипоспадия средней трети мошонки:
 - а) с хорошо выраженной свободной стволовой частью тела полового члена по вентральной поверхности (искривление члена и дефицит кожи на волярной поверхности выражены слабо);
 - б) с резким недоразвитием или полным отсутствием стволовой части тела полового члена (искривление полового члена и дефицит кожи на волярной поверхности выражены очень сильно).
- III. Мошоночно-промежностная гипоспадия.

IV. Промежностная гипоспадия.

V. «Гипоспадия без гипоспадии».

Этиология и патогенез. У 75 % больных установлена наследственный характер гипоспадии, которая наследуется по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу.

Возникновение гипоспадии относят к 10–14-й неделе эмбрионального развития, когда происходят формирование мочеиспускательной трубки из уретральной борозды, слияние ее проксимального и дистального отделов и развитие пещеристых тел. Нарушение синхронности этих процессов, задержка и остановка развития уретры влекут за собой формирование гипоспадии. На протяжении участка, на котором первичная уретральная борозда не трансформировалась в трубчатый орган, происходит ее перерождение в короткий и плотный соединительнотканый эмбриональный тяж, приводящий к деформации полового члена, вогнутости его вентральной поверхности и укорочению.

Наиболее вероятной причиной возникновения гипоспадии считается гормональный дисбаланс, когда в кровотоке организма матери под влиянием нервно-психического стресса, инфекционных (токсоплазмоз, краснуха) или воспалительных заболеваний, патологии надпочечников происходит выброс избыточного количества гормонов (гиперэстрогенности). Установлена связь гипоспадии с гормонально-активными опухолями яичников и надпочечников.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения не имеет особенностей.

Сочетание с другими пороками. Гипоспадия часто сопровождается недоразвитием кавернозных тел полового члена, ложным крипторхизмом, гипогениализмом, истинным гермафродитизмом, реже — с другими пороками развития (расщелина губы, синдактилия, грыжи и т. п.).

Нередко этот порок встречается при хромосомной патологии (синдромы 2p⁺, 4p⁻, 4p⁺, 5p⁻, хромосомы 13 трисомии, 13q⁻, 18q⁻, 21q⁻, ХХУ-синдром) и при наследственных синдромах множественных пороков (Блума, Дубовитца, «LEOPARD», Лоуренса — Муна — Бидла, Опитца, Опитца — Фриаса, Смита — Лемли — Опитца, Фриаса), что требует тщательного углубленного обследования и проведения дифференциальной диагностики.

Клиника. Врожденный порок выявляется сразу после рождения при первичном осмотре новорожденного. Диагностика изолированной формы гипоспадии не представляет затруднений. Различают пять форм гипоспадии (по локализации дистопии отверстия уретры): гипоспадию полового члена, головчатую, мошоночную, мошоночно-промежностную и «гипоспадию без гипоспадии». При последней форме отверстие мочеиспускательного канала открывается на головке, но половой член деформирован в виде крючка из-за несоответствия длины уретры и кавернозных тел, так как первая значительно укорочена.

Жалобы больных зависят от их возраста и вида гипоспадии. Детей беспокоит, главным образом, расстройство мочеиспускания, взрослых — затруднение или невозможность полового акта.

Гипоспадия полового члена (стволовая форма)

— у больных отмечается расположение наружного отверстия уретры на различных уровнях стволовой части полового члена. Характерно искривление пениса, которое зависит от уровня расположения отверстия уретры. Отмечается сужение наружного отверстия уретры. Жалобы на нарушение мочеиспускания (струя направлена книзу), что затрудняет опорожнение мочевого пузыря (рис. 2.7.21).

Головчатая форма — у больных на месте нормального расположения наружного отверстия мочеиспускательного канала определяется лишь углубление или бороздка до венца полового члена. Наружное отверстие открывается на уровне венца полового члена и часто бывает суженным. Искривление полового члена отмечается редко. Жалобы возникают лишь при наличии сужения наружного отверстия или при слишком сильно наклоненной головке, когда моча попадает на ноги.

Околоченечная форма — в отличие от предыдущей, наружное отверстие уретры располагается дальше от венечной борозды. Чаше встречаются жалобы на нарушение мочеиспускания.

Мошоночная форма — одна из наиболее тяжелых. Характерно резкое недоразвитие и искривление пениса. Половой член напоминает клитор. Расщепленная мошонка усиливает это сходство. Мочеиспускание при этом возможно только сидя, моча разбрызгивается, что вызывает раздражение кожи внутренних поверхностей бедер. Новорожденных с мошоночной гипоспадией иногда ошибочно принимают за девочек или ложных гермафродитов (рис. 2.7.22).

Мошоночно-промежностная (промежностная) форма — при данной патологии мошонка расщеплена, половой член резко уменьшен в размерах и искривлен, часто скрыт между складками мошонки. Мочеиспускательный канал открывается позади мошонки, на промежности. Наружное отверстие имеет вид широкой воронки. Головка резко недоразвита. Крайняя плоть расщеплена. Промежностная гипоспадия часто сочетается с крипторхизмом, что еще больше затрудняет определение пола. Дети рано начинают понимать свою неполноценность, становятся замкнутыми, раздражительными, уединяются. После полового созревания появляются жалобы на невозможность совершения полового акта.

«Гипоспадия без гипоспадии» — довольно редкий порок развития. Заключается в укорочении дистального отдела мочеиспускательного канала. Это приводит к искривлению полового члена, которое усиливается при эрекции. При этом наружное отверстие уретры открывается в обычном месте. Мошонка, крайняя плоть развиты правильно.

Выделяют три степени гипоспадии.

Гипоспадия головки I степени встречается наиболее часто; наружное отверстие, нередко значительно суженное, обычно находится на том месте, где должна прикрепляться уздечка; крайняя плоть покрывает только тыл головки, опущенной несколько книзу. На месте нормально расположенного наружного отверстия уретры находится ямка и под ней — узкое отверстие аномальной уретры.

Гипоспадия головки не причиняет никаких расстройств, кроме тех случаев, когда мочевого отверс-



Рис. 2.7.21. Гипоспадия ствола полового члена



Рис. 2.7.22. Мошоночная гипоспадия

тие необыкновенно узко или же когда сплюснутая головка пригнута книзу, обуславливая во время мочеиспускания смачивание бедер мочой.

Гипоспадия ствола полового члена II степени: отверстие уретры располагается дальше кзади, на любом месте нижней поверхности полового члена вплоть до основания мошонки. Находящаяся впереди от отверстия часть уретры обычно имеет вид плоского желобка, тянущегося вплоть до кончика головки. При этой степени гипоспадии половой член почти всегда изогнут книзу.

Гипоспадия мошонки III степени: при этой, наиболее редкой, промежностной форме гипоспадии мошонка разделена глубокой бороздой на две совершенно обособленные половины; на дне этой борозды, на расстоянии 4–5 см от заднепроходного отверстия, помещается устье мочеиспускательного канала. Лежащая впереди часть уретры может совершенно отсутствовать или представлять собой плоский желобок. Член обычно недоразвит, загнут книзу и приращен. При высших степенях мошоночно-промежностной гипоспадии определить пол бывает затруднительно, особенно в тех случаях, когда яички

находятся в паховых каналах, так что обе половины мошонки принимаются за большие губы, недоразвитый половой орган напоминает клитор, а широкий вход в уретру — рудиментарное влагалище. В литературе приводятся примеры, когда подобные дети воспитывались и росли как девочки, и только позже, к периоду половой зрелости, выяснялся настоящий пол (ложный гермафродитизм).

При этой форме гипоспадии моча растекается по промежности и бедрам, вызывая раздражение кожи, однако больные хорошо удерживают мочу, так как сфинктер мочевого пузыря у них сохранен. Мочеиспускание возможно только в сидячем положении.

В 12 % случаев у больных с гипоспадией имеются остатки женских половых органов и с наступлением периода полового созревания могут появиться гинекомастия и менструация, изменение голоса, нарушение роста волос и жирового обмена, расстройства в половой сфере, гетеросексуальность.

У девочек гипоспадия встречается гораздо реже, чем у мальчиков. Наружное отверстие мочеиспускательного канала имеет вид большого овального отверстия, переходящего в желобок передней вагинальной стенки, который открывается во влагалище. В отличие от мальчиков, у них в большей или меньшей степени отмечается недержание мочи. В некоторых случаях мочеиспускательный канал в своей дистальной части и влагалище соединяются в один канал с общим наружным отверстием. В клинике могут наблюдаться дизурические явления.

Ранняя неонатальная диагностика не вызывает затруднения, так как базируется на данных осмотра. Однако в случае мошоночной и промежностной форм могут возникать сложности при определении пола. Необходима консультация эндокринолога, уролога и генетика, поскольку ошибки при определении пола в раннем детском возрасте приводят к необходимости его хирургической коррекции с последующей сложной социальной реабилитацией и психологической переориентацией. Постнатальная диагностика должна включать рентгеноурологическое, УЗИ-исследования для выяснения наличия сопутствующих пороков развития мочевых путей и половых органов. Для установления пола ребенка проводится кариотипирование. Из рентгенологических методов применяют генитографию (для обнаружения матки и придатков), уретрографию (для выявления мочеполювого синуса). Значительные возможности имеет МРТ. В особо затруднительных случаях для выявления яичников проводят лапароскопию или лапаротомию.

Лечение. Больные гипоспадией I степени в лечении не нуждаются.

В остальных случаях в первые годы жизни проводится двухэтапная операция с целью выпрямления полового члена и устранения дистопии уретры.

Прогноз. Чаще всего результат хирургической коррекции благоприятный. Это позволяет добиться нормальной социальной адаптации и избежать развития психологических и сексуальных проблем после периода полового созревания. Однако даже при хороших результатах операции показано наблюдение уролога, особенно в период полового созревания,

так как в это время иногда могут выявляться скрытые деформации, нуждающиеся в исправлении.

Профилактика. Первичная профилактика проводится в тератогенном периоде в семьях с отягощенным по гипоспадии анамнезом. Вторичная профилактика заключается в предупреждении присоединения инфекции мочевых путей, в обеспечении необходимых мероприятий по уходу за больным ребенком.

Эписпадия

Эписпадия — врожденная аномалия мочеиспускательного канала, при которой его верхняя стенка отсутствует на большем или меньшем протяжении, а нижняя представляет собой плоский желоб.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 64.0 Эписпадия.

Частота данного порока составляет 1 : 6000 — 1 : 50 000 и встречается он в 150 раз реже, чем гипоспадия. У мальчиков бывает в 5 раз чаще, чем у девочек.

Этиология и патогенез. Эписпадия возникает в результате нарушения эмбрионального развития на 3–4-й неделях и заключается в смещении первичного парного зачатка полового бугорка в каудальном направлении, тогда как мочеполювой синус остается на своем обычном месте. В дальнейшем отмечается отсутствие передней стенки уретры и мышечного слоя передней стенки мочевого пузыря в области его шейки с образованием субмукозной щели. Причины этих нарушений многообразны: вирусная инфекция, токсикоз, профессиональные вредности, курение, алкоголизм, наркомания у матери во время беременности.

Пренатальная диагностика не проводится.

Тактика ведения беременности и родоразрешения не имеет особенностей.

Сочетание с другими пороками. Сочетается с недоразвитием мочевого пузыря (маленький мочевой пузырь), ПМР и поражением почек.

Клиника. Различают три формы аномалии: эписпадию головки, эписпадию полового члена и тотальную эписпадию. Последние две формы наблюдаются особенно редко.

Клиническая картина зависит от формы эписпадии.

В случае *эписпадии головки полового члена* наружное отверстие уретры открывается на ее дорсальной поверхности у венечной борозды (шейки головки), головка при этом расщеплена. В ряде случаев отсутствует расщепление крайней плоти, в связи с чем эписпадия может некоторое время оставаться незамеченной. Мочеиспускание не нарушено, иногда наблюдается небольшое разбрызгивание струи мочи. Эписпадия головки полового члена обычно не нуждается в лечении.

При *эписпадии полового члена* отмечается его выраженной деформация: половой член укорочен, подтянут к передней брюшной стенке. По его дорсальной поверхности проходит ложбинка шириной 0,7–1,5 см, которая выстлана слизистой оболочкой уретры и заканчивается у корня (основания) полового члена, где располагается и наружное отверстие



Рис. 2.7.23. Эписпадия

уретры. Сфинктер мочеиспускательного канала сохранен, мочеиспускание произвольное, однако большие с этой формой эписпадии жалуются на разбрызгивание струи мочи во время мочеиспускания. У взрослых половой акт затруднен, но возможен (рис. 2.7.23).

При *члено-лобковой эписпадии* характерно частичное расщепление сфинктера мочеиспускательного канала и связанное с ним более или менее выраженное недержание мочи. Половой член укорочен и деформирован: наружное отверстие уретры в виде воронкообразного углубления расположено под лобковым симфизом. Половой акт затруднен, а иногда невозможен. Нередко при этой форме эписпадии наблюдается расхождение лобковых костей и прямых мышц живота.

При *тотальной эписпадии* имеется расщепление уретры, шейки и передней стенки мочевого пузыря, что сопровождается полным недержанием мочи, которое может быть постоянным или появляться только при определенном положении, стоянии или ходьбе, напряжении брюшного пресса, чихании, кашле и т. п. Половой член укорочен, искривлен, подтянут к лобку и прикрывает вход в мочевой пузырь. Пещеристые тела по дорсальной поверхности полового члена разделены глубокой продольной щелью, выстланной слизистой оболочкой уретры, которая переходит непосредственно в слизистую оболочку мочевого пузыря. Мошонка у части больных недоразвита, яички часто гипоплазированы или не опущены в мошонку и при пальпации легко ускользают в паховый канал.

У всех больных с тотальной эписпадией имеется расхождение лобкового симфиза с расстоянием между лонными костями до 2–8 см, в связи с чем походка становится «утиной». Шейка мочевого пузыря отсутствует. Незаращение уретры распространяется на переднюю стенку мочевого пузыря в виде скрытого дефекта мышечных слоев. Уретра имеет вид желоба, по которому постоянно стекает моча. В положении больных стоя мочевой пузырь всегда полностью опорожнен; в положении лежа в нем может накапливаться до 70–80 мл мочи (ложное удержание).

Постоянное истечение мочи, мокрая одежда, раздражение кожи половых органов и промежности при

тотальной эписпадии ограничивают подвижность ребенка дома и пребывание его на воздухе, лишают общества сверстников. Психическое состояние детей страдает, особенно с 8–9 лет, когда они начинают осознавать свое положение, замечают, что их избегают сверстники, видят реакцию взрослых. Дети становятся замкнутыми, необщительными, посещение школы превращается для них в тяжелую обязанность. Особенно остро переживают свое состояние подростки.

Эписпадия у девочек наблюдается реже, чем у мальчиков; различают клиторическую, субсимфизарную и тотальную формы. При женской эписпадии уретра проходит над клитором, причем передняя часть канала или весь канал превращен в открытый желоб. Верхняя спайка больших и малых губ отсутствует, клитор обычно расщеплен.

При *эписпадии клитора* наружное отверстие уретры смещено кверху, мочеиспускание не нарушено; клинического значения эписпадия клитора не имеет.

Для *субсимфизарной или подлобковой эписпадии* характерно полное расщепление клитора и малых половых губ, смещение наружного отверстия уретры вперед кверху, полное или частичное недержание мочи.

При *субтотальной эписпадии* у девочек отмечается расщепление сфинктера мочеиспускательного канала и частичное недержание мочи; клитор полностью расщеплен, наблюдается несмыкание больших и малых половых губ; расхождения лобковых костей нет.

Тотальная эписпадия характеризуется тем, что расщеплены клитор и малые половые губы, верхняя стенка уретры отсутствует. Наблюдается полное недержание мочи, которая постоянно выделяется из наружного отверстия мочеиспускательного канала; сопровождается расщеплением лобкового сочленения и сфинктера мочевого пузыря.

При некорригированной тотальной эписпадии у мужчин половая жизнь часто невозможна или затруднена, что связано с недоразвитием, искривлением полового члена и болезненностью эрекции. Женщины могут жить нормальной половой жизнью, беременность и роды у них протекают, как правило, без осложнений.

Ранняя неонатальная диагностика, в основном, не вызывает сомнения, и врожденная эписпадия устанавливается при внешнем осмотре новорожденного. Для уточнения диагноза проводят рентгенологическое обследование почек и мочевого пузыря (экскреторная урография, статическая и динамическая цистография), регистрацию внутрипузырного давления при естественном заполнении мочевого пузыря, исследование иннервации сфинктеров и мышц тазового дна. Большую информативность имеет также ядерно-магнитно-резонансная и ультразвуковая диагностика.

Лечение. Легкие формы эписпадии в лечении не нуждаются. При II и III степени аномалии проводится хирургическая коррекция.

Прогноз при своевременной проведенной операции благоприятный.

Профилактика. Первичная профилактика проводится в критический тератогенный период —

предупреждают воздействие на плод неблагоприятных факторов. Вторичная профилактика состоит в тщательном уходе за ребенком для предотвращения инфицирования мочевых путей. Показано длительное наблюдение уролога.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Атрезия вагины

Атрезия вагины — редкая врожденная патология, при которой отсутствует вход во влагалище и само влагалище.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 52.0 Врожденное отсутствие влагалища.

Частота. Заболевание редкое и встречается у девочек в 0,02–0,04 % случаев. Частота аплазии матки и влагалища колеблется от 1 на 5000 до 1 на 20 000 новорожденных девочек.

Этиология и патогенез. Механизм развития атрезии вагины связан с неправильным слиянием (частичным слиянием или полным неслиянием) мюллеровых ходов. Все больные имеют кариотип 46,XX. Чаще всего болезнь возникает спорадически, хотя наблюдались и несколько семейных случаев. Характер наследования в большинстве семейных случаев соответствует аутосомно-доминантной мутации. До настоящего времени окончательно неясно, представляют ли собой спорадические случаи новые мутации того же типа, который определяет семейное нарушение, или они имеют многофакторную причину. Для семейных случаев характерна непостоянная экспрессивность; у некоторых пораженных членов семьи имеются лишь скелетные или почечные аномалии, тогда как у других наблюдаются иные нарушения в производных мюллеровых протоков, например удвоение матки.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения специфических особенностей не имеет.

Сочетание с другими пороками. Врожденная атрезия влагалища сочетается с аномалией или отсутствием матки (синдром Майера — Рокитанского — Кюстера — Хаузера). У 30 % больных встречаются пороки почек, чаще всего агенезия или поясничная и тазовая дистопия почки, удвоение чашечно-лоханочной системы и подковообразная почка. У 10 % больных имеются нарушения скелета, причем у 60 % из них в процесс вовлекается позвоночник, а у остальных — конечности и ребра, синдром Клиппеля — Фейля (врожденное сращение шейных позвонков, короткая шея, низкая задняя линия оволосения, а также болезненность и ограниченность движений шейного отдела позвоночника). Возможно наличие врожденных соустьев влагалища с прямой кишкой — прямокишечно-вагинальных свищей.

Клиника. Различают четыре формы атрезии: гименальную, ретрогименальную, вагинальную и цервикальную. К самым распространенным формам врожденной атрезии гениталий относятся гименальная и ретрогименальная. Характерная картина заболевания развивается лишь в периоде полового созревания, когда появившаяся менструальная кровь из-за атрезии вагины не имеет выхода.

При осмотре гениталий не удается обнаружить вход во влагалище; на его месте видна сложенная венчиком слизистая оболочка с небольшим слепым западением в центре. Осложнением атрезии вагины является гематокольпос.

Лечение хирургическое.

Прогноз благоприятный.

АНОМАЛИИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА

Весьма редкими аномалиями развития полового члена являются врожденное отсутствие полового члена (Q 55.5), головки полового члена, скрытый половой член, эктопия полового члена, удвоенный и перепончатый половой член, которые в МКБ-10 зашифрованы как Q 55.8 и Q 55.9 Неуточненные пороки развития мужских половых органов.

Врожденный фимоз

Врожденный фимоз, или узость крайней плоти, диагностируют при сужении крайней плоти и невозможности обнажить головку полового члена.

Фимоз в МКБ-10 описан в главе XIV под № 47.

Частота. Врожденный фимоз — достаточно частое строение крайней плоти, составляющее 2–4 %.

Этиология и патогенез. Причина врожденного фимоза, по мнению большинства авторов, — генетическая предрасположенность к недостаточности соединительной ткани.

У мальчиков до 3 лет крайняя плоть обычно гипертрофирована, полностью покрывает головку полового члена и свисает в виде избыточного кожного хоботка с узким отверстием. Внутренний листок крайней плоти спаян с головкой нежными эмбриональными спайками (синехиями). В процессе роста полового члена его головка раздвигает препуциальный мешок, разъединяя синехии, и происходит спонтанное раскрытие полости крайней плоти. Поэтому у детей до 3 лет жизни фимоз считается физиологическим явлением.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения особенностей не имеет.

Сочетание с другими пороками. Характерно сочетание с пороками развития, связанными с дисплазией соединительной ткани.

Клиника. Основное проявление фимоза — невозможность выведения головки полового члена. Жалобы могут отсутствовать, однако при выраженном фимозе появляется нарушение мочеиспускания.

Степень фимоза может быть различна. Препуциальное отверстие может быть настолько узким, что



Рис. 2.7.24. Гипертрофический фимоз

через него с трудом удастся провести тонкий зонд. Значительно чаще наблюдается фимоз, при котором крайнюю плоть можно оттянуть до обнажения наружного отверстия уретры и части головки.

Различают гипертрофический фимоз, когда крайняя плоть удлинена и выдается вперед в виде хоботка, и атрофический фимоз, при котором кожа плотно охватывает головку полового члена (рис. 2.7.24).

В редких случаях между крайней плотью и головкой существуют врожденные соединительнотканые сращения или они образуются в дальнейшем.

При резко выраженном фимозе наблюдается затруднение мочеиспускания, тонкая струя мочи и раздувание препуциального мешка во время мочеиспускания.

При присоединении инфекции возникают баланопостит и стенозирование крайней плоти. В этих случаях появляется болезненное мочеиспускание, страх перед мочеиспусканием, ребенок старается мочиться как можно реже, в результате чего в патологический процесс вовлекаются вышележащие отделы мочевых путей вплоть до развития атонии мочевого пузыря и уретерогидронефроза. Постоянное напряжение мышц брюшного пресса предрасполагает к образованию водянки яичка, грыж и выпадению прямой кишки.

Заболевание осложняется циститом, пиелонефритом, камнеобразованием в мочеиспускательном канале, мочевом пузыре и в препуциальном мешке, парафимозом.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика не вызывает затруднений в связи с характерными симптомами.

Лечение. В большинстве случаев фимоз у детей физиологический и в лечении не нуждается.

При выраженном фимозе методом выбора служит бескровное расширение крайней плоти с помощью зонда и зажима Кохера, которое после 2–3 процедур восстанавливает необходимое отверстие препуциального мешка.

Показанием к операции является значительное сужение крайней плоти, обуславливающее явное затруднение мочеиспускания; доказательством по-

следнего служат тонкая струя мочи и раздувание крайней плоти во время мочеиспускания. Операция также показана при часто рецидивирующем баланопостите, обусловленном относительным сужением крайней плоти, при котором может и не быть затруднения мочеиспускания, но имеются все условия, благоприятствующие скоплению смегмы в препуциальном мешке и возникновению воспалительного процесса.

Основной метод операции — круговое обрезание крайней плоти (*circumcisio*).

Прогноз при своевременном проведении коррекции благоприятный.

ВРОЖДЕННЫЕ АНОМАЛИИ ЯИЧЕК

С аномалиями яичек рождается около 1,5–5 % детей. Различают аномалии числа, структуры и положения яичек.

Аномалии числа включают монорхизм, анорхизм и полиорхизм.

Монорхизм

Монорхизм — врожденное отсутствие одного яичка.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 55.0 Отсутствие и аплазия яичка.

Сочетание с другими пороками. Поскольку эмбриологически первичная почка и яичко закладываются из одной ткани, то нередко монорхизм сочетается с врожденной единственной противоположной почкой.

Клиника. При осмотре соответствующая половина мошонки недоразвита. Единственное яичко, как правило, больших размеров, компенсаторно увеличено. Диагноз обычно ставится после операции, предпринятой по поводу крипторхизма, когда при широкой ревизии забрюшинного пространства яичко обнаружить не удастся. Если второе яичко нормальное, то каких-либо нарушений монорхизм не вызывает.

Анорхизм

Анорхизм, по МКБ-10, Q 55.0 Врожденное отсутствие обоих яичек. При этом возможно одновременное недоразвитие или отсутствие придатков яичка и семявыносящих протоков.

Частота. Аномалия встречается редко, сопровождается выраженным гипогонадизмом и евнухидизмом.

Лечение ограничивается заместительной гормональной терапией.

Полиорхизм

Полиорхизм — существование трех и более (что бывает крайне редко) яичек. Добавочное яичко обычно недоразвито, располагается вблизи основного, может иметь придаток и семявыносящий проток.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 55.2 Другие врожденные пороки развития яичка. Полиорхизм.

Клиника. При пальпации определяется безболезненная припухлость у основания полового члена или в паховой области. Опухолевидное образование эластично, мягкой консистенции, при надавливании пальцами прячется за передней брюшной стенкой. Припухлость легко смещается в стороны и вниз. Выявляется и надлобковая эктопия яичка справа или слева. При полиорхизме добавочное яичко обычно недоразвито, нередко подвергается малигнизации.

Лечение заключается в удалении добавочного яичка, поскольку оно отличается повышенной склонностью к развитию злокачественной опухоли.

Гипоплазия яичка

К аномалиям структуры относится одно- и двусторонняя гипоплазия яичка.

Гипоплазия яичка (синдром рудиментарных яичек, недоразвитие яичка) характеризуется наличием очень маленького яичка, не превышающего в размерах нескольких миллиметров, у которого извитый каналец дисгенетичен, очень рано дегенерирует и атрофируется. Двусторонняя гипоплазия яичек практически равноценна анорхизму. Встречается часто у членов одной семьи. Является составной частью синдрома Клайнфельтера. Обычно гипоплазированные яички не опускаются в паховые каналы и остаются в брюшной полости.

Наружные половые органы сформированы по женскому типу или гермафродитные:

— типично женские: гипертрофированный клитор, недостаточно сформированные малые половые губы, скудное лобковое оволосение и довольно длинное влагалище, в глубине которого находится рудиментарная шейка матки;

— гермафродитные половые органы: половой член не сформирован, мошонка малая, раздвоенная, пустая, устье мочеиспускательного канала находится на промежности.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 55.1 Гипоплазия яичка и мошонки.

Клиника. При двусторонней гипоплазии и отсутствии своевременной диагностики в раннем возрасте лица, воспитанные как женщины, обращаются к врачу по поводу первичной аменореи и отсутствия у них развитых женских половых признаков. Лица, воспитанные как мужчины, жалуются на отсутствие у них мужских половых признаков и аномалии половых органов.

Лечение. При односторонней гипоплазии недоразвитое яичко удаляют ввиду возможной малигнизации. Лечение взрослых больных с осознанием женской половой принадлежности достаточно эффективно: благодаря приему женских половых гормонов развиваются молочные железы и наружные половые органы. У больных, воспитанных как мужчины, лечение мужскими половыми гормонами не дает эффекта.

Крипторхизм

Аномалии положения яичек встречаются наиболее часто. К ним относятся крипторхизм и эктопия яичка.

Крипторхизм — незавершенное опущение яичка в мошонку. Возникновение его связывают с гормональными или механическими препятствиями опущению в мошонку (короткие сосуды яичка, фиксация их эмбриональными тяжами у внутреннего пахового кольца и пр.). Гормональные факторы чаще приводят к двусторонней ретенции, а механические — к односторонней.

Различают брюшной и паховый крипторхизм. При брюшном крипторхизме яичко располагается в полости таза у входа в паховый канал, при паховом — в паховом канале. Паховый крипторхизм встречается чаще. Кроме того, различают истинный крипторхизм и ложный. При ложном крипторхизме яичко можно низвести в мошонку, но затем оно вновь принимает прежнее положение. Это состояние лечения не требует, поскольку к моменту полового созревания яичко окончательно опускается в мошонку.

Согласно МКБ-10, выделяют:

Q 53 Неопущение яичка.

Q 53.1 Неопущение яичка, одностороннее.

Q 53.2 Неопущение яичка, двустороннее.

Q 53.3 Неопущение яичка, неуточненное.

Частота. Крипторхизм определяется у 30 % новорожденных, однако на протяжении первого года жизни почти у 70 % из них яичко самопроизвольно опускается в мошонку.

Этиология и патогенез. Причиной возникновения крипторхизма могут быть механические препятствия, мешающие опусканию яичек, гормональные и генетические факторы. К механическим факторам относятся: задержка развития направляющей связки, короткие сосуды яичка, наличие фиброзных препятствий по ходу миграции половых желез, облитерация пахового канала в любых его отделах, сужение пахового кольца, поперечное положение яичка, короткая подвешивающая мышца яичка или короткий семявыносящий проток; к гормональным — дефицит андрогенов, хорионического гонадотропина матери и лютеинизирующего гормона плода. Основные факторы, участвующие в повреждении задержанных тестикул: нарушение температурного режима яичка; травматизация яичка окружающими тканями, гипокинезия; нарушение регионарного кровообращения. Гистологически установлено, что в неопущенных яичках возникают дегенеративные изменения в возрасте 6 мес.

Пренатальная диагностика не осуществляется. Порок выявляется после рождения.

Тактика ведения беременности и родоразрешения не имеет особенностей.

Сочетание с другими пороками. Двусторонний брюшной крипторхизм сопровождается недоразвитием половых органов, инфантилизмом, евнухидизмом, гинекомастией, феминизацией, гипоспадией, эписпадией, а также недержанием мочи.

Клиника при крипторхизме складывается из симптомов отсутствия яичка в мошонке, сглаженности, недоразвития мошонки с соответствующей стороны. В старшем возрасте дети нередко предъявляют жалобы на тянущие боли в животе и отмечают появление припухлости в паху. В паховом канале можно пропальпировать яичко в виде малоподвиж-



Рис. 2.7.25. Правосторонний крипторхизм

ного, слегка болезненного образования (рис. 2.7.25). У 5–10 % пациентов с крипторхизмом имеются признаки эндокринных нарушений, наиболее выраженных при двустороннем крипторхизме. У 25 % больных определяется сопутствующая паховая грыжа.

Осложнением крипторхизма являются опухоль яичка и склеротические изменения, которые после десятилетнего возраста становятся необратимыми.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика базируется на данных осмотра и пальпации яичек. В последние годы применяется метод сцинтиграфии яичек с ^{99m}Tc -пертехнетатом.

Лечение может быть консервативным, оперативным и комбинированным. Консервативная терапия, заключающаяся в назначении хорионического гонадотропина, показана детям с эндокринными нарушениями и во всех случаях двустороннего крипторхизма. Наиболее целесообразным считается сочетанное применение тестостерон-пропионата и гонадотропина хорионического в дозировках, зависящих от возраста. Тестостерон-пропионат назначают в возрасте от 6 до 10 лет по 10 мг через день внутримышечно (на курс 15 инъекций), детям более старшего возраста дозу увеличивают в 2–27 раз. Гонадотропин хориогонический в возрасте до 10 лет вводят по 500 ЕД через день внутримышечно (на курс 30 инъекций). Детям старшего возраста дозу увеличивают в два раза.

Основной метод лечения крипторхизма — оперативное вмешательство. Операцию (орхипексия) выполняют в возрасте 2–4 лет.

Прогноз при крипторхизме зависит, в основном, от степени недоразвития яичек и при своевременно проведенном лечении благоприятный. В дальнейшей жизни, по статистическим данным, без операции лишь 10 % мужчин с крипторхизмом способны к оплодотворению. После операции процент плодовитости повышается: при одностороннем крипторхизме до 80 %, а при двустороннем — до 30 %.

Глава 8

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ЛИЦА И ШЕИ. ВРОЖДЕННЫЕ НЕСРАЩЕНИЯ ГУБЫ И НЕБА

В начале XX ст. дети с врожденными несращениями губы и неба рождались с частотой 1 : 2000 новорожденных, в 1960–1970 гг. — 1 : 1000, в 2002 г. — 1 : 800–1 : 900. В большинстве стран Европы в настоящее время это соотношение составляет 1 : 600. В целом в Украине ежегодно рождается около 600 детей с врожденными пороками челюстно-лицевой области.

Эмбриогенез. В ростральном конце передней кишки эктодерма и энтодерма сливаются, образуя ротоглоточную мембрану, которая временно отделяет кишку от амниотической полости. Мембрана прорывается в 3,5 нед., к моменту формирования основных частей пищеварительной системы. Структуры лица формируются между 4-й и 10-й неделями беременности. Средние носовые и верхнечелюстные отростки срастаются к 6 нед., формируя верхнюю губу (рис. 2.8.1).

Первичное небо развивается из носовых отростков и мезенхимы верхней челюсти и соответствует той части твердого неба взрослых, которая лежит впереди от резцовой ямки и позади резцов. Вторичное небо развивается в 5 нед. из правого и левого небных отростков. Приблизительно в то же время, когда начинает развиваться первичное небо, от верхнечелюстной мезодермы с каждой стороны в медиальном направлении начинают отрастать вторичные небные отростки. Небные отростки принимают вертикальное положение, располагаясь по обе стороны языка, затем смещаются горизонтально. Слияние правого и левого небных отростков начинается в 8 нед. и продолжается в плодном периоде (у плодов мужского пола немного раньше, чем у женского). В процессе слияния большое значение имеют процессы апоптоза и перестройки базальной пластинки. Место соединения первичных и вторичных небных отростков в медиальной плоскости у взрослых обозначено резцовой ямкой.

Непарные фронтонзальные структуры сливаются с парными максиллярными и мандибулярными бугорками. В тех случаях, когда процесс слияния проходит не полностью, образуются расщелины. Крайне редко расщелины возникают на фоне синдрома амниотических тяжелей.

Несращение губы и неба имеет полиэтиологическую природу, где задействованы как генетические, так и тератогенные факторы. У 15–20 % детей данный врожденный дефект наследственный. В настоящее время идентифицированы гены, ответственные за эти деформации, а именно: ген-рецептор фоллиевой кислоты и гены, кодирующие фактор трансформации семейного роста, или рецептор ретиновой кислоты. Предполагается, что наследственные формы расщелины верхней губы формируются под влиянием трисомии, вовлекающей 7q31.2, а также генетического материала триплицированного сегмента 22pter – 22q11.

Невзирая на успехи генетики в раскрытии причин формирования несращения, предсказать рождение ребенка с пороками челюстно-лицевой области во всех случаях пока еще невозможно.

Возникновение этого порока связывают с экзо- и эндогенными факторами.

К *экзогенным факторам* относят, прежде всего, физические воздействия — радиоактивное излучение, ионизирующую радиацию, механическое действие на плод внутриматочного давления, опухоли матки, повышение температуры тела беременной. Химические факторы представлены разнообразными химическими веществами, с которыми контактирует беременная в процессе своей профессиональной деятельности. Биологические факторы представлены вирусом гриппа, краснухи, возбудителями эпидемического паротита, токсоплазмоза. Определенное значение имеет нарушение экологического равновесия окружающей среды, обладающее тератогенным действием (загазованность атмосферы, интенсивное развитие химической индустрии, наличие пестицидов в продуктах питания).

К *эндогенным факторам* относятся заболевания родителей (хронические заболевания половых органов — трихомоноз, инфекционные болезни матери, токсоплазмоз, гиповитаминозы, гипервитаминоз А), возраст матери, стрессовые ситуации, повышающие достоверность формирования внутриутробных пороков развития плода, вредные привычки родителей, прием фармакологических препаратов в первый триместр беременности (6–11-я неделя).

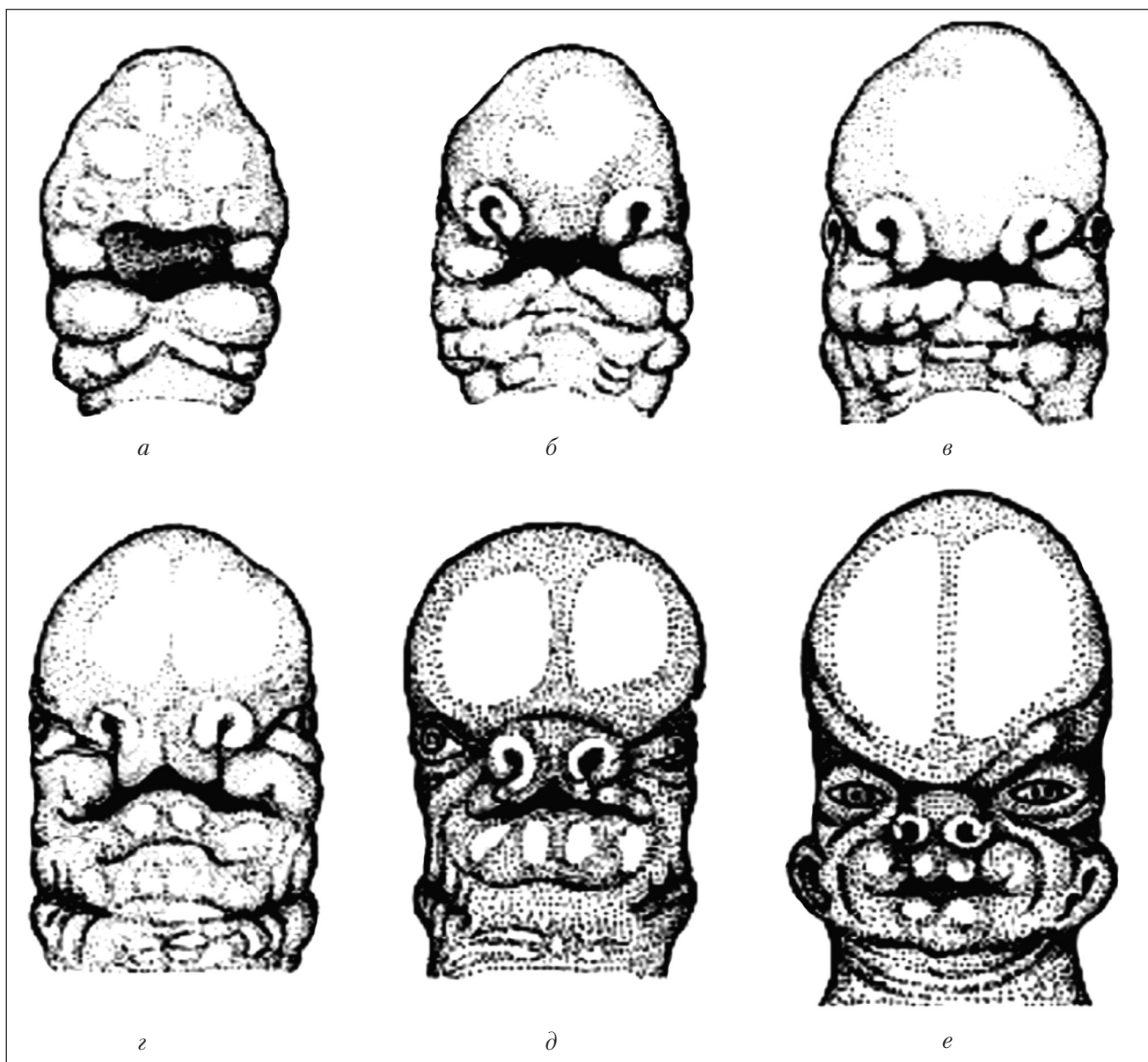


Рис. 2.8.1. Эмбриогенез структур лица (а-е)

Все эти факторы создают предпосылки для развития аномалий челюстно-лицевой области. У 15–20 % детей данный врожденный дефект — наследственный.

НЕЗАРАЩЕНИЕ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА

Незаращение верхней губы (расщелина верхней губы, хейлосхиз, «заячья губа») — незаращение мягких тканей верхней губы с возможной аномалией скелета верхней челюсти.

Согласно МКБ-10, выделяют:

Q 36 Расщелина губы (заячья губа). Включено: незаращение губы, врожденная расщелина губы, заячья губа, *labium leporinum*. Исключено: расщелина губы и неба (Q 37).

Q 36.0 Расщелина губы, двусторонняя.

Q 36.1 Расщелина губы, срединная.

Q 36.2 Расщелина губы, односторонняя.

Незаращение неба (несращение неба, расщелина неба, палатосхиз, «волчья пасть») — врожденный дефект твердого и мягкого неба.

Согласно МКБ-10, выделяют:

Q 35 Расщелина неба («волчья пасть»). Включено: щель неба, расщелина неба. Исключено: расщелина губы и неба (Q 37).

Q 35.0 Расщелина твердого неба, двусторонняя.

Q 35.1 Расщелина твердого неба, односторонняя.

Расщепление твердого неба БДУ.

Q 35.2 Расщелина мягкого неба, двусторонняя.

Q 35.3 Расщелина мягкого неба, односторонняя.

Расщепление мягкого неба БДУ.

Q 35.4 Расщелина твердого и мягкого неба, двусторонняя.

Q 35.5 Расщелина твердого и мягкого неба, односторонняя. Расщепление твердого и мягкого неба БДУ.

Q 35.6 Расщелина неба, срединная.

Q 35.7 Расщелина небного язычка.

Q 35.8 Расщелина неба («волчья пасть»), неуточненная, двусторонняя.

Q 35.9 Расщелина неба (волчья пасть), неуточненная, односторонняя. Расщелина неба БДУ. Кроме того, возможны сочетания расщелины неба и губы («волчьей пасти» с «заячьей губой»):

Q 37.0 Расщелина твердого неба и губы, двусторонняя.

Q 37.1 Расщелина твердого неба и губы, односторонняя. Расщепление твердого неба и губы БДУ.

Q 37.2 Расщелина мягкого неба и губы, двусторонняя.

Q 37.3 Расщелина мягкого неба и губы, односторонняя. Расщепление мягкого неба и губы БДУ.

Q 37.4 Расщелина твердого и мягкого неба и губы, двусторонняя.

Q 37.5 Расщелина твердого и мягкого неба и губы, односторонняя. Расщепление твердого и мягкого неба и губы БДУ.

Q 37.8 Расщелина неба и губы, неуточненная, двусторонняя.

Q 37.9 Расщелина неба и губы, неуточненная, односторонняя. «Волчья пасть» с «заячьей губой» БДУ.

Частота. Расщелины губы и неба — наиболее частые пороки развития. Они входят в «большую пятерку» уродств, занимая по частоте 2-е место, и составляют 86,9 % от всех врожденных пороков развития лица. По разным данным, частота незаращения верхней губы составляет от 1 : 1000 новорожденных до 0,4–1 % и чаще наблюдается у мальчиков — соотношение полов 1,6 : 1. Срединная расщелина губы встречается менее часто, чем односторонняя или двусторонняя.

Незаращение неба встречается также довольно часто — 1 случай на 1000–2000 родившихся. Незаращение верхней губы может быть изолированным, а может сочетаться с незаращением верхнего неба. При этом соотношение изолированных несращений верхней губы, сквозных несращений верхней губы и неба и изолированных несращений неба — 1 : 2 : 1.



Рис. 2.8.2. Фронтальное сканирование структур лица плода. Носогубной треугольник, вариант нормы (по М. В. Медведеву)

Этиология. Заболевание мультифакториальное. В 3–5 % наблюдений расщелины лица формируются при воздействии таких тератогенных факторов, как гидантоин, триметадион, алкоголь, ретиновая кислота, аминоптерин, а также никотин. При действии этих факторов в ранние сроки беременности риск возникновения расщелин составляет 5 %. Вероятность передачи данного порока от больного родителя ребенку составляет около 7 %.

Расщелина верхней губы и неба возникает в первые два месяца беременности из-за задержки развития небных отростков, вследствие чего они не достигают сошника и не соединяются.

Пренатальная диагностика. Основной метод диагностики — ультразвуковое сканирование (УЗИ). Диагностировать расщелину лица в большинстве случаев удается только во втором триместре беременности при скрининговом ультразвуковом исследовании. Однако в некоторых наблюдениях диагностика возможна уже в конце первого триместра беременности с помощью трансвагинального исследования. Наиболее ранняя диагностика порока описана в 11–12 нед. беременности.

Для оценки структур лица используют различные плоскости сканирования. Наиболее информативной считается фронтальная плоскость, которая проходит через крылья носа, верхнюю губу и переднюю часть неба. В некоторых случаях рекомендуется проводить исследование в поперечной и сагиттальной плоскостях сканирования через верхнюю губу и небо. Дефект визуализируется в виде гипохогенной структуры (рис. 2.8.2–2.8.4). В случаях срединных расщелин или при билатеральном поражении без образования этого выпячивания при исследовании в сагиттальной плоскости часто визуализируется сглаженный профиль.

Новые ультразвуковые технологии, например ЦДК, облегчают постановку диагноза. При доплерографии можно видеть движение жидкости через нос, рот и глотку. При наличии расщелины характер движения жидкости меняется.

Трехмерное изображение позволяет уточнить диагноз в тех случаях, когда при двухмерном исследовании расщелина была заподозрена, но ее четкая визуализация получена не была.

Расщелины лица — одно из наиболее частых показаний для проведения трехмерной эхографии с целью уточнения пренатального диагноза. Существенное преимущество трехмерной эхографии при лицевых расщелинах — это возможность проведения мультиплоскостного анализа с получением сечения в любом направлении и плоскости сканирования, а также объемной реконструкции (рис. 2.8.5).

К дополнительным методам, позволяющим уточнить наличие пороков развития лица, относится МРТ. При этом визуализируются характерные МР-изображения (рис. 2.8.6).

Тактика ведения беременности и родоразрешения. При ведении беременности следует помнить о факторах риска рождения ребенка с врожденным незаращением верхней губы и(или) неба:

— наличие в роду детей с пороками челюстно-лицевой области;

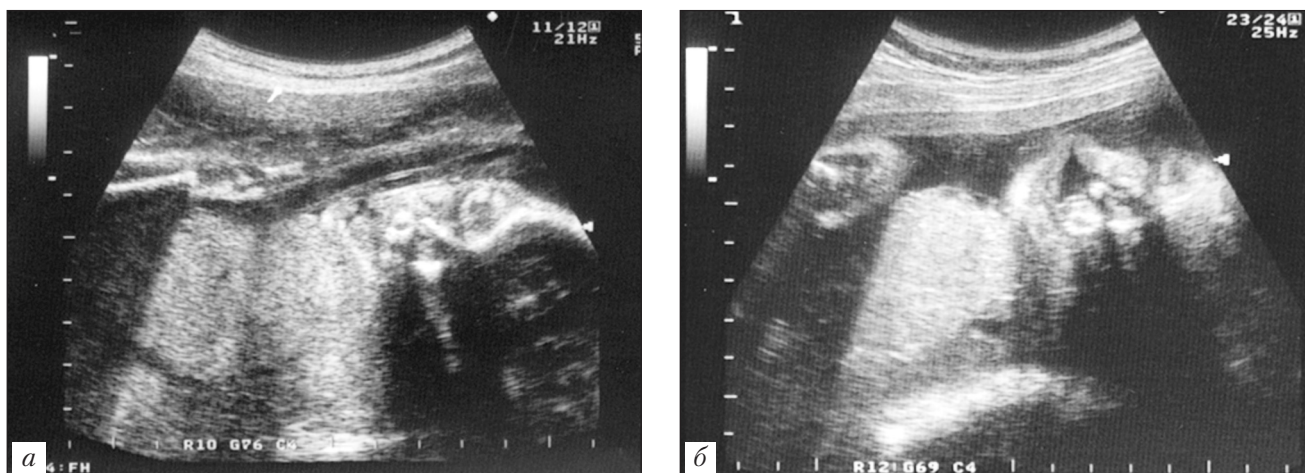


Рис. 2.8.3. Односторонняя расщелина верхней губы в 22 (а) и 25 (б) недель беременности

- наличие в семье ребенка с незаращением верхней губы и(или) неба;
- связь работы матери или отца с профессиональными вредностями;
- аборт, корь, коревая краснуха, токсоплазмоз в анамнезе;
- перенесенные матерью в первом триместре беременности грипп и другие простудные заболевания, прием лекарственных средств;
- курение матери;
- злоупотребление матерью спиртными напитками.

Пренатальное обследование должно включать кариотипирование и тщательное ультразвуковое исследование с пристальным изучением анатомии лица, мозга, сердца и скелета. Наличие расщелин между ртом и глазом или ртом и ухом может свидетельствовать о синдроме амниотических тяжей. При обнаружении расщелин у плода следует внимательно обследовать родителей для выявления стертых признаков различных аутосомно-доминантных синдро-



Рис. 2.8.4. Двусторонняя расщелина верхней губы

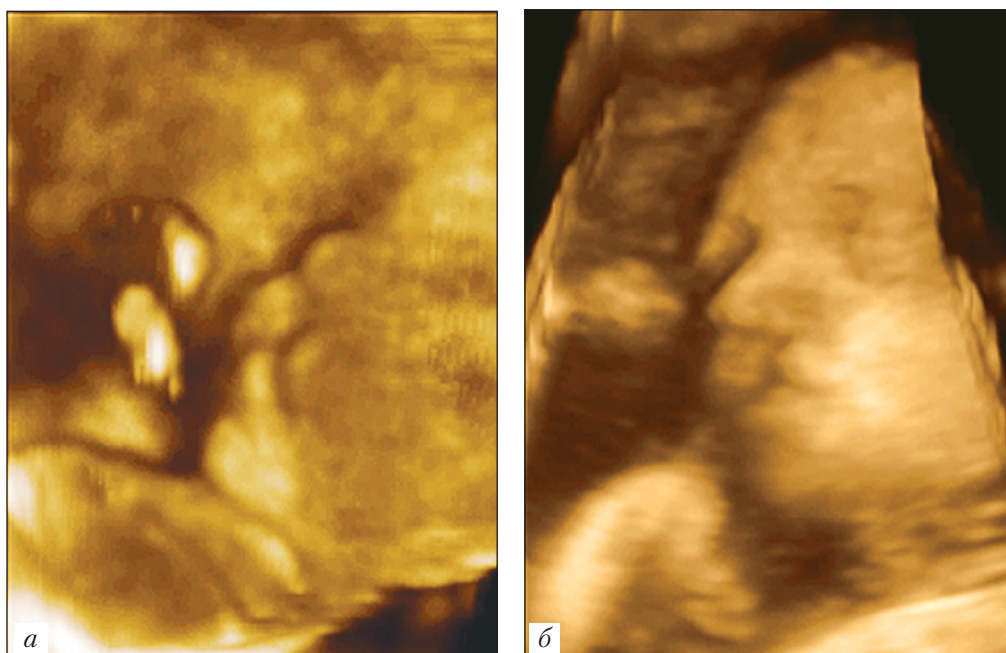


Рис. 2.8.5. Расщелина лица. Объемная реконструкция лица плода в разных проекциях (а, б) при скрининговом ультразвуковом исследовании плода в 22 нед. (по М. В. Медведеву)



Рис. 2.8.6. Магнитно-резонансная томография. Беременность 25 нед.: а — SS FSE коронарный скан плода с расщелиной верхней губы; б — SS FSE сагиттальный скан нормального строения неба (цит. по К. Ф. Юсупову и соавт.)

мов, например Vander Woude и Stickler, проявлениями которых могут быть расщепление уздечки языка, миопия, аномалии сердца и т. д.

Медико-генетическое консультирование семьи должно быть направлено на выявление возможных причин возникновения расщелины и исключения наследственных моногенных синдромов, а также хромосомных aberrаций.

Точный диагноз позволяет рассчитать риск повторения патологии. Родителям необходимо предоставить консультацию хирурга для уточнения перспектив хирургической коррекции, а также сроков возможного оперативного лечения. Для наглядности демонстрируют фотографии пациентов, прошедших реконструктивную операцию до и после лечения.

Эмпирический риск повторения мультифакториальных расщелин зависит от количества членов семьи с аналогичной аномалией, их пола, степени их родства с пациентом, степени расщепления.

Сочетание с другими пороками. В среднем, 25–30 % детей имеют другие аномалии, входящие в состав синдромов множественных пороков развития (более 40 синдромов): аутосомно-доминантных (Гольденара, Горлина, Фрера — Майя, акроостеолитиза и др.) и аутосомно-рецессивных (Юберга — Хайтворда, Меккеля, Бикслера, Кристиана, криптофтальм и др.). Срединная расщелина губы нередко сочетается с голопрозэнцефалией.

Вероятность сочетанных пороков развития выше при изолированной расщелине неба (35–60 %), реже (менее 10 %) при расщелине губы без расщелины неба. Расщелина неба чаще, чем расщелина губы, явля-

ется компонентом различных синдромов, в частности, скелетных дисплазий. Более 230 нехромосомных синдромов в своем составе имеют расщелину лица, например: синдром Ван дер Вуда, синдром Стиклера, синдром Лойса — Дитца. Синдромы имеют различный тип наследования, включая аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный и X-сцепленный. В 3–4 % наблюдений расщелин лица и в 1–2 % расщелин неба выявляются различные хромосомные аномалии, наиболее частая из которых — трисомия 13. В 9 % случаев при расщелине неба встречается микрогенития.

Чаще всего расщелины лица сочетаются с другими аномалиями лица и черепа, пороками развития центральной нервной системы, аномалиями глаз, скелета и сердца.

Клиника. У новорожденного отмечается косметический дефект верхней губы и невозможность или затруднение акта сосания.

Различают следующие виды врожденных незаращений губы:

- 1) по глубине незаращения (явные и скрытые);
- 2) в зависимости от локализации незаращения в поперечной плоскости (боковые — 99 % и срединные — 1 %). Боковые, в свою очередь, делятся, в зависимости от стороны несращения, на односторонние — 82 % (чаще левосторонние) и двусторонние — 17 %; двусторонние могут быть симметричными и асимметричными;
- 3) по высоте незаращения в сагиттальной плоскости губы (частичные, полные или сквозные);
- 4) изолированные и сочетанные (с нарушением альвеолярного отростка, неба).



Рис. 2.8.7. Неполное незаращение верхней губы

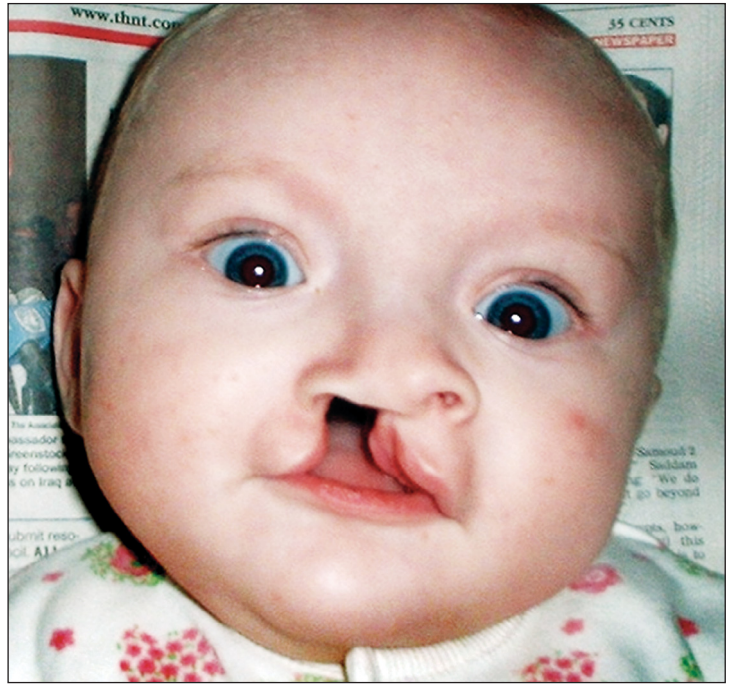


Рис. 2.8.8. Односторонняя расщелина верхней губы

При изолированной скрытой расщелине губы дефект и деформация мягких тканей незначительные, иногда это лишь втянутость кожи в проекции колонки верхней губы (рис. 2.8.7). При сквозных дефектах верхней губы клиническая картина более тяжелая из-за отсутствия дна носового хода (рис. 2.8.8).

Одностороннее изолированное незаращение верхней губы выглядит как дефект верхней губы с одной стороны. При этом красная кайма состоит из двух фрагментов, на большем фрагменте она поднимается на $1/3$ – $1/2$ высоты верхней губы, а иногда и выше. Колонка верхней губы на стороне порока разделена также на две части, высота колонки на большом фрагменте всегда уменьшена, а на малом — нормальная. Крыло носа на стороне незаращения уплощено (мышцы верхней губы на малом фрагменте вплетены в основание крыла носа, что вызывает фиксацию его в патологическом положении), кончик носа также уплощен и вместе с перегородкой смещен в здоровую сторону, дно носового хода отсутствует — его «заменяет» дефект. Если расщелина верхней губы сочетается с незаращением альвеолярного отростка, то большой фрагмент последнего (благодаря росту сошника) перемещается вперед и кверху (будто выворачивается), уздечка верхней губы всегда короткая. Малый фрагмент при этом повернут медиально книзу и выглядит недоразвитым.

Двусторонние незаращения губы представляют собой самый тяжелый порок челюстно-лицевой области как по клинической картине, так и при оказании врачебной помощи. При этом пороке верхняя губа разделена на три фрагмента, мягкие ткани на боковых фрагментах достаточно выражены, высота колонок несколько уменьшена, красная кайма и мышечный слой обычно хорошо выражены. Срединный фрагмент представлен межчелюстной костью, мяг-

кими тканями пролябиума (центральный участок верхней губы, ограниченный колонками), красной каймой и перегородкой носа. От его положения (наличие протрузии межчелюстной кости, ее поворота, смещения в одну из сторон), взаиморасположения с боковыми фрагментами и выраженностью мягких тканей на нем зависят сроки и вид хирургического вмешательства, а также необходимость ортодонтического лечения. Мягких тканей на срединном фрагменте всегда недостаточно (как красной каймы, так и конной части верхней губы), особенно по высоте. Преддверие полости рта мелкое. При таком виде незаращения происходит значительная деформация носа. Перегородка носа всегда очень короткая, медиальные ножки хрящей крыльев носа недоразвиты. Иногда перегородка носа притянута к мягким тканям губы, кончик носа раздвоен, крылья растянуты и нос имеет вид бараньего (рис. 2.8.9, 2.8.10).

Соматическое состояние таких детей зависит от вида порока и наличия сопутствующих заболеваний.

Клинические проявления незаращения неба могут быть явные (сквозные) и скрытые (несквозные). Различают неполные (частичные) расщелины неба, не достигающие до переднего края челюсти, и полные — с незаращением альвеолярного отростка верхней челюсти. Полное незаращение неба, как правило, сочетается с расщелиной верхней губы (рис. 2.8.11, 2.8.12).

Различают односторонние, двусторонние и срединные расщелины неба. При двустороннем полном незаращении в центре расщелины видны сошник и хоаны. Отмечаются также недоразвитие верхней челюсти, укорочение и недоразвитие мягкого неба.

Неполное незаращение распространяется чаще всего на все мягкое небо и (или) *uvula*, а в некоторых случаях — частично на твердое небо.



Рис. 2.8.9. Двустороннее незаращение верхней губы при синдроме ЕЕС (Е — эктродактилия, Е — эктодермальные пороки, С — расщелина верхней губы)



Рис. 2.8.10. Незаращение верхней губы при синдроме голопроэнцефалии (неразделение мозга на полушария), микроцефалия, гипоплазия носа, альвеолярного отростка, расщепление верхней губы

При скрытом изолированном несращении на твердом небе определяется участок втянутости тканей посредине, просвечивающийся синеватым цветом, при пальпации костная ткань отсутствует; на мягком небе такая втянутость тканей хорошо видна при произношении ребенком гласной «а» или крике. Клинические проявления зависят от протяженности расщелины: чем расщелина больше, тем яснее они выражены.

С момента рождения у детей с незаращением губы и неба нарушены дыхание, сосание и глотание. Жидкая пища вытекает у ребенка через нос, он часто поперхивается и кашляет, что приводит к аспирации молока и развитию легочных осложнений. Вскармливание грудью часто становится невозможным.

Постоянное раздражение и травмы открытой носовой полости нарушают правильное дыхание и также способствуют инфицированию дыхательных путей и развитию аспирационной пневмонии. Нарушаются секреторная и моторная функции органов пищеварения, обмен веществ, гармоничный рост челюстей и лицевого скелета в целом.

Вследствие поражения слуховых труб и барабанных перепонок снижается слух, что, в свою очередь, сказывается на формировании речи — она становится гнусавой, невнятной.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Распознавание расщелин губы и неба не представляет трудностей; диагноз устанавливается при первом осмотре полости рта ребенка. Для уточнения формы дисплазии проводят рентгенологическое исследование.

Лечение. С рождения ребенка с расщелиной губы и неба актуален вопрос организации вскармливания. Естественное вскармливание новорожденного снижает смертность среди малышей, удовлетворяет сосательный рефлекс, усиливает мышечную активность ребенка. Известно, что дефицит питания на первом году жизни не может быть компенсирован ни в какие последующие периоды. Поэтому обеспечение качественным по составу питанием и выбор правильного способа вскармливания основополагающие для гармоничного развития детей с незаращением верхней губы и неба, у которых с первых дней



Рис. 2.8.11. Новорожденный с двусторонним незаращением верхней губы и неба

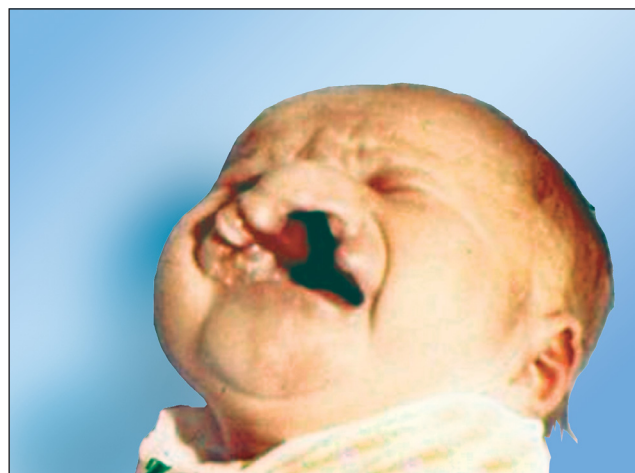


Рис. 2.8.12. Полное двустороннее расщепление верхней губы и неба



Рис. 2.8.13. Ребенок С. после первого (а) и второго (б) этапа операции по коррекции срединной расщелины неба

жизни нарушены функции сосания, глотания, дыхания.

Существует несколько искусственных способов кормления таких детей: с использованием зонда, ложки, соски и obturаторов. Первые два способствуют угасанию одного из важнейших рефлексов младенца — сосания, под действием которого укрепляются мышцы околочелюстных тканей, нижняя челюсть растет, благодаря чему нивелируется физиологическая микрогенезия. При зондовом кормлении травмируется слизистая оболочка глотки, пищевода, возникает ее отек, воспаление, а в дальнейшем возможно формирование пролежней, стриктур. Поэтому эти способы кормления детей с врожденным незаращением губы и неба должны быть исключены, если не существует других показаний (например, синдром Пьера — Робина).

У детей используют специальный пластмассовый obturатор, отделяющий ротовую полость от носовой и препятствующий попаданию пищи в полость носа. В периоде новорожденности применяют плавающий obturатор.

Радикальное лечение — хейлопластика и уранопластика в первые три дня жизни при отсутствии противопоказаний (тяжелые сочетанные пороки развития, родовая травма, пневмония). Если операция в первые трое суток не проведена, ее откладывают до 3 мес. и даже до трех лет. Лечение ребенка, включая реабилитацию, должно быть закончено к шестилетнему возрасту.

Прогноз. У детей с врожденным незаращением верхней губы и неба повышена заболеваемость, которая формирует неблагоприятное соматическое состояние. Они в 4–5 раз чаще страдают заболеваниями ЛОР-органов (100 % детей имеют снижение слуха), в 25 % случаев определяются нарушения сердечно-сосудистой системы, в 10 % — опорно-двигательного аппарата. В целом при своевременной коррекции и отсутствии сопутствующих пороков прогноз благоприятный (рис. 2.8.13).

Профилактика врожденного незаращения верхней губы заключается в проведении медико-генетической консультации при выявлении вышеперечисленных факторов риска.

ВРОЖДЕННАЯ МЫШЕЧНАЯ КРИВОШЕЯ

Врожденная мышечная кривошея — это деформация, характеризующаяся стойким неправильным положением головы: наклоном вбок и поворотом, развитием вторичных изменений головы, плечевого пояса и позвоночника.

Согласно МКБ-10, врожденная мышечная кривошея зашифрована в рубрике Q 68.0.

Частота врожденной мышечной кривошеи достигает 0,44 % и встречается в популяции 1 случай на 2253 новорожденных.

Врожденная мышечная кривошея составляет 5–12 % от других врожденных заболеваний опорно-двигательного аппарата, занимая по частоте третье место после врожденного вывиха бедра и врожденной косолапости. Кривошея встречается преимущественно у девочек и чаще бывает правосторонней, хотя наблюдаются и двусторонние поражения.

Этиология и патогенез. До недавнего времени считалось, что порок развития грудино-ключично-сосцевидной мышцы возникает при неправильном положении головы плода в утробе матери, что ведет к нарушению кровоснабжения и питания мышцы. В последние годы выяснилось, что неблагоприятно отразиться на развитии мышечной ткани и ее эластичности могут воспалительный процесс в матке, возникающий в результате аборта, инфекционные заболевания беременной, употребление алкоголя и курение, особенно в первые недели беременности, когда происходит закладка органов плода.

Гипоплазированная мышца также может разрываться во время тяжелых родов (95 % случаев наблюдается после родов в ягодичном предлежании). В дальнейшем на месте травмы формируется рубцовая ткань. По мере роста ребенка рубцово-измененная или врожденно недоразвитая мышца отстает в росте, приводя ко вторичным изменениям в лицевом скелете, своде черепа, позвоночнике.

Пренатальная диагностика мышечной кривошеи не описана. Порок выявляется после рождения ребенка.



Рис. 2.8.14. Ребенок с левосторонней мышечной кривошеей



Рис. 2.8.15. Врожденная левосторонняя мышечная кривошея

Тактика ведения беременности и родоразрешения не имеет особенностей.

Сочетание с другими пороками. Костная форма кривошеи объединяет ряд пороков развития шейного отдела позвоночника, таких как болезнь Клиппеля — Фейля, шейный добавочный клиновидный позвонок.

Клиника. Клинические проявления врожденной мышечной кривошеи разнообразны и зависят от возраста больного и тяжести изменений в мышце. У новорожденных определяется «опухоль» округлой формы до 2,5 см в диаметре, плотная, болезненная в первые дни после рождения. «Опухоль» располагается в толще грудино-ключично-сосцевидной мышцы в нижней или средней трети. Однако в первые дни после рождения кривошеей удается выявить менее чем в 1 % случаев. Движения головы, не зависящие от этой мышцы, остаются ненарушенными. В дальнейшем мышца с больной стороны отстает в росте от здоровой, и только на третьей неделе жизни наблюдается наклон головы в больную сторону и поворот лица в здоровую сторону, но поворот головы в этом направлении затруднен. С возрастом уплотнение в области мышцы исчезает, но мышца становится менее эластичной, укорачивается. Увеличиваются наклон и поворот головы (рис. 2.8.14, 2.8.15).

В редких случаях встречается двусторонняя кривошея. При этом голова наклонена назад. Повороты и наклоны ее ограничены.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на характерной клинической картине порока.

Дифференциальную диагностику проводят с кривошеей другой этиологии — костной, спастической и рядом воспалительных заболеваний, при которых голова принимает вынужденное положение.

Болезнь Клиппеля — Фейля характеризуется обширным синостозированием шейных или верхнегрудных позвонков. При этом количество позвонков уменьшается. Клинически порок проявляется укорочением шеи, низкой границей роста волос, ограничением движений головой. Рентгенологическое обследование шейного отдела позвоночника позволяет диагностировать характерные изменения.

Добавочные клиновидные полупозвонки проявляются выраженной кривошеей с асимметрией лица и черепа, а также со значительным ограничением активных движений в шейном отделе позвоночника. Травматическая кривошея является следствием травм позвоночника (переломы и вывихи шейных позвонков). Диагноз устанавливают на основании рентгенограммы шейного отдела позвоночника.

Определенные трудности в дифференциальном диагнозе вызывает спастическая кривошея. Последняя, как правило, — одно из проявлений спастического гемипареза, развивающегося в результате внутричерепной родовой травмы или после перенесенного энцефалита. Установить правильный диагноз позволяют данные анамнеза и другие неврологические симптомы, характерные для гемипареза: атрофия, контрактуры, усиленные рефлексы и т. д.

При нейрогенной форме кривошея развивается вследствие паралича мышц шеи. В результате перенесенного полиомиелита вялый паралич со слабостью мышц шеи приводит к кривошее.

Дерматогенная (кожная) форма обусловлена развитием кривошеи вследствие рубцов, образовавшихся после ожогов и травм.

Десмогенная форма кривошеи появляется при воспалительных заболеваниях (флегмоны, воспаления лимфатических узлов) в области шеи.

Рефлекторная форма кривошеи сопровождается воспалением среднего уха, околоушной слюнной железы и челюсти.

Лечение начинают с двухнедельного возраста или с момента обнаружения кривошеи и продолжают в течение 1 года. Используют физиотерапию, ЛФК, массаж и режимные мероприятия. При неэффективности показана оперативная коррекция.

Прогноз при рано начатом лечении благоприятный.

Профилактика состоит в динамичном наблюдении за плодом и высококвалифицированном ведении родов. При врожденной кривошее важно раннее лечение. Первичная профилактика возможна только установочной (возникшей вследствие неправильного положения ребенка в кроватке) кривошеей правильным положением ребенка в кроватке.

ВРОЖДЕННЫЕ КИСТЫ ШЕИ

Кисты и свищи шеи подразделяются на срединные и боковые (рис. 2.8.16). Чаще встречаются срединные кисты и свищи шеи. В эту группу входят врожденные пороки, которые возникают при нарушении развития жаберного аппарата: жаберных дуг и/или щелей, глоточных карманов, щитовидной железы и других производных. Они могут быть выявлены уже у новорожденного, но чаще проявляются позже — в первые 5 лет жизни ребенка.

Киста шеи срединная

Срединная киста шеи (бранхиогенная) — образование в виде флюктуирующей опухоли, располагающееся по срединной линии шеи.

В МКБ-10 срединная киста лица и шеи находится в рубрике Q 18.8. Встречается в 17 % случаев.

Частота. Врожденные кисты шеи развиваются в среднем у одного из 3000 новорожденных. Клинически проявляются в 4–7-летнем возрасте (2/3 больных) или в возрасте 10–14 лет, что может быть связано с гормональной перестройкой организма.

Этиология и патогенез. Срединные кисты лица и шеи развиваются из остатков нередуцированного щитовидно-язычного протока, который образуется у эмбриона в период от 3-й до 5-й недели при развитии задней трети языка и щитовидной железы. Срединный зачаток щитовидной железы, располагающийся в подъязычной области, спускается затем на шею, проходя через подъязычную кость. По пути опускания зачатка остается эмбриональный ход, который в норме облитерируется. При полном отсутствии облитерации щитовидно-язычного протока возникают срединные свищи, при образовании замкнутой полости — срединные кисты шеи. Эти кисты и свищи проявляются в разные сроки после рождения. Свищу может предшествовать стадия кисты. Срединные кисты шеи образуются на любом уровне щитовидно-язычного протока — от слепого отверстия в области корня языка до перешейка щитовидной железы. Основная масса кист связана с телом подъязычной кисты и только 5–7 % — с рогом подъязычной кисты.

Пренатальная диагностика. Основным методом диагностики — УЗИ. Пренатальный диагноз кист шеи основывается на обнаружении в области шеи образования кистозного или кистозно-солидного строения. Наиболее ранняя визуализация возможна в конце первого триместра беременности. При этом у плода кзади и сбоку от шеи обнаруживается многокамерное образование с четким наружным контуром и множественными тонкими перегородками внутри (рис. 2.8.17, 2.8.18). Признаком, позволяющим исключить черепно-мозговую и спинно-мозговую грыжу, является интактность костей свода черепа и структуры позвоночника плода. Нередко кисты шеи сочетаются с гидротораксом и асцитом. Данная ультразвуковая картина позволяет установить пренатальный диагноз кистозной гигромы шеи.

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Тактика и прогноз зависят от типа, локализации и размеров опухоли. Принципиально важным является уточнение, насколько это возможно, нали-

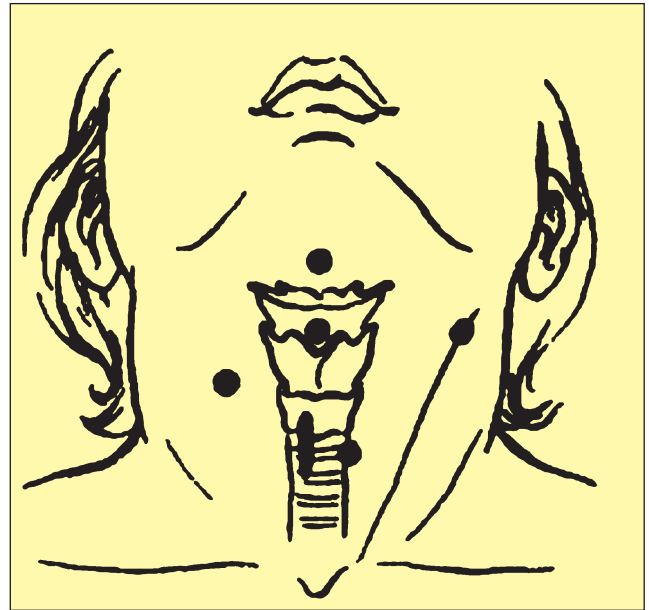


Рис. 2.8.16. Локализация врожденных кист и свищей шеи



Рис. 2.8.17. Поперечное сечение головы плода. Видна кистозная гигрома больших размеров



Рис. 2.8.18. Кистозная гигрома шеи (по М. В. Медведеву)

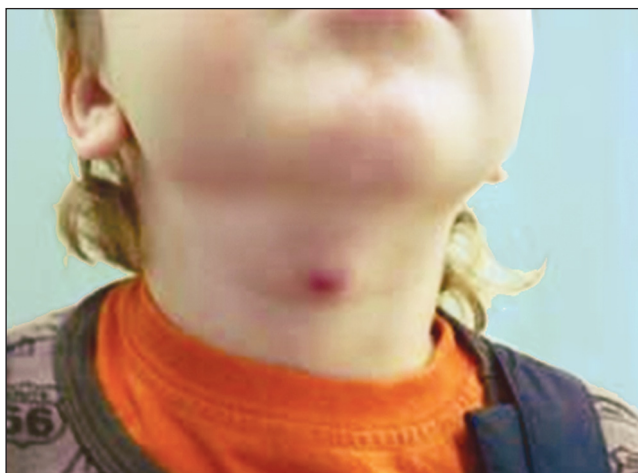


Рис. 2.8.19. Срединная киста шеи



Рис. 2.8.20. Боковая киста шеи

чие сочетанных аномалий. Исходы варьируют от мертворождения до успешного хирургического лечения с благоприятным прогнозом. Частота мертворождения при тератоме шейной области составляет около 20 %.

При выявлении у плода до периода жизнеспособности опухолей лица и шеи больших размеров, затрагивающих жизненно важные структуры и сочетающихся с другими аномалиями, с родителями обсуждается вопрос о прерывании беременности. Если диагноз установлен после этого срока, необходимо проведение динамического эхографического наблюдения. Родоразрешение следует осуществлять в перинатальных центрах, где новорожденному, при необходимости, может быть сразу оказана высококвалифицированная помощь.

Клиника. Локализуются кисты над или под подъязычной костью. В зависимости от локализации различают кисты корня языка и срединные кисты шеи в области подъязычной кости (рис. 2.8.19).

Киста имеет вид опухоли эластичной консистенции, безболезненная, границы четкие, кожа над кистой не изменена. При глотании киста поднимается вверх вместе с движением подъязычной кости. Иногда при пальпации определяется связь кисты с подъязычной костью в виде тяжа.

Срединные кисты растут очень медленно, вначале без видимых функциональных расстройств. В дальнейшем, при увеличении в размере, могут появиться значительные косметические и функциональные расстройства — дисфагия, дисфония, иногда чувство удушья.

Наиболее частое осложнение срединных кист — воспаление, при котором появляются болезненность, отек и гиперемия кожи. Затем киста вскрывается с образованием свища.

Срединные кисты шеи могут быть полными и неполными, а неполные — наружными и внутренними.

Дифференциальная диагностика срединной кисты шеи проводится с эктопически расположенной (не спустившейся на свое место) щитовидной железой, имеющей вид плотного по консистенции узла. В этом случае перед операцией проводят скинтиграфию щитовидной железы, так как удаление эктопированной (при отсутствии нормальной) щитовидной

железы приведет к крайней степени гипотиреоза. Срединный свищ имеет вид небольшого отверстия на коже, располагается по средней линии шеи. Из него почти постоянно выделяется небольшое количество мутной слизи.

Киста шеи боковая

Киста шеи боковая (бранхиогенная) — образование в виде опухоли округлой формы, возвышающееся над поверхностью кожи и располагающееся на шее преимущественно по внутреннему краю грудиноключично-сосцевидной мышцы, чаще в среднем отделе (рис. 2.8.20).

В МКБ-10 киста шеи боковая зашифрована в рубрике Q 18.1.

Этиология и патогенез. Боковые кисты являются остатками шейной пазухи. Они локализуются в верхнем отделе шеи впереди грудино-ключично-сосцевидной мышцы между внутренней и наружной сонными артериями. Боковые свищи могут быть полными и неполными (наружными и внутренними). Наружные боковые свищи шеи образуются вследствие аномального развития второй и третьей жаберных щелей, которые остаются соединенными с поверхностью шеи. Источником образования кист могут быть сохранившиеся эпителиальные остатки жаберного аппарата второй жаберной щели, третьего глоточного кармана и зубно-глоточного протока. Эти эпителиальные остатки в боковых отделах шеи редко проявляются в раннем детском возрасте и долго сохраняются в латентном состоянии. Лишь в старшем возрасте под влиянием некоторых причин (воспаление, травма) они начинают расти, образуя кисты шеи. Они могут быть ошибочно приняты за абсцесс и вскрыты, после чего остаются незакрывающиеся свищи впереди и по ходу кивательной мышцы. Внутренние свищи формируются очень редко. Наружные открываются у края грудино-ключично-сосцевидной мышцы в средней трети шеи, внутренние — на небо-глоточной дужке у основания небных миндалин.

Клиника. Неосложненная киста имеет мягкоэластическую консистенцию, безболезненна. Боковая киста шеи располагается на шее вдоль заднего брюшка

двубрюшной или по переднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы и имеет вид флюктуирующего опухолевидного образования. Боковые кисты обычно небольшие, но иногда достигают значительных размеров и тогда могут сдавливать гортань, трахею, сосудисто-нервный пучок, вызывая затруднения речи, глотания, дыхания, зрения, иногда головокружение, тошноту, при длительном существовании возможна малигнизация. По происхождению бывают эктодермальные и энтодермальные.

Киста бранхиогенная эктодермальная представляет собой полость, которая покрыта изнутри многослойным плоским эпителием с ороговением и содержит атероматозную массу с волосами, поэтому ее еще называют бранхиогенной дермоидной кистой. Редко располагается пререстернально или в глубоких частях шеи, например у дна полости рта, а также внутри вилочковой или щитовидной желез.

Киста бранхиогенная энтодермальная — это полость, выстланная многорядным цилиндрическим, чаще мерцательным, эпителием. Содержимое кисты серозное или слизистое.

При боковой локализации чаще встречаются свищи. Боковые свищи обычно наблюдаются с самого рождения. Они открываются у переднего края грудино-ключично-сосцевидной мышцы. Отверстие свища узкое, еле заметное. Из него выделяется небольшое количество светлой, слегка слизистой жидкости. Зонд иногда проходит в глубину, даже до глотки. Проток извилистый, может местами расширяться. Стенки свища или кисты выстланы плоским или цилиндрическим эпителием.

Боковые кисты и свищи осложняются абсцессом и флегмоной шеи.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика. Диагностика кист шеи незатруднительна в связи с характерной видимой и пальпаторной картиной. При полном свище вкусовые, красящие вещества или йодолипол, введенные в него, попадают в полость рта. Отверстия свищей могут быть множественными.

Дифференциальную диагностику проводят с хроническим специфическим и неспецифическим лимфаденитом шеи, дермоидными кистами, опухолями слюнных желез, мигрирующей гранулемой подчелюстной области, лимфо- и ретикулосаркомаами шеи, кистами щитовидной железы, дермоидами и воспалением слизистой оболочки сумки, расположенной впереди подъязычной кости.

Лечение боковых кист и свищей шеи хирургическое. При кисте оно предусматривает удаление новообразования вместе с оболочкой, при свище — иссечение его хода.

Прогноз при своевременной коррекции благоприятный.

Профилактика. Первичная профилактика заключается в прерывании беременности в случае выявления у плода до периода жизнеспособности опухолей лица и шеи больших размеров, затрагивающих жизненно важные структуры и сочетающиеся с другими аномалиями. При поздней диагностике проводят динамическое эхографическое наблюдение с дальнейшим родоразрешением в специализированных перинатальных центрах.

Вторичная профилактика состоит в удалении кисты и свища как можно раньше для предупреждения их инфицирования из ротовой полости или гематогенным путем.

КРЫЛОВИДНАЯ ШЕЯ

Крыловидная шея (птериgium-синдром, летательная перепонка, птеригий, синдром крыловидный) — врожденная деформация мягких тканей шеи в виде продольных складок на боковых поверхностях шеи, нередко переходящих на плечо.

Согласно МКБ-10, крыловидная шея зашифрована как Q 18.3.

Частота. Как изолированный порок наблюдается крайне редко, являясь одним из проявлений синдрома Шерешевского — Тернера и других форм дисгения гонад. Популяционная частота 1 : 1500. Чаще встречается у девочек.

Этиология и патогенез. Синдром Шерешевского — Тернера обусловлен отсутствием или структурными дефектами одной половой хромосомы (X-хромосомы). Беременности, заканчивающиеся рождением ребенка с синдромом Шерешевского — Тернера, обычно осложняются токсемикозом, угрозой выкидыша, а роды часто бывают преждевременными и патологическими. Считают, что особенности беременности и родов — следствие хромосомной патологии плода.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения — традиционна и зависит от акушерской ситуации.

Сочетание с другими пороками. Крыловидная шея встречается при синдромах Шерешевского — Тернера, Нуан, Бонневи — Ульриха. Сочетание синдромов Бонневи — Ульриха и Клиппеля — Фейля называют болезнью Нильсена.

Клиника. В боковых отделах шеи, чаще с обеих сторон, видны кожные складки, идущие от сосцевидных отростков височной кости до надплечья. Складки представляют собой дубликатуру кожи с небольшим количеством подкожной клетчатки. Они эластичные или упругие, чаще легко смещаются в сторону, иногда достигают больших размеров, напоминая крылья летучей мыши (*pterygium*). Иногда в складках кожи проходят крупные сосуды и нервы. При осмотре шея кажется короткой, особенно сзади, так как линия роста волос прямоугольна и расположена необычно низко, у перехода шеи в туловище.

В связи с натяжением кожных складок лицо большого приобретает застывшее выражение («лицо сфинкса»), голова представляется втянутой между надплечьями, шея кажется короткой, ушные раковины деформированы. Дети заметно отстают в физическом развитии (рис. 2.8.21).

Синдром Шерешевского — Тернера проявляется различными аномалиями скелета: бочкообразная, реже плоская грудная клетка, деформации позвоночника (кифоз, сколиоз, укорочение и сращение тел позвонков, *spina bifida*), плоско-вальгусное положение стоп, укорочение IV плюсневых и пястных костей. У доношенных новорожденных малая длина



Рис. 2.8.21. Крыловидная шея (а, б)

(42–48 см) и масса тела (2500–2800 г и менее). Отставание в росте сочетается с нормальными пропорциями тела. Для новорожденного характерны общее беспокойство, нарушение сосательного рефлекса, срыгивание фонтаном, рвота. В раннем возрасте у части больных отмечают задержку психического и речевого развития, что свидетельствует о патологии развития нервной системы. При исследовании внутренних органов часто обнаруживают аномалии сердечно-сосудистой (коарктация аорты, стеноз устья аорты и легочной артерии, дефект межжелудочковой перегородки) и/или мочевыделительной (подковообразная почка, двойные лоханки) системы. К пубертатному периоду проявляются признаки полового инфантилизма. Умственное развитие больного задерживается. Некоторые из этих нарушений полностью выявляются только в период полового созревания.

Интеллект у многих больных с синдромом Тернера практически сохранен, однако частота олигофрении все же выше. В психическом статусе больных главную роль играет своеобразный психический инфантилизм с эйфорией при хорошей практической приспособляемости и социальной адаптации.

Синдром Нунан встречается у мужчин и женщин с врожденным пороком сердца (обычно стенозом легочной артерии), килевидной грудной клеткой, низким ростом, легким отставанием психического развития, гипертелоризмом и, конечно, крыловидной шейей. У мужчин часто обнаруживаются крипторхизм и высокий уровень гонадотропина, женщины бесплодны. Часто наблюдаются кровотечения и поражения кожи.

Для синдрома Бонневи — Ульриха характерны аномалии скелета и мягких тканей (лимфедема кистей и стоп, дистрофия ногтей, низкий рост, вялость кожи и крыловидная шея).

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на характерном внешнем виде больного. При рентгенографии конечностей отмечают задержку появления ядер окостенения и слияние эпифизов с метафизами, значительно превышающие возрастные сроки. Вышеуказанные признаки требуют цитогенетического исследования. Диагноз синдрома Тернера основывается на характерных клинических особенностях, определении полового хроматина и исследовании кариотипа.

Дифференциальную диагностику проводят с другими синдромами.

Лечение крыловидной шеи оперативное. Рекомендуют кожную пластику методом встречных треугольных кожных лоскутов, что позволяет получить благоприятный косметический и функциональный результат.

Лечение наследственных синдромов при наличии крыловидной шеи необходимо осуществлять совместно с генетиком и эндокринологом.

Прогноз при изолированном пороке и проведенной пластике благоприятный. При наличии сопутствующих пороков прогноз определяется их тяжестью. При синдроме Тернера прогноз для жизни благоприятный, исключение составляют больные с тяжелыми врожденными пороками сердца и крупными сосудами и почечной гипертензией. Лечение женскими половыми гормонами делает больных способными к семейной жизни, однако абсолютное большинство из них остаются бесплодными.

Профилактика общая для всех ВПР. В семьях с отягощенным по синдрому Тернера анамнезом показано медико-генетическое консультирование.

КОРОТКАЯ УЗДЕЧКА ЯЗЫКА

Короткая уздечка языка (анкилоглоссия) — порок развития, выражающийся образованием складки слизистой оболочки, фиксирующей язык резко клее-реды, иногда почти к зубам.

В МКБ-10 выделяют: Q 38.1 Анкилоглоссия. Укорочение уздечки языка.

Частота. Распространенность анкилоглоссии составляет примерно 1 : 1000. Короткая уздечка языка встречается в три раза чаще у мальчиков, чем у девочек. До 50 % больных с анкилоглоссией имеют близких родственников с этой же патологией.

Этиология и патогенез. Дефект обуславливается неполным разрушением эпителиальных клеток, которые в ходе развития языка вырастают в подлежащую мезенхиму, а в дальнейшем дегенерируют, образуя желобок вокруг языка. Пороки развития уздечки языка характеризуются уменьшением длины,

нетипичным местом прикрепления, а также изменением ее толщины. Она может быть представлена как складкой слизистой оболочки (тонкая уздечка), так и плотными тяжами с влечением соединительнотканых и мышечных волокон.

В норме уздечка языка прикрепляется на 1–1,5 см ниже его верхушки. Вторая точка прикрепления — в области дна полости рта по срединной линии за подъязычными сосочками. Чаще аномалии уздечки языка проявляются прикреплением ее в нетипичном месте, значительной выраженностью тяжа и уменьшением длины вплоть до сращения с дном полости рта. Все это ограничивает движения, вызывает неподвижность (контрактуру) языка и неестественное расположение его. При короткой уздечке языка есть два варианта ее прикрепления:

1) к верхушке языка и тканям дна ротовой полости кпереди от подъязычных сосочков;

2) к верхушке языка и альвеолярному отростку.

Пренатальная диагностика не осуществляется.

Тактика ведения беременности и родоразрешения не отличается от общепринятой.

Сочетание с другими пороками. Большинство детей в остальном относительно здоровы, однако у некоторых анкилоглоссия может быть одним из проявлений синдрома множественных врожденных пороков развития.

Клиника. С первых дней жизни ребенка родителей беспокоит нарушение акта сосания у ребенка. Одно кормление продолжается 50–60 мин, ребенок устает, плачет, засыпает возле груди, глотает много воздуха. Часто младенцев с короткой уздечкой языка переводят на искусственное вскармливание, поскольку они отказываются сосать грудь. В возрасте 6–9 мес. появляется заметное отставание в росте фронтального участка нижней челюсти при наличии соединительнотканых и мышечных элементов в уздечке языка. В 5–6-летнем возрасте нарушается произношение (чаще дети не произносят буквы «р» и «л»), в 7–9 лет формируется неправильное расположение фронтальных зубов на нижней челюсти, нарушение прикуса, а при прикреплении уздечки к десневому краю нижней челюсти появляется воспаление слизистой оболочки десен в участке фронталь-

ных зубов, кровотечение из десен при чистке зубов и во время еды. Иногда возможен разрыв уздечки (при активных движениях языком) с кратковременным кровотечением и болью в месте разрыва уздечки.

У младенцев уздечка языка представлена лишь слизистой оболочкой, поэтому она тонкая и короткая. У детей старшего возраста при осмотре ротовой полости язык имеет обычные размеры, движения его ограничены. Кончиком языка коснуться неба и облизать верхнюю губу ребенок не может, а при попытке сделать это может наблюдаться раздвоение кончика языка. Уздечка языка чаще короткая, представлена плотным соединительнотканым тяжем или дубликатурой слизистой оболочки, места прикрепления ее смещены кнаружи. Иногда она практически отсутствует, то есть язык приращен к тканям дна полости рта, что вызывает его контрактуру. С возрастом определяются деформация фронтального отдела нижней челюсти, неправильное расположение зубов в этом участке, дистальный прикус. Нередко в участке названной группы зубов выражены явления локального пародонтита — кровоточащие и отстающие от шеек зубов отежные десны, зубодесневые карманы с налетом и неприятным запахом и т. п. (рис. 2.8.22).

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика не вызывает затруднений и базируется на данных осмотра ротовой полости.

Лечение зависит от формы короткой уздечки. При наличии тонкой короткой уздечки проводят миогимнастику, занятия с логопедом и ортодонтом. При неэффективности консервативной терапии и в случаях толстой уздечки выполняют френулотомию, а при плотной широкой уздечке — френулопластику.

Прогноз благоприятный.

Профилактика. Вторичная профилактика направлена на предотвращение речевых проблем и состоит в ранней, до начала развития речи, хирургической коррекции. У детей с анкилоглоссией могут возникать проблемы с произношением букв «д», «л», «н» и «т». Часто родители приводят их к логопеду в возрасте старше четырех лет и им бывает трудно заново научиться произносить звуки правильно, даже после операции по рассечению уздечки.



Рис. 2.8.22. Короткая уздечка языка (а, б)

ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВОЙ ДИЗОСТОЗ

Черепно-лицевой дизостоз (болезнь Крузона) — семейно-наследственная аномалия черепа, клинически проявляющаяся краниосиностозом, выступающими глазами, гипертелоризмом, косоглазием, вздернутым кончиком носа, короткой верхней губой, гипоплазией верхней челюсти; прогнатией и выраженными пальцевыми вдавлениями на своде черепа.

Согласно МКБ-10, выделяют:

Q 75.0 Краниосиностоз.

Q 75.1 Черепно-лицевой дизостоз. Болезнь Крузона.

Впервые болезнь описана О. Крузоном (1912).

Частота. Заболеваемость синдромом Крузона — 1 : 25 000 человек в популяции. В семьях, имеющих это заболевание, частота выше. Риск передачи второму поколению составляет 50 %.

Этиология и патогенез. В этиологии основная роль отводится наследственности (с аутосомно-доминантным или аутосомно-рецессивным типом наследования). Однако часть случаев имеет случайный (спорадический) характер.

Имеются также указания на экзогенную природу заболевания. Считается, что она обусловлена нарушением внутриутробного развития плода с конца 6-й до начала 7-й недели.

В патогенезе заболевания основное значение придается преждевременному синостозу швов основания черепа и внутричерепной гипертензии. Однако в работах А. П. Ромоданова и Д. С. Лященко (1972) высказано предположение о том, что главную роль в формировании симптомов заболевания играют нарушения кровообращения головы, возникающие на ранних этапах эмбрионального развития.

Пренатальная диагностика не описана.

Тактика ведения беременности и родоразрешения без особенностей.

Сочетание с другими пороками. Может сочетаться с гидроцефалией, синдактилией.

Клиника. При осмотре форма свода черепа новорожденного грибовидная. Вертикальный размер мозгового черепа увеличен. Лоб широкий и высокий, чаще выпуклый, с хорошо развитыми надбровными дугами. Ушные раковины расположены низко. Переднезадний размер глазниц резко уменьшен, что приводит к экзофтальму, который чаще двусторонний. Также наблюдаются расходящееся косоглазие, расширение области корня носа, гипертелоризм, антимонголоидный тип глазных щелей, астигматизм, нистагм, могут отмечаться врожденные подвывихи хрусталика, гидрофтальм, катаракта. Из других симптомов встречаются деформация черепа типа башенного, клювовидный нос («нос попугая»), короткая верхняя губа, эпилептические припадки, нарушения обоняния и слуха. Характерные признаки синдрома — умственное недоразвитие, явления органического психосиндрома, преждевременное заращение швов черепа, главным образом венечного и лямбовидного, в сочетании с сохранившимся или увеличенным поперечным размером всех отделов мозгового черепа. Синостозированию подвергаются также сагиттальный, сфено-этмоидальный и фронто-сфеноидальный швы. Часто синостозированы швы основания черепа и средней зоны лица (лобно-основной шов и затылочно-основной синхондроз). Передняя черепная ямка короткая, продырявленная пластинка решетчатой кости широкая, опущена вниз. Основание черепа укорочено во всех отделах, средняя и задняя черепные ямки смещены вниз под большим углом. На глазном дне — застойные диски зрительных нервов с последующей вторичной атрофией в результате сужения оптического канала или повышения внутричерепного давления вследствие синостоза большинства черепных швов. Болезнь Крузона иногда сочетается с открытым прикусом, синдактилией кистей и стоп (рис. 2.8.23).

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика основана на совокупности клинических при-



Рис. 2.8.23. Синдром Крузона

знаков, заметных при рождении ребенка, данных рентгенограммы черепа, эхографии головного мозга.

Лечение. Хирургическая пластическая коррекция.

Прогноз при своевременной коррекции благоприятный для жизни.

Профилактика заключается в медико-генетическом консультировании семей с высоким риском рождения больного ребенка и планировании семьи.

ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ДИЗОСТОЗ

Челюстно-лицевой дизостоз (синдром Тричера — Коллинза, синдром Франческетти) — комплекс врожденных челюстно-лицевых деформаций, сопровождающихся большим полуоткрытым ртом.

Согласно МКБ-10, выделяют: Q 75.4 Челюстно-лицевой дизостоз.

Порок описан А. Franceschetti (1944) и его учеником Р. Zwahlen и назван мандибуло-фациальным дизостозом. В литературе иногда он встречается под названием синдром Franceschetti—Zwahlen.

Частота. Синдром Франческетти часто встречается среди челюстно-лицевых аномалий.

Этиология и патогенез. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Для заболевания характерны высокая пенетрантность и различная экспрессивность гена. Молекулярно-генетическая причина заболевания, как правило, — мутации в гене *TCOF1*, приводящие к возникновению гаплонедостаточности. Тератогенный период для этого порока — 7–9-я неделя развития плода. Порок обусловлен дисплазией эмбрионального элемента первой жаберной дуги неизвестного происхождения. Болезнь имеет семейно-наследственный характер. Наблюдается у членов одной и той же семьи и даже в двух и трех поколениях.

Пренатальная диагностика. Нижнечелюстно-лицевой дизостоз крайне сложно заподозрить при ультразвуковом сканировании плода.

Так как известен ген, мутации в котором вызывают синдром Тричера — Коллинза — Франческетти, а также его локализация, то наиболее точной диагностикой было бы определение мутации у пораженного заболеванием пациента, после чего — проведение пренатальной диагностики во время беременности. Однако разработка такой индивидуальной молекулярно-генетической диагностики достаточно дорогостоящая и осуществляется только в некоторых ДНК-лабораториях. При определении точного молекулярного дефекта проведение пренатальной диагностики возможно на материале плода, полученного на различных сроках беременности (предимплантационный диагноз в случае ЭКО и биопсия хориона на 9–11-й неделе или кордоцентез на 22–24-й).

Тактика ведения беременности и родоразрешения. Особенности не описаны.



Рис. 2.8.24. Ребенок с синдромом Франческетти

Сочетание с другими пороками. Относится к сочетанным порокам. Может комбинироваться с синдромом глазо-ушно-позвоночной дисплазии Гольденхаара. Некоторые авторы объединяют эти два синдрома в один и называют его синдромом Франческетти — Гольденхаара.

Клиника. При челюстно-лицевом дизостозе характерен внешний вид ребенка: недоразвитая нижняя челюсть придает лицу птичий вид, небо высокое.

Возможны эпикантусы, антимонголоидный разрез глаз в результате двусторонней гипоплазии скуловых костей и дуг. Крылья носа гипоплазированы, ноздри сужены (рис. 2.8.24). Один из основных признаков данного дизостоза — отсутствие ресниц на нижних веках, наличие колобом, височно-предушной оволосения. Часто сопровождается атрезией наружного слухового прохода и полной глухотой.

Ранняя неонатальная и постнатальная диагностика базируется на характерном сочетании клинических признаков изменений лица. Рентгенологические проявления: гипоплазия челюстей, скуловых, височных и других костей черепа, аномалии пальцев и позвонков (полупозвонки, *spina bifida*), синостозы лучевой и локтевой костей.

В Центре молекулярной генетики проводится прямая молекулярно-генетическая диагностика синдрома Тричера — Коллинза, которая заключается в выявлении изменений нуклеотидной последовательности в гене *TCOF1* методом прямого автоматического секвенирования.

Лечение комплексное, в том числе хирургическое, длительное и многоэтапное.

Прогноз при отсутствии глухоты и своевременной коррекции дизостоза благоприятный для жизни.

Профилактика. В 50 % случаев синдром Франческетти носит наследственный характер. В семьях, где имелись случаи рождения детей с челюстно-лицевыми дизостозами, проводят медико-генетическое консультирование и планирование семьи. В целом профилактика такая же, как и при незаращении верхней губы и неба.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Абрамченко В. В.* Перинатальная фармакология / В. В. Абрамченко. – СПб. : Logos, 1994. – 178 с.
2. *Айвазян А. В.* Пороки развития почек и мочеточников / А. В. Айвазян, А. М. Войно-Ясенецкий. – М. : Наука, 1988. – 488 с.
3. *Альбанова В. И.* Наследственный буллезный эпидермолиз / В. И. Альбанова // Ретиноиды : альманах. – 2001. – Вып. 10. – С. 18–30.
4. *Амосов Н. М.* Терапевтические аспекты кардиохирургии / Н. М. Амосов, Я. А. Бендет. – 2-е изд., перераб. и доп. – К. : Здоров'я, 1990. – 228 с.
5. *Аномалии развития органов и частей тела человека* / О. В. Калмин, А. В. Михайлов, С. А. Степанов, Л. А. Лернер. – Саратов : Изд-во Саратов. мед. ун-та, 1999. – 184 с.
6. *Аntenатальная диагностика и тактика при пороках развития плода и новорожденного* / Т. К. Немилова, Д. В. Воронин, А. В. Михайлов [и др.]. – СПб. : Изд-во СПбГМУ, 2002. – 88 с.
7. *Антонов О. В.* Внутриутробные инфекции и врожденные пороки развития у плода и новорожденных детей / О. В. Антонов, И. В. Антонова, О. В. Дობаш // Детские инфекции : науч.-практ. журнал Ассоциации педиатров-инфекционистов. – М. : Диагностика и вакцины, 2005. – № 2. – С. 64–66.
8. *Балахонов А. В.* Ошибки развития / А. В. Балахонов. – 2-е изд. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2001. – 288 с.
9. *Барашнев Ю. И.* Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей / Ю. И. Барашнев, В. А. Бахарев, П. В. Новиков. – М. : Триада-Х, 2004. – С. 12–87.
10. *Барашнев Ю. И.* Новорожденные высокого риска: новые диагностические и лечебные технологии / Ю. И. Барашнев. – М. : Триада-Х, 2006. – 670 с.
11. *Барашнев Ю. И.* Перинатальная неврология / Ю. И. Барашнев. – М. : Триада-Х, 2005. – 670 с.
12. *Барияк И. Р.* Медико-социальная помощь детям с врожденными пороками развития / И. Р. Барияк // Журнал практического врача. – 2001. – № 5. – С. 2–5.
13. *Барсуков А. Н.* Гистоморфологическая характеристика челюстно-лицевого аппарата человека на девятой неделе пренатального периода онтогенеза / А. Н. Барсуков // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 26–28.
14. *Батман Ю. А.* Врожденная ихтиозиформная эритродермия Брока у новорожденного / Ю. А. Батман, Е. А. Стрюковская, В. В. Павлюченко // Здоровье ребенка. – 2010. – № 6 (27). – С. 89–91.
15. *Белозеров Ю. М.* Детская кардиология / Ю. М. Белозеров. – М. : МЕДпрессинформ, 2004. – 600 с.
16. *Белоусов Ю. В.* Педиатрическая гастроэнтерология. Новейший справочник / Ю. В. Белоусов. – М. : Изд-во Эксмо, 2006. – 704 с.
17. *Болезни детей раннего возраста* : рук. для врачей / Р. Р. Шияев, В. В. Чемоданов, А. И. Рыбкин [и др.]. – М. : МЕДпрессинформ, 2002. – 336 с.
18. *Болезни органов дыхания* / под ред. Н. Р. Палеева. – М. : Медицина, 2000. – 554 с.
19. *Бочков Н. П.* Клиническая генетика / Н. П. Бочков. – 3-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006.
20. *Бочков Н. П.* Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
21. *Випадок атрезії стравоходу в поєднанні з вродженим пілоростенозом* / Г. В. Ващилін, В. С. Селюк, В. Ф. Мартинюк [та ін.] // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2007. – Т. 11, № 1/1. – С. 226–228.
22. *Внутренние болезни*. В 10 кн. Кн. 7 / пер. с англ. ; под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р. Г. Петерсдорфа [и др.]. – М. : Медицина, 1996. – 720 с.
23. *Возможности пренатального скрининга в первом триместре беременности* : метод. рекомендации / Н. И. Сопко, И. Ю. Гордиенко [и др.]. – К., 2000. – 34 с.
24. *Володин Н. Н.* Компьютерная томография головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста / Н. Н. Володин, М. И. Медведев, А. В. Горбунов. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 120 с.
25. *Врожденная и наследственная патология головы, лица и шеи у детей*: актуальные вопросы комплексного лечения. – М. : МГМСУ, 2002. – 312 с.
26. *Врожденные пороки развития* : доклад секретариата. ВОЗ. 3 декабря 2009 г., Женева, Швейцария. – Женева, 2009.
27. *Врожденные пороки развития*: пренатальная диагностика и тактика / под ред. Б. М. Петриковско-го, М. В. Медведева, Е. В. Юдиной. – М. : РАВУЗДПГ, Реальное время, 1999. – 256 с.

28. *Гайворонский И. В.* Анатомия пищеварительной системы. Строение, кровоснабжение, иннервация, лимфоотток : учеб. пособие / И. В. Гайворонский, Г. И. Ничипорук. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2004. – 64 с.
29. *Галкина О. Л.* Атрезия легочной артерии: три варианта пренатальных эхографических проявлений / О. Л. Галкина, Т. Л. Иванова // Пренатальная диагностика. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 181–184.
30. *Гельдт В. Г.* Диагностика пороков мочевого выделительной системы у новорожденных и грудных детей / В. Г. Гельдт, Г. И. Кузовлева // Педиатрия. – 2006. – № 1. – С. 87–94.
31. *Гинтер Е. К.* Медицинская генетика / Е. К. Гинтер. – М. : Медицина, 2003. – 447 с.
32. *Горанский Ю. И.* Ведение беременности и родов у женщин, страдающих эпилепсией : учеб. пособие / Ю. И. Горанский, С. Р. Галич. – Одесса, 2010. – 64 с.
33. *Гордиенко И. Ю.* Аспирация ворсин хориона и плаценты / И. Ю. Гордиенко // Энциклопедия ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии. Врожденные пороки развития. Пренатальная диагностика и тактика / под ред. Б. М. Петриковско-го, М. В. Медведева, Е. В. Юдиной. – М. : РАУЗДПП, Реальное время, 1999. – С. 215–230.
34. *Гордиенко И. Ю.* Инвазивные методы в пренатальной диагностике врожденной и наследственной патологии / И. Ю. Гордиенко // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 11. – С. 25–28.
35. *Гордиенко И. Ю.* Ультразвуковая биометрия в динамике нормально развивающейся беременности / И. Ю. Гордиенко // Ультразвуковая пренатальная диагностика. – Харьков, 1992. – Вып. 1. – С. 15–25.
36. *Гордиенко И. Ю.* Пренатальна діагностика вродженої та спадкової патології : посібник для акушерів, неонатологів та сімейних лікарів. – Кіровоград : ПОЛУМ, 2008. – С. 198–215.
37. *Горин В. С.* Современные методы пренатальной диагностики хромосомных заболеваний / В. С. Горин, В. Н. Серов, С. Т. Жабин // Вестник. – 2000. – № 3. – С. 47–53.
38. *Григорьев П. Я.* Справочное руководство по гастроэнтерологии / П. Я. Григорьев, А. В. Яковенко. – М. : ООО «Мед. информ. агентство», 2003. – 480 с.
39. *Грипти М. А.* Патолофизиология легких / М. А. Грипти. – М. : БИНОМ ; СПб. : Невский диалект, 2001. – 318 с.
40. *Гузева В. И.* Руководство по детской неврологии / В. И. Гузева. – СПб. : Фолиант, 2004. – 496 с.
41. *Гусев Е. И.* Неврология и нейрохирургия / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, Г. С. Бурд. – М. : Медицина, 2000. – 656 с.
42. *Дегтярева И. И.* Клиническая гастроэнтерология / И. И. Дегтярева. – М. : Мед. информ. агентство, 2004. – 616 с.
43. *Демидов В. Н.* Клиническая ультразвуковая диагностика / В. Н. Демидов. – М. : Медицина, 1987. – Т. 2. – С. 37–133.
44. *Демидов В. Н.* Ультразвуковая диагностика пороков развития лица у плода / В. Н. Демидов, С. М. Воеводин // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 10. – С. 20–23.
45. *Демянчук В. Б.* Радикальна корекція тетради Фалло у дітей раннього віку : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Б. Демянчук ; АМН України ; Ін-т серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова. – К., 2004. – 20 с.
46. *Диагностика* и лечение болезней нервной системы у детей / под ред. В. П. Зыкова. – М. : Триада-Х, 2006. – 256 с.
47. *Диагностика* и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни : пособие для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений. – М. : ММА им. И. М. Сеченова, 2003. – 201 с.
48. *Диагностика* мегауретера и пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей раннего возраста / В. И. Грона, В. И. Мальцев, А. А. Щербинин [и др.] // Здоровье ребенка. – 2007. – № 3 (6). – С. 93–96.
49. *Дитяча* психоневрологія / Л. О. Булахова, О. М. Саган, С. М. Зінченко [та ін.] ; за ред. Л. О. Булахової. – К. : Здоров'я, 2001. – 496 с.
50. *Експериментальне* вивчення ембріотоксичної дії лікарських засобів : метод. рекомендації / Т. Ф. Бишовець, В. С. Даниленко, А. В. Матвієнко [та ін.]. – К., 2000. – 40 с.
51. *Жук И. А.* Общая патология и тератология : учеб. пособие для студентов высших учебных заведений / И. А. Жук, Е. В. Карякина. – М. : Изд. центр «Академия», 2003. – 176 с.
52. *Загородникова К. А.* Безопасность лекарств и фармаконадзор у беременных — от «талидомидовой трагедии» до наших дней / К. А. Загородникова, А. Т. Бурбелло, М. В. Покладова // Ремедиум. – 2012. – № 8. – С. 15–22.
53. *Запорожан В. М.* Акушерство і гінекологія : підручник / В. М. Запорожан. – К. : Здоров'я, 2000. – Книга 2. Гінекологія. – 312 с.
54. *Запорожан В. Н.* Ранний эмбриогенез человека и возможные механизмы формирования врожденных аномалий развития / В. Н. Запорожан, В. К. Напханюк, Е. Л. Холодкова // Вісник проблем біології і медицини. – 2000. – № 1. – С. 15–23.
55. *Запорожан В. Н.* Эмбриология, тератология и основы репродукции человека / В. Н. Запорожан, В. К. Напханюк, Е. Л. Холодкова. – Одесса : ОГМУ, 2000. – 378 с.
56. *Затикян Е. П.* Кардиология плода и новорожденного / Е. П. Затикян. – М. : Инфо-Медиа, 1996. – 184 с.
57. *Зейналов Б. Ф.* Комплексное нейросонографическое обследование в реанимации новорожденных (некоторые феномены и их значение) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Б. Ф. Зейналов. – СПб., 2001. – 23 с.
58. *Зелинская Д. И.* Система изучения и анализа детской инвалидности / Д. И. Зелинская // Российский медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 7–10.
59. *Зубарева Е. А.* Допплерография перинатальных поражений головного мозга / Е. А. Зубарева, И. В. Дворяковский, А. Р. Зубарев [и др.]. – М. : Видар, 1999. – 99 с.

60. *Зубарева Е. А.* Комплексная ультразвуковая оценка перинатальных цереброваскулярных нарушений у детей первого года жизни : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. А. Зубарева. – М., 2006. – 32 с.
61. *Зубарева Е. А.* Нейросонография : итоги и перспективы развития / Е. А. Зубарева, А. Р. Зубарев, Е. Н. Патрушева // Ультразвуковая диагностика. – 2000. – № 2. – С. 99–112.
62. *Иванов О. Л.* Кожные и венерические болезни / О. Л. Иванов. – М. : Шико, 2006. – 377 с.
63. *Ивашкин В. Т.* Гастроэнтерология : нац. руководство / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 704 с.
64. *Икоева Г. А.* Ранняя диагностика и варианты течения гидроцефалии у детей (клинико-сонографическое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г. А. Икоева. – СПб., 1999. – 25 с.
65. *Иммуногенетические* маркеры врожденных пороков развития ЦНС у плода / А. В. Шабалдин, А. Н. Глушков, Л. М. Казакова [и др.] // Педиатрия. – 2003. – № 1. – С. 19–23.
66. *К вопросу* о причине и форме первого внутриутробного дыхательного движения / В. А. Сафонов, М. И. Кузнецов, О. В. Иванец, Д. А. Баркина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 59–61.
67. *Калмин О. В.* Аннотированный перечень аномалий развития органов и частей тела человека : учеб.-метод. пособие / О. В. Калмин, О. А. Калмина. – Пенза : Изд-во ПГУ, 2000. – 192 с.
68. *Кириллова Л. Г.* Пренатальная диагностика врожденных пороков развития и гипоксически-ишемических поражений ЦНС плода на современном этапе / Л. Г. Кириллова // Материалы международного межвузовского семинара по диагностике и терапевтической радиологии. – Минск, 2003. – С. 10–15.
69. *Кирющенко А. П.* Влияние лекарственных средств на плод / А. П. Кирющенко, М. Л. Тараховский. – М. : Медицина, 1990. – 272 с.
70. *Клиника, диагностика и лечение* врожденного артрогрипоза у детей / О. А. Малахов, И. С. Косов, И. А. Бут-Гусаим, С. А. Михайлова // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. – 2003. – № 2. – С. 79–86.
71. *Клиническая фармакология* при беременности. В 2-х т. / под ред. К. П. Кьюмерле, К. Брендела ; пер. с англ. – М. : Медицина, 1987.
72. *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике* / под ред. В. В. Митькова, М. В. Медведа. – М. : ВИДАР, 1997. – Т. 2. – 320 с.
73. *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике в педиатрии* / под ред. М. И. Пыкова, К. В. Ватолина. – М. : Видар, 1998. – 376 с.
74. *Колесников Л. Л.* Сфинктерология / Л. Л. Колесников. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 152 с.
75. *Комаров Ф. И.* Руководство по внутренним болезням для врача общей практики. От симптома и синдрома – к диагнозу и лечению : для врачей и студентов / Ф. И. Комаров. – М. : МИА, 2007. – 872 с.
76. *Комплексная лучевая диагностика пороков развития плода* / В. И. Анисимов, М. М. Ибатуллин, И. М. Михайлов [и др.] // Пренатальная диагностика. – 2002. – № 2. – С. 75.
77. *Комплексная лучевая диагностика пороков развития плода МРТ* / К. Ф. Юсупов, В. И. Анисимов, М. М. Ибатуллин [и др.] // Современные ультразвуковые технологии : респ. науч.-практ. конф. – Казань, 2002. – С. 64–65.
78. *Корниенко В. Н.* Диагностическая нейрорадиология / В. Н. Корниенко, И. Н. Пронин. – М., 2006. – 1327 с.
79. *Кородецкий А. В.* Желудочно-кишечные заболевания / А. В. Кородецкий, О. В. Марьянова. – М. : Эксмо, 2008. – 256 с.
80. *Королев Б. А.* Аномалии и пороки развития легких / Б. А. Королев, Б. Е. Шахов, А. В. Павлушин. – Н. Новгород : Изд-во Нижегород. госмедакадемии, 2000. – С. 144–158.
81. *Коростышевская А. М.* Морфометрическое изучение развития интракраниальных ликворных структур по данным магнитно-резонансной томографии плода / А. М. Коростышевская // Российский вестник акушеров-гинекологов – 2009. – № 2. – С. 12–16.
82. *Коррекция* врожденных пороков развития на базе родильного дома / Ю. И. Кучеров, А. Г. Антонов, В. Н. Демидов [и др.] // Материалы 36-го ежегод. конгр. Междунар. общества по патофизиологии беременности и организации гестоза. – М., 2004. – С. 115–116.
83. *Крюков Е. Ю.* Внутричерепная навигация в режиме реального времени у детей (теория и практика) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Ю. Крюков. – СПб., 2002. – 25 с.
84. *Лагунова И. Г.* Клинико-рентгенологическая диагностика дисплазий скелета / И. Г. Лагунова. – М. : Медицина, 1989. – 256 с.
85. *Лазоришинец В. В.* Невідкладна допомога при основних патологічних синдромах у немовлят з уродженими вадами серця / В. В. Лазоришинец, Н. М. Руденко, Г. В. Книшов. – К. : НДІСВД, 2006. – 78 с.
86. *Лапароскопические операции* при болезни Гиришпрунга у детей / И. В. Поддубный, А. А. Исаев, Э. И. Алиева [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2006. – № 3. – С. 28–31.
87. *Лечение* заболеваний нервной системы у детей / под ред. В. П. Зыкова. – М. : Триада-Х, 2003. – 288 с.
88. *Лопаткин Н. А.* Детская урология : руководство / Н. А. Лопаткин, А. Г. Пугачев. – М. : Медицина, 1986. – 496 с.
89. *Лосев А. А.* Профилактика и лечение гнойно-воспалительных осложнений у новорожденных с пороками пищеварительной системы и передней брюшной стенки / А. А. Лосев, И. С. Белестов // Хирургия України. – 2002. – № 3. – С. 72–73.
90. *Лосева К. О.* Етапне відновлювальне лікування дітей з вродженими септальними вадами серця та тетрадою Фалло після їх корекції : автореф. дис. ...

канд. мед. наук. / К. О. Лосева ; Одес. держ. мед. ун-т. – О., 2006. – 20 с.

91. Лукьянова Е. М. Современные возможности пренатальной диагностики врожденной патологии плода / Е. М. Лукьянова // Перинатология та педіатрія. – 1991. – Т. 36, № 5. – С. 74–77.

92. Лурье И. В. Дородовая диагностика пороков развития / И. В. Лурье // Тератология человека : рук. для врачей / под ред. Г. И. Лазюка. – М. : Медицина, 1991. – С. 72–77.

93. Майборода Т. А. Пренатальна діагностика вроджених вад розвитку плода / Т. А. Майборода // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2000. – № 13. – С. 87–93.

94. Максимова О. Г. Заболевания органов пищеварения у детей : учеб. пособие / О. Г. Максимова, И. И. Петрухина. – Ростов н/Д. : Феникс, 2006. – 144 с.

95. Медведев М. В. Дифференциальная ультразвуковая диагностика в акушерстве / М. В. Медведев, Е. В. Юдина. – М. : Видар, РАВУЗДПГ, 1997.

96. Медведев М. В. К вопросу о преходящих образованиях в брюшной полости и грудной клетке плода в ранние сроки беременности / М. В. Медведев // Пренатальная диагностика. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 142–149.

97. Медведев М. В. Перинатальные исходы при врожденных пороках развития. Арахноидальные кисты / М. В. Медведев, Е. В. Юдина // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 2001. – № 2. – С. 90–99.

98. Медведев М. В. Пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний / М. В. Медведев, Е. В. Юдина // Актуальные вопросы патологии родов, плода и новорожденного : пособие для врачей. – М., 2003. – С. 46–73.

99. Медведев М. В. Пренатальная ультразвуковая диагностика / М. В. Медведев. – М., 2003.

100. Медведев М. В. Пренатальная ультразвуковая диагностика ихтиоза (плод арлекина) / М. В. Медведев, Е. В. Юдина, Е. В. Сыпченко // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии, педиатрии. – 1999. – Т. 7, № 4. – С. 329–331.

101. Медведев М. В. Ультразвуковая диагностика врожденных пороков легких плода / М. В. Медведев // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике ; под ред. В. В. Митькова, М. В. Медведева. – М. : Видар, 1996. – Том II. – С. 159–160.

102. Медведев М. В. Частная пренатальная ультразвуковая диагностика : учеб. пособие для врачей / М. В. Медведев. – М., 2006.

103. Медведев М. В. Эхографические маркеры хромосомной патологии / М. В. Медведев, Т. В. Золотухина, О. Л. Мальмберг // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 1993. – № 2. – С. 15–30.

104. Медведь В. И. Введение в клинику экстрагениальной патологии у беременных / В. И. Медведь. – К. : Авиценна, 2004. – 168 с.

105. Медична біологія : підручник / В. П. Пішак, Ю. І. Бажора, Ш. Б. Брагін [та ін.] ; за ред. В. П. Пі-

шака, Ю. І. Бажори. – Вінниця : Нова книга, 2004. – 656 с.

106. Минков И. П. Мониторинг врожденных пороков развития: их пренатальная диагностика, роль в патологии у детей и пути профилактики / И. П. Минков // Перинатология та педіатрія. – 2000. – № 1. – С. 8–14.

107. МРТ в антенатальной диагностике аномалий внутриутробного плода / К. Ф. Юсупов, М. М. Иба-туллин, И. М. Михайлов, В. О. Панов // Радиология. – 2006. – № 2. – С. 24–42.

108. МРТ-диагностика в акушерстве и гинекологии / В. Панов, Е. Кулабухова, С. Погапова [и др.] // Международный семинар по диагностической и терапевтической радиологии : материалы. – Минск, 2003. – С. 60–62.

109. Мутафьян О. А. Врожденные пороки сердца у детей / О. А. Мутафьян. – СПб. : Невский Диалект, 2002. – 331 с.

110. Мутовин Г. Р. Клиническая генетика. Геномика и протеомика наследственной патологии : учеб. пособие. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 832 с.

111. Наследственно-дегенеративные заболевания нервной системы : учеб. пособие / под общ. ред. акад. Ю. Л. Курако, доц. Ф. П. Максимчука. – Одесса ; Тирасполь, 2001. – 253 с.

112. Наследственные и врожденные болезни: вклад в детскую заболеваемость и инвалидность, подходы к профилактике / Л. П. Андреева, Н. П. Кулешов, Г. Р. Мутовин [и др.] // Педиатрия. – 2007. – № 86 (3). – С. 8–14.

113. Нейрорадиология / Т. Н. Трофимова, Н. И. Ананьева, Ю. В. Назинкина [и др.]. – СПб. : Изд. дом «СПбМАПО», 2005. – 288 с.

114. Нейрорентгенология детского возраста / А. Н. Коновалов, В. Н. Корниенко, В. И. Озерова [и др.]. – М. : Антидор, 2001. – 435 с.

115. Неонатология : нац. руководство / под ред. Н. Н. Володина. – М. : Академия, 2008. – 848 с.

116. Нервные болезни. Избранные лекции : учеб. пособие / под общей ред. акад. Ю. Л. Курако. – 2-е изд. – Одесса : ОГМУ, 2000. – 244 с.

117. Нидхэм Джозеф. История эмбриологии / Джозеф Нидхэм. – М. : Полиграфкнига, 1947. – 340 с.

118. Николаидес Кипрос. Ультразвуковое исследование в 11–13 + 6 недель беременности / Кипрос Николаидес ; пер. с англ. А. Михайлова, Е. Некрасовой. – СПб. : ИД «Петрополис», 2007. – 144 с.

119. Нікула Е. Т. Частота природженої патології у живонароджених України : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Т. Нікула ; Укр. наук.-гігієн. центр. – К., 1999. – 16 с.

120. Орлова Н. В. Пульмонология : современный справочник для педиатров / Н. В. Орлова. – М. : ООО «Изд-во АСТ», 2004. – 382 с.

121. Основы перинатологии / под ред. Н. П. Шабалова, Ю. В. Цвелева. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 575 с.

122. *Основы пренатальной диагностики* / под ред. Е. В. Юдиной, М. В. Медведева. – М. : РАВУЗДПП, Реальное Время, 2002.
123. *Оценка неврологического статуса новорожденного в отделении реанимации* / А. П. Скоромец, И. В. Панкратова, А. С. Иова [и др.] // *Госпитальная педиатрия в XXI веке. Проблемы, пути развития : материалы конф.* – СПб., 2003. – С. 47–48.
124. *Ощепкова О. М. Профилактика наследственной патологии. Пренатальная диагностика* / О. М. Ощепкова, И. Ж. Семинский // *Сибирский медицинский журнал.* – 2009. – № 3. – С. 5–10.
125. *Патологическая анатомия болезней плода и ребенка : рук. для врачей. В 2 т. Т. 1* / А. А. Биркун, В. В. Власюк, П. С. Гуревич [и др.] ; под ред. Т. Е. Ивановской, Л. В. Леоновой. – М. : Медицина, 1989. – 384 с.
126. *Патология кожи : в 2-х т.* / В. Т. Аксимов, В. И. Альбанова, И. И. Богатырева [и др.] ; под ред. В. Н. Мордовцева, Г. М. Цветковой. – М. : Медицина, 1992. – Т. 2. Частная патоморфология кожи. – 384 с.
127. *Патология мозолистого тела. Трехмерная ультразвуковая диагностика и МР-томография* / А. В. Макогон, А. А. Махотин, А. М. Коростышевская, Л. В. Каленицкая // *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* – 2008. – № 2. – С. 79.
128. *Паутницкая Т. С. Ранняя диагностика и мониторинг структурных изменений головного мозга у детей младших возрастных групп (оптимальные диагностические алгоритмы) : автореф. дис. ... канд. мед. наук* / Т. С. Паутницкая. – СПб., 2000. – 21 с.
129. *Первый опыт операций при врожденных хирургических заболеваниях у новорожденных на базе родовспомогательного учреждения* / Ю. И. Кучеров, А. Г. Антонов, В. Н. Демидов [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2004. – № 5. – С. 48–50.
130. *Петрухин А. С. Неврология детского возраста : учебник* / А. С. Петрухин. – М. : Медицина, 2004. – 784 с.
131. *Поиски путей внутриутробной коррекции врожденных дефектов развития* / В. И. Кулаков, Н. А. Каретникова, А. М. Стыгар [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 1996. – № 3. – С. 22–25.
132. *Поканевич Т. М. Чинники ризику формування вроджених вад розвитку серед новонароджених (за даними генетичного моніторингу населення Київської області) : автореф. дис. ... канд. мед. наук* / Т. М. Поканевич ; АМН України ; Ін-т гігієни та мед. екології ім. О. М. Марзєєва. – К., 2003. – 23 с.
133. *Полякова В. Б. Атлас ЭЭГ у детей* / В. Б. Полякова. – СПб., 2000. – 73 с.
134. *Пороки развития ЦНС у новорожденных с внутриутробной инфекцией* / Н. А. Геппе, О. С. Нестеренко, Н. С. Нагибина [и др.] // *Педиатрия.* – 1999. – № 5. – С. 42–44.
135. *Пренатальна діагностика, передопераційна стабілізація і рання хірургічна корекція вроджених вад розвитку, які супроводжуються порушенням прохідності травного тракту та розладами дихання у новонароджених* / О. К. Слепов, І. Ю. Гордієнко, В. П. Сорока [та ін.] // *Перинатологія та педіатрія.* – 2007. – № 1. – С. 35–38.
136. *Пренатальная диагностика врожденных пороков развития* / Р. Ромеро, Д. Пилу, Ф. Дженти [и др.]. – М. : Медицина, 1994. – С. 405–409.
137. *Пренатальная диагностика врожденных пороков развития в ранние сроки беременности* / под ред. М. В. Медведева. – 1-е изд. – М. : РАВУЗДПП, Реальное Время, 2000. – 160 с.
138. *Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода* / Р. Ромеро, Д. Пилу, Ф. Дженти [и др.] ; пер. с англ. М. В. Медведева. – М. : Медицина, 1994. – С. 208–210.
139. *Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней* / под ред. Э. К. Айламазяна, В. С. Баранова. – М. : Триада-Х, 2007. – С. 11–148.
140. *Пренатальная ультразвуковая диагностика врожденных пороков развития легких* / М. В. Медведев, Е. В. Юдина, Е. В. Сыпченко [и др.] // *Ультразвуковая диагностика.* – 1997. – № 1. – С. 68–70.
141. *Применение методов нейровизуализации для этапной диагностики эмбриофетопатий и перинатальных поражений головного мозга* / Н. Н. Володин, М. А. Корнюшин, М. И. Медведев [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2000. – № 4. – С. 12–17.
142. *Природжені вади розвитку у дітей і шляхи їх профілактики* / І. П. Мінков // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 1999. – № 4. – С. 149–150.
143. *Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні : Наказ МОЗ та АМН України № 641/84 від 31.12.2004 р.* – К., 2004.
144. *Рамадан А. М. С. Аль-Атавнех. Проблемы диагностики і лікування вродженої корегованої транспозиції магістральних судин серця : автореф. дис. ... канд. мед. наук* / Рамадан А. М. С. Аль-Атавнех ; АМН України ; Ін-т серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова. – К., 2005. – 24 с.
145. *Ранняя диагностика и индивидуальная лечебная тактика при гидроцефалии у детей : учеб. пособие для врачей* / Г. А. Икоева, А. С. Иова, Ю. А. Гармашов [и др.]. – СПб., 2002. – 29 с.
146. *Резник Б. Я. Врожденные пороки развития у детей* / Б. Я. Резник, В. Н. Запорожан, И. П. Минков. – Одесса : АО Бахва, 1994. – 448 с.
147. *Резнік Б. Я. Розповсюдженість природжених вад розвитку серед дітей одного з південних регіонів України* / Б. Я. Резнік, І. В. Юрченко // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 1998. – № 4. – С. 30–32.
148. *Резніченко Ю. Г. Перинатальні ураження нервової системи (погляд педіатра) : монографія* / Ю. Г. Резніченко. – Х. : СПД Лібуркіна Л. М., 2004. – 96 с.
149. *Репродуктивная эндокринология: в 2 т. Т. 1* / под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе ; пер. с англ. – М. : Медицина, 1998. – 703 с.
150. *Репродуктивная эндокринология: в 2 т. Т. 2* / под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе ; пер. с англ. – М. : Медицина, 1998. – 432 с.

151. *Ровенская Н. М.* Атлас врожденных пороков и дизонтогенетических опухолей внутренних органов у детей (морфология и ультразвуковая диагностика) / Н. М. Ровенская, Г. Е. Цымбровская, П. А. Лепихов. – Донецк : ООО «Лебедь», 1999. – 156 с.
152. *Роживанов Р. В.* Дегидроэпиандростерон: физиологическая роль и возможности применения в качестве медикаментозного средства / Р. В. Роживанов, В. В. Вакс // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 2. – С. 46–51.
153. *Ромеро Р.* Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода / Р. Ромеро, Д. Пилу, Ф. Дженти ; пер. с англ. – М. : Медицина, 1997. – 448 с.
154. *Руденко Н. М.* Система невідкладної допомоги дітям першого року життя зі складними вродженими вадами серця : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Н. М. Руденко ; Ін-т серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова АМН України. – К., 2003. – 35 с.
155. *Рудень В. В.* Вдосконалення системи первинної профілактики природжених вад розвитку людини через механізм використання психології її споживача просвітньої інформації / В. В. Рудень // Вісник наукових досліджень. – 2000. – № 4. – С. 4–6.
156. *Рудень В. В.* Профілактика природжених вад розвитку / В. В. Рудень. – Л. : Ліга-Прес, 2002. – 228 с.
157. *Руководство по детской неврологии* / под ред. В. И. Гузевой. – СПб. : Фолиант, 2004. – 496 с.
158. *Савельев С. Н.* Некоторые особенности заболеваемости детей врожденными пороками развития / С. Н. Савельев, Л. Н. Карасева, А. В. Иванова // Здоровохранение Российской Федерации. – 1999. – № 6. – С. 14–16.
159. *Сайдашева Э. И.* Избранные лекции по неонатальной офтальмологии / Э. И. Сайдашева, Е. Е. Сомов, Н. В. Фомина. – СПб. : Изд-во «Нестор-история», 2006. – 272 с.
160. *Проблеми епідеміології спадкових хвороб та природжених вад розвитку в Україні* / А. М. Сердюк, І. Р. Бариліак, О. І. Тимченко, Г. В. Скибан // Лікарська справа // Врачебное дело. – 1995. – № 7/8. – С. 3–5.
161. *Скворцов И. А.* Развитие нервной системы у детей в норме и патологии / И. А. Скворцов, Н. А. Ермоленко. – М. : МЕДпресс-информ, 2003. – 368 с.
162. *Скоромец А. А.* Топическая диагностика заболеваний нервной системы : рук. для врачей / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. – СПб. : Политехника, 2007. – 399 с.
163. *Современные возможности и подходы к пренатальному скринингу хромосомных аномалий плодов в ранние сроки беременности* / Н. П. Веропотвелян, Л. А. Кодунов, П. Н. Веропотвелян [и др.] // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии – 2002. – № 2. – С. 149–150.
164. *Сорокман Т. В.* Генетичний моніторинг. Частина I. Проблеми епідеміології уроджених вад розвитку / Т. В. Сорокман, Л. В. Швигар // Здоровье ребенка. – 2007. – № 3 (6). – С. 109–111.
165. *Спадкові захворювання і природжені вади розвитку в перинатологічній практиці* / В. М. Запорожан, А. М. Сердюк, Ю. І. Бажора [та ін.]. – К. : Здоров'я, 1997. – 360 с.
166. *Споров О. А.* Рентгенопульмонология детского возраста. Новые симптомы. Новые критерии. Новые мысли / О. А. Споров. – М., 2001. – С. 24–91.
167. *Старченко А. А.* Справочное руководство по клинической нейрореаниматологии / А. А. Старченко ; под ред. В. А. Хилько. – СПб. : ООО «Санкт-Петербургское мед. изд-во», 2002. – 672 с.
168. *Стрижаков А. Н.* Ультразвуковая диагностика в акушерской практике / А. Н. Стрижаков, А. Т. Бунин, М. В. Медведев. – М. : Медицина, 1990.
169. *Строганова Т. А.* Электроэнцефалография в неонатологии / Т. А. Строганова, М. Г. Дегтярева, Н. Н. Володин ; под ред. Н. Н. Володина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 280 с.
170. *Стыгар А. М.* Эхографическая оценка пищеварительной системы плода : дис. ... д-ра мед. наук / А. М. Стыгар. – М., 2000. – 163 с.
171. *Танеев К. Г.* Клинические методы обследования нервной системы у детей первого года жизни : учеб. пособие / К. Г. Танеев, С. А. Чекалова. – Н. Новгород : Изд-во НГМА, 2007. – 40 с.
172. *Тимошенко В. Н.* Неотложные состояния у детей. Гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология, нефрология : учеб. пособие / В. Н. Тимошенко. – Ростов н/Д : Феникс, 2007. – 256 с.
173. *Торлопова В. А.* Алгоритм антенатальной диагностики и тактики при пороках развития пищеварительного тракта / В. А. Торлопова // Детская хирургия. – 2006. – № 4. – С. 19–22.
174. *Трофимова Т. Н.* Магнитно-резонансная томография в оценке состояния головного мозга плода в антенатальном периоде / Т. Н. Трофимова, А. Д. Халиков // Радиология-практика. – 2005. – № 2. – С. 4–7.
175. *Уроджені вади розвитку* / Т. В. Сорокман, В. П. Пішак, І. В. Ластівка [та ін.] // Клінічна генетика. – Чернівці : Медуніверситет, 2006. – С. 137–161.
176. *Федченко С. М.* Молекулярно-генетические основы онтогенеза : учеб. пособие / С. М. Федченко. – Луганск, 2003. – 336 с.
177. *Філогенез систем органів* / В. П. Пішак, Т. Є. Дьякова, Н. В. Черновська [та ін.]. – Чернівці : Вид-во БДМА, 2000. – 153 с.
178. *Фофанов О. Д.* Оптимізація ентерального харчування новонароджених із вродженими вадами травного тракту у післяопераційному періоді / О. Д. Фофанов, А. П. Юрцева, О. В. Друкаренко // Галицький лікарський вісник. – 2004. – № 2. – С. 101–103.
179. *Харьков Л. В.* Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия детского возраста / Л. В. Харьков, Л. Н. Яковенко, И. Л. Чехова ; под ред. Л. В. Харьковской. – М. : Книга плюс, 2005. – 470 с.
180. *Хирургическое лечение асимптомных неразорвавшихся интракраниальных аневризм* / А. С. Хейреддин, Ю. М. Филатов, Ш. Ш. Элиава [и др.] // «Вопросы нейрохирургии» им. Н. Н. Бурденко. – 2004. – № 3. – С. 2–7.

181. *Холин А. В.* МРТ при заболеваниях центральной нервной системы / А. В. Холин. – СПб. : Гиппократ, 2000. – 192 с.
182. *Цветков Э. А.* Хирургическое лечение врожденных кист гортани / Э. А. Цветков, И. А. Фадеева // Вестник оториноларингологии. – 1999. – № 3. – С. 42–45.
183. *Цыбульский Э. К.* Угрожающие состояния в педиатрии. Экстренная врачебная помощь : для врачей неотложной помощи и студентов / Э. К. Цыбульский. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 224 с.
184. *Частота пороков головного мозга у новорожденных* / Е. И. Доманин, Д. К. Волосников, Н. В. Масленникова, Л. В. Богданова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – Т. 45, № 2. – С. 28–31.
185. *Черная Н. Л.* Новорожденный ребенок. Основы оценки состояния здоровья и рекомендации по профилактике и коррекции его нарушений : рук. для врачей / Н. Л. Черная, В. В. Шилкин. – СПб. : СпецЛит, 2009. – 352 с.
186. *Четли Э.* Проблемные лекарства / Э. Четли. – Рига : Ландмарк, 1998. – 352 с.
187. *Шабалов Н. П.* Неонатология : учеб. пособие. В 2-х т. / Н. П. Шабалов – М. : МЕДпресс-информ, 2004. – Т. 1. – 608 с.
188. *Шадлун Д. Р.* Шляхи зниження перинатальної смертності на сучасному етапі / Д. Р. Шадлун // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 1. – С. 108–110.
189. *Шалина Р. И.* Дыхательная активность плода как прогностический критерий развития меконияльной аспирации у плода и синдрома мекония у новорожденного / Р. И. Шалина, Е. П. Тищенко // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 6. – С. 16–19.
190. *Шамшинова А. М.* Особенности регистрации ЭРГ и ЗВП у детей / А. М. Шамшинова // Современные проблемы детской офтальмологии : материалы науч.-практ. конф. – СПб., 2005. – С. 31–34.
191. *Шапарюк С. И.* Клиническое значение транскраниальной ультрасонографии в диагностике структурных внутричерепных изменений у взрослых : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. И. Шапарюк. – СПб., 2008. – 25 с.
192. *Шерлок Ш.* Заболевания печени и желчных путей : практ. руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули ; пер. с англ. ; под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. – М. : ГЭОТАР Медицина, 1999. – 864 с.
193. *Шеффер К.* Лекарственная терапия в период беременности и лактации / К. Шеффер, Х. Шпильманн, К. Феттер ; под ред. Б. К. Романова ; пер. с нем. – М. : Логосфера, 2010. – 768 с.
194. *Шиляев Р. Р.* Болезни детей старшего возраста : рук. для врачей / Р. Р. Шиляев, В. В. Чемоданов, Л. И. Рывкин. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 608 с.
195. *Ширяева К. Ф.* Врожденные пороки сердца : учебник детских болезней. Т. 2. / К. Ф. Ширяева, Э. К. Цыбульский ; под ред. Н. П. Шабалова. – СПб. : Питер, 2002. – С. 15–42.
196. *Шляхи зниження летальності у дітей з атрезією стравоходу* / О. Є. Борова, Р. Я. Ковальський, О. М. Ленів [та ін.] // Вісник Вінницького державного медичного університету. – 2007. – Т. 11, № 1/1. – С. 27–29.
197. *Щугарева Л. М.* Синдром угнетения сознания у детей (клинико-сонографическое исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. М. Щугарева. – СПб., 2002. – 24 с.
198. *Эпилепсия и судорожные синдромы у детей* : рук. для врачей / под ред. П. А. Темина, М. Ю. Никоноровой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицина, 1999. – 656 с.
199. *Юдина Е. В.* Основы пренатальной диагностики / Е. В. Юдина, М. В. Медведев. – М., 2002.
200. *Юдина Е. В.* Перинатальные исходы при врожденных пороках развития. Кистозно-аденоматозный порок развития легких / Е. В. Юдина // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии. – 2001. – № 4. – С. 274–283.
201. *Юдина Е. В.* Роль эхографии в формировании показаний к пренатальному кариотипированию / Е. В. Юдина // Ультразвуковая диагностика. – 1998. – № 1. – С. 42–50.
202. *Юсупов К. Ф.* Сравнительная ультразвуковая и магнитно-резонансная диагностика аномалий ЦНС и лица плода : дис. ... канд. мед. наук / К. Ф. Юсупов. – Казань, 2004. – 108 с.
203. *Яхонтова О. И.* Практическая гастроэнтерология (диагностика и лечение заболеваний пищеварительной системы) : учеб. пособие / О. И. Яхонтова, Л. Н. Валенкевич, Я. М. Рутгайзер. – СПб. : Лань, 2002. – 384 с.
204. *Addis A.* Risk classifications systems for drugs use during pregnancy / A. Addis, S. Sharabi, M. Bonati. // Drug safety. – 2000. – Vol. 23, N 3. – P. 245–253.
205. *Arena S.* A case of non-immune hydrops fetalis with congenital cystic adenomatoid malformation of the left lung in a twin / S. Arena // Minerva Pediatr. – 2000. – Vol. 52 (5/6). – P. 307–312.
206. *Balakier H.* Characterization of abnormal one pronuclear human oocytes by morphology, cytogenetics and in-situ hybridization / H. Balakier, J. Squire, R. F. Casper // Human Reproduction. – 1993. – Vol. 8. – P. 402–408.
207. *Bouchard S.* Pulmonary lymphangiectasia revisited / S. Bouchard // J. Pediatr. Surg. – 2000. – Vol. 35 (5). – P. 796–800.
208. *Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: antenatal ultrasound findings and fetal-neonatal outcome. Fifteen years of experience* / M. De-Santis, L. Masini, G. Noia [et al.] // Fetal. Diagn. Ther. – 2000, Jul-Aug. – Vol. 15 (4). – P. 246–250.
209. *Cullingford T. E.* Growth factors as mediators of sex steroid hormone action in the uterus during its preparation for implantation / T. E. Cullingford, J. W. Pollard // Protooncogenes and growth factors in steroid hormone induced growth and differentiation. – CRC Press, Boca Raton, 1994. – P. 13–29.
210. *Czeizel A. E.* Epidemiological studies of congenital abnormalities in Hungary / A. E. Czeizel ; ed.

- H. Kalter // Issues and reviews in teratology. – Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 2000. – P. 85–124.
211. Czeizel A. E. Pharmacoepidemiology and drug safety / A. E. Czeizel // Teratology – 1999. – Vol. 8. – Suppl. 1. – P. 55–61.
212. Czeizel A. E. The first 25 years of the Hungarian congenital abnormality registry / A. E. Czeizel // Teratology. – 1997. – Vol. 55. – P. 299–305.
213. Danielson P. D. Laparoscopic removal of an abdominal extra lobar pulmonary sequestration / P. D. Danielson, N. J. Sharman // J. Pediatric Surg. – 2001, Nov. – Vol. 36 (11). – P. 1653–1655.
214. Denef C. Paracrinicity: The story of 30 years of cellular pituitary crosstalk / C. Denef // Journal of Neuroendocrinology. – 2008. – Vol. 20 (1). – P. 1–70.
215. Devine P. C. Noncardiac thoracic anomalies / P. C. Devine, F. D. Malone // Clin Perinatol. – 2000, Dec. – Vol. 27 (4). – P. 865–899.
216. Dolk H. EUROCAT: 25 years of European surveillance of congenital anomalies / H. Dolk // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2005. – Vol. 90. – P. 355–357.
217. Dyer J. D. A familial case of pulmonary arterial sequestration / J. D. Dyer, J. M. Anderson, P. R. John // Arch. Dis. Child. – 2000. – Vol. 82. – P. 148–149.
218. Expression of transcription regulating genes in human preimplantation embryos / B. Abdel-Rahman, M. Fiddler, D. Rappolee, E. Pergament // Molecular Human Reproduction. – 1995. – Vol. 10. – P. 2787.
219. Fast MR imaging of fetal central nervous system abnormalities / D. Levine, P. D. Barnes, R. R. Robertson [et al.] // Radiology. – 2003. – Vol. 229. – P. 41–61.
220. Fetal lung dysplasia: clinical outcome based on a new classification system / R. Achiron, Y. Zalel, S. Lipitz [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 24. – P. 127–133.
221. Fetal pulmonary artery diameters and their association with lung hypoplasia and postnatal outcome in congenital diaphragmatic hernia / J. Sokol, D. Bohn, R. V. Lacro [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 196 (5). – P. 1085–1090.
222. Friedman J. M. Teratogenic effects of drugs: a resource for clinicians (TERIS). / J. M. Friedman, J. E. Polifka. – 2nd ed. – Baltimore : The Johns Hopkins University Press, 2000.
223. Gerards F. Fetal lung volume measured by 3-dimensional ultrasound in pregnancies suspected for pulmonary hypoplasia / F. Gerards, J. Twisk, J. M. G. van Vugt // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 24. – P. 233.
224. Harlequin fetus: the dimensional sonographic findings and new diagnostic approach / A. Bongain, B. Benuat, L. Ejnes [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2002. – Vol. 20, N 1. – P. 82–85.
225. Hormonal regulation of early follicle development in the rat ovary / A. J. Hsue, E. A. McGee, M. Hayashi, S. Y. Hsu // Molecular Cell. Endocrinology. – 2000. – Vol. 163 (1/2). – P. 95–100.
226. Hubbard A. M. Ultrafast fetal MRI & prenatal diagnosis / A. M. Hubbard // Semin. Pediatr. Surg. – 2003. – Vol. 12. – P. 143–153.
227. Interactions of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) in birds and mammals / G. E. Bentley, L. J. Kriegsfeld, T. Osugi [et al.] // Journal of experimental zoology. Part A. Comparative experimental biology. – 2006. – Vol. 305 (9). – P. 807–814.
228. Jones H. W. The time has come / H. W. Jones // Fertility and Sterility. – 1996. – Vol. 65. – P. 1090–1092.
229. Lary J. M. Sex differences in the prevalence of human birth defects: a population-based study / J. M. Lary, L. J. Paulozzi // Teratology. – 2001. – Vol. 64. – P. 237–251.
230. Lee H. S. Amyoplasia congenita of the lower extremity: report in a premature baby / H. S. Lee // J. Onco Med. J. – 2005. – Vol. 46, N 4. – P. 567–570.
231. Management of birth defects and haemoglobin disorders : Report of a joint WHO-March of Dimes meeting, Geneva, Switzerland, 19–19 May, 2006. – Geneva, 2006.
232. Manson D. E. Pitfalls in the sonographic diagnosis of juxtadiaphragmatic pulmonary sequestrations / D. E. Manson, A. Daneman // Pediatr. Radiol. – 2001, Apr. – Vol. 31 (4). – P. 260–264.
233. Mennen U. Arthrogryposis multiplex congenita / U. Mennen, A. Van Heest, M. B. Ezaki // J. Hand Surg. – 2005. – Vol. 30 B, N 5. – P. 468–474.
234. A new approach to prenatal treatment of extra lobar pulmonary sequestration / U. Nicolini, V. Cerri, C. Grolì [et al.] // Prenat. Diagn. – 2000, Sep. – Vol. 20 (9). – P. 758–760.
235. Orexins in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / R. Spinazzi, P. G. Andreis, G. P. Rossi, G. G. Nussdorfer // Pharmacological Reviews. – 2006. – Vol. 58 (1). – P. 46–57.
236. Osteogenesis imperfecta. Aktuelles Therapiekonzept / H. W. Lehmann, M. Herbold, J. Von Bodman [et al.] // Monatsschr Kinderheilkd. – 2000. – Vol. 148. – P. 1024–1029.
237. Parmentier L. Mapping of a second for lamellar ichthyosis to chromosome 2q33–35 / L. Parmentier // Hum. Molec. Genet. – 1996. – N 5. – P. 555–559.
238. Prediction of pulmonary hypoplasia by ultrasoundography using estimated fetal lung volume / weight ratio: how accurate is it? / R. Ruano, J. Martinovich, A. Benachi [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 24. – P. 233.
239. Prenatal diagnosis of congenital anomalies / R. Romero, G. Pilu, Dh. Jeanty [et al.]. – Norwalk ; Connecticut ; San Marco ; California : Appleton and Lange, 1988. – 466 p.
240. Prenatal Diagnosis of Osteochondrodysplasia in High Risk Pregnancy / I. Yu. Gordienko, E. Ya. Grechanina, N. I. Sopko [et al.] // American Journal of Med. Genetics. – 1996. – Vol. 63. – P. 90–97.
241. Reduction of pleural effusion by OK-432 in a fetus complicated with congenital hydrothorax / A. Tsu-

- kihara, M. Tanemura, Y. Suzuki [et al.] // *Fetal. Diagn. Ther.* – 2004, Jul–Aug. – Vol. 19 (4). – P. 327–331.
242. *Robertson J. A.* Legal and ethical issues arising with preimplantation human embryos / J. A. Robertson // *Archives of pathology and laboratory medicine.* – 1992. – Vol. 116. – P. 430–436.
243. *Role of leptin in hypothalamic – pituitary function* / W. H. Yu, M. Kimura, A. Wlczewska [et al.] // *Proceedings of the National Academy of sciences of the USA.* – 1997. – Vol. 94 (3). – P. 1023–1028.
244. *Sadler T. W.* Langman’s medical embryology / T. W. Sadler. – 7th ed. – Williams & Wilkins, 1995. – 460 p.
245. *Sex Differences in Birth Defects: A Study of Opposite-Sex Twins* / Wei Cui, Chang-Xing Ma, Yiwei Tang [et al.] // *Birth Defects Research. Part A.* – 2005. – Vol. 73. – P. 876–880.
246. *Sittig S. E.* Congenital cystic adenomatoid malformation in the newborn: two case studies and review of the literature / S. E. Sittig, G. F. Asay // *Respir. Care.* – 2000, Oct. – Vol. 45 (10). – P. 1188–1195.
247. *Sundberg J. P.* Harlequin ichthyosis (ichq.): a juvenile lethal mouse mutation with ichthyosiform dermatitis / J. P. Sundberg // *Am. J. Path.* – 1997. – N 151. – P. 293–310.
248. *The lung-to-head ratio and fetoscopic temporary tracheal occlusion: prediction of survival in severe left congenital diaphragmatic hernia* / R. L. Keller, D. V. Glidden, B. W. Paek [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 244–249.
249. *The Metabolic Basis of Inherited Disease* / eds. R. C. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly [et al.]. – 7th ed. – N. Y. : McGraw Hill, 1995.
250. *The stages at which human fertilization arrests: microtubule and chromosomal configurations which failed to complete development in humans* / R. Asch, C. Simerly, T. Ord [et al.] // *Molecular Human Reproduction.* – 1995. – Vol. 10. – P. 1897–1906.
251. *Thoracoscopic lobectomy for prenatally diagnosed lung lesions* / C. T. Albanese, R. M. Sydorak, K. Tsao, H. Lee // *J. Pediatr. Surg.* – 2003, Apr. – Vol. 38 (4). – P. 553–555.
252. *Winters W. D.* Congenital masses of the lung: prenatal and postnatal imaging evaluation / W. D. Winters, E. L. Effmann // *J. Thorac. Imaging.* – 2001, Oct. – Vol. 16 (4). – P. 196–206.
253. *Wladimiroff J. W.* Pulmonary hypoplasia / J. W. Wladimiroff, J. A. Laudy // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 230.
254. <http://bcoz-i-worth-it.livejournal.com/234595.html>
255. <http://drli.ds8.ru/ped/golova2.htm>
256. <http://medicalplanet.su/diagnostica/155.html>
257. <http://medicalplanet.su/diagnostica/496.html>
258. http://pulma.ru/poroki_razvitija/Kistoznaja_gipoplazija_legkogo.html
259. <http://pulmonolog.org.ua>
260. <http://www.androlog.net>
261. <http://www.androlog-uroloug.ru>
262. <http://www.blackpantera.ru/venerologija/17342/>
263. <http://www.dermline.ru>
264. http://www.fimozov.net/atlas/foto_hygroma_collis.htm
265. <http://www.med123.ru>
266. <http://www.medarchive.info>
267. <http://www.medpanorama.ru>
268. <http://www.medsys.ru>
269. <http://www.nld.by/102/stat3.htm>
270. http://www.portalus.ru/modules/medecine/special/hirurgiya_v_vop_i_otvetah/rasdel8
271. <http://www.professornikolaev.ru>
272. <http://www.thesun.co.uk>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | | | |
|-------|---|------|---|
| АМТ | — агенезия мозолистого тела | МВПР | — множественные врожденные пороки развития |
| АТК | — атрезия трехстворчатого клапана | МРГ | — магнитно-резонансная гистография |
| АФП | — альфа-фетопротеин | МРТ | — магнитно-резонансная томография |
| БПР | — бипариетальный размер | НВП | — неиммунная водянка плода |
| ВБЭ | — врожденный буллезный эпидермолиз | НЗ | — наследственное заболевание |
| ВГП | — врожденный гипертрофический пилоростеноз | НСГ | — нейросонография |
| ВГПОД | — врожденная грыжа пищеводного отдела диафрагмы | ОАП | — открытый артериальный проток |
| ВДГ | — врожденная диафрагмальная грыжа | ПМР | — пузырно-мочеточниковый рефлюкс |
| ВЖК | — внутрижелудочковое кровоизлияние | ПТМС | — полная транспозиция магистральных сосудов |
| ВПР | — врожденные пороки развития | СЗРП | — синдром задержки роста плода |
| ВПС | — врожденный порок сердца | СФФТ | — синдром фето-фетальной трансфузии |
| ВУИ | — внутриутробная инфекция | ТМС | — транспозиция магистральных сосудов |
| ГА | — глазной альбинизм | ТРГ | — тиротропин-рилизинг-гормон |
| ГКА | — глазокожный альбинизм | ТТГ | — тиротропный гормон |
| ГПЭ | — голопрозэнцефалия | ТФ | — тератогенные факторы |
| ГтРГ | — гонадотропин-рилизинг-гормон | УЗИ | — ультразвуковое исследование |
| ДМЖП | — дефект межжелудочковой перегородки | ФКГ | — фонокардиография |
| ДМПП | — дефект межпредсердной перегородки | ФСГ | — фолликулостимулирующий гормон |
| ДНТ | — дефект нервной трубки | ХА | — хромосомные аномалии |
| ИВЛ | — искусственная вентиляция легких | ХГЧ | — хорионический гонадотропин человека |
| ИМТ | — индекс массы тела | ХПН | — хроническая почечная недостаточность |
| ИСЛА | — изолированный стеноз легочной артерии | ЦДК | — цветное доплеровское картирование |
| КА | — коарктация аорты | ЦНС | — центральная нервная система |
| КРГ | — кортикотропин-рилизинг-гормон | ЭКО | — экстракорпоральное оплодотворение |
| КСС | — кисты сосудистого сплетения | ЭМП | — экстрофия (эктопия) мочевого пузыря |
| ЛГ | — лютеинизирующий гормон | ЭЭГ | — электроэнцефалограмма |
| ЛС | — лекарственное средство | | |

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- А**
 Агенезия — 22
 — легкого — 174
 — мозжечка — 57
 — мозолистого тела — 57, 70
 — почек — 33, 259
 — — двусторонняя — 33
 — — односторонняя — 33
 Альфа-фетопротеин — 58
 Амниоцентез — 61, 63
 Аномалии развития — 19, 24
 Аплазия — 22, 70, 154, 162, 172, 232, 248, 259, 287
 — кожи очаговая — 124
 Атрезия — 22, 24, 33, 56, 65, 217
 — вагины — 286
 — двенадцатиперстной кишки — 244
 — желудочно-кишечного тракта — 232
 — желчных протоков — 250
 — заднего прохода и прямой кишки — 245
 — наружного слухового прохода — 120
 — пищевода — 230
 — трехстворчатого клапана — 224
- Б**
 Бластопатии — 21
- В**
 Везикоцентез — 62
- Г**
 Гаметопатии — 21
 Гастрошизис — 35, 57, 255, 256
 Гемофилия — 26
 Гетероплазия — 22
 Гетеротопия — 22
 — субэпендимальная — 74
 — субкортикальная — 74
 Гиперплазия (см. гипертрофия) — 20
 Гипертрофия (см. гиперплазия) — 20
 Гипоплазия — 22, 32, 33, 43, 51, 71, 124, 154, 166, 296
 — легкого — 176
 — — кистозная — 177, 181
 — почки — 259, 262
 — яичка — 288
 Гипоспадия — 35, 248, 282
 — без гипоспадии — 283
 Гипотрофия — 22, 41
 Гонадотропин — 10, 16, 17
 — хорионический — 10, 57, 58, 288, 289
 Гормонотерапия — 33
- Д**
 Дальтонизм — 26
 Дефекты уменьшения конечностей — 33
 Диагностика пренатальная — 56
 Дисплазия — 21, 57, 71, 141, 151
 — бронхолегочная — 181
 — кампомелическая — 166
 — нейромышечная — 276
 — почки — 270
 — тазобедренного сустава — 156
 — танатоформная — 167
 Дисхрония — 22
- К**
 Консилиум пренатальный — 66, 237
 Кордоцентез — 68, 305
- М**
 Макросомия — 22
 Магнитно-резонансная томография — 60, 72, 93
 Мезенхима — 11, 12, 68, 80, 117, 122, 138, 179, 194
 Микроцефалия — 93
 Мутация — 25, 28, 118, 122, 124
- П**
 Персистирование — 22
 Пороки сердца — 23, 28, 30, 33, 56, 112, 245, 257, 269
 Птоз — 26
- Р**
 Расщелины — 20, 22, 29, 74, 78, 124, 290, 296
 Редукционные пороки конечностей — 152, 154
- С**
 Синдром (болезнь) Дауна — 20, 26, 30, 57, 159, 282
 Стеноз — 22, 43, 54, 42, 44, 172
 — аорты — 200
 — артерии — 200, 202, 204, 206
 — водопровода — 85
 — легочной артерии изолированный — 215
 — органический — 186
 — подскладочный — 174
 — позвоночного канала — 162
 — трахеи — 186, 187
 — трехстворчатого клапана — 226
 — устья аорты — 219
 — функциональный — 186
- Ф**
 Фенилкетонурия — 26, 29, 93
 Фетопатии — 22
 — церебральные — 70
 Фетоскопия — 60
- Х**
 Хорионбиопсия — 60
- Э**
 Эктопия — 22, 101, 255, 264, 286, 288
 — почки — 266
 — мочевого пузыря — 279
 Эмбриопатии — 22, 45
 — церебральные — 70

Приложение

СПИСОК ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ (в соответствии с Международной классификацией болезней МКБ-10)

Класс XVII

Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения

А

Агенезия легкого
Агенезия почек двусторонняя
Агенезия почек односторонняя
Акрания
Альбинизм
Анэнцефалия
Аплазия легкого
Атрезия заднего прохода
Атрезия пищевода
Атрезия тощей кишки

Б

Болезнь Дауна
Булавовидная стопа

В

Волчья пасть
Врожденный вывих бедра (Дисплазия
тазобедренного сустава)
Врожденный кретинизм
Врожденный мегаколон (Болезнь Гиршпрунга)
Врожденные пороки сердца

Г

Гидроцефалия
Гипоплазия легкого
Грыжи

Д

Дивертикул Меккеля
Дивертикулы пищевода

З

Заячья губа

К

Косолапость
Криптохоризм

М

Мегаколон
Микроцефалия

Н

Недоразвитие берцовой и бедренной костей

О

Остеофит

П

Пилоростеноз
Полидактилия
Полисомия по X-хромосоме
Полителия
Пороки половых органов

С

Синдактилия
Синдром Клайнфельтера
Синдром кошачьего крика
Синдром Патау
Синдром Шерешевского — Тернера
Синдром Эдвардса
Спинномозговая грыжа

Ф

Фибродисплазия
Фетальный алкогольный синдром

Ц

Циклопия

Ч

Черепно-мозговая грыжа

Э

Экстрофия мочевого пузыря
Эписпадия

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | | | |
|--|----------|---|-----------|
| Предисловие | 3 | Безопасность лекарственных средств | 37 |
| Раздел 1. ОБЩАЯ ЧАСТЬ | 4 | Неблагоприятное влияние лекарственных средств на новорожденных в период их грудного вскармливания | 52 |
| <i>Глава 1.</i> Эмбриональное развитие человека | 4 | Опасность применения некоторых биологически активных добавок во время беременности | 54 |
| Начало жизни: взгляды и концепции | 4 | Гестационная фитотерапия | 55 |
| История изучения эмбриогенеза | 5 | <i>Глава 5.</i> Пренатальная диагностика врожденных пороков развития | 56 |
| Эмбриональный этап жизни человека | 6 | Стратегия пренатальной диагностики | 56 |
| <i>Глава 2.</i> Общие понятия о врожденных пороках развития | 19 | Характеристика некоторых основных биохимических маркеров | 57 |
| Определение понятий | 19 | Виды пренатального скрининга врожденных пороков развития | 58 |
| Эпидемиология | 20 | Инвазивные методы пренатальной диагностики врожденных пороков развития | 61 |
| Этиология | 21 | <i>Глава 6.</i> Особенности ведения беременности и родоразрешения при наличии врожденных пороков развития плода | 63 |
| Классификации | 21 | | |
| Влияние врожденных пороков развития на смертность и заболеваемость новорожденных детей | 23 | Раздел 2. СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ | 68 |
| Критические периоды внутриутробного развития человека | 23 | <i>Глава 1.</i> Врожденные пороки центральной нервной системы и органов чувств | 68 |
| Понятие о наследственно обусловленных заболеваниях | 25 | Агенезия мозолистого тела | 70 |
| <i>Глава 3.</i> Окружающая среда и состояние материнского организма как факторы риска врожденных пороков развития | 27 | Анэнцефалия | 75 |
| Факторы риска врожденных пороков развития | 27 | Голопрозэнцефалия | 80 |
| Антропогенные факторы | 27 | Вентрикуломегалия | 85 |
| Факторы риска врожденных пороков развития, обусловленные состоянием здоровья матери | 28 | Гидроцефалия | 88 |
| Факторы риска врожденных пороков развития, обусловленные внешними влияниями на организм матери в период беременности | 30 | Микроцефалия | 93 |
| Заболевания матери во время беременности | 31 | Спинномозговая грыжа | 95 |
| Связь врожденных пороков развития с полом ребенка | 32 | Энцефалоцеле | 101 |
| Связь экологических факторов с некоторыми врожденными пороками развития | 33 | Синдром Арнольда — Киари | 106 |
| <i>Глава 4.</i> Роль гестационной фармакотерапии в формировании врожденных пороков развития | 37 | Аномалия Денди — Уокера | 109 |
| | | Аневризма вены Галена | 112 |
| | | Кисты сосудистого сплетения | 114 |
| | | Врожденные пороки развития органа зрения | 117 |

| | | | | | |
|-----------------|--|-----|-----------------|---|-----|
| | Врожденные пороки развития органа слуха | 120 | | Атрезия трехстворчатого клапана | 226 |
| <i>Глава 2.</i> | Врожденные пороки кожи и ее производных | 122 | <i>Глава 6.</i> | Врожденные пороки развития органов пищеварения | 229 |
| | Очаговая аплазия кожи | 124 | | Атрезия пищевода | 230 |
| | Альбинизм | 125 | | Врожденный дивертикул пищевода | 234 |
| | Невусы пигментные | 126 | | Врожденная диафрагмальная грыжа | 235 |
| | Недержание пигмента | 128 | | Врожденный гипертрофический пилоростеноз | 241 |
| | Врожденный буллезный эпидермолиз | 129 | | Атрезии и стенозы двенадцатиперстной кишки | 244 |
| | Врожденный ихтиоз | 134 | | Атрезия заднего прохода и прямой кишки | 245 |
| | Гипертрихоз | 137 | | Болезнь Гиршпрунга | 248 |
| | Врожденная анонихия | 137 | | Атрезия желчных протоков | 251 |
| <i>Глава 3.</i> | Врожденные аномалии развития костной и мышечной систем (опорно-двигательного аппарата) | 139 | | Омфалоцеле | 251 |
| | Несовершенный остеогенез | 140 | | Гастрошизис | 255 |
| | Воронкообразная грудь | 144 | <i>Глава 7.</i> | Врожденные пороки органов мочеобразования и мочевыделения | 258 |
| | Синдактилия | 147 | | Агенезия почек | 259 |
| | Полидактилия | 149 | | Гипоплазия почки | 262 |
| | Редукционные пороки конечностей | 152 | | Третья добавочная почка | 264 |
| | Врожденный вывих в коленном суставе | 155 | | Удвоение мочевых органов | 264 |
| | Врожденная дисплазия тазобедренного сустава | 156 | | Аномалии положения. Дистопия почки | 265 |
| | Врожденная косолапость | 158 | | Пороки взаиморасположения почек. Аномалии поворота почки | 267 |
| | Болезнь Марфана | 161 | | Поликистозная болезнь почек | 270 |
| | Врожденная хондродистрофия | 162 | | Гидронефроз | 273 |
| | Кампомелическая дисплазия | 166 | | Пороки развития мочеточников | 276 |
| | Танатоформная дисплазия | 167 | | Врожденные аномалии нижних отделов мочевых путей | 279 |
| | Артрогрипоз | 167 | | Врожденные пороки развития половых органов | 286 |
| <i>Глава 4.</i> | Врожденные пороки развития органов дыхания | 170 | | Аномалии полового члена | 286 |
| | Врожденный стридор гортани | 172 | | Врожденные аномалии яичек | 287 |
| | Агенезия легкого | 174 | <i>Глава 8.</i> | Врожденные пороки лица и шеи. Врожденные несращения губы и неба | 290 |
| | Гипоплазия легкого и его долей | 176 | | Незаращение верхней губы и неба | 291 |
| | Пороки развития стенки трахеи и бронхов | 181 | | Врожденная мышечная кривошея | 297 |
| | Ограниченные пороки развития стенки трахеи и бронхов | 186 | | Врожденные кисты шеи | 299 |
| <i>Глава 5.</i> | Врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы | 194 | | Крыловидная шея | 301 |
| | Дефект межжелудочковой перегородки | 195 | | Короткая уздечка языка | 302 |
| | Дефект межпредсердной перегородки | 201 | | Черепно-лицевой дизостоз | 304 |
| | Открытый артериальный проток | 204 | | Челюстно-лицевой дизостоз | 305 |
| | Тетрада Фалло | 207 | | Список литературы | 306 |
| | Транспозиция магистральных сосудов полная, некорригированная | 212 | | Список сокращений | 315 |
| | Изолированный стеноз легочной артерии | 215 | | Предметный указатель | 316 |
| | Стеноз устья аорты | 219 | | <i>Приложение.</i> Список врожденных пороков развития (в соответствии с Международной классификацией болезней МКБ-10) | 317 |
| | Коарктация аорты | 222 | | | |

Валерій Николаєвич ЗАПОРОЖАН, Ігорь Леонідовіч БАБІЙ,
Світлана Родіоновна ГАЛІЧ, Єлена Леонідовна ХОЛОДКОВА, Надежда Александровна НІКІТІНА,
Єкатеріна Анатольєвна КАЛАШНІКОВА

УРОДЖЕНІ ВАДИ РОЗВИТКУ

Практичний poradник

Російською мовою

| | |
|---------------------|--------------------------------------|
| Провідний редактор | В. М. Попов |
| Редактор | А. А. Гречанова |
| Художній редактор | А. В. Попов |
| Технічні редактори | Ю. В. Гречанов, Р. В. Мерешко |
| Коректори | О. В. Титова, О. М. Фащевська |
| Комп'ютерний набір | І. К. Каневський |
| Комп'ютерний дизайн | В. М. Попов |

Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 37,51.

Тираж 500. Зам. 1580.

Видавець Одеський національний медичний університет.
65082, Одеса, Валіховський пров., 2.
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 668 від 13.11.2001.

Віддруковано у друкарні «Видавництво «Фенікс»».
03680, Київ, вул. Шутова, 13 б.
www.kniga.kiev.ua
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 271 від 07.12.2000.

В настоящем руководстве на основе мультидисциплинарного подхода к изучению состояния внутриутробного и новорожденного ребенка систематизированы современные знания о проблеме врожденных пороков развития, особенностях их формирования, пренатальной, неонатальной и постнатальной диагностике, клинических проявлениях, методах лечения и профилактики.

AGGCTACATTACAGGGTATCAGGCTACA
TATGCTACATTACAGGGTATCAGGCTCAG
GGCTACATTACAGGGTATCAGGCTACAT