

Ю.И. Барашнев

В.А. Бахарев

Эмбриофетопатии

«Триада-Х»

**Барашнев Ю.И.
Бахарев В.А.**

**ЭМБРИОФЕТОПАТИИ
ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА
АНОМАЛИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И СКЕЛЕТА**

**Москва, 2010
«Триада-Х»**

Барашнев Ю.И., Бахарев В.А. «Эмбриофетопатии. Диагностика и профилактика аномалий центральной нервной системы и скелета». М., «Триада-Х», 2010 – 480 с.

Врожденные пороки развития представляют собой актуальную медико-социальную проблему. Это объясняется тем, что они в значительной мере определяют перинатальную смертность, заболеваемость и смертность новорожденных и детей старших возрастных групп, а также инвалидность с детства.

Основное внимание читателя обращается на врожденные аномалии ЦНС и скелета, которые в популяции встречаются особенно часто и приводят к тяжелым исходам.

Большое внимание в книге уделено используемой в практике терминологии и понятиям, классификации симптомов и синдромов, их клиническому описанию. Подчеркивается роль медико-генетического консультирования, возможностей пренатальной диагностики и репродуктивных технологий.

В заключительной части обсуждаются дискуссионные проблемы перинатальной медицины. Все главы книги богато иллюстрированы, каждый раздел завершается списком литературы.

Книга рассчитана на широкий круг читателей: акушеров, генетиков, невропатологов, неонатологов, педиатров и других специалистов.

«Embryo- and Fetopathies: Diagnosis and Prophylaxis of CNS and Skeleton Malformations». Ju.I.Barashnev, V.A.Bakharev

Congenital malformations are defined as an actual medical and social problem. It is explained by the fact that congenital malformations are in the majority of cases responsible for perinatal mortality, neonatal and children's morbidity and mortality, and invalidity since childhood. The authors draw a special attention on congenital CNS and skeleton malformations that occur more of in population and lead to severe outcomes.

The reasons of the birth of children with defects have been unknown for many centuries. Achievements in the field of embryology, molecular biology, and genetics have allowed to make a scientific breakthrough. It concerns etiology, pathogenesis, diagnosis, and prophylaxis of congenital anomalies of morphogenesis (embryopathy) and histogenesis (fetopathy) in congenital CNS and skeleton malformations.

The book reports much on the applied in clinical practice definitions and terms, classification of genetic counseling, possibilities of prenatal diagnosis and reproductive technologies. The book is completed with disputable problems of perinatal medicine.

All chapters are perfectly illustrated, each section includes the list of modern publications. The book is designed for a wide scope of readers: obstetricians, gynecologists, geneticians, neuropathologists, neonatologists, pediatricians, and other specialists.

© Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., 2010

© Издательство «Триада-Х», 2010

© Оформление – «Издательский дом «Паллар», 2010

ISBN 978-5-9901999-1-0

Подписано в печать 9.04.2010.

Формат 70x100 1/16.

Печать офсетная. Усл. п.л. 30

Тираж 500 экз. Заказ № 897

Содержание

Предисловие	6
Глава 1	
Введение в проблему (Ю.И.Барашнев)	9
1.1. Краткий исторический очерк эмбриологии развития	12
1.2. Факторы, определяющие нормальный или аномальный ход эмбрионального развития	32
1.3. Частота врожденных пороков развития и их роль в перинатальной, неонатальной смертности, в инвалидности с детства	46
Заключение	53
Глава 2	
Врожденные ошибки морфогенеза (Ю.И.Барашнев)	57
2.1. Патогенетические механизмы дисморфогенеза	57
2.2. Термины и понятия, используемые в оценке дисморфогенеза	60
2.3. Классификация врожденных и наследственных ошибок морфогенеза	64
Заключение	83
Глава 3	
Аномалии центральной нервной системы (врожденные ошибки гистогенеза или фетопатии) (Ю.И.Барашнев)	95
3.1. Нормальное развитие центральной нервной системы	96
3.2. Врожденные дефекты нервной трубки или врожденные ошибки морфогенеза	104
3.3. Дефекты нервной трубки, возникшие в фазу проэнцефализации	122
3.4. Дефекты нервной трубки, возникшие в фазу гистогенеза (фетопатии)	142
3.5. Пороки развития вентрикулярной системы и субарахноидального пространства	170
3.6. Дифференциальная диагностика врожденных форм гидроцефалии	193
3.7. Краниосиностозы	206
Заключение и обсуждение	212
Глава 4	
Врожденные аномалии скелета у новорожденных (Ю.И.Барашнев)	229
4.1. Особенности эмбриогенеза хрящевой и костной ткани	229
4.2. Скелетная дисплазия	234

4.3. Классификация болезней скелета	236
4.4. Принципы дифференциальной диагностики остеохондродисплазий ..	240
Заключение	249
4.5. Пороки развития пальцев кистей и стоп	256
4.6. Врожденные дефекты редукции конечностей	265
4.7. Артрогрипоз	276
4.8. Синдром каудальной регрессии (первичный дефект в каудальном отделе позвоночника, синдром каудальной дисплазии, сиреномелия)	281
4.9. Сросшиеся близнецы	285
Заключение и обсуждение	289

Глава 5

Медико-генетическое консультирование

(В.А.Бахарев)	299
5.1. Показания для медико-генетического консультирования	303
5.2. Выявление риска рождения больного ребенка	303
5.3. Генез врожденных и наследственных заболеваний	304
5.4. Методы медико-генетических обследований	328
5.5. Периконцепционная профилактика	334
5.6. Диагностика инфекций	335

Глава 6

Пренатальная диагностика

(В.А.Бахарев)	343
6.1. Диагностика врожденной и наследственной патологии у плода	343
6.2. Ультразвуковое исследование	344
6.3. Скрининг сывороточных маркеров крови беременной	353
6.4. Современные возможности пренатальной диагностики генетической патологии в ранние сроки беременности	364
6.5. Информативность скринирующих программ в диагностике патологии плода во II триместре беременности	368
6.6. Пренатальная диагностика при многоплодной беременности	374
6.7. Инвазивные методы пренатальной диагностики	381
6.8. Пренатальная диагностика синдрома Дауна	387
6.9. Пренатальная диагностика синдрома Эдвардса	390
6.10. Пренатальная диагностика генных болезней	392
6.11. Организация проведения пренатального обследования беременных женщин	394
6.12. Этические проблемы пренатальной диагностики	396
Заключение	397

Глава 7

Репродуктивные технологии

(В.А.Бахарев)	398
7.1. Диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленная недостаточностью 21-гидроксилазы, фенотип HLA	398
7.2. Профилактика наследственных заболеваний и врожденных пороков развития у плода при экстракорпоральном оплодотворении	400
7.3. Преимплантационная диагностика	407

7.4. Анализ кариотипа неразвивающихся плодов пациентов программы ВРТ	420
7.5. Значимость генетического контроля за ходом внутриутробного развития	423
7.6. Редукция плодов при многоплодной беременности	426
7.7. Пренатальное определение отцовства	429
7.8. Внутриутробная коррекция врожденных пороков развития	429
7.9. Неинвазивная пренатальная диагностика по крови матери	435
Заключение	437
Глава 8	
Дискуссионные проблемы перинатальной медицины <i>(Ю.И.Барашнев)</i>	439
8.1. Основные источники возникновения аномалий развития плода и новорожденного	441
8.2. Первичная массовая преконцепционная и антенатальная профилактика пороков развития	444
8.3. Система мер по активной профилактике врожденных пороков развития	445
8.4. Отказные дети	449
8.5. Морально-этические проблемы перинатальной медицины	452
Приложение	464

Contents

Chapter 1. Introduction (<i>Barashnev</i>).....	9
Chapter 2. Congenital defects of morphogenesis (<i>Barashnev</i>).....	57
Chapter 3. Congenital CNS malformations (<i>Barashnev</i>)	95
Chapter 4. Congenital skeleton malformations (<i>Barashnev</i>).....	229
Chapter 5. Medico-genetic counseling (<i>Bakharev</i>).....	299
Chapter 6. Prenatal diagnosis (<i>Bakharev</i>).....	343
Chapter 7. Reproductive technologies (<i>Bakharev</i>).....	398
Chapter 8. Disputable problems of perinatal medicine (<i>Barashnev</i>)....	439

Предисловие

Эта книга посвящена весьма актуальной проблеме – врожденным аномалиям развития, с которыми практический врач встречается очень часто и которому, к сожалению, известно очень небольшое количество существующих в природе форм. Обычно на истории родившегося ребенка используется общий диагноз «врожденный порок развития». Это определение кажется достаточным, т.к. родившийся урод не входит в сферу лечебной деятельности врача – он неизлечим. Эта традиция закрепилась издавна. Пороки привлекали внимание, вызывая любопытство, а со временем стали и коллекционироваться. О причинах их возникновения со времен глубокой древности высказывались самые нелепые и фантастические вымыслы вплоть до XIX столетия. Это может показаться удивительным, что в течение столетий наблюдений за рождением уродов причины их возникновения оставались неясными. Именно этим объясняется наше желание назвать первую главу этой книги «Введение в проблему». Помещенный в ней материал многое объясняет. Он убеждает в том, что в основе этой тайны за семью печатями лежит очень медленное познание построения репродуктивной системы человека, механизма оплодотворения и развития оплодотворенного яйца в норме. Именно этим объясняется наличие информации об эмбриональном развитии. Зарождение этой науки шло чрезвычайно медленно и отсутствие достоверных сведений не позволяло приступить к вскрытию этиологии и патогенеза такого необычного и зримого врожденного дефекта, как уродства. Для подтверждения гениальной догадки Гарвея русским ученым Бэргом потребовалось 175 лет, чтобы подтвердить, что «яйцо есть *общее первоначало* всех животных». Каждый шаг в разгадке этой тайны измерялся десятилетиями. Это прекрасно показано в фундаментальной монографии Джозефа Нидхема, который убеждает, насколько сложной оказалось создание общей схемы репродуктивной системы при проведении постоянных и многосторонних исследований в течение 20 веков. Только возникновение и тесное сотрудничество генетики, эмбриологии, молекулярной биологии и др. наук позволило сдвинуть эту казалось бы неразрешимую проблему с мертвой точки.

Таким образом, первая глава этой книги не только позволила ответить на вопрос, почему понадобилось столько много времени для выяснения возможных причин рождения аномальных детей, но она преследовала и другую цель – показать роль наследственности и окружающей среды в процессе эмбрионального развития. Авторы стремились не к простому перечню врожденных

уродств, а к показу механизмов неправильного развития – ошибкам морфогенеза, фиксации внимания читателя не только на возможных повреждающих агентах, но и на значимости критических периодов эмбриогенеза.

В медицинской литературе широко используются такие термины, как эмбриопатия и фетопатия. Они прежде всего указывают на временные периоды внутриутробного развития, когда действовали вредные повреждающие агенты. Однако практически в медицинской практике чаще всего используется термин «эмбриопатия», он всегда свидетельствует о наличии грубых внешних уродств. В то же время о фетопатии говорят, но такие диагнозы весьма редко используются в диагностике. Это, вероятно, объясняется тем, что фетопатии могут не сопровождаться изменениями видимых структур тела и отдельных его частей. Аномалии, расцениваемые как фетопатии, становятся очевидными не сразу, т.к. их клинические проявления часто имитируют другие весьма распространенные патологические состояния неонатального и раннего периода жизни: судороги и умственная отсталость. Речь идет о совершенно иных изменениях, происходящих в фетальный период жизни, когда уже сформировались основные органы и структуры. Аномалии, возникающие в фетальный период, связаны с интимными механизмами процессов гистогенеза, когда формируется внутренняя более тонкая структура органов и тканей. При этом огромное значение придается нарушениям процессов размножения, миграции, дифференцировке клеток и апоптозу отдельных клеточных масс. На этой основе возникают аплазия и гипоплазия органов, запаздывают моменты слияния отдельных эмбриональных структур, возникновение гетеротопий, морфологическая и функциональная незрелость, нарушение адгезивного механизма (склеивания, удержания и срастания эмбриональных структур), возникновение дизрафий и пр. Вовлечение в патологический процесс структуры и функции митохондрий ведет к появлению митохондриальных заболеваний и пр. Все это объясняет те дифференциально-диагностические трудности, которые препятствуют выделению фетопатий в отдельную группу, которая часто формируется из недифференцированных патологических состояний, приводящих к инвалидности с детства (задержка психомоторного развития + умственная отсталость + судороги). Не вызывает сомнения, что длительность действия повреждающих воздействий практически на протяжении всего внутриутробного развития приводит к смешанным состояниям – эмбриофетопатиям (сочетание грубых ошибок морфогенеза и гистогенеза). Это убедительно показали собственные исследования большой группы инвалидов с детства, где гипоксия только в 1/3 случаев оказалась основным повреждающим мозг фактором (Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Петрова Л.А., Волобуев А.И., Панов В.О).

В этой книге авторы из многочисленных форм аномалий развития выделили лишь две чаще других встречающиеся аномалии развития ЦНС и скелета, которые обычно уже выявляются при первичном осмотре новорожденного. Особое внимание было обращено на группу заболеваний, сопровождающихся внутричерепной гипертензией. Ведь в практической деятельности особое зна-

чение придается инфекционным, гипоксически-травматическим факторам и реже уродствам ликворной системы. Мы стремились показать, что явления внутричерепной гипертензии у новорожденных далеко не однозначны по своему ближайшему и отдаленному прогнозу.

В главе, посвященной врожденным аномалиям скелета у новорожденных, мы стремились не полностью отразить фенотипические проявления тех или иных пороков развития, а обратить внимание на трудности дифференцировки между ними и значимости наследственной компоненты.

Две главы, написанные профессором В.А. Бахаревым, убеждают в том, что единственная возможность уменьшить социальный «груз» врожденной патологии ЦНС и скелета состоит в профилактике как посредством медико-генетического консультирования, так и более широким использованием пренатальной диагностики. В этих главах читатель найдет показания к медико-генетическому консультированию, описание современных методов диагностики (цитогенетика, биохимические и иммунологические маркеры, молекулярно-генетические методы, периконцепционная диагностика и др.). Широкий спектр методов пренатальной диагностики представлен УЗИ, биохимическими скринирующими тестами, биопсией хориона, амниоцентеза и пр. Особое внимание уделено роли ультразвуковых маркеров в диагностике хромосомной патологии у плода в I и II триместрах беременности. Обращено внимание на скрининг сывороточных маркеров крови беременных (хорионический гонадотропин, альфа-фетопротеин, неконъюгированный эстриол, 17-гидроксипрогестерон и др.). При этом фокусируется внимание читателя на пренатальную диагностику генетической патологии в ранние сроки беременности и профилактику патологических состояний у плодов при экстракорпоральном оплодотворении.

Читатель обратит внимание и на современные возможности внутриутробной коррекции целого ряда врожденных пороков развития (гемолитическая болезнь, талассемия, тахикардия, изолированный асцит, гидроцефалия и др.).

Книга завершается дискуссионными размышлениями по вопросам организации перинатальной службы, по проблемам этики и морали в перинатальной медицине.

Авторы надеются, что с публикацией этой книги будет восполнен существенный пробел в этом разделе перинатальной медицины. Книга может представлять несомненный интерес для неонатологов, которые интенсивно трудятся в сфере наследственной и врожденной патологии.

В процессе создания этой книги возникали неизбежные трудности с подбором нужной информации, анализом клинических наблюдений, с сугубо технической помощью. Авторы выражают сердечную благодарность научным сотрудникам Центра за помощь, ценные советы.

*Заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Ю. И. Барашнев*

Глава 1

Введение в проблему

Под врожденными пороками развития понимают совокупность различных отклонений от нормального строения и функционирования организма, возникших в процессе внутреннего развития *как локализованный неправильный морфогенез* (Berry, 1978; Smith, 1975; Warkany, 1971 и др.). Эти отклонения от нормы обнаруживаются у детей уже при рождении *ad oculus* и касаются черепа, лица, грудной клетки, конечностей и внутренних органов.

Врожденные пороки развития (ВПР) были известны со времен глубокой древности. Об этом свидетельствуют данные, собранные при археологических исследованиях. Частично они представлены во многих музеях мира (в России, Великобритании, Австралии и др.). Эти находки датируются V тысячелетием до н.э.

Наибольший интерес представляет коллекция уродов, собранная в первом музее России. Большую их часть составляют препараты голландского анатома Фредерика Рюйша (1638–1731). Начало анатомических коллекций Санкт-Петербурга связано с именем Петра Великого, по велению которого и была приобретена большая голландская коллекция. Анатом Фредерик Рюйш владел техникой бальзамирования трупов (А.Б. Радзюн, 1995). Петр I, будучи гостем этого необычного музея, не только детально познакомился с ним, но прослушал курс лекций по анатомии. Он был настолько поражен увиденным, что купил всю коллекцию Рюйша за очень большую сумму (30 тыс. гульденов). С этого времени начинается собирание коллекции пороков развития.

28 января 1704 г. издается царский указ «о погребении умерших на третий день» и о подтверждении повивальными бабками под страхом смертной казни, что они младенцев, рожденными уродами, «не убивали и не топили, а сообщали о них приходским священникам, которые должны доводить до сведения Ивана Алексеевича Мусина-Пушкина сотоварищи, если которая чреватая жена умрет». Таким образом, интересы русских анатомов были сосредоточены на проблемах эмбриологии и тератологии, на изготовлении анатомических препаратов.

Знаменитый указ Петра I о монстрах был издан 13 февраля 1718 г., он гласил: «Понеже известно есть, что как в человеческой породе, так в звериной и птичьей случается, что рождаются монстры, т.е. уроды, которые во всех государствах собираются для диковинки, чего для несколькими летами уже указ сказан, чтобы такие приносили обещая платеж за оные, которые несколько уже принесено,

а именно два младенца, каждый о двух головах; два, которые срослись телами...» Привлекает внимание и высказанное царем мнение, что только невежды могут утверждать, что такие уроды рождаются от дьявола. «Они рождаются от повреждения внутреннего, а также от страха и мнения матерного во время беременности. И тому существуют многие примеры – чего испугается мать, такие знаки на дитяти бывает, а также, когда ушибется или больна будет и пр.». Тератологическая коллекция, собранная из различных регионов России, в конечном итоге состояла из 150 экземпляров различных видов уродств (рис. 1).

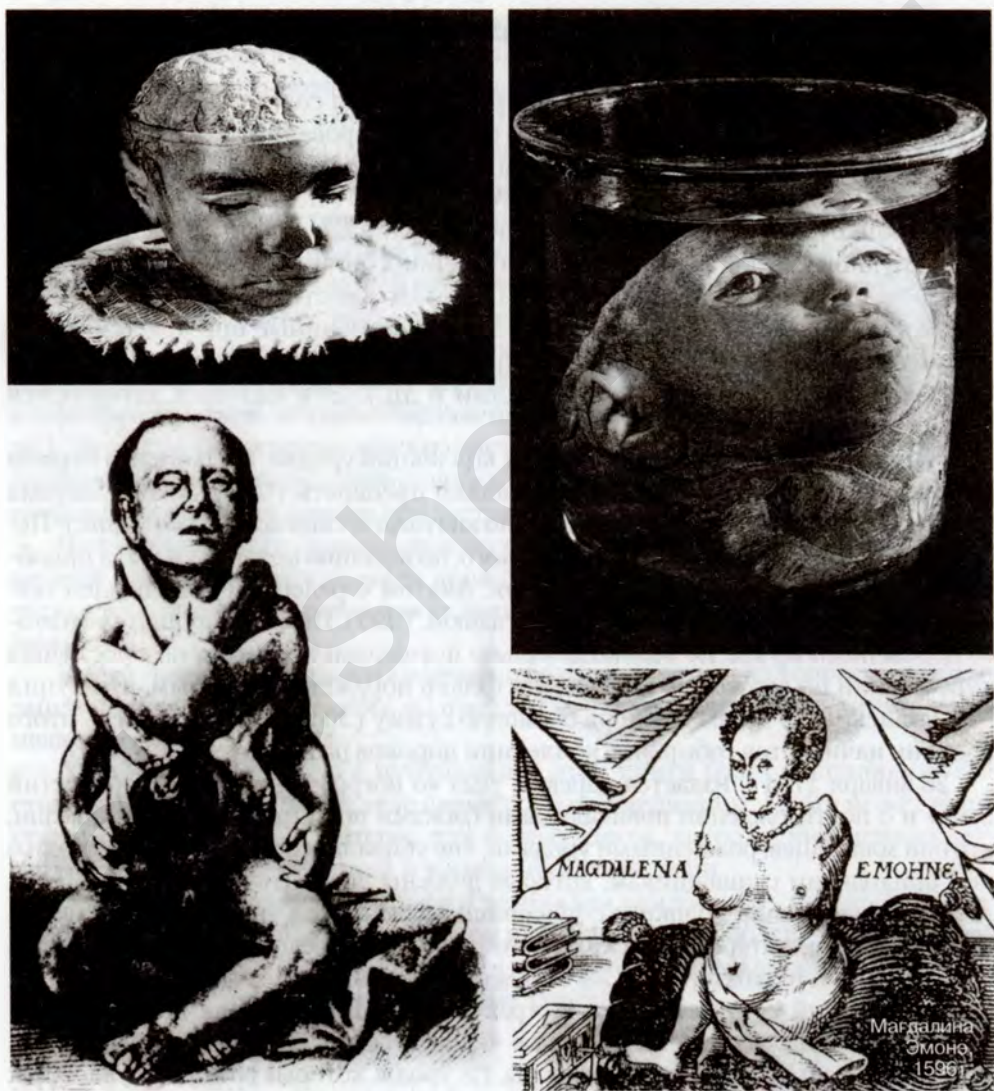


Рис. 1. Отдельные экспонаты врожденных пороков, представленные в кунсткамере, основанной Петром I в 1717 г. (А.Б. Радзюн, 1995)

На протяжении последующих лет деятельность этого необычного музея была связана с именем таких крупных ученых, как К. Вольф, К. Бэр и П.А. Загорский.

Особенно большая заслуга принадлежит академику Петру Андреевичу Загорскому. Он был прозорлив, утверждая, что «анатомия монстров, кроме того что ей не следует отказывать в пользе при разрешении научных физиологических гипотез, имеет сверх того свои привлекательные особенности: *она часто ведет к открытию новых редких явлений, что приводит наш ум в удивление и восхищение*».

Уже в 1812 г. в сочинении «Обозрение разнообразных человеческих уродств» он подводит итоги многолетних работ по тератологии. В 1842 г. в возрасте 80 лет подает прошение об отставке, указывая, что «академик Бэр желает иметь оный кабинет в своем заведении».

Аналогичный интерес проявляется учеными и других стран. В одной из клиник Лондона 19-летний Альфред Поланд (1822–1872), работая демонстратором анатомического театра, впервые описывает синдром Поланда (синдактилия в сочетании с агенезией малой грудной мышцы). Английский врач Лагдон Даун в 1866 г. выделяет из группы умственно отсталых детей, так называемую монголоидную идиотию (синдром Дауна). В 1896 г. Бернард Марфан на заседании медицинского общества в Париже впервые сообщает о девочке с астеническим телосложением, патологией скелета, сердца и глазных яблок. В 1956 г. появляется первая публикация о наследственных заболеваниях V. McKusick. В 1964 г. публикуется монография В.П. Эфроимсона о синдромальных формах наследственной патологии. В 1965 г. выходит в свет первая коллективная монография о врожденных синдромах, связанных с хромосомными aberrациями. С 1965 г. начинается издание знаменитой серии журнала «Birth Defects», посвященного дисморфологии и синдромологии.

В 1970 г. публикуется первое иллюстрированное руководство по синдромологии врожденных пороков развития. Дэвид Смит (1926–1981) становится одним из пионеров в области синдромологии. В этом же году издается атлас Ричарда Гудмана (1931–1989) и Роберта Горлина «Лицо при наследственных заболеваниях» – прекрасное руководство по фенотипической диагностике врожденных синдромов.

В 1971 г. выходит в свет монография Иозефа Варкану о синдромальных формах врожденных пороков. В это же время в России появляется первая монография «Наследственные болезни у детей», подготовленная тремя авторами — Л.О. Бадаляном, В.А. Таболиным, Ю.Е. Вельтищевым.

В 1973 г. публикуется фундаментальная сводка по врожденным дефектам развития «Birth Defects Compendium», в создании которой приняли участие 425 авторов.

В 1979 г. Джон Опиц публикует обширную монографию о синдромологии врожденных пороков развития. В этом же году в России выходит первое руководство по тератологии Г.И. Лазюка.

Этот перечень публикаций можно было бы продолжить, но главное состоит в изменении существовавших до этого представлений, что врожденные дефекты относятся к разряду казуистики. В настоящее время известно более 5 000 нозологических форм, которые в значительной мере определяют репродуктивные потери, антенатальную, неонатальную и постнатальную заболеваемость и смертность.

В последние два десятилетия в этой области медицины произошли очень существенные достижения в изучении врожденной и наследственной патологии, но до сих пор **этиология (и особенно патогенез) многих заболеваний этой группы остается недостаточно ясным.**

Процесс раскрытия тайн врожденной патологии идет очень трудно и медленно. Для того чтобы понять ситуацию и оценить труд исследователей этой жизненно важной проблемы, разумнее всего обратиться к истории изучения эмбриологии развития.

1.1. Краткий исторический очерк эмбриологии развития

В этой главе мы не ставили перед собой задачу пересказа всех перипетий исследования по эмбриологии развития (ошибки, факты, выдумки, домыслы, суеверия и др.). Наша цель была значительно скромнее – из огромного временного пространства (до н.э. и спустя 17–20 веков н.э.) выделить и не обойти вниманием тех, кто внес существенный вклад в изучение эмбрионального развития. В более древние времена исследователей в этой области оказалось немного. Однако по мере приближения к нашим временам их количество стало резко возрастать [1].

Среди множества вопросов в эмбриологии развития, требовавших ответа, был главный – как происходит зарождение новой жизни? На этот вопрос пытались ответить многие мыслители глубокой древности, ученые античного мира и эпохи Возрождения. Но их представления никак не укладывались в обобщенную гипотезу, а приводимые доказательства оказывались недостоверными и

обычно противоречили друг другу. Это может быть объяснено отчасти тем, что многие из них были далеки от этой специфической проблемы, использовали эмпирику, философию и схоластику, когда конкретные факты подчинялись примату теологии.

Эмбриология в древности связана с такими культурами, как древняя Индия, древний Египет, Вавилония и Ассирия. Биологические науки в этих древних культурах были слабо развиты. Так, например, в древней Индии аномальный зародыш в представлении людей был чем-то непристойным. Существовало мнение, что образование зародыша возникает путем смешивания



Рис. 2. Рождение Эроса из космического яйца (греческая гемма, описанная А.Б. Куком)

семени и менструальной крови. Мягкие ткани берут свое начало от матери, а твердые – от отца.

В древнем Египте, по мнению Д. Нидхема, вообще не существовало никаких эмбриологических теорий. Тем не менее заслуживает внимания тот факт, что в династии фараонов большое значение придавалось плаценте как обиталищу души. Обычай нести впереди фараона знамя с изображением царской плаценты сохранился со времен птолемеев. Почитание плаценты и пуповины встречалось и у различных африканских племен.

Попытки вскрытия тайн эмбрионального развития предпринимались и в древней Элладе. Об этом могут свидетельствовать религиозные и легендарные описания мира, которые датируются VII или VIII в. до н.э. и известны как орфические космогонии. В них огромная роль придается космическому яйцу (рис. 2), из которого при сотворении мира были созданы все вещи. О нем упоминается также в космогониях Египта, Индии, Персии и Финикии.

Эмпидокл из Акраганта (444 г. до н.э.) считал, что зародыш получает свой состав из четырех сосудов: их двух вен и двух артерий благодаря которым кровь доставляется зародышу. Каждая часть зародыша имеет свое происхождение: сухожилия – из смешения земли и воздуха, кости – из воды и земли, ногти – из застывшей воды, пот и слезы – из огня и воды. Возникновение уродств, по его мнению, обусловлено дурным воображением матери, которое оказывает сильное влияние на процесс формирования зародыша. Более того, Эмпидокл (как подтверждает Плутарх) считал, что человек начинает формироваться после 31-го дня, а полностью формируется к 51-му дню.

Анаксагор из Клазомен (500–428 г. до н.э.) считал, что внутри зародыша существует огонь, приводящий в порядок все части зародыша по мере его развития.

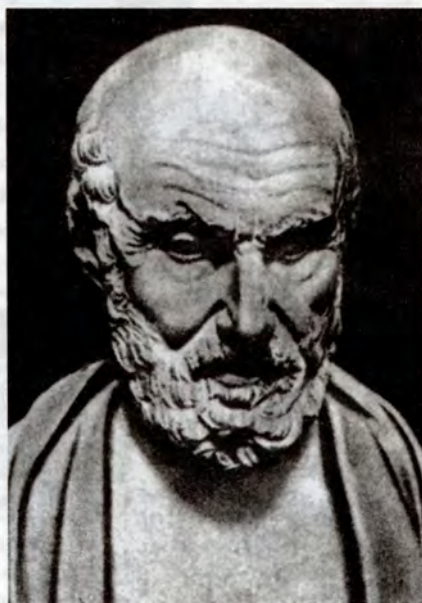
Диоген Аполлонийский утверждал, что сначала образуется мясо, а затем кости и нервы.

Таким образом, следует признать, что в древнем мире существовала **примитивная эмбриология**, основанная на спекулятивных воззрениях, или более точно – **эмбриология заблуждений**.

Первые достоверные сведения в области эмбриологии связывают с именем Гиппократом (рис. 3) и появлением нового мышле-

Рис. 3. Гиппократ (460–377 гг. до н.э.)

Великий древнегреческий врач, реформатор античной медицины, представлял 17-е поколение врачей своего рода. Жил в век Перикла – в период расцвета экономики и культуры. Будучи странствующим врачом, он работал и жил в Египте, Малой Азии, Ливии и других странах, смог получить огромный практический опыт.



ния, в основе которого лежат не домыслы, а наблюдения, приобретенные опытом. Особое значение придается тесной связи медицины с философией, которая придает мудрость медицине. Гиппократ не только отбрасывал абстрактные, умозрительные и идеалистические теории, но и смог освободиться от прочно существовавших воззрений о сверхъестественном происхождении болезней.

В истории эмбриологии основную роль сыграли три его книги: «О диете», «О семени» и «О природе ребенка». Его теория образования зародыша выглядит уже совсем иначе: «Каков бы ни был пол зародыша, последний, будучи во влажном состоянии, приводится в движение огнем и таким путем извлекает свое питание из пищи и дыхания, введенных в тело матери». И далее: «Все части зародыша образуются в одно и то же время. Все члены отделяются друг от друга одновременно и таким образом растут. **Ни один не возникает раньше или позже другого**», «Зародыш питается притекающей к нему материнской кровью», а пуповина служит для дыхания (рис. 4). К заслуге Гиппократа относят также появление нового научного направления – *сравнительной эмбриологии*.



Рис. 4. С именем Гиппократа связывают первые отчетливые знания в области эмбриологии: «О природе женщины», «О семимесячном плоде», «О женских болезнях». На рисунке представлена обложка одной из его книг

Он считал и доказал на собственном опыте, что развитие зародыша цыпленка в птичьем яйце протекает по тем правилам, что и развитие ребенка от начала и до конца. Это оказало огромное влияние на все последующее развитие науки.

Зародыш куриного яйца стал одним из основных объектов экспериментальной эмбриологии и генетики.

Другой фигурой, оставившей заметный след в древней эмбриологии, оказался Аристотель (384–322 гг. до н.э.). Древнегреческий ученый, ученик Платона и философ имел широкий круг интересов (физика, космология, биология, искусство, этика, воспитание и пр.). Благодаря этим уникальным способностям, он был приглашен царем Македонии Филиппом в воспитатели его сына – Александра Македонского. Среди его многочисленных трактатов следует особо выделить биологический трактат «О истории животных», «О душе», «О возникновении животных». Он усердно вскрывал куриные яйца на различных стадиях развития зародыша. Биологические наблюдения распространялись им на человека. Таким образом, исследователи утверждают, что именно **Аристотель положил начало общей или сравнительной биологии.**

Охватив почти все доступные для его времени отрасли знаний, он утверждал, что Бог – перводвигатель мира, опыт не является последней инстанцией достоверности знаний, высшие принципы знания созерцаются умом. Цель науки, по его представлениям, состоит в соединении дедукции и индукции. Знания приобретаются из опыта, а свойства – из умозаключений.

На смену Аристотелю приходит второй по значимости среди древних биологов – Гален (рис. 5). Им было написано за относительно короткий период времени (150–180 гг. н.э.) 400 трактатов. Эмбриология изложена им в книге «Об образовании зародыша» (рис. 6). Он во многом разделял взгляды Гиппократов, давая довольно точное описание анатомии аллантаоиса, амниона, плаценты и оболочек. Эмбриональная жизнь, по его представлениям, состояла из 4 стадий:

- бесформенной семенной стадии,
- стадии, в течение которой возникает сердце, печень и мозг,
- стадии, когда появляются другие органы,
- стадии, когда зародыш имеет все части

Рис. 5. Гален из Пергама – римский врач и естествоиспытатель, классик античной медицины



Изучал медицину и философию в Пергаме и Александрии. Являясь последователем Платона (428 г. до н.э.) и разделяя многие его теологические идеи, Гален в медицине оставался на материалистических позициях. Он обобщил опыт многих поколений врачей в области анатомии, физиологии и, тем самым, создал систему медицинских взглядов. Рассматривал медицину как науку, ведущую свое начало от Гиппократов.

Гален предполагал, что зародыш выделяет мочу в аллантаоис. Ему принадлежит точное описание слияния пупочных вен с ветвями воротной вены и пупочных артерий с повздошными артериями, а также описание *foramen ovale*, боталлова протока и др. Он утверждал, что зародыш дышит через пуповину, а кровь поступает из сердца в легкие, а не наоборот. В то же время Гален в своих книгах пытался выяснить теологическую значимость каждого органа.

Исследователи утверждают, что к концу античной эры все существующие биологические школы (кротонская, акрагантская, косская, квидская, афинская, александрийская, римская) слились воедино. **Со смертью Галена кончился век экспериментаторов, исследований и теоретических обобщений. И период застоя продолжался более тысячи лет, начиная со II в. н.э. до XIV века.** Отцы церкви пытались обосновать психологические воззрения, используя представления древних. Среди авторов этого длительного и малопродуктивного периода возврата к «эмбриологии заблуждений» можно назвать многих: Тертуллиана (о душе зародыша), Августина Гипонского (о бессмертии души), Климента



Рис. 6. Одна из 400 книг Галена. «После того как семя попадает в матку, через определенный промежуток времени в порожденной субстанции образуется большое число частей»

Александрийского (зарождение как следствие сочетания семени с менструальной кровью), Григория Нисского («Ни одна вещь, лишенная души, не обладает способностью двигаться и расти»), Вебера (обзор талмудских толкований вхождения души в зародыш), каббалистические идеи, тесно связанные с мистикой (мир полон идей или демонов, являющихся духовными представителями всех вещей). Кстати каббалистические теории породили **умозрительную эмбриологию**, согласно которой судьба, таланты, личные дарования и др. определяются качествами родителей и их мыслями в момент зачатия. В трактате аббатисы Гильдегарды (1098–1180) из Рейнской области имеется смесь теологических, мистических и философских размышлений. В частности, дается описание внедрения души, нисходящей из неба, в тело беременной женщины и в зародыш. Более того, высказывается предположение о рождении уродов: «...И часто в забвении бога и по насмешке дьявола порождается убудок от мужчины и женщины, и существо, рожденное таким путем, уродливо, ибо родители, согрешившие против меня, возвращаются ко мне распятые в своих детях».

Свой след в эмбриологии застоя оставил Альберт Великий из Кельна (1193–1280), посвятивший свою жизнь научным занятиям и преподаванию в различных монастырях Доминиканского ордена. Будучи монахом-богословом, обладавшим довольно широкими познаниями в разных областях, одну из своих книг он посвятил одухотворению зародыша. При этом цитировал Плутарха, Александра Перипатетика, Эмпидокла, Анаксагора и др.

Период схоластики (подчинение примата теологии) связан с такими именами, как Фома Аквинский (1227–1274), Винцент де Бове (1250) и др. Среди этих авторов можно упомянуть и книги Альберта Великого (рис. 7). Естественно, что в этом разделе нашей книги мы не могли не упомянуть такую монографию Альберта Великого, как «Шедевр Аристотеля», которая длительный период времени пользовалась большой популярностью. В ней приводятся иллюстрации из книги Фортуния Лицета «О природе уродств» («De Monstrorum Natura»), изданной еще в 1665 г., где речь идет о сросшихся близнецах (рис. 8). В последующих главах будет дана более подробная характеристика этой патологии.

«Застой (в эмбриологии развития) продолжался до 1453 г., когда город Византия, подобно созревшему плоду, разбросавшему свои семена, рассеял своих учеников по всему Западу и, оплодотворив науку того времени, создал почву для расцвета Ренессанса».

В эпоху Возрождения анатомия человека заинтересовала многих художников, среди которых называют Микеланджело, Рафаэля, Дюрера, Мантенье и Вероккио. Им всем для обогащения своих сведений о человеческом теле понадобились знания по его анатомии.

Среди них всегда выделялся один – Леонардо да Винчи, который с большим желанием внедрялся в биологию, производил вскрытия и ввел в биологию количественный метод исследования, чем почти на 400 лет опередил свою эпоху. Изданные его дневники по анатомии (1911 г.) несли огромный поток совершенно новой информации, которая состояла из рисунков (рис. 9), физиологических диаграмм, архитектурных эскизов, чертежей по

механике и записей. Эти труды получили название – эмбриология Леонардо. Им даны прекрасно выполненные зарисовки вскрытой беременной матки и ее оболочек, сказано о существовании амниона и хориона. Он знал, что пуповина содержит сосуды. **«Ребенок, – писал Леонардо, – покоится в матке, будучи окружен водой, ибо тяжелые предметы весят меньше в воде, чем в воздухе... И эта вода распределяет свой собственный вес и вес плода по всему телу матки и по всем ее сторонам».** «Дитя выделяет мочу, еще будучи *in utero*, и содержит в своем кишечнике экскременты...». Несмотря на весь прогресс в изучении эмбриологии, Леонардо все-таки оказывается не в силах отказаться от теологических теорий: «Природа помещает в тела животных душу, образующую тело, т.е. душу матери, которая еще во чреве образует очертания тела человека и в должное время пробуждает душу, долженствующую стать его обиталищем».



Рис. 7. Титульный лист книги Альберта Великого «De Secretis Milierum» (1643), жившего в период 1193–1280 г.

Немецкий философ и богослов, представитель ортодоксальной схоластики, монах-доминиканец. Учился в Падуе, преподавал в Париже. Строго придерживался основ учения Аристотеля. Представляют интерес его высказывания об уродствах, которые он связывает с порчей яиц (распад белка, распад желтка, разрыв желточной оболочки, старость яйца).

В эпоху Возрождения происходят определенные достижения и в области практического акушерства. Публикуется целый ряд хирургических работ, в которых описываются различные операции, проводимые в акушерстве. В частности, в 1541 году Фортунус Лицетт опубликовал книгу «De monstris», в которой описаны различные случаи рождения детей с аномалиями развития.

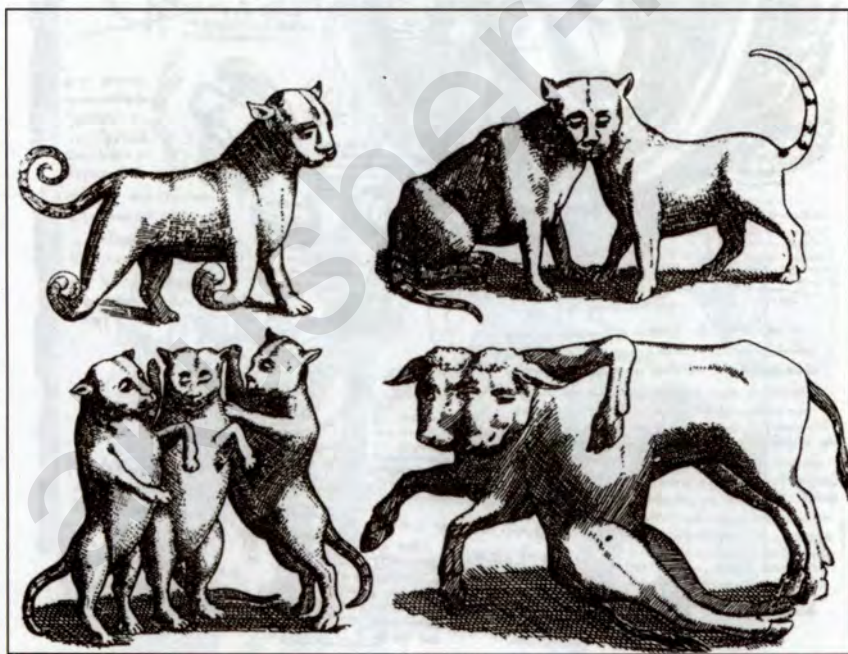
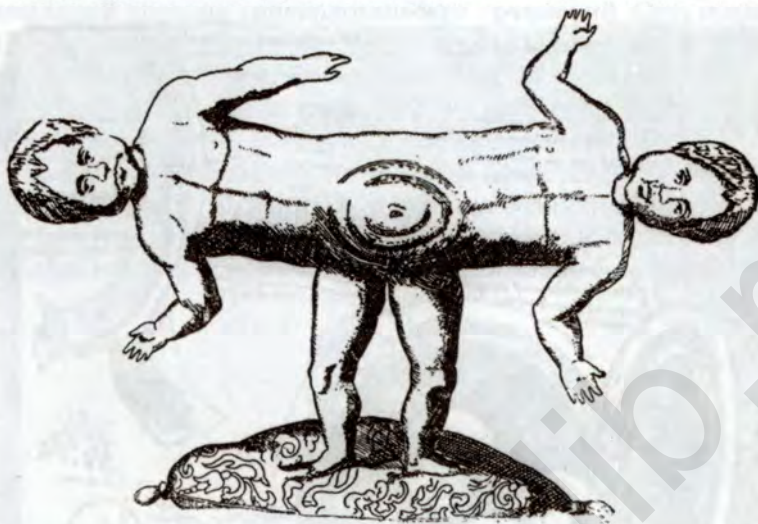


Рис. 8. Иллюстрация из книги Фортуния Лицетта «De monstris» (1665 г.)



Рис. 9. Страница из анатомических дневников («Quaderni d'Anatomia») Леонардо да Винчи (около 1490 г.)

Леонардо первым ввел в биологию количественный метод исследования. Ему было известно о существовании амниона и хориона, о сосудах в пуповине и о плаценте.

В эпоху Возрождения происходят определенные достижения и в области практического акушерства. Публикуется целый ряд хорошо выполненных компиляций древних гинекологических сочинений. Они позволяют появиться сборным руководствам утилитарного характера, в которых дают представления анатомии репродуктивной системы (рис. 10), приводятся превосходные диаграммы плода в матке и его положения в отношении к остальным частям тела, а также различные положения плода, хорошо известные акушерам. В то же время сперматозоид человека представлялся в далеком от реальности виде (рис. 11). Относительно причин возникновения уродств плода по-прежнему используются схоластические воззрения: образование уродств приписывают непосредственному вмешательству божественной силы.

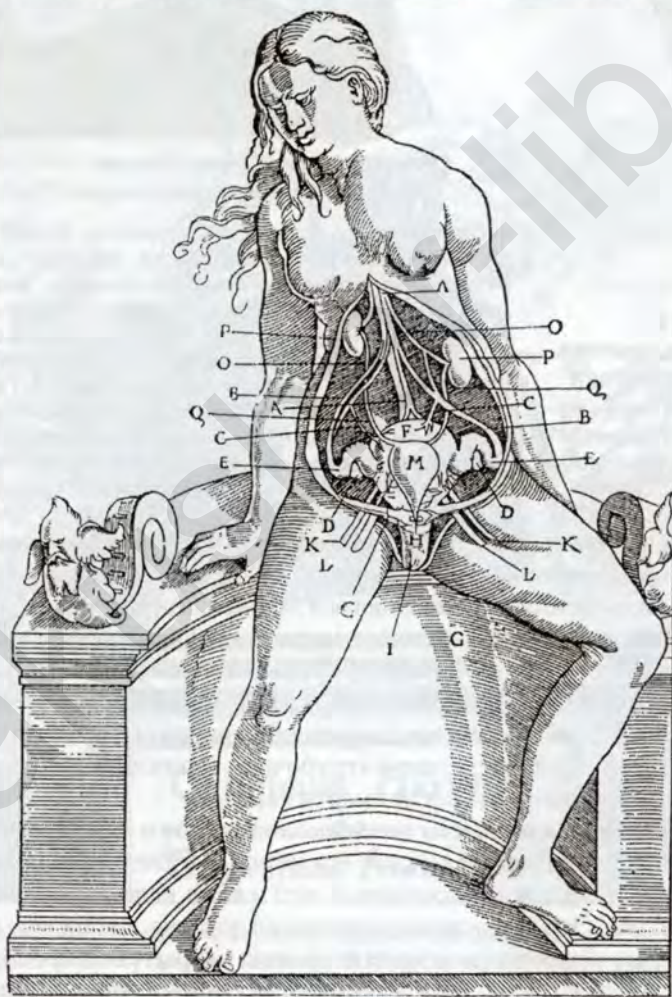


Рис. 10. Иллюстрация анатомического устройства репродуктивной системы женщины из «Анатомии» Рифа (1541 г.)

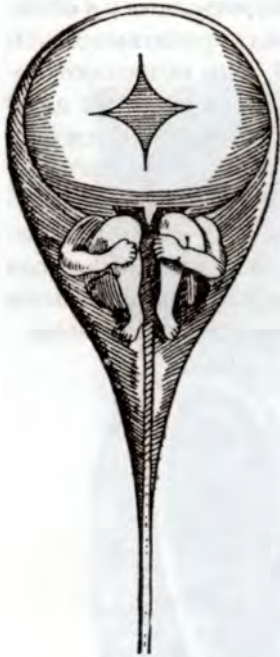


Рис. 11.

Сперматозоид человека
(рисунок Хартсекера)

Изображены не результаты собственных наблюдений, а результаты собственного воображения.



Рис. 12. Гарвей Харви Уильям (1578–1657 гг.)
с портрета, который приписывают Рембрандту

Английский врач, физиолог и эмбриолог. В 1597 г. окончил медицинский факультет в Кембридже. А в 1602 г. в университете в Падуе получил диплом доктора медицины. Вернувшись в Англию получил второй диплом доктора медицины Кембриджского университета. В Лондоне был профессором кафедры анатомии, физиологии и хирургии, главным врачом и хирургом больницы им. Св. Варфоломея. Деятельность Гарвея наступила в момент заката аристоотелизма, и Гарвей стал ярким представителем переходного периода. Исповедовал главный принцип: «Всякое исследование нужно выводить из его причин и главным образом из материальной и действующей причины».

Дальнейший прогресс в эмбриологии связан с именем Вильяма Гарвея (рис. 12). Его воззрения были «динамичны», т.к. он изучал движение крови и морфологические изменения развивающегося зародыша во времени и пространстве и, таким образом, **вывел эмбриологию из рамок чистой анатомии**. Опроверг гипотетические построения, созданные предшественниками и открыл основные законы кровообращения. Доказал, что господствующее 1500 лет учение Галена, было ошибочным. Замкнутость круга кровообращения объяснял прямым соединением артерий и вен посредством «трубочек» (капилляров), открытых М. - Мальпиги лишь спустя 4 года после смерти Гарвея.

Гарвей считается одним из основоположников и творцов современной эмбриологии. В 1651 г. вышла в свет его книга «Исследования о зарождении животных» (рис. 13), где он доказывал, что **«яйцо есть общее первоначало всех животных»**. Это была лишь гениальная догадка, т.к. он еще не мог знать о существовании яйцеклетки млекопитающих, открытой лишь спустя 175 лет русским ученым К. Бэргом. Необходимо отметить, что **исследования Гарвея по эмбриологии млекопитающих послужили мощным толчком для развития теоретического и практического акушерства.**



Рис. 13. Фронтиспис латинского издания «De Generatione Animalium».

Особый смысл рисунку придает надпись на яйце, которое держит в руках Юпитер:

«Ex ovo omnia» («Все из яйца») – концепция, которую всегда выдвигал Гарвей.



Рис. 14. Иллюстрация из книги Юлиуса Шрадера

Гарвей оказал огромное влияние на своих современников. Из большого числа публикаций выделяют Юлиуса Шрадера, который написал книгу, состоящую из высказываний Гарвея. Представляют интерес иллюстрации из этой книги (рис. 14). На фронтисписе изображены вылупляющиеся из яйца птица и ребенок.

Это может служить подтверждением зарождения нового направления в эмбриологии XVII и XVIII вв, когда **более популярным объектом исследования становится зародыш млекопитающих, чем зародыш цыпленка**. Это направление возникло под мощным влиянием медицины и особенно акушерства.

Последователям Гарвея (Нук, 1691) удалось в эксперименте на животных доказать, что зародыш происходит из яичника, а не из семени. Использование Марчело Мальпиги простого микроскопа (рис. 15) позволило ему воспроизвести все явления, происходящие на разных стадиях развития зародыша, начиная с первых часов инкубации. Он не только подтвердил наличие цикатрикулы (место, из которого начинается развитие зародыша), но и доказал, что красная пульсирующая точка является сердцем с двумя предсердиями и двумя желудочками.

К достижениям эмбриологии XVII столетия следует отнести исследования Левенгука (рис. 16) и Джона Мейо (рис. 17).

Отдав дань уважения исследованиям по эмбриологии, выполненным на протяжении многих столетий, мы считаем необходимым остановить внимание читателя на тех фундаментальных исследованиях, которые определили дальнейший прогресс в этой области. Это касается исследований К. Вольфа, К. Бэра, А. Ковалевского, И. Мечникова, В. Ру и Р. ГARRисона, т.е. исследований XIX столетия.

Диссертация Вольфа К.Ф. (рис. 18) «Теория зарождения» была защищена в 1759 г, им была выдвинута новая теория эпигенеза – учения о новообразовании частей и органов из бесструктурной массы, содержащейся в яйце. Он показал, что молодой зародыш курицы состоит из двух «листочков», распластанных на поверхности желтка; из нижнего листка путем его свертывания в трубочку образуется пищеварительный тракт. Он предположил, что центральная нервная система (ЦНС) также возникает из свертывающегося в трубку верхнего листка. Это предположение через 60 лет (!) было подтверждено К.М. Бэрoм.



Рис. 15. Мальпиги Марчелло (1628–1694)

Итальянский врач, анатом и натуралист, один из создателей микроскопической анатомии. Учился в Болонском университете, доктор медицины, профессор. Работал в Болонье, Пизе, Мессине. Был лейб-медиком папы Иннокентия XII.



Рис. 16. Антон ван Левенгук (1632–1723)

Голландский натуралист, один из основоположников микроскопии. Не имел естественно-научного образования, но внес очень существенную лепту в эту область. Создал оптические стекла (линзы), позволившие наблюдать биологические объекты с увеличением в 150–300 раз. Изучал животные клетки, яйца и зародыши. Высказал предположение о сперматозоидах как о зародышах животных. Ему представлялся сформированный зародыш в сперматозоиде, а яйцо было для него питательным материалом.



Рис. 17. Джон Мейо (1643–1679)

В своем «Tractatus medico-physici» (1674) утверждал, что кровь зародыша, притекающая к плаценте по пупочным сосудам, приносит зародышу кислород.



Рис. 18.
Вольф Каспар Фридрих
(1733–1794)

Эмбриолог и анатом, академик Петербургской академии наук (1767), один из основоположников учения об индивидуальном развитии организмов. Медицинское образование получил в Берлинской медико-хирургической академии наук. Заведующий кафедры анатомии и физиологии в Петербурге (с 1767 г.). Остался в России до конца жизни.

В Петербурге К. Вольф изучал уродства на материалах, собранных в Кунсткамере еще при Петре I. Он стремился на примерах уродливого развития проверить эпигенетические закономерности нормального развития.

Бэр К.М. (рис. 19) установил главнейшие законы развития индивида, процесс дифференцировки, происходящий в течение развития из более простой основы в более сложную (специализированную). Им была открыта важная стадия эмбрионального развития – **бластула, прослежено развитие зародышевых листков плодных оболочек**. Он исследовал и описал развитие всех основных систем органов позвоночных, им открыто яйцо млекопитающих, за которое ошибочно принимался графов пузырек. В целом, Бэр первым нашел яйцо и у человека. **«Яйцо – есть общая основная форма, из которой развивались все животные»**. Он доказал, что **человек развивается по общему единому плану со всеми позвоночными животными**. Факты, добытые Бэром в эмбриологии, явились доказательством несостоятельности теории преформизма. В 1864 г. Петербургская академия заказала в его честь юбилейную медаль с надписью: «Начав с яйца, он показал человеку человека».

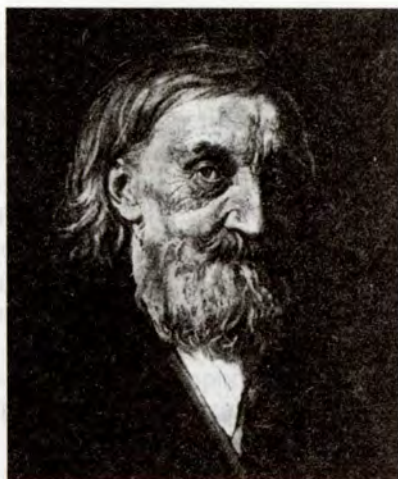


Рис. 19. Бэр Карл Максимович (1792–1876)

Русский ученый-натуралист, основатель эмбриологии, ординарный академик Петербургской академии наук (1828) и ее почетный член (1862). Окончил медицинский факультет Дерптского университета. С 1817 г. – прозектор, затем профессор зоологии в Кенигсбергском университете. В течение 11 лет (1841–1852) – профессор Медико-хирургической академии на специально созданной для него кафедре сравнительной анатомии и эмбриологии.



Рис. 20. Мечников Илья Ильич (1845–1916)

Почетный член Петербургской академии, лауреат Нобелевской премии (1908). Совместно с А.О.Ковалевским разработал учение об общих закономерностях развития беспозвоночных и позвоночных и таким образом убедительно доказал их филогенетическое родство.

Мечников Илья Ильич – биолог, патолог, бактериолог, один из основоположников эволюционной эмбриологии (рис. 20), создатель фагоцитарной теории иммунитета.

Ковалевский А.О. (рис. 21) провел глубокое изучение ранних стадий развития животных. Первый ясно понял и уяснил значение эмбриологии для понимания эволюции и, что особенно ценно, *дал четкие представления о зародышевых листках: эктодермы, энтодермы и мезодермы у всех типов животных.*

Вильгельму Ру принадлежит честь основания экспериментального направления в эмбриологии (рис. 22). Основные положения были отражены в «Механике развития организмов».

Первые попытки культивирования были предприняты еще в XIX веке *in vitro*. В 1885 г. Ру (W. Roux) удалось в течение нескольких дней поддерживать развитие медуллярной пластинки куриного эмбриона в солевом растворе.

Р.Г. Гаррисон (рис. 23) в 1907 г. эксплантировал в сгустках лимфы лягушки кусочки медуллярной трубки эмбриона лягушки. Через несколько недель культивирования у этих клеток вырастали аксоны, поэтому *он считается подлинным основателем культивирования клеток вне организма.*

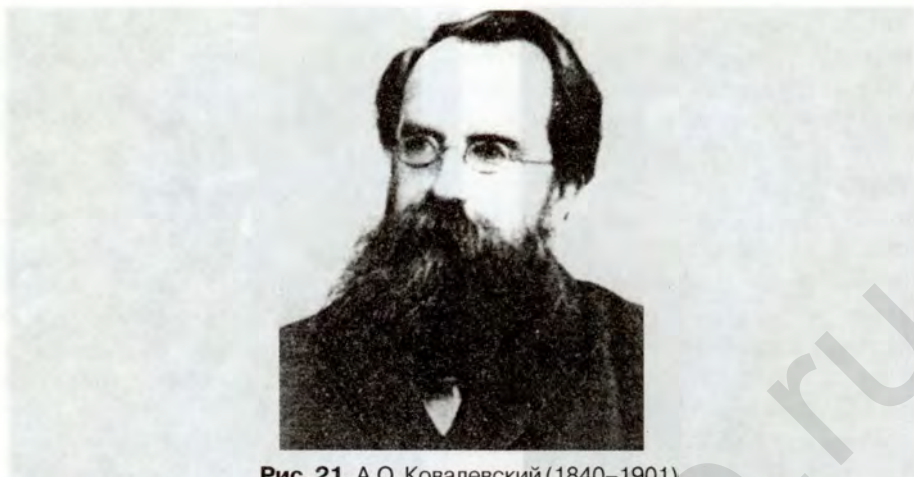


Рис. 21. А.О. Ковалевский (1840–1901)

Ковалевский Александр Онуфриевич – отечественный эмбриолог, академик Петербургской академии наук (1890). Один из основоположников сравнительной эмбриологии, физиологии беспозвоночных животных, эволюционной и экспериментальной эмбриологии. В 1863 г. – профессор в Казани, с 1874 г. – в Новороссийском (Одесса) и с 1891 по 1894 г. – в Петербургском университете.



Рис. 22. Вильгельм Ру
(1850–1924)

В 1883 г. им был организован специальный журнал для эмбриологов, который стал идейным, научным и организационным центром для всех эмбриологов.



Рис. 23. Р. Г. Гаррисон
Ему принадлежит честь открытия
метода тканевых культур.

Таким образом, благодаря фундаментальной монографии Джозефа Нидхе-ма, нам представилась возможность составить краткий очерк по истории эмбриологии развития, и мы посчитали возможным сделать ряд выводов. Прежде всего стало очевидным, насколько была сложна проблема. На приоткрытие тайн возникновения новой жизни понадобилось почти 20 столетий постоянных исследований. Зарождение жизни не поддавалось визуальной оценке, а каких-либо достоверных методов не существовало. В то же время вызывает удивление и восхищение выбор такого простого и такого уникального объекта, как куриное яйцо, исследования которого позволили Гарвею утверждать, что «все живое из яйца», а спустя века академикам Бэру и Ковалевскому подтвердить эту идею.

Галерея портретов ученых, посвятивших себя эмбриологии развития, убеждает, что над этой проблемой в течение веков работали самые передовые мыслители и исследователи.

Эмбриология далекого прошлого, хотя и связана с самыми высокими авторитетами древнего мира (Плутарх, Эмпедокл, Анаксагор, Аристотель, Демокрит, Эпикур и др.), блуждала в потемках и, несмотря на гениальные догадки, в основном базировалась на эмпирике, религиозных и мистических представлениях. Эти исследователи исходили также из космогенетических поверий и сказаний о космическом яйце. И теперь, с современных позиций, история эмбриологии развития представляется наивной и, по существу, является эмбриологией заблуждений, которые существовали столетиями и тормозили последующий ход развития этой науки. Однако все эти сугубо спекулятивные теории и гипотезы постепенно шаг за шагом сдавали свои позиции под натиском наблюдений (Гиппократ) и анатомирования зародышей (Аристотель).

Пытаясь объяснить, с чем связан такой трудный и долгий путь, можно выделить несколько главных причин.

Эмбриология в течение многих веков находилась в плену существовавших мировоззрений

Вплоть до XVII века делались попытки применить к эмбриологии теории и гипотезы, возникшие в древние времена. Обычно к ним прибегали отцы церкви, и эти воззрения представляли собой смесь теологических, мистических, астрологических, научных и философских размышлений. «К концу античной эры все биологические школы – кротонская, акрагантская, косская, книдская, афинская, александрийская, римская – слились воедино у входа в святилище христианства». Великий Гален, написавший 17 книг, оставался виталистом и теологом крайнего толка, пытаясь выяснить роль и теологическую значимость каждого органа. Более того, биологи XVIII век, увлеченные теорией преформации, считали для эмбриологии наблюдения и опыты излишними. Основное значение придавалось философским размышлениям. Что же касается причин возникновения уродств у детей, то это явление расценивалось как божественная кара за грехи их родителей.

Эмбриология развития на протяжении веков создавалась самыми разными по своему профилю и образованию учеными

Ученые древнего мира, которым всегда отдавалась дань уважения, были мудрецами, философами, имевшими широкий диапазон интересов: естествознание, медицина, биология, физика, искусство и др.

Ситуация очень медленно менялась, и к изучению этой смешанной проблемы подключились исследователи другого рода. Приведенные нами краткие досье свидетельствуют о том, что они специально готовились к решению эмбриологических проблем. Они являлись выпускниками крупных европейских университетов, обладали высокими научными званиями и признанием своих коллег. В основу своих исследований они ставили не только наблюдение, но и эксперимент, использование новых технологий. *XIX век прошел под флагом экспериментальной эмбриологии.*

Авторитет ученых, вошедших в историю эмбриологии, обладал двойным эффектом: способствовал прогрессу или же, наоборот, становился поводом длительного научного застоя

Парадокс состоит в том, что, чем авторитетней был исследователь, тем дольше существовали заблуждения, высказанные им. Это относится к Гиппократу, Галену, Гарвею и др. Гарвей (1651) следует Аристотелю не только в его ценных для нации открытиях, но и в его ошибках, т.е. реанимирует умирающую доктрину. Учение Галена, хотя и было ошибочным, просуществовало более 1500 лет. Только Гарвей, открыв законы кровообращения, смог опровергнуть его теорию, считавшуюся незыблемой.

Также долго существовали и заблуждения великого Аристотеля и послужили западней для его исследователей. Однако Аристотель, в отличие от других, мог очень быстро менять свои далеко идущие обобщения, превращаясь из метафизика в физика и обратно.

Становление эмбриологии было неровным, оно сопровождалось то взлетами научной мысли, то длительными спадами

Так считают, что в эмбриологии древности яркий взлет был связан с именем Гиппократа и Аристотеля, которые в основу своих исследований положили наблюдение, практический опыт и анатомическое изучение. В то же время исследователи считают, что со смертью Аристотеля (322 г. до н.э.) в эмбриологии не было существенных достижений вплоть до 1534 г., т.е. до эпохи Возрождения. Этот долгий период застоя называют периодом схоластики, который связан с именами Фомы Аквинского (1227–1274) и др., которые уделяли огромное внимание одухотворению зародыша.

Новый всплеск в изучении эмбриологии наступает в период Возрождения и связан с именами прославленных художников, интересовавшихся анатомией человеческого тела и производивших анатомические вскрытия. Среди них такие всемирно известные живописцы, как Леонардо да Винчи, Микеланджело, Рафаэль, Дюрер, Мантенья и Вероккио. Леонардо признан величайшим биологом, т.к. принес в эмбриологию количественный метод исследований.

Новый всплеск в исследованиях в эмбриологии связан с именем Вильяма Гарвея и его знаменитой концепцией – «Все живое из яйца». Фундаментальные исследования Гарвея дали мощный толчок для последующего развития эмбриологии и связаны с именами Мальпиги, Вильяма Круна, Антона Левенгука, Джона Мейо и др.

Анализируя динамику развития эмбриологии, оценивая факторы, способствовавшие прогрессу науки, нельзя не упомянуть о таком качестве ученых, как предвидение:

Гениальные догадки

Одна из догадок связана с именем Аристотеля. Он писал: «В отношении причины (имеется в виду зарождение жизни) здесь имеется сходство с заквашенным тестом. Так как и оно становится из малого большим... Производит это: у животных теплота, а в тесте – теплота примешанной закваски». Исследователи в этих словах Аристотеля видят указания на действие энзимов – органических катализаторов, которые получили мощное развитие лишь в XX веке.

Другую гениальную догадку можно приписать Альберту Великому, который, говоря об уродствах, связывает их с порчей яиц (распад белка, желтка, разрыв желточной оболочки, старость яйца). Эта проблема подвергалась широкому обсуждению в применении к практике репродукции человека. Если это признать, то для реализации этой догадки понадобилось не менее 7–8 веков.

С исследованиями К. Вольфа (1733–1794) произошло то, что в науке происходит весьма часто – недооценка того, что было сделано. По-существу, Вольф, написавший диссертацию «Теория развития», открыл новую веху в истории эмбриологии. Он обосновал эпигенез, проследил развитие зародыша курицы, подготовил учение о клеточном строении организмов. Однако к его работам был проявлен интерес только спустя 60 лет. Его исследование о зародышевых листках было подтверждено К.М. Бэрм.

Завершая этот раздел, хотелось бы подчеркнуть на примере древних и современных ученых роль научного сотрудничества в решении трудных научных проблем. Ученые эллинической эпохи (Плутарх, Герофил и др.) оказали мощное влияние на научный прогресс. Благодаря влиянию александрийской школы греческая медицина и биология проникла в Рим через врача Клеопанта, и это способствовало появлению в Риме величайшего греческого врача Асклепия.

Примером удачного научного сотрудничества могут служить совместные научные исследования И. Мечникова и А. Ковалевского, доказавших, что человек развивается по общему единому плану со всеми позвоночными животными.

1.2. Факторы, определяющие нормальный или аномальный ход эмбрионального развития

1.2.1. Роль генетических факторов в эмбриологии развития

В конце XX века целый ряд открытий предопределил развитие нового направления, позволившего приблизиться к пониманию возможных причин возникновения грубых пороков развития. Э. Страсбургер у растений, а В. Флемминг у животных наблюдали деление клеток, впоследствии названное митозом. Вальдейер (1883 г.) обнаружил в ядре делящихся клеток структурные элементы – хромосомы. Цитологические и эмбриологические исследования вскоре представили свидетельства того, что **хромосомы являются носителями наследственных факторов**. Т. Бовери смог доказать, что для каждого вида животных и растений число и форма хромосом постоянны и, таким образом, они отличаются друг от друга. Для человека хромосомный набор соответствует 46 хромосомам (Дж. Тио и А. Леван, 1956 г.). Хромосомный набор или иначе кариотип является диплоидным (парным). Половые клетки содержат вдвое меньше хромосом – всего 23, т.е. эти клетки гаплоидны. При оплодотворении их диплоидность восстанавливается. Далее удалось доказать, что хромосомы отличаются друг от друга по своей величине и положению центромеры. Каждая отдельная хромосома имеет точно такую же парную хромосому. 22 пары хромосом получили название аутосом, а 23-я пара, определяющая пол (половые хромосомы), обозначены как X- и Y-хромосомы. Таким образом, было установлено, что нормальный женский кариотип – 46,XX, а мужской – 46,XY.

В 40–50 годах XX века происходит объединение генетики и эмбриологии, что совпадает с возникновением молекулярной биологии. Становится очевидным, что развитие организма в утробе матери происходит под строгим генетическим контролем. Общий принцип контроля заключается в том, что различные стадии органогенеза контролируются разными генами, и в результате их взаимодействия происходит возникновение структурных и функциональных особенностей организма.

Исследователи пришли к выводу, что для воспроизведения процесса биологического развития существует конкретная и четкая **генетическая программа**. Главным условием ее функционирования считают ее **устойчивость и стабильность**. Каждый ген вступает в действие на определенной стадии и **контролирует индивидуальное развитие с самых ранних стадий**.

Генетический контроль на разных стадиях развития имеет свои особенности. Сначала в ходе эмбриогенеза депрессируются гены, контролирующие размножение и процессы общего метаболизма клеток. На стадии гаструлы активируются гены, детерминирующие образование **стволовых клеток**. В период гисто- и органогенеза депрессируются гены, контролирующие синтез белков, специфичных для тех или иных клеточных структур.

Размножение, или пролиферация клеток так же, как и другие основные процессы развития высших организмов – дифференцировка, гибель клеток и мор-

фогенез – находятся под строгим генетическим контролем. Это способствует накоплению необходимого числа клеток на конкретной стадии формирования того или иного органа.

Н.В. Нарушение скорости пролиферации отдельных клеточных систем является причиной врожденных уродств, гипо- и гиперплазий.

Поэтому выяснение механизмов регуляции клеточного деления представляет интерес не только для понимания нормального развития, но также и патогенеза многих аномалий человека.

По мере развития зародыша все больше и больше генов начинают функционировать, а ***период органогенеза характеризуется наибольшей генной активностью.*** Подавляющее большинство известных в настоящее время мутантных генов проявляют свою активность именно в этот период развития.

В формировании ткани и органа принимают участие различные клеточные клоны, в результате их взаимодействия происходит упорядоченное расположение и дальнейшая специализация клеток. Таким образом, ***зачаток органа можно представить как определенным образом ориентированный набор стволовых клеток.***

Фенотип взрослого человека определяется взаимодействием многих тысяч генов. При этом постепенная реализация наследственной информации приводит к тому, что зародыш приобретает все большее сходство с родительским организмом.

В основе развития лежит каскадный принцип: вещества, синтезированные на предыдущих стадиях, депрессируют гены последующей стадии. В период органогенеза главное значение в регуляции генной активности приобретают межклеточные взаимодействия. Вещества, синтезированные в одних клетках, могут активировать соответствующие гены в других клеточных системах. ***Межклеточные взаимодействия играют ведущую роль при развитии глаза, ЦНС, осевого скелета, конечностей кожи, молочных желез, зубов, почек и др. органов.***

Задачи, решаемые генетикой развития имеют не только огромное теоретическое значение для понимания сложных явлений онтогенеза, но и представляют также большой интерес для смежных медицинских дисциплин, исследующих механизмы нарушения процессов нормального эмбрионального развития человека.

В последующие годы XIX и XX столетия эмбриология обогатилась физиологическими (П.К. Анохин и др.) и сравнительно-морфологическими, цитологическими и цитогенетическими исследованиями (Б.Л. Астауров и др.). Исключительную роль в развитии генетики сыграл процесс в биохимии, открытие роли нуклеиновых кислот в синтезе белков и в явлениях наследственности. ***Эти открытия перевели генетику на рельсы эмбриологии, физиологии и биохимии.*** В этом отношении представляет большой интерес монография Б.В. Конюхова «Генетика развития позвоночных» (1980), которому удалось обобщить огромный литературный и собственный материал о роли генетики в эмбриологии развития (рис. 24).

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
ИНСТИТУТ ОБЩЕЙ ГЕНЕТИКИ

Б. В. КОНЮХОВ

ГЕНЕТИКА РАЗВИТИЯ ПОЗВОНОЧНЫХ



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
МОСКВА 1980

Рис. 24. Монография Б. В. Конюхова

результатом замены одного нуклеида в смысловой части гена. *Точечная мутация с утратой или вставкой одного или двух нуклеотидов может приводить к сдвигу рамки считывания и к остановке трансляции.* В настоящее время происходит быстрое накопление данных о мутациях в различных генах, приводящих, к *нарушению нормального хода эмбриогенеза и к тяжелым наследственным дефектам* [2].

Еще в 1932 г. голландским офтальмологом Ваарденбургом было высказано предположение о возможности хромосомных aberrаций в генезе ряда врожденных заболеваний: «А почему бы не предположить, что это может произойти и у человека, и почему, если хромосомная aberrация не приводит к смертельному исходу, она не могла бы вызвать конституциональную аномалию?» Спустя 27 лет профессор Ж. Лежен подтвердил эти догадки и за весьма короткий период времени описал целый ряд врожденных заболеваний хромосомной природы (трисомия 21, транслокация хромосом D/G и D/D, частичная делеция короткого плеча хромосомы 5-й пары, синдром 21 пары, синдром частичной делеции длинного плеча 18-й пары, различные формы трисомии пар 4, 8, 9 и др.).

Таким образом, *эмбриология и клиническая генетика, обогащенная цитогенетикой, обрели новый импульс и новые возможности в изучении врожденных нарушений эмбрионального развития.*

1.2.2. Роль факторов окружающей среды в эмбриональном развитии

Нормальный ход эмбрионального развития требует соблюдения определенных условий в рамках конкретной и четкой генетической программы. В ходе этого сложного процесса формирования нового организма (системогенез по

Согласно современным представлениям, основанным на изучении генома человека под термином «геном» понимают полную генетическую систему, ответственную за происхождение, развитие и наследование всех структурных и функциональных характеристик клетки и организма в целом. *Гигантской двойной спиралью ДНК каждой клетки закодирована вся генетическая информация, необходимая для развития человека от стадии зиготы до многоклеточного организма*, состоящего из более чем 100 трлн клеток. Известно, что геномы всех людей, за исключением однояйцевых близнецов, различны. Индивидуальные различия геномов обусловлены различными мутациями, приводящими к генетическому полиморфизму. Любые изменения в последовательности ДНК называют мутациями, они являются

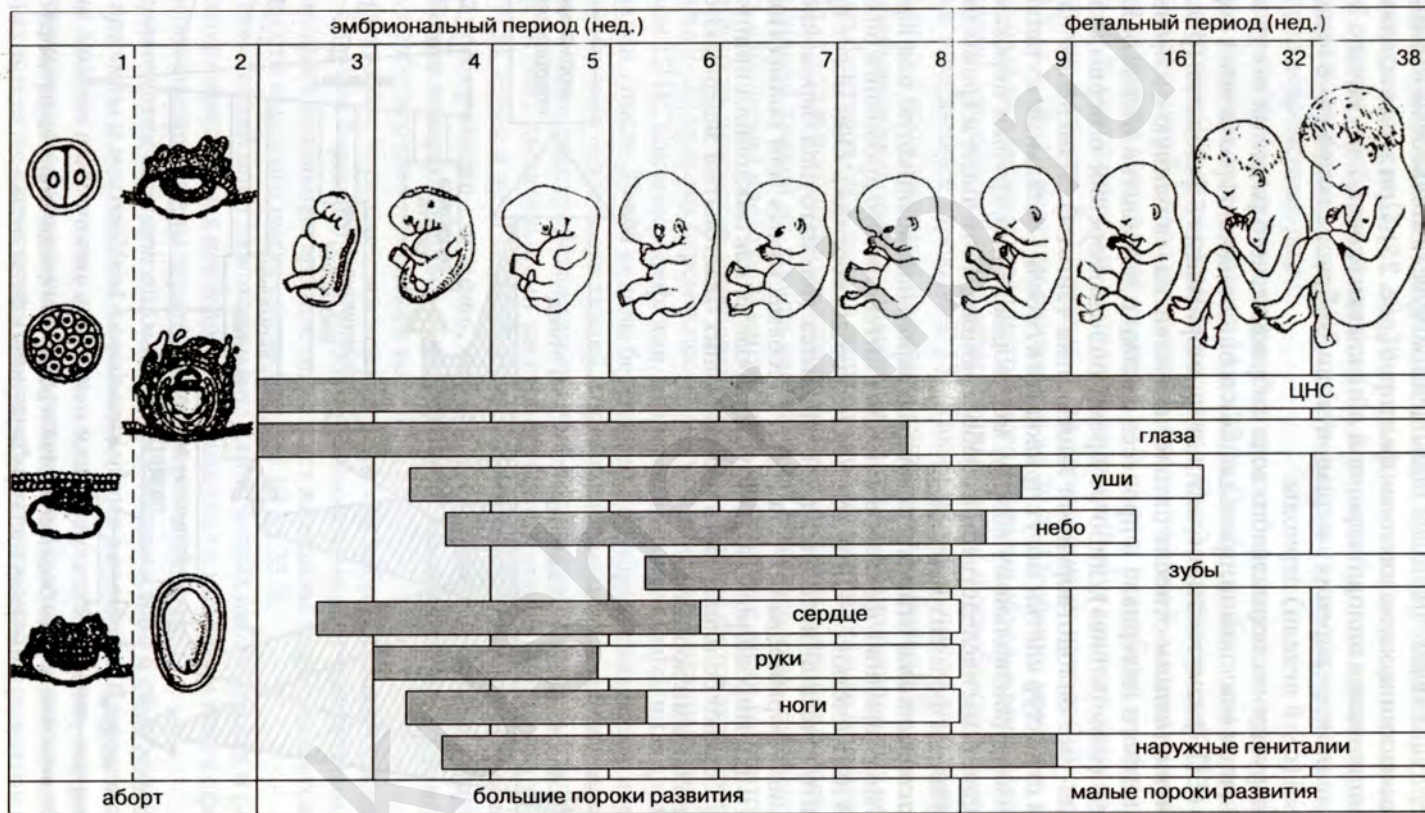


Рис. 25. Критические периоды повышенной ранимости эмбриона и плода в течение внутриутробного периода жизни (Moog, 1998)

Анохину) существуют периоды повышенной чувствительности зародыша к действию экзогенных и эндогенных факторов (рис. 25). При этом выделяют периоды имплантации оплодотворенной яйцеклетки (конец 1-й – начало 2-й недели после оплодотворения) и плацентации, эмбриональный (4–8 недели) и фетальный (с 9-й недели) периоды.

При нарушениях нормального хода эмбрионального развития могут возникать различные отклонения, приводящие к возникновению врожденных пороков развития (ВПР): гаметопатии, бластопатии, эмбриопатии и фетопатии (рис. 26).

К **гаметопатиям** относят патологию развития, связанную с изменением наследственного материала в процессе закладки и развития половых клеток родителей (гаметогенез), либо во время оплодотворения и первых стадий дробления уже оплодотворенной яйцеклетки (зиготы). Изменения наследственных структур клетки могут приводить к гибели (летальные мутации) зародыша, самопроизвольному аборт, мертворождению, грубым порокам развития, различным наследственным заболеваниям, в том числе и хромосомным заболеваниям и ферментопатиям.

К **бластопатиям** относят патологию зародыша, возникшую под влиянием различных вредных факторов в период интенсивного дробления оплодотворенной яйцеклетки (4–15-й дни после оплодотворения). Они могут проявляться эктопической имплантацией зародыша (внематочная беременность), нарушением формирования плаценты (несовместимых или совместимых с жизнью) и формированием таких грубых уродств, как циклопия, сирингомиелия и др. Однако большая часть возникающих бластопатий завершаются самопроизвольными абортами.

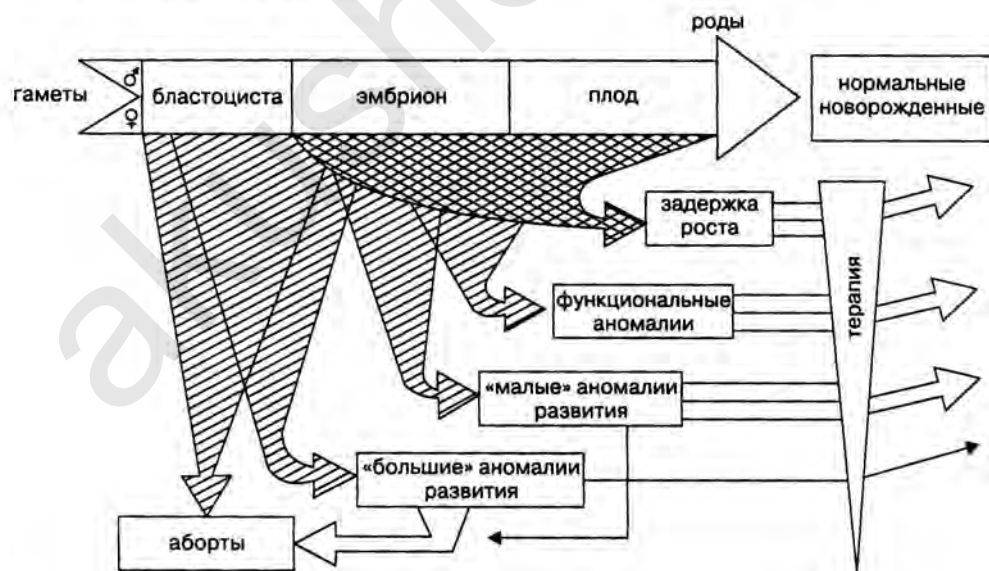


Рис. 26. Возможные исходы беременностей и родов при воздействии вредных факторов на разных этапах эмбриогенеза и фетогенеза

К эмбриопатиям относят патологию зародыша, обусловленную действием вредных агентов в период с 16–20-го дня после оплодотворения до конца 8-й недели внутриутробного развития (т.е. в период бурного органогенеза). При этом возможно образование ВПР, гибель эмбриона, самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды.

Репродуктивные потери на разных сроках беременности чрезвычайно велики и в среднем составляют от 14 до 22 %. Особенно большие потери происходят в первые 2 недели с момента зачатия. Они могут достигать 75 % и объясняются патологией оплодотворения и несовершенной имплантацией. На 3–6 неделях потери составляют не менее 10 % за счет резорбции и микроабортов. Около 50 % спорадических ранних выкидышей обусловлено хромосомными дефектами, в сроках 8–11 недель доля хромосомных патологий составляет 41–50 %, а к 16–19 неделям снижается до 30 %. Особенно крупные потери в первые недели и месяцы внутриутробного развития обусловлены летальными мутациями, что обеспечивает естественный отбор и освобождение от патологически измененных зародышей [3]. Таким образом, число выживших новорожденных с врожденными пороками составляет не более 6 %.

К **фетопатиям** относят повреждения плода, возникающие под влиянием вредных факторов с 9-й недели внутриутробного периода и до момента рождения. Для фетального периода характерны интенсивные периоды роста и дифференциации тканей на уровне гистогенеза. В основе этих процессов могут лежать нарушения клеточной миграции и связанные с ними гетеротопии, недостаточность процессов миелинизации и др. Ранние фетопатии, формирующиеся на 9–29 неделях беременности, могут проявляться такими грубыми дефектами ЦНС, как микроцефалия, микрогирия, порэнцефалия и др. Поздние фетопатии (после 28–29 недель беременности) характеризуются преобладанием признаков незрелости тканей и органов и клинически проявляются функциональными расстройствами сердечно-сосудистой системы (шумы, нарушения ритма), дыхательными расстройствами (цианоз, апноэ, и др.), печени (желтуха), почек и др. Таким образом, **фетопатии возникают значительно чаще, чем принято считать, именно они служат основой нарушений адаптации новорожденных к внеутробной жизни** (слабое сосание, срыгивание, недостаточная прибавка в весе и пр.).

К факторам, нарушающим нормальный ход эмбрионального развития относят: болезни беременных женщин и принимаемые ими лекарственные средства, профессиональные вредности, возраст женщины и др. Считается, что беременности высокого риска составляют от 10 до 26 %.

Многолетний опыт, основанный на клинических наблюдениях и результатах экспериментальных исследований, позволил в конечном итоге сформулировать основные принципы тератологии и терминологию.

Тератология изучает аномальное развитие плода и стремится выявить причины и механизмы патологического развития. В качестве тератогена может выступать вещество или физический агент, нарушающий структурное или функциональное развитие. При этом тератоген действует однократно или же в течение всего внутриутробного периода развития и приво-

дит к врожденным дефектам [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Среди факторов, принимающих участие в тератогенезе человека, выделяется несколько групп:

- Медикаментозные средства, используемые во время беременности: талидомид, андрогенные гормоны (особенно производные 19-норстероидов), тетрациклин, аминоптерин, диэтилстильбестрол, изотретион и др.

- Метаболические дисфункции у беременных женщин: сахарный диабет, недостаточность йода, гиперфенилаланинемия. Голодание.

- Физические факторы окружающей среды: иррадиация, полихлоринбифенилы, метилртути.

- Вещества, добровольно принимаемые или вдыхаемые внутрь: курение сигарет, алкоголь, наркотики.

- Материнские инфекции: сифилис, краснуха, цитомегалия, токсоплазмоз, вирус иммунодефицита человека.

Общепризнанными являются шесть принципов тератологии для объяснения действия структурных или функциональных тератогенов.

Первый принцип тератологии состоит в том, что чувствительность к тератогену зависит от генотипа и взаимодействия генотипа с факторами окружающей среды. Тератогенная дифференциация основывается на генетической чувствительности и может быть результатом полигенного или моногенного наследования. Генетическая вариабельность к действию потенциальных тератогенных агентов проявляется в том, что плод с низким уровнем фермента эпоксид-гидролазы бывает более склонен к манифестации фетального синдрома, чем обладающий более высоким уровнем активности фермента. На этой основе становится понятным, почему при одних и тех же вредных воздействиях на беременных женщин не у всех наступают тератогенные дефекты плода.

Второй принцип тератологии состоит в том, что степень чувствительности к тератогену обусловлена стадией внутриутробного развития, т.е. временной незащищенностью эмбриона и плода. В течение первых 2 недель жизни эмбрион относительно резистентен к тератогенным повреждениям. Возникающие большие повреждения ведут к его гибели, выжившие эмбрионы обычно в последующем манифестируют органо-неспецифические аномалии. В период 2–8 недель развития, когда идет бурный органогенез, чувствительность к тератогенам максимальна (!). В случае тератогенного воздействия на следующие этапы развития нарушается только процесс роста эмбриона или же размер тех или иных органов.

Третий принцип тератологии состоит в том, что тератогенные агенты имеют специфические механизмы действия на развивающиеся клетки и ткани. Тератоген может действовать благодаря генной мутации, хромосомной поломке, энзимным нарушениям и приводить к гибели клетки, уменьшению клеточного деления, аномалиям внутриклеточной активности, возникновению диспропорций клеточной миграции и пр.

Четвертый принцип тератологии состоит в том, что финалом ненормального развития может быть смерть, уродства, задержка роста и функциональные расстройства. Степень выраженности тератогенной манифестации зависит от стадии эмбриогенеза, на которой происходит воздействие тератогена.

Пятый принцип тератологии состоит в том, что тератогены окружающей среды оказывают разное влияние на развивающуюся ткань, тератогенный эффект зависит от природы агента. Некоторые из них бывают более тератогенны, чем другие.

Шестой принцип тератологии свидетельствует о значимости дозы тератогена, степень тяжести аномалий развития возрастает с увеличением дозы. Малая доза может оказать незначительный эффект или его отсутствие. Средняя доза может вести к органоспецифическим повреждениям и уродствам. И, наконец, высокая доза способствует летальному исходу.

Тератогены, обладающие достоверным повреждающим эффектом на эмбрион и плод (эмбрио- и фетопатии):

– **Ионизирующая радиация.** Известно, что доза радиации более чем в 50 раз представляет значительный риск для плода. При облучении в сроки менее 2 недель гестации действует принцип «все или ничего»: смерть (спонтанный выкидыш) или нормальный плод. При радиационном воздействии на 2–18 неделях гестации могут возникать задержки внутриутробного развития и последующая умственная отсталость, сопровождающаяся микроцефалией, микрофтальмией и катарактой. При облучении беременной после 18 недель гестации у плода возможно возникновение состояния, похожего на радиационную болезнь взрослых (потеря волос, гипоплазия костного мозга, кожные изменения и др.).

– **Лекарственные средства.** Считается, что 40–90 % беременных женщин принимают различные лекарственные средства, особенно на ранних сроках беременности, о которой они еще и не подозревают. Частота врожденных дефектов, связанных с приемом медикаментов беременными женщинами, составляет приблизительно 1 %. При приеме лекарств беременными плод рассматривается как реципиент. Не возникает сомнений, что использование лекарственных средств во время беременности всегда представляет потенциальную угрозу для плода. Специально, проведенные исследования показали, что большинство лекарственных средств проходит через клеточные мембраны и пассивно транспортируется через плаценту к плоду. При длительном медикаментозном лечении возможна кумуляция лекарственных веществ в тканях плода. В ряде случаев медикаменты, применяемые во время беременности, действуют как тератогены, в других случаях они вызывают токсический эффект и приводят к незрелости, задержке внутриутробного развития и изменениям плода и новорожденного (синдром отмены). Критическую доминанту для возникновения тератогенного эффекта формирует ряд признаков. К ним относятся: специфичность лекарства, его доза, характер применения, продолжительность лечения и генотип матери.

Н.В. Лучшее воздержаться от приема таких лекарств и, если возможно, обойтись более простыми, давно проверенными практикой средствами.

Существует относительно небольшой перечень лекарств, якобы обладающих тератогенным эффектом, подтвержденным в эксперименте на беременных животных [9, 10, 11, 12, 13], к ним относятся: алкоголь, аминоптерин и антифолаты, кокаин, изотретиноин или аккутан, карбонат лития, метотрексат, фенитоин (дилантин), галидомид, вальпроиновая кислота – варфарин и др. (табл. 1).

Таблица 1. Лекарственные вещества и инфекционные агенты, обладающие тератогенным эффектом [10, 12, 13]

Агент	Механизм действия	Наиболее частые врожденные пороки	Пренатальная диагностика
Лекарства Алкоголь	Повышенная смерть клетки	Фетальный алкогольный синдром; задержка развития плода; отклонения ЦНС; характерное выражение лица.	УЗИ для диагностики аномалий
Аминоптерин и антифолаты	Нарушенное деление клетки	Задержка развития плода; дефекты скелета; пороки развития ЦНС, в особенности анэнцефалия	УЗИ для диагностики аномалий
Кокаин	Вазоконстрикция	Задержка развития плода; недоношенность; микроцефалия; церебральный инфаркт; нейроповеденческие расстройства	Наблюдение группы высокого риска
Изотретиноин (13- <i>cis</i> -retinoic acid или аккутан)	Смерть клеток	Синдром ретинойковой кислоты; краниофациальные пороки развития; дефекты нейральной трубки; сердечно-сосудистые дефекты	УЗИ
Карбонат лития	—	Дефекты правого сердца; повышенная частота дефектов нервной трубки	Эхокардиография плода
Метотрексат	Повышенная клеточная смерть	Множественные аномалии, в особенности скелетные (лицо, череп, конечности, позвоночник); гидроцефалия; менингомиелоцеле; расщепление твердого неба	УЗИ
Фенитоин (дилантин)	Повышенная смерть клетки	Фетальный гидонтаиновый синдром; задержка развития плода; микроцефалия; задержка умственного развития; расщепление губы, твердого неба	УЗИ
Талидомид	Ненормальное деление клетки	Ненормальное развитие конечностей (миромелия, амелия)	УЗИ
Вальпроиковая кислота Вальфарин	Нарушенный метаболизм кальция и витамина К	Фетальный вальфаринный синдром: гипоплазия носа, точечные эпифизы, аномалии глаз, задержка умственного развития	УЗИ
Химические вещества Метилловая ртуть		Болезнь Минимата: церебральные параличи; микроцефалия; задержка умственного развития; слепота	
Полихлоратные бифенилы		Внутриутробная задержка развития; нарушение окраски кожи	
Инфекции Цитомегаловирус		Микроцефалия; гидроцефалия; церебральные параличи; хориоретинит, потеря чувствительности нервами; психомоторная/умственная задержка	УЗИ

Агент	Механизм действия	Наиболее частые врожденные пороки	Пренатальная диагностика
Вирус простого герпеса		Хориоретинит; гидранэнцефалия	
Вирус иммунодефицита человека		Нарушение роста; микроцефалия; выступающий лоб; плоская переносица; гипертелоризм	УЗИ
Вирус краснухи		Задержка внутриутробного развития плода; отклонения со стороны сердца; дефекты глаз; потеря слуха	
Токсоплазма Гонди		Микроцефалия; умственная задержка	
Трепонема паллидум		Гидроцефалия; врожденная глухота; умственная задержка	УЗИ
Вирус ветряной оспы		Гидроцефалия; парезы конечностей; судороги; пороки развития глаз; задержка умственного развития	УЗИ

– **Химические вещества.** Среди них выделяют: метиловую ртуть, вызывающую болезнь Минимата (акроцефалия, слепота, церебральные параличи), полихлоратные бифенилы (нарушение пигментного обмена) и др.

– **Заболевания беременных женщин.**

Любое заболевание, возникающее на ранних стадиях эмбриогенеза, несет в себе определенный риск для развивающегося эмбриона. При этом имеется в виду, что повреждающим эмбрион фактором может быть не только само заболевание, но и те медикаментозные средства, которые используются для его лечения. И тем не менее особо выделяют:

– **Инфекционные болезни**, среди которых вирус иммунодефицита, цитомегаловирус и вирус простого герпеса (микроцефалия, гидроцефалия, хориоретинит), вирус краснухи, токсоплазмоз, сифилис и вирус ветряной оспы (гидроцефалия, пороки развития глаз, судороги и др.)

– **Материнская фенилкетонурия** считается наиболее достоверным примером, когда генетически обусловленные расстройства метаболизма у матери оказывают вредное влияние на потомство. Без строгого соблюдения диеты уровень фенилаланина в ее крови может резко повышаться, приводя к аномалиям развития плода: микроцефалия, пороки сердца и др. [14].

– **Материнский сахарный диабет I типа** способствует возникновению повышенного риска развития у плода различных аномалий, в том числе синдрома Дауна [15] и синдрома каудальной регрессии [16].

Согласно статистическим данным, *приблизительно 1 из 400 живорожденных детей имеет уродства, обусловленные тератогенными веществами.* Более того, считают, что тератогены могут быть причиной приблизительно 10 % всех врожденных дефектов (*birth defect*). При систематике врожденных наруше-

ний развития большое значение придается месту и времени повреждения, а также характеру вредного воздействия. Место повреждения может быть различным, т.к. существует иерархия построения организма в процессе эмбриогенеза. В качестве нарушений на клеточном уровне могут быть хромосомные дефекты – геномные и хромосомные мутации. Субклеточные нарушения находятся в молекулярно-биологической сфере. При этом основную роль играют точечные мутации, приводящие к генным болезням. Время повреждения может быть различным: в прогенезе, бластогенезе, эмбриогенезе или фетогенезе.

В то же время известно, что возникновение тех или иных дефектов развития у новорожденных зависит не столько от природы повреждающего агента, сколько от времени его действия. Например, при лечении талидомидом на 35-й день гестации у плода возникают пороки развития ушной раковины, на 43–45-й дни – пороки развития конечностей (фокомелия). Аналогичные календари разработаны для краснушной эмбриопатии и других заболеваний. Наряду с этим по характеру выявляемых аномалий становится возможным предположить ориентировочные сроки их возникновения. Так, анэнцефалия или энцефалоцеле возникают при воздействии тератогена на 23–28-й дни, аномалии базальных ганглиев – на 30–42-й дни, а патология мозолистого тела – на 5-м месяце внутриутробной жизни.

Как бы ни были красноречивы результаты клинических исследований, только в эксперименте на животных удастся уточнить действие тех или иных факторов внешней среды на ход и исход эмбрионального развития. Как известно, при врожденных пороках особенно часто повреждается головной мозг плода.

Это нашло отражение в коллективной монографии «Проблема развития мозга и влияние на него вредных факторов» (под ред. Б.Н. Клосовского), опубликованной в России и затем в Великобритании (рис.27).

Собственный опыт убеждает в том, что в процессе эмбрионального развития эмбрион и плод могут испытывать целый комплекс вредных факторов, но далеко не всегда это завершается отклонением от нормального хода эмбриогенеза. Это можно объяснить тем, что *репродуктивная система человека отличается исключительной надежностью функционирования, что подтверждается фактом возникновения беременности при самых экстремальных состояниях.*

Н.В. Для включения или запуска этой системы требуются чрезвычайные по своей интенсивности воздействия.

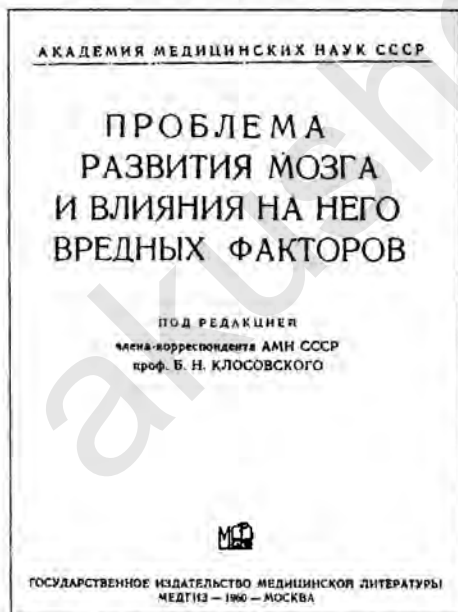


Рис. 27. Монография «Проблемы развития мозга и влияния на него вредных факторов»

Анализируя результаты собственных исследований, мы смогли проследить близкие по своей сути патологические состояния, но разные по ближайшему и отдаленному прогнозу (репродуктивные потери, смертельные исходы, формирование инвалидности с детства, возникновение минимальных мозговых дисфункций, состояния здоровья). Во всех выделенных нами ситуациях речь шла о беременностях и родах высокого риска. Разница в анализируемых группах состоит лишь в степени тяжести возникающих для женщины и плода перегрузок и в управляемости патологического процесса.

Н.В. В тех случаях, когда барьер переносимости или предел безопасности оказывается превышенным, наступают извращения хода эмбриогенеза (рис. 28) и, как следствие, возникают пороки развития.

В то же время следует особо подчеркнуть, что созданная система высоких медицинских технологий, направленных на восстановление репродукции у женщин высокого риска, позволяет преодолевать (!) возникшие преграды. Так, при использовании различных видов экстракорпорального оплодотворения качество здоровья 80 % родившихся детей оказывается соответствующим возрастным стандартам [17, 18, 19, 20, 21]. При эндокринном бесплодии также удается добиться наступления желанных беременностей. При этом риск их прерывания оказывается очень высоким. Репродуктивные потери складываются из спонтанных аборт, перинатальной и постнатальной смертности. Он усугубляется также рождением детей с большими и малыми пороками развития. Однако в этих ситуациях (рис. 29) для этих женщин риск представляется оправданным, т.к. существует шанс (около 25 %) родить живого и здорового ребенка [22, 23, 24].

В каждом отдельном случае невозможно предсказать как степень риска, так и шанс в достижении желаемой цели. Это объясняется тем, что используемая

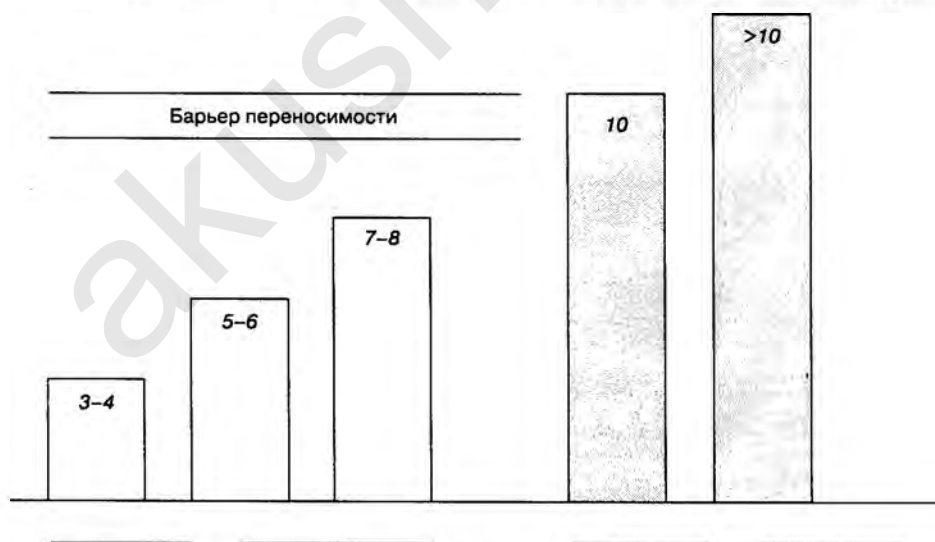


Рис. 28. Схема переносимости нагрузок в процессе внутриутробного развития

терминология и само понятие «факторы тератогенеза» (синонимы «биологические маркеры воздействия» или «биологические маркеры повышенной чувствительности» и др.) далеко не всегда имеют **конкретную** основу и не могут быть измерены. Это касается многих факторов внешней среды, неоднозначных по силе своего воздействия. Поэтому приведенная нами схема (см. рис. 28) в значительной мере *условна*, т.к. она предполагает учет общих хорошо известных ситуаций (патология беременности и родов). В отдельных случаях бывает достаточным меньшее число вредных воздействий, но обладающих более мощным повреждающим эффектом (например, некомпенсированный сахарный диабет). Не менее сложной оказывается возможность оценить и учесть роль таких важных факторов, как возрастные особенности женского организма, этнические данные и семейная история, биохимический, иммунный и генеалогический статус будущей матери и др.

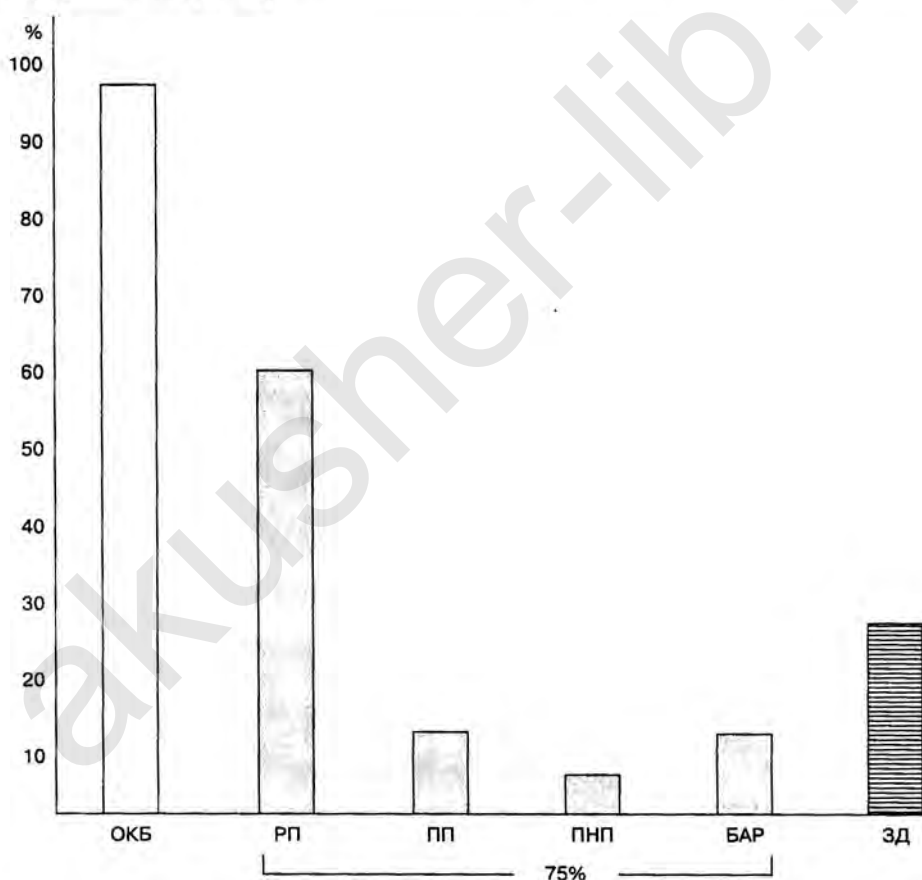


Рис. 29. Возможный риск и реальный шанс рождения здорового ребенка при гиперандрогении

ОКБ – общее количество беременностей, РП – репродуктивные потери, ПП – перинатальные потери, ПНП – постнатальные потери, БАР – большие аномалии развития, ЗД – здоровые дети

Н.В. Модель тератогенеза включает множество причин, как правило, не имеющих специфического действия. Чаще всего речь может идти об ассоциативном влиянии на критические периоды развития эмбриона или отдельных его органов («одновременный вклад разнообразных причин»).

Оценка степени риска обычно определяется по наличию или отсутствию отдельных факторов, сочетающихся с плохим исходом беременности. Эти факторы выступают как бы в роли *маркеров неблагополучия* и получили в литературе наименование «risk assessment» или «classification». Эксперты ВОЗ попытку определения степени акушерского риска расценивают как руководство для планирования мероприятий и использования программы, направленной на охрану здоровья матери и ребенка.

Маркеры возможного неблагополучия или свидетели нарушенного эмбрио- или фетогенеза

Обнаружение грубых аномалий развития у новорожденного не представляет особенных диагностических трудностей.

Н.В. Обнаружение у новорожденных признаков задержки внутриутробного развития, а также малых аномалий развития (МАР) является поводом для детального выяснения анамнестических данных, сбора и анализа родословной и последующего клинико-лабораторного обследования.

К малым аномалиям развития (МАР) относят такие изменения структуры того или иного органа (глаз, носа, ушей, конечностей, пальцев, кожи и др.), при которых, в отличие от больших аномалий развития, функция органа остается неизменной и речь идет о незначительных косметических дефектах. МАР обнаруживаются значительно чаще, чем большие аномалии развития (БАР).

Среди существующих МАР следует выделить:

– ***Краниофациальные аномалии:*** сросшиеся брови, седловидный нос, плоский затылок, загнутый нос, короткая шея, плоский профиль лица, затылочная шпора (выступающая затылочная кость), широкая и уплощенная переносица, скошенный лоб.

– ***Глазные аномалии:*** эпикант, короткие глазные щели, синие склеры, узкие глазные щели, гипотелоризм, гипертелоризм, колобома век и радужки, птоз, гетерохромия радужки, двойной ряд ресниц и др.

– ***Аномалии ротовой полости:*** расщелина язычка, скошенный подбородок, толстые губы с бороздами, микрогнатия, высокое небо, прогения, микрогения, прогнатия.

– ***Ушные аномалии:*** низкое расположение, асимметрия длины ушей, приросшая мочка, большие уши, оттопыренные уши, недоразвитие ушного завитка, отсутствие козелка, наружная фистула, околоушные придатки, нарушение конфигурации наружного уха.

– ***Аномалии рук:*** короткий мизинец, гипоплазия ногтей, клинодактилия, синдактилия, полидактилия, уплощение ногтевых фаланг, поперечная складка на ладони, брахидактилия, камптодактилия, арахнодактилия.

– **Аномалии ног:** синдактилия, полидактилия, широкий промежуток между 1-м и 2-м пальцами, сандалиевидная щель, широкий большой короткий палец, брахидактилия.

– **Аномалии кожи и туловища:** отсутствие или гипоплазия сосков, гемангиомы, невусы, пигментации, крыловидные складки, соски на разном уровне, гипертелоризм сосков, гирсутизм, избыток кожи, низкий рост волос на шее.

Оценка значимости обнаруживаемых аномалий представляет определенные трудности. У здоровых новорожденных они могут встречаться часто (до 35 % случаев), но, как правило, их количество не превышает 1–2 МАР (рис. 30 А). Особенно часто они наблюдаются при врожденных и наследственных синдромах (рис. 30 Б),

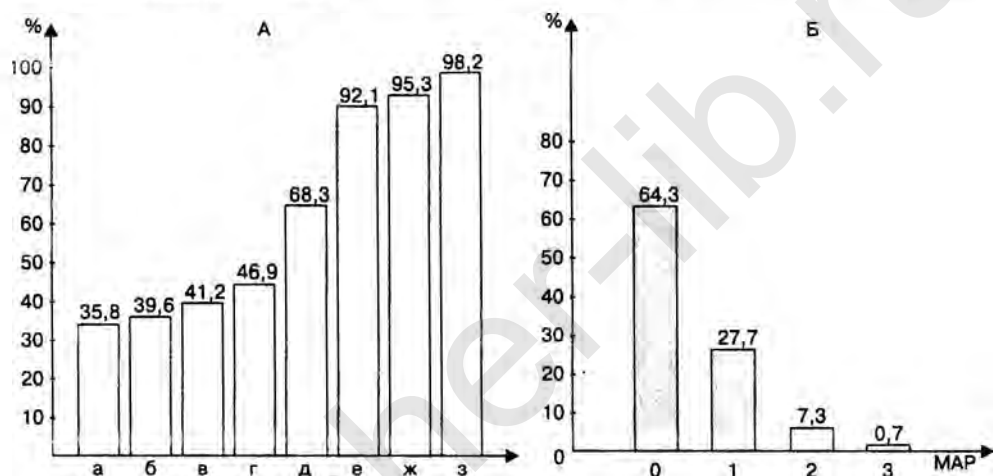


Рис. 30. Малые аномалии развития
А – у здоровых новорожденных, Б – у детей с врожденной патологией.

1.3. Частота врожденных пороков развития и их роль в перинатальной, неонатальной смертности в инвалидности с детства

В разделе, посвященном эмбриологии развития, мы стремились показать, что уродства со времен глубокой древности привлекали к себе внимание людей и тех немногочисленных исследователей того времени. Рождение таких детей было в диковинку, и насколько велико их количество в популяции оставалось неизвестным. Естественно, большая часть их погибала в первые часы или дни жизни, а оставшиеся в живых как бы растворялись в общей популяции, вызывая любопытство, но не создавая особых проблем. В XX веке проблема ВПР из сугубо научной начинает приобретать все большую практическую и медико-социальную значимость [25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34].

Происшедший прогресс в медицине резко изменил структуру заболеваемости и смертности. Исследователи приходят к выводу, что основные причины, определяющие репродуктивные потери, перинатальную и раннюю неонатальную смертность, а также заболеваемость и инвалидность с детства могут быть сведены к трем группам патологии неонатального периода:

- недоношенность;
- асфиксия;
- врожденные пороки развития.

До сих пор данные статистики о частоте ВПР чрезвычайно противоречивы, их частота колеблется от 4,3 до 55 на 1000 новорожденных. При этом у 15 % детей диагностируемые пороки несовместимые с жизнью, а у 2 % – приводят к ранней неонатальной смертности [35, 36]. По данным экспертных оценок [37], ВПР обнаруживаются у 35,5 % мертворожденных. Более того, у каждого 4-го ребенка, умершего в перинатальном периоде, основной причиной смерти являются ВПР. В структуре младенческой смертности на долю ВПР приходится 20,4 %, перинатальной смертности – 13–16 % [38].

Популяционные исследования, проведенные в течение последних 10 лет, убеждают в том, что **частота ВПР постоянно увеличивается**: 20,19 – 24,75 – 39,39 – 32,4 на 1000 рождений [39]. Обнаруживаемая разница по различным регионам страны объясняется разными методами учета ВПР. Если мониторинг проводится по установленным стандартам (21 тип ВПР), то происходит достаточно высокий уровень совпадений [39, 40]. Это становится очевидным при сопоставлении двух таблиц (табл. 2, 3, 4).

При обобщении этих данных становится ясно, насколько велик вклад ВПР в репродукцию [40].

Анализ данных, приведенных в этих таблицах, отражает не только типы ВПР, но и их процентные соотношения. Первое место по частоте составляют пороки центральной нервной системы (анэнцефалия, энцефалоцеле, гидроцефалия, спинномозговая грыжа, синдром Дауна и др.), а также ВПР желудочно-кишечного тракта.

Данные, представленные в табл. 5 свидетельствуют о хорошо известном факте, что **происхождение эмбриопатий происходит на ранних сроках эмбриогенеза**. И это убеждает в чрезвычайной важности системы антенатальной охраны этого периода и безусловного проведения пренатальной диагностики в установленные сроки.

Возникающая сеть региональных регистров позволяет вести не только динамическое наблюдение за популяционным грузом, но и убеждает в его постоянном увеличении [41, 42]. Не вызывает сомнения, что основным объектом для выявления ВПР в пренатальном и неонатальном периодах являются новорожденные высокого риска [43] и особенно недоношенные дети. Об этом красноречиво свидетельствуют результаты обследования 1861 женщины, родивших детей с врожденными пороками [44]. Пороки ЦНС достигали 25 %, а пороки сердца – 23 %, в то время как на все остальные типы врожденных дефектов приходилось 52 %. О том, что 64 % пренатально диагностированных пороков были грубыми, свидетельствовала гибель этих детей в первые часы и

дни жизни. Это можно объяснить не только самой недоношенностью, но и ее сочетанием с ВПР, асфиксией и внутриутробной инфекцией [45].

При обсуждении частоты ВПР в общей популяции исследователи обычно используют данные о их встречаемости только среди новорожденных детей. Однако в неонатальном периоде фиксируются в основном лишь грубые anomalies развития, определяемые *ad oculus*, т.е. те которые не увидеть невозможно. В то время как «невидимые» пороки развития различных органов и систем диагностируются у выживших детей лишь спустя месяцы и даже годы (аномалии развития головного и спинного мозга, сердца, почек и др.), когда бросаются в глаза не сами пороки, а нарушения функций тех или иных органов и систем.

Таблица 2. Частота отдельных нозологических форм врожденных пороков развития за 1995–1998 гг. (по Е.А. Кирилловой, 2000)

Нозологическая форма	Абсолютное число ВПР				Частота на 1000 рождений				Данные Европейского регистра на 1000 рождений
	1995 г.	1996 г.	1997 г.	1998 г.	1995 г.	1996 г.	1997 г.	1998 г.	
Анэнцефалия	3	1	2	1	1,83	0,60	1,15	0,56	0,08–1,08
Энцефалоцеле	3	0	0	2	1,83	–	–	1,06	0,03–0,32
Spina bifida	1	2	2	2	0,61	1,20	1,15	1,06	0,18–1,05
Гидроцефалия	2	4	4	1	1,22	2,41	2,31	1,06	0,21–0,85
Микроглия	1	1	1	0	0,61	0,60	0,62	–	0,01–0,64
Расщелина неба	0	0	2	2	–	–	1,15	1,06	0,26–1,01
Незаращение губы	0	1	1	2	–	–	0,62	1,06	0,51–1,63
Врожденный порок сердца	8	5	16	17	4,89	3,01	9,27	9,04	5,00–7,00
Атрезия ануса	0	1	3	3	–	0,60	1,73	1,59	0,14–0,48
Атрезия пищевода	1	0	2	1	0,61	–	1,15	0,56	0,04–0,36
Полидактилия	0	2	6	2	–	1,20	3,47	1,06	0,40–1,18
РПК	0	2	0	0	–	1,20	–	–	0,31–0,80
Диафрагмальная грыжа	0	0	0	0	–	–	–	–	0,03–0,44
Омфалоцеле	0	4	0	0	–	2,41	–	–	0,08–0,39
Гастрошизис	0	0	0	0	–	–	–	–	0,04–0,23
Гипоспадия	2	1	5	10	1,22	0,60	2,97	5,32	0,23–2,97
Агенезия и дисгенезия почек	4	2	10	8	2,44	1,20	5,97	4,25	0,02–0,41
Синдром Дауна	2	2	4	1	1,22	1,20	2,31	0,56	0,52–1,49
МВПР	6	13	10	8	3,67	7,85	5,79	4,26	0,90–2,40
Всего	33	41	68	61	20,19	24,75	39,39	32,44	15,3–32,5

Примечание. В табл. 2–3: РПК – редукционный порок конечностей; МВПР – множественные пороки развития.

Таблица 3. Частота врожденных пороков развития обязательного учета в некоторых регионах, по данным мониторинга 2001 г. и сведениям литературы, из расчета на 1000 рождений

Порок развития	Брянская обл.	Волгоград. обл.	Иркутская обл.	Краснодар. край	Нижегород. обл.	Башкортостан	Свердл. обл.	Томск [7]	Данные ICBD [8]
Анэнцефалия	0,1	–	0,2	0,3	0,8	0,1	0,4	0,64	0,08–1,6
Энцефалоцеле	0,1	–	–	0,1	0,2	–	0,1	–	0,03–0,3
Гидроцефалия	0,4	0,4	0,4	0,6	1,2	0,8	0,5	0,66	0,2–0,8
Спинально-мозговая грыжа	0,7	0,6	0,1	0,6	1,2	0,8	0,9	0,73	0,1–0,7
Микроотия/анотия	0,1	–	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,08	0,01–0,8
Транспозиция крупных сосудов	–	0,2	–	0,2	0,3	–	0,1	0,1	0,1–0,61
Гипоплазия левого сердца	–	0,2	–	–	0,04	–	–	0,05	0,0–0,35
Расщелина неба	0,5	1,2	0,5	0,4	0,4	0,4	0,5	0,37	0,2–0,8
Расщелина губы/неба	0,4	0,9	0,6	0,7	0,7	0,6	0,7	0,27	0,4–0,9
Атрезия пищевода	0,2	0,2	0,3	0,1	0,3	0,1	0,3	0,25	0,1–0,5
Атрезия ануса	0,1	0,2	0,1	0,1	0,4	0,2	0,2	0,36	0,1–0,5
Гипоспадия	2,7	1,4	1,3	1,5	0,9	0,8	1,6	1,46	0,1–0,26
Агенезия/дисгенезия почек	0,1	0,2	–	0,04	0,3	–	0,2	0,48	0,02–0,4
Эписпадия	0,1	–	–	–	–	–	–	–	–
РПК	0,2	0,6	0,1	0,3	0,5	0,3	–	0,2	0,2–0,7
Диафрагмальная грыжа	–	0,6	0,2	0,3	0,1	0,2	0,2	0,14	0,03–0,4
Омфалоцеле	0,1	–	–	0,2	0,2	0,2	0,1	0,46	0,1–0,3
Гастрошизис	0,1	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,12	0,1–0,3
МВПР	1,2	0,6	1,5	1,5	1,8	1,6	1,5	–	0,9–2,4
Синдром Дауна	0,9	1,5	1,1	1,3	1,0	1,1	1,3	1,35	0,7–1,4
Всего	8,0	8,1	8,3	8,7	10,8	7,6	9,1		

Примечание: ICBD – International Clearinghouse of Birth Defects (по Н.С. Демиковой, 2003).

Таблица 4. Частота врожденных пороков развития в разных выборках [40]

Исследуемая группа	Частота, %
Спонтанные аборты:	
I триместр	80–85
II триместр	25
Новорожденные и дети до 1 года жизни	2–5
Плоды, умершие в перинатальном периоде	25–30
Дети, умершие:	
до 1 года жизни	25
от 1 года до 9 лет	20
от 10 до 14 лет	7,5

Таблица 5. Сроки возникновения врожденных уродств

Локализация порока развития	Порок развития	Время возникновения
Лицо	Расщепление губы	5–7 нед
	Расщепление заднего неба	8–12 нед
Желудочно-кишечный тракт	Атрезия пищевода + трахеоэзофагальная фистула	4 нед
	Атрезия прямой кишки (с фистулой)	6 нед
	Незавершенный поворот кишечника (мальротация)	10 нед
	Омфалоцеле (грыжа пупочного канатика)	10 нед
	Атрезия поджелудочной железы	7–8 нед
Центральная нервная система	Анэнцефалия	3–4 нед
	Менингомиелоцеле	4 нед
Сердечно-сосудистая система	Транспозиция больших сосудов	5 нед
	Дефект желудочковых перегородок	5–6 нед

Н.В. Это позволяет утверждать, что статистика, основанная на определении частоты ВПР у новорожденных, ни в коей мере не отражает существующую действительность.

В значительной мере дефицит сведений о частоте ВПР в детской популяции может быть восполнен за счет косвенных, но весьма убедительных данных. Имеется в виду частота ВПР в структуре детской инвалидности [46].

Статистика демонстрирует за последние годы значительное увеличение числа детей-инвалидов с соматическими и психическими расстройствами:

1996 г. – 462 275 детей

2000 г. – 554 867 детей

2002 г. – 620 342 ребенка

Обращает на себя внимание, что с возрастом (от 0 до 17 лет) число инвалидов увеличивается. Если в возрасте 0–4 лет оно составляет 14,6 %, то к 5–9 годам повышается до 22,9 %, а к 14 годам – до 33,2 %.

Н.В. Самой частой причиной инвалидности во всех возрастных группах является умственная отсталость, лидирующая в группе детей 10–14 лет.

Это объясняется тем, что первое место в структуре заболеваемости, приводящей к инвалидности с детства, занимают болезни ЦНС и ВПР.

Врожденные пороки развития у детей в возрасте от 0 до 4 лет (из расчета на 10 000) превышают аналогичный показатель по болезням нервной системы. Параллельно с этим происходит также увеличение заболеваний органов зрения и слуха.

Н.В. К 2005 году в структуре детской заболеваемости на первое место вышли врожденные пороки развития.

Исследователи утверждают [46], что за период 1996–2005 гг. произошло значительное увеличение числа детей-инвалидов раннего возраста в связи с наличием у них ВПР (пороки сердца, почек ЦНС и др.).

Очень существенным фактом следует признать и то, что наибольшие изменения в структуре детской инвалидности происходят при переходе из возрастной группы 0–4 года в группу 5–9 лет (начинают лидировать психические расстройства).

Н.В. Изменение структуры инвалидности в этом возрастном периоде, видимо, объясняется потерями (младенческая и детская смертность) в первые месяцы и годы жизни от грубых структурных и функциональных расстройств, возникших на основе ВПР.

Таким образом, если принять во внимание данные, основанные на изучении причин инвалидности с детства, то становится очевидным, насколько велик вклад ВПР в патологию детского возраста.

Н.В. Считается, что 20–30 % детской инвалидности и смертности обусловлены ВПР [47,48]. Ведущим классом заболеваний у детей-инвалидов в возрасте 2 лет являются ВПР – 46,8 %.

Исследователи разных стран утверждают, что частота врожденных аномалий развития не является стабильной, из года в год она постоянно увеличивается, в то время как перинатальная смертность резко снижается [49].

Н.В. За последние 30–35 лет в экономически развитых странах перинатальная смертность снизилась в 3–5 раз.

Наиболее значительное снижение перинатальной смертности отмечается в:

- | | | |
|-------------|-----------------|--------------|
| – Австралии | с 28,5 до 5 % | (в 5,7 раза) |
| – Финляндии | с 27,5 до 5,1 % | (в 5,4 раза) |
| – Японии | с 37,8 до 7 % | (в 5,4 раза) |

Казалось бы, что используемый широкий спектр диагностических и лечебных технологий должен был принципиально изменить существующую ситуацию. Тем не менее показатели, свидетельствующие об инвалидности с детства, не только не снижаются, а имеют явную тенденцию к росту [50]. В оценке существующей ситуации многолетний опыт коллектива НЦ АГиП «Росмедтехнологий» может быть особенно полезен, т.к. в его клиниках концентрируются беременные женщины и новорожденные высокого риска.

Перинатальная неврология, впервые получившая свое развитие в Центре, оказалась достоверным индикатором достижений перинатальной медицины. Без сомнения, усилия, затраченные на преодоление репродуктивных нарушений у женщин (бесплодие, привычные выкидыши, невынашивание и др.), только тогда могут расцениваться как успех, когда в результате рождается не только живой, но и здоровый ребенок.

Ретроспективный анализ научно-исследовательских работ Центра позволяет сделать ряд важных выводов по ключевым проблемам перинатальной медицины [51,52,53].

• **Вывод 1.** Резкое снижение перинатальной и ранней неонатальной смертности не проходит бесследно, оно сопровождается изменениями структуры заболеваемости и смертности новорожденных.

Среди основных причин смертности имеет место классическая триада: недоношенность, ВПР и гипоксически-ишемические или же гипоксически-травматические (ГИЭ, ГТЭ) энцефалопатии, сочетающиеся нередко с внутриутробной инфекцией. При этом обращает на себя внимание 100-процентное вовлечение в патологический процесс ЦНС. Среди умерших новорожденных резко возрастает число ВПР – с 14 % в 1984 г. до 39 % в 2003–2005 гг. Это позволяет утверждать, что патология, вызвавшая смерть новорожденных, несмотря на все высокие диагностические и лечебные технологии (интенсивная терапия и реанимация), оказалась несовместимой с жизнью. Следовательно, принятые меры по сохранению патологически протекавших беременностей в этих случаях оказались неэффективными, а использованная современная неонатальная технология могла лишь на короткое время отсрочить неизбежную смерть (рис. 31).

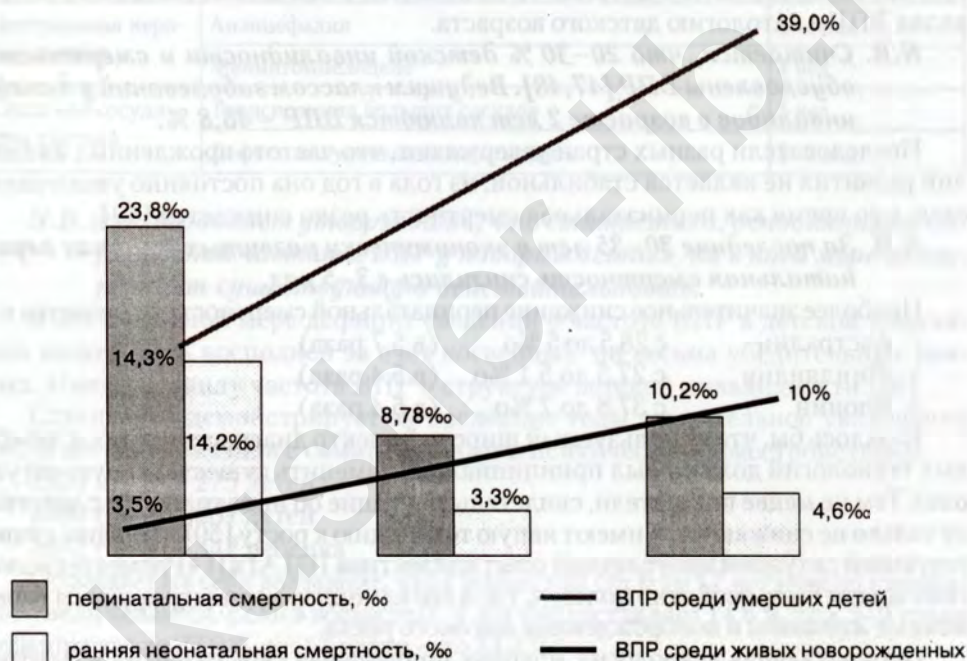


Рис. 31. Снижение перинатальной и ранней неонатальной смертности и увеличение ВПР среди умерших и живых новорожденных

- **Вывод 2.** Среди умерших новорожденных частота ВПР увеличилась почти в три раза (с 14 до 39 %). В 45 % случаев основной причиной смерти являются ВПР ЦНС. Среди оставшихся в живых частота ВПР ЦНС возросла в 2,5 раза.

- **Вывод 3.** Снижение перинатальной и неонатальной смертности не отражает качества здоровья, а свидетельствует лишь о повышенной выживаемости за счет высоких перинатальных и неонатальных технологий.

У женщин с грубыми нарушениями процессов репродукции можно добиться наступления беременности и попытаться ее сохранить во чтобы то ни стало, но это всегда сопряжено с высоким риском для плода и новорожденного.

• **Вывод 4. Возможности современной перинатальной медицины, хотя и велики, но небеспредельны.**

Таким образом, парадокс состоит в том, что новые репродуктивные и неонатальные технологии, призванные изменить нежелательную ситуацию в перинатальной медицине, сами могут стать источниками рождения детей с инвалидизирующей патологией. Так, при обследовании детей-инвалидов раннего возраста, в 37,4 % в основе психоневрологических расстройств лежат ВПР головного мозга, не диагностированные в пренатальном и неонатальном периодах жизни. При этом генез возникновения большинства этих ВПР остается неизвестным или же сугубо предположительным [54, 55].

Следовательно, *истинная частота врожденных пороков развития должна слагаться из суммы аномалий, диагностированных пренатально, в неонатальном и постнатальном периодах жизни.* Естественно, она окажется более значительной, чем при общепринятом расчете на новорожденных.

Заключение

В этой главе мы стремились ввести читателя в проблему, решение которой затянuloсь почти на 20 столетий. Представления об эмбриологии развития формировались долго и трудно, периоды взлетов научной мысли прерывались длительными периодами стагнации. Здоровые и перспективные догадки и даже достоверные факты отвергались, отдавалось предпочтение домыслам и суевериям. И тем не менее наблюдения, практический опыт и новые технологии с опорой на экспериментальную эмбриологию позволили в конечном итоге сформулировать практическую модель репродукции, модель возникновения новой жизни. (Д. Нидхем, 1947). XVIII, XIX вв. и особенно XX в. стали временем прорыва, когда каждое новое открытие не только расширяло масштаб познания, но и служило мощным стимулом последующего становления этой области науки. Стало очевидным, что эмбриональное развитие происходит по четко очерченной генетической программе. Новая информация о роли наследственных факторов в состоянии здоровья привела к пересмотру и переосмыслению процессов развития человека. Стало понятным, что *наследственные факторы определяют основу внутренней среды организма.* Более того, они выступают в роли этиологического и патогенетического факторов в формировании болезненного процесса.

Н.В. Болезнь рассматривается как следствие нарушенного взаимодействия наследственных и средовых факторов, а геномные, хромосомные и генные мутации – как причины наследственных болезней [56].

К 2006 г. в мировой литературе представлено описание 16 996 наследственных фенотипов, в том числе 15 924 – аутосомных, из них 10 361 – секвенированных (с установленной нуклеотидной последовательностью), 953 – X-сцепленных (483 – секвенированных), 56 – Y-сцепленных (48 – секвенирован-

ных), 63 – митохондриальных (37 – секвенированных). Наряду с этим почти у 2000 наследственных фенотипов установлена точная молекулярная основа. Число наследственных болезней составляет более 4,5 тыс. При этом на долю моногенных аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных состояний приходится примерно по 1700, X-сцепленных – более 300, Y-сцепленных – 4 и заболеваний с митохондриальным типом наследования – 22.

Н.В. При хромосомных болезнях происходит нарушение обычно сбалансированного набора генов и строгая детерминированность нормального развития организма. На этой основе возникает большая группа заболеваний, для которых характерны множественные аномалии развития.

Если исходить из общего числа зачатий и теоретически возможной репродукции, то станет очевидным, насколько велики потери на разных ее этапах. Действительно, из проовулирующих гамет значительная часть (16 %) изначально является неспособной к оплодотворению, а из сохранивших такую способность 47 % погибают на этапах оплодотворения, дробления, имплантации или плацентации в течение первой и второй недель развития. Следовательно, истоки патологии, вызвавшей гибель половых клеток и зародышей, в значительной части связаны с изменениями, наступившими в проэмбриональном периоде онтогенеза и на этапах раннего развития (Никитин, 2005). Более того, ***к репродуктивным потерям было бы логично отнести и рождение детей с грубыми отклонениями от нормы, расценивая их как явную неудачу – несовершенную репродукцию*** (Ю.И. Барашнев).

С этих позиций рождение живого и здорового ребенка следует расценивать как удивительное стечение благоприятных обстоятельств – «счастливый билет». Поэтому человеческая жизнь бесценна.

Литература к главе 1

1. Нидхем Д. История эмбриологии. Гос. изд. иностран. Лит. М.1947.
2. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. «Интермедика», Санкт-Петербург. 2000.
3. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Причины и технология анализа репродуктивных потерь. «Триада-X», М.2008.
4. Wilson J.G. Handbook of Teratology (Eds. J.G.Wilson, F.C.Fraser). New York, 1977, 1, 309–355.
5. Beckman D.A., Brent R.L. Mechanisms of teratogenesis. Ann. Rev. Pharmacol./Toxicol., 1984, 24:483–496.
6. Kuller J.A., McClean L.K., Golbus M.S. Morphogenesis and Teratogenesis. В кн.: Pediatrics and Perinatology. Ed.by P.D.Glyckman, M.A.Heymann. Arnold, London, 1996, 194–202.
7. Aranda J.V., Hales B.F., Gibbs J. Drugs and the fetus-neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the fetus and infant. Ed. By A.A.Fanaroff, R.J.Martin. The C.V.Mosby Company, St.Louis, 1987, 293–316.
8. Matsui D., Koren G. Perinatol. Toxicology. Pediatrics and Perinatology. Ed. by Glyckman P.D., Heymann V.F. Arnold 1996, 968–970.
9. Moor K.L., Persaud TVN. The Developing Human. 6 th ed. Saunders W.B., Philadelphia P.A., 1998.
10. Gillbert-Barnes E (ed) Potters pathology of the Fetus and Infant. Mosby, St.Louis, MI. 368–432, 1997.

11. Sperand T.H. Catalog of Teratogenic Agents, 9 th ed, Johns Hopkins University Press. Baltimore. M.D., 1998.
12. Moor K.L., Persaud T.V.N., Shiota K. Color Atlas of Clinical Embriology, 2 nd ed. Saunders, Philadelphia, PA, 2000.
13. Laxova R. Prenatal diagnosis. In: Gilbert-Barness E (ed) Potterrs Pathology of the Fetus and Infant. Mosby, St. Louis M.I., 1997, 182–240.
14. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. The Metabolic and Molecular Bases of inherited Disease, 8th.ed. Mc Graw-Hill, New York, 2001.
15. Narchi H., Kulayat N. High incidence of Down;s syndrome in infants of diabetic mothers. Arch.Dis Childh. 1997, 77, 242–244.
16. Passarge E. Lenz W. Syndrome of caudal regression in infants of diabetic mothers: Observations of further cases. Pediatrics, 1966, 37, 672–675.
17. Бахтиярова В.О. Состояние здоровья детей, родившихся в результате экстракорпорального оплодотворения и искусственной инсеминации. Автореф. дисс. канд. мед.наук. 1993, 22 стр.
18. Барашнев Ю.И., Кузмичев Л.Н., Пономарева Л.П. Дети, родившиеся после экстракорпорального оплодотворения методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит. Рос. вестн. перинат. и педиатр., 2001, 4, 15–20.
19. Сенникова М.К. Состояние здоровья и постнатальное развитие новорожденных, родившихся при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО, ИКСИ). Автореф. дисс. канд. мед. наук, М, 2001.
20. Барашнев Ю.И. Особенности здоровья детей, рожденных женщинами с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. Рос. вестн. перинатол. и педиатр., 2004, 5, 12–17.
21. Барашнев Ю.И. Дети, рожденные с помощью вспомогательных репродуктивных технологий. В кн. Новорожденные высокого риска. Новые диагностические и лечебные технологии. Под. Ред. В.И.Кулакова, Ю.И.Барашнева. «ГЭОТАР-Медиа», 2006, 386–402.
22. Петрова Л.А. Состояние здоровья детей, родившихся у матерей с эндокринным бесплодием. Автореф. канд.дисс., М.1995, 15 стр.
23. Барашнев Ю.И. Беременность высокого риска: факты, гипотезы, домыслы. Акуш. гинекол., 1991, 11, 13–21.
24. Барашнев Ю.И. Риск репродуктивных потерь и шанс рождения здорового ребенка при желанной и нежеланной беременности. Рос. вестн. перинатол. и педиатр., 1996, 6, 23–30.
25. Резник Б.Я., Минков И.П. К вопросу о распространенности врожденных пороков развития детей. «Педиатрия», 1995, 5, 54–58.
26. Войцехович Б.А., Теленко Л.Г. К вопросу о распространенности врожденных пороков развития. Пробл. соц. гигиены, 2000, 4,7–11.
27. Минков И.П. Эпидемиологические и социальные аспекты врожденных пороков развития детей. «Педиатрия», 1995, 5, 54–58.
28. Иванов В.П., Чурносов М.И., Кириленко А.И. Распространенность и структура врожденных пороков развития у детей Курской области. «Педиатрия», 1995, 5, 58–60.
29. Бочков Н.П., Жученко Н.А., Кириллова Е.А., Волков И.К., Васильева Г.Л., Попова Л.Д. Мониторинг врожденных пороков развития. Рос. вестн. перинат. и педиатр., 1996, 2, 20–25.
30. Профилактика врожденных пороков развития у плода и новорожденного. Пособие для врачей, МЗ РФ., Моск. обл. НИИ Акушерства и гинекологии, Москва, 2001.
31. Chervenac F.A. Perinatal al health in North America. Proceeding of the 5 th World Congress of Perinatal Medicine. Barcelona (Spain), Semp. 23–27, 2001, 16–18.
32. Филлипов О.С., Казанцева А.Л. Оценка значимости различных факторов риска рождения ребенка с врожденным пороком развития. Акушер. и гинекол, 2005, 1, 13–17.

33. Андреева Л.П., Кулешов Н.П., Мутовин Г.Р. и др. Наследственные и врожденные болезни: вклад в детскую заболеваемость и инвалидность. «Педиатрия», 2007, 3, 8–14.
34. Хаматханова Е.М., Кучеров Ю.И. Эпидемиологические аспекты врожденных пороков развития. Росс. вестн. перинат. и педиатр., 2007, 6, 35–39.
35. Бочков Н.П., Катосова Л.Д. Генетический мониторинг популяций человека при реальных химических и радиационных нагрузках. Вестник РАМН, 1992, 4, 10–14.
36. Siggh D.N. Fetal environment and congenital malformations. *Ind. J. pediat.*, 1989, 56:5; 565–584.
37. Дзикович И.Б., Шилко А.Н., Михнюк и др. Структура и резервы снижения мертворождаемости в БССР. Научные и организационно-методические аспекты снижения младенческой смертности. Сб. научн. работ. Минск, 1990, 30–36.
38. Шарапова О.В. Медико-социальные проблемы перинатальной смертности в современных социально-экономических условиях. Автореф. диссер. д-ра мед. Наук, М., 1998, 35.
39. Кириллова Е.А., Никифорова О.Е., Жученко Н.А. Мониторинг врожденных пороков развития у новорожденных. Рос. вестн. перинат. и педиатр., 2000, 1, 18–21.
40. Демикова Н.С. Мониторинг врожденных пороков развития и его значение в изучении их эпидемиологии. Рос. вестн. перинат. и педиатр., 2003, 4, 13–17.
41. Крикунова Н.И., Назаренко Л.П., Шапран Н.В. и др. Томский генетический регистр как система наблюдения за динамикой груза наследственной патологии в популяциях Сибири. *Мед. генет.*, 2002, 1, 3, 141–144.
42. Stoll C. Distribution of single organ malformations in European populations. *Ann. Genet.*, 1995, 38: 32–43.
43. Новорожденные высокого риска: новые диагностические и лечебные технологии. Под редак. В.И.Кулакова, Ю.И. Барашнева. «ГЭОТАР Медиа», 2006.
44. Reespondek-Liberska V. Fetal and neonatal congenital malformations and premature delivery at a tertiary center. *Med. Wieku. Rozwoj.*, 2003, 7: 129–35.
45. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. «Триада-Х», 2005.
46. Знобина Т.И., Азарко В.Е., Бахадова Е.В. Профилактика детской инвалидности в России. *Рос. Вестн. перинат. и педиатр.*, 2008, 1, 71.
47. Севковская З.А. Пути практического решения социально-гигиенических проблем снижения младенческой смертности. «Педиатрия», 1990, 5, 71–74.
48. Свинцова А.А. Структура детской инвалидности. *Пробл. соц. гиг. и истории мед.*, 1996, 6, 10–16.
49. Lee Kwang-Sun, Khoshood Babakm at al. Infant mortality from congenital malformations in United States 1970–1997. *Obstetr. and gynocol.*, 2001, v.98, 4, 620–627.
50. Зелинская Д.И. Медико-организационные проблемы детской инвалидности. «Педиатрия», 1995, 4, 67–90.
51. Барашнев Ю.И. Новые технологии в репродуктивной и перинатальной медицине: потребность, эффективность, риск, этика и право. *Рос. вестн. перинат. и педиатр.*, 2001, 1, 6–11.
52. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. Биомедицинские технологии в репродуктивной и перинатальной медицине. *Нейродиангностика и высокие биомед. технол.*, 2006, 2, 3–9.
53. Барашнев Ю.И. Ключевые проблемы перинатальной неврологии. *Акуш. гинекол.*, 2007, 5, 51–54.
54. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Петрова Л.А., Волобуев А.И., Панов В.О., Куринов С.Б. Врожденные пороки развития головного мозга, выявленные у плодов и новорожденных. *Рос. вестн. перинат. и педиатр.*, 2005, 6, 9–12.
55. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Волобуев А.И., Панов В.О. Инвалидность с детства: недифференцированная патология нервной системы и роль аномалий развития мозга. *Рос. вестн. перинат. и педиатр.*, 2005, 3, 43–50.
56. Бочков Н.П. Клиническая генетика. «ГЭОТАР Медиа» 2004.

Глава 2

Врожденные ошибки морфогенеза

В предыдущей главе мы стремились показать, насколько медленно и трудно шел процесс познания основ репродукции – эмбрионального развития, насколько медленно формировались представления о нормальном развитии эмбриона и плода и насколько противоречивы были представления о возникновении пороков развития. На примере существующей статистики по определенным регионам России мы хотели подчеркнуть актуальность проблемы возникновения пороков развития в перинатальных потерях, в перинатальной смертности, в постнатальной заболеваемости и инвалидности с детства.

Основная цель второй главы состоит в предоставлении современной информации о врожденных синдромах и механизмах дисморфогенеза, об их классификации по морфологическим и клиническим признакам с привлечением данных молекулярно-генетических исследований.

2.1. Патогенетические механизмы дисморфогенеза

Как уже отмечалось в первой главе, биологические основы дисморфогенеза связаны с вредными воздействиями на ранних сроках эмбриогенеза. Эпидемиологические исследования, основанные на результатах мониторинга более 2 млн новорожденных позволили подтвердить этот хорошо известный вывод.

Н.В. Грубые и множественные врожденные дефекты возникают на стадии бластогенеза.

В тех случаях, когда вредный агент продолжает действовать и в последующем на стадии органогенеза, то могут возникать не только большие, но и малые аномалии развития, оцениваемые как эмбриофетопатии [1, 2, 3].

На рис. 1. представлены основные стадии эмбрионального развития и схема генетического контроля за их течением (Конюхов, 1980). Для понимания сущности происходящих нарушений морфогенеза необходимо проследить динамику этого периода эмбрионального развития:

- в результате оплодотворения образуется **одноклеточный** зародыш – **зигота**. На этой стадии начинается синтез белка и ДНК.
- следующей оказывается стадия двух клеток (рис. 2А), связанная с перестройкой в зиготе и первым делением, в результате которого образуется **двуклеточный зародыш**;



Рис. 1. Вредные воздействия на стадии бластогенеза приводят к грубым нарушениям морфогенеза – эмбриопатиям

- в результате последующего дробления наступает стадия морулы;
- **морула** после ряда делений превращается в бластоцисту (рис. 2) или в зародышевый (плодный) пузырек;
- **бластула**, состоящая из большого количества бластомеров, переходит в новую стадию развития – в **гастроу**.

На этой стадии зародыш уже имеет три зародышевых листка (эктодерму, энтодерму и мезодерму), и происходит детерминация *стволовых клеток*.

Н.В. Зародышевые листки (как совокупность клеток) отличаются друг от друга не только своим положением в общей системе зародыша, но и имеют особенности: каждый из них принимает участие в возникновении определенных органов и систем.

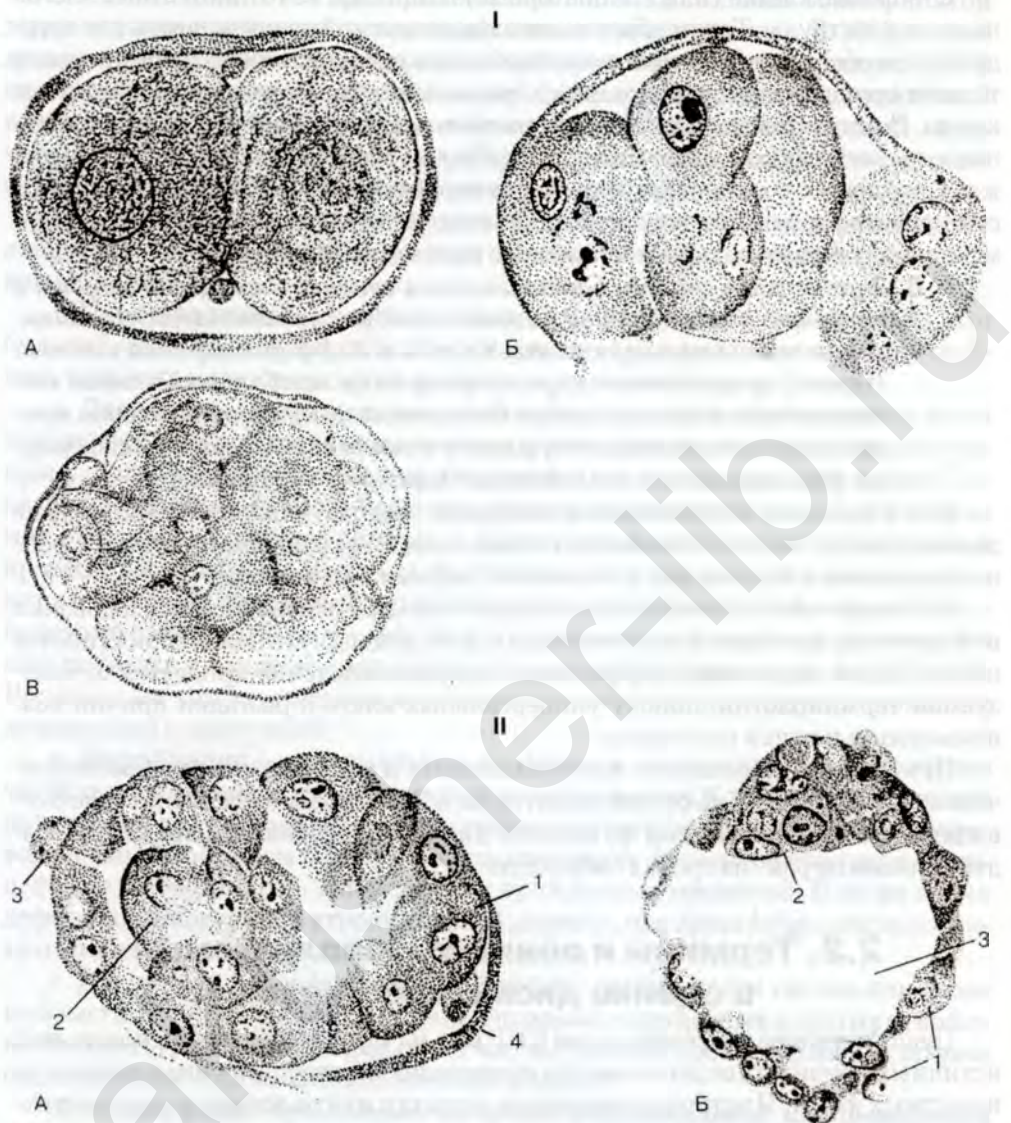


Рис. 2. Стадии развития зародыша человека, обладающие высоким риском извращения морфогенеза (по Гертигу, Року, Эдемс и Муллиган, 1954, 1956 гг).

I. Дробление зиготы:

А. Стадия двух бластомеров, Б. 9-клеточная морула, В. 11–12-клеточная морула.

II. Зародыши человека на стадии бластоцисты:

А. Нормальная 58-клеточная бластоциста: 1 — клетки трофобласта, 2 — клетки эмбриобласта, 3 — редукционные тельца, 4 — остатки *zona pellucida*,

Б. Нормальная 107-клеточная бластоциста:

1 — трофобласт, 2 — эмбриобласт, 3 — полость плодного пузыря.

Стволовые клетки (или инициаторные) возникают из тотипотентных клеток на стадии гастрюлы. Таким образом, зачаток органа можно представить как определенным образом ориентированный набор стволовых клеток. В формировании ткани и органа (период органогенеза) принимают участие различные клеточные клоны. В результате их взаимодействия происходит упорядоченное расположение и дальнейшая специализация клеток. Еще в 1964 г. И.И. Шмальгаузен утверждал, что вопрос о механизме реализации заключенной в ДНК хромосом наследственной информации в нужном объеме, в соответствующем месте и в необходимый момент развития составляет главную проблему морфогенеза.

Н.В. Значимость стадии бластогенеза и стадии гастрюлы состоит в том, что в этот период развития эмбриона начинается активизация ткане-специфических белков и дифференцировка клеток. Период органогенеза характеризуется наибольшей генной активностью и подавляющее большинство мутантных генов проявляют свою активность именно в этот период, что способствует формированию врожденных дефектов развития.

Под термином «*врожденный синдром*» подразумевается совокупность знаков и симптомов, возникающих в результате извращенного внутриутробного развития и приведших к патологии эмбриона или плода.

В течение многих лет ведутся клиничко-экспериментальные исследования в области морфогенеза и тератогенеза [4, 5, 6]. Выдвинута целая серия гипотез и концепций нарушений морфогенеза. Большое значение придается используемой терминологии, поиску универсальных ключей разгадки причин возникновения и основ патогенеза.

При анализе результатов многочисленных и многолетних эпидемиологических исследований на основе мониторинга 2 млн новорожденных, стало очевидным, что биологический фундамент дисморфизма связан с вредными воздействиями на ранних сроках эмбриогенеза.

2.2. Термины и понятия, используемые в оценке дисморфогенеза

Существующие классификации ВПР весьма условны, т.к. по мере вскрытия истинных причин их возникновения происходит перегруппировка клинически известных форм. Предпринимающиеся попытки найти логику в создании отдельных групп привели к тому, что одновременно используются классификации по морфологическим, молекулярно-генетическим и сугубо клиническим признакам.

Как уже упоминалось в первой главе, в зависимости от срока возникновения ВПР условно выделяют несколько их типов: гаметопатии, эмбриопатии и фетопатии. В то же время каждая органная система развития имеет свои временные пики: сердечно-сосудистая – 18–19–22 дни, респираторная – 22–26 дни, ЦНС – 18–21 дни. В связи с этим сроки возникновения ВПР для каждой системы индивидуальны.

В течение многих лет предпринимались попытки создания общепринятой терминологии нарушений основ морфогенеза и их патогенеза. В 1982 г. международной группой экспертов такая терминология была предложена [7]. В последующие годы предпринимались неоднократные попытки ее дополнений и уточнений [8, 9]. Происшедшая эволюция знаний в области биологии, клинической и молекулярной генетики, а также эпидемиологии способствовали модификациям существующей терминологии [1, 2, 3, 10, 11].

Таким образом, в настоящее время принято решение использовать определенные термины и понятия, имеющие отношения к врожденным порокам развития [7, 12, 13].

- **Порок развития** – морфологический дефект органа, части органа или большей части тела, наступивший в результате ненормального внутриутробного развития и ненормального формирования тканей.

- **Дисплазии** – результат ненормальной организации клеток в ткани или в тканях, при которой наступившие структурные изменения есть следствие неправильного развития отдельного типа ткани (например, кость или хрящ). Однако под термином дисплазии подразумеваются дисгистогенезы [14], которые могут быть видны уже при рождении, но могут также претерпевать изменения в процессе роста ребенка. При этом скелетные изменения (остеодисплазии) являются следствием нарушений развития костно-хрящевых тканей, а дизостозы – пороками развития. Тем не менее, как утверждают исследователи, не являются абсолютными и синдромы дисплазии нередко рассматриваются как ВПР [15]. Врожденные пороки развития необходимо отличать от двух других аномалий: деформаций и дизрупций.

- **Деформации** – ненормальные по форме и очертанию или положению части тела, вызванные механическими воздействиями. К ним относятся такие патологические состояния, которые возникают из-за внутриматочного противодействия. Примером может служить изменение формы черепа при плагиоцефалии, артрогрипоз – как результат врожденных миопатий. В то же время деформации могут быть вторичными. Например, при *Spina bifida*, когда возникают помехи для нервов нижних конечностей.

- **Дизрупции** – морфологический дефект органа, части органа или большей части тела и являются следствием поломки нормальных в других отношениях структур из-за таких факторов как нарушений кровоснабжения, асфиксия, инфекции или же механическими силами.

Н.В. Дизрупции происходят во время эмбриональной или фетальной жизни, а деформации обычно вызываются факторами, действующими на более поздних стадиях беременности и при использовании оперативных манипуляций [14].

Врожденные пороки развития могут быть следствием многих и различных форм аномалий морфогенеза [14]. Выделяют три категории: неполный, чрезмерный и aberrантный морфогенез.

- **При неполном морфогенезе** может быть отсутствие или гипоплазия развития, персистенция органа или ткани при раннем расположении или незавершенности таких процессов морфогенеза, как закрытие или сращение (на-

пример: расщепление твердого неба), отделение (как при синдактилии), реканализация (как при атрезии 12-перстной кишки), септация, миграция, ротация или же рассасывание структур ранней формы.

- **При чрезмерном морфогенезе** происходит дубликация структур (например, полидактилия).

- **При aberrантном морфогенезе** эктопическая локализация обусловлена отсутствием или нарушением клеточной миграции в ходе эмбриогенеза.

В тех случаях, когда у одного и того же новорожденного обнаруживают несколько пороков развития, они рассматриваются как пороки, организованные в синдромы или же последствия и ассоциации.

При синдромах имеется структура множественных отклонений, патогенетически родственных или имеющих определенную генетическую или тератологическую этиологию.

При последствиях множественные пороки развития происходят от одного начального события, которое может иметь много различных причин.

При ассоциациях не существует конкретных форм, они оказываются недокказательными ни для синдромов, ни для последствий [14]. В качестве примера приводится CHARGE – ассоциация колобомы, пороков сердца, атрезии хоан, задержанный рост, аномалии гениталий (гипогонадизм, аномалии ушей), глухота. Это может иметь высокую конкордантность у идентичных близнецов, и рассматривается как истинный синдром с генетическими причинами [16]. Точно так же последствия Диджорта с отклонениями тимуса, паратиреоидных желез, сердца и больших сосудов могут быть связаны с тератогенными и генетическими причинами. В то же время чаще он является компонентом велокардиофациального синдрома или синдрома Shprintzen, являющегося результатом делеции хромосомы 22q11.2 [17].

При обнаружении морфологических дефектов существует общепринятая терминология:

- **гипоплазия или гиперплазия** – под этими терминами подразумевается недоразвитие или избыточное развитие организма, органа или ткани, являющееся результатом сниженного или повышенного количества клеток соответственно,

- **гипотрофия или гипертрофия** – уменьшение или увеличение в размере клеток, тканей и органов соответственно,

- **агенезия** – отсутствие части тела, наступившее в результате повреждения закладки для последующего развития,

- **атрофия** – снижение нормального развития массы ткани (тканей) из-за снижения размера и/или количества клеток.

В качестве примеров морфологических дефектов приводят следующие:

- **Дефект политоического поля развития**, при котором возникающие дефекты развития связаны с нарушением одного поля развития. Согласно «теории биологического поля», предложенной еще в 1944 г., процессы развития зародыша мыслятся как силовое поле, которое определяется не свойствами самой клетки и не взаимодействием с соседними клетками, а общим (для зачатка какой-либо системы или организма в целом) и нераздельным фактором. Поле

представляет собой мысленную конструкцию, оно якобы специфично для каждого вида клетки, между их полями происходит взаимодействие и синтез клеточных полей. Считается, что клеточное поле определяет последующий ход эмбрионального развития. Реакция на развивающееся поле генетических или средовых факторов является причиной дефектов развития поля – DFD [3].

- **Порядок следования (последовательность).** Примером могут служить множественные дефекты, происходящие из одной известной или предполагаемой аномалии или механического фактора.

- **Синдром** – является примером множественных дефектов развития, о которых думают, что они патогенетически родственны, хотя неизвестно представляют они единичный дефект порядка следования (последовательности) или представляют собой дефект политопического поля.

- **Ассоциации** – имеется в виду нерандомизированный случай у двух или более индивидуумов с множественными аномалиями, у которых неизвестно является ли он дефектом политопического поля, порядка следования или синдромом.

В качестве примера ассоциативных уродств могут быть использованы результаты исследования 334 262 детей, у 360 из которых были врожденные дефекты нервной трубки [18]. 20,5 % детей имели сочетанные пороки: чаще все-

Таблица 1. Частота ассоциированных аномалий при селективных уродствах (Frias, 2001)

Уродства	Ассоциированные аномалии (%)
Анэнцефалия	9
Spina bifida	18
Энцефалоцеле	31
Гидроцефалия	35–80
Анофтальмия/микрофтальмия	15–55
Анотия/микротия	37
Расщепление твердого неба	24–60
Трахеозофагальная фистула	30–70
Диафрагмальная грыжа	28–60
Атрезия ануса/стеноз	46–60
Гипоспадия	8–9
Омфалоцеле	35–88
Гастрошизис	4–39
Дефект редуцированной конечности	12–33
Дефект сердечных перегородок	85
Двусторонняя агенезия почек	61

го встречались такие дефекты нервной трубки, как энцефалоцеле (37,5 %), анэнцефалия (11,8 %) и *Spina bifida* (23,7 %). При этом обнаруживались пороки лица (оральное расщепление), скелетно-мышечные, почечные и сердечно-сосудистые аномалии.

Для клинической практики особый интерес могут представлять ассоциированные аномалии при селективных уродствах (табл. 1).

Из этой таблицы следует, что особенно часто ассоциированные аномалии встречаются при гидроцефалии, трахеоэзофагальных свищах, атрезии ануса, омфалоцеле. Не меньший интерес могут представлять и целый ряд пороков, обнаружение которых может свидетельствовать о возможных ассоциациях. Так, обнаруживая у новорожденного аниридию, необходимо иметь в виду возможность существования у него опухоли Вильмса, а при гетерохромии радужки – врожденной глухоты и др. (табл. 2).

Следовательно, обнаружение селективных врожденных дефектов должно служить лечащему врачу для целенаправленной ориентации в диагностике и выборе программы клиничко-лабораторных исследований [19].

В качестве примера ассоциированных пороков развития могут быть приведены данные, представленные в таблице 2.

Таблица 2. Отдельные примеры ассоциированных пороков развития и их роль в выявлении других патологических состояний (Frias, 2001)

Уродства/диагноз	Возможные ассоциации
Аниридия	Опухоль Вильмса
Единственный резец зуба в центре	Дефект по средней линии в головном мозге
Гетерохромия радужки	Глухота
Микрогнатия	Глоссоптоз (западение языка)
Радиальная аплазия	Трахеоэзофагальный свищ, аноректальный порок, врожденный порок сердца
Радиальная аплазия (двусторонняя)	Тромбоцитопения
Di George последовательность	Иммунный дефицит, гипокальциемия, врожденный порок сердца, расщепление неба
Синдром Дауна	Врожденный порок сердца, атрезия 12-перстной кишки, болезнь Гиршпрунга
Синдром Тернера	Коарктация аорты

2.3. Классификация врожденных и наследственных ошибок морфогенеза

Среди основных причин возникновения врожденных аномалий оказываются наследственные и ненаследственные факторы. Несмотря на выдающиеся успехи в этой сфере, этиология более чем 50 % пороков все еще остается неизвест-

ной [6, 20, 21]. Мутантные гены, хромосомные аномалии и известные тератогены могут быть идентифицированы лишь в 7–8 % пороков, другие 20–25 % аномалий попадают в группу мультифакториальных расстройств.

Большое количество аномалий развития включены в группы отклонений **прогенеза** (гонадогенезис, гаметогенезис), **бластогенеза** (первые четыре недели развития), **органогенеза** (5–8 недели эмбриогенеза) и **фетогенеза** (9–40 недели) [22].

2.3.1. Хромосомные синдромы

Большая группа врожденных наследственных заболеваний, сопровождающихся множественными пороками развития многих органов и систем. В основе этих синдромов лежат хромосомные или геномные мутации. Общее число хромосомных аномалий достигает не менее 1000, однако клиническое значение представляют относительно немного нозологических форм. Этиология хромосомных аномалий связана как с геномными мутациями (тетраплоидия, триплоидия и анеуплоидия), так и с хромосомными мутациями (делеции, дупликации, инверсии, транслокации). В одних случаях речь идет о нехватке (делеция), в других – об избытке тех или иных участков.

При возникновении хромосомных аномалий происходит генетический дисбаланс, нарушение в координации деятельности генов и как следствие нарушение системной регуляции. Эти аномалии могут быть зафиксированы уже на стадии зиготы (см. рис. 2А,Б), что приводит к дисморфогенезу и, в частности, к нарушению зародышевых листков. Участвующих в закладке различных органов и систем эмбриона.

Частота хромосомных болезней в популяции составляет 2,4 на 1000 новорожденных, среди мертворожденных – 22:1000, а среди новорожденных с множественными пороками развития – 28,4 % [23]. Суммарный вклад хромосомных аномалий во внутриутробную гибель достигает 45 %. Чем раньше прерывается беременность, тем выше процент хромосомных аномалий: у 2–4 недельных абортусов – 60–70 %, в первом триместре беременности – у 50 % абортусов, во втором триместре – у 25–30 %, у плодов после 20 недель гестации – в 7 % случаев [24].

Среди хромосомных заболеваний, которые могут встречаться у новорожденных, можно выделить несколько групп:

Хромосомные трисомии и триплоидии:

- **синдром трисомии 8** (аномалии лица, носа, гипертелоризм, высокое и расщепленное небо, оттопыренные ушные раковины, скелетные аномалии и др.). Популяционная частота – 1:50 000.
- **синдром трисомии 9p+** (своеобразный тип лица, антимонголоидный разрез глаз, энофтальм, выступающая верхняя губа и верхняя челюсть, большие и низко расположенные уши, короткая шея, поперечная ладонная складка и др.).
- **синдром трисомии 13 (синдром Патау)**. Основные признаки: микроцефальный череп, тригоноцефалия, запавшая переносица, узкие глазные щели,

низко расположенные и деформированные ушные раковины, расщепление губы и неба, микрофтальмия, колобома радужки, короткая шея, полидактилия, поперечная ладонная складка. Возможны пороки ЦНС, сердца, почек, кишечника и др. Популяционная частота – 1:7 800. Клиническое наблюдение см. в главе 3, разделе 3.2.

• **синдром трисомии 18 (синдром Эдвардса)** характеризуется наличием множественных аномалий развития: измененная форма черепа, выступающий затылок, высокое небо, микрогнатия, короткие глазные щели, пороки сердца, кишечника, почек. ЦНС и др.

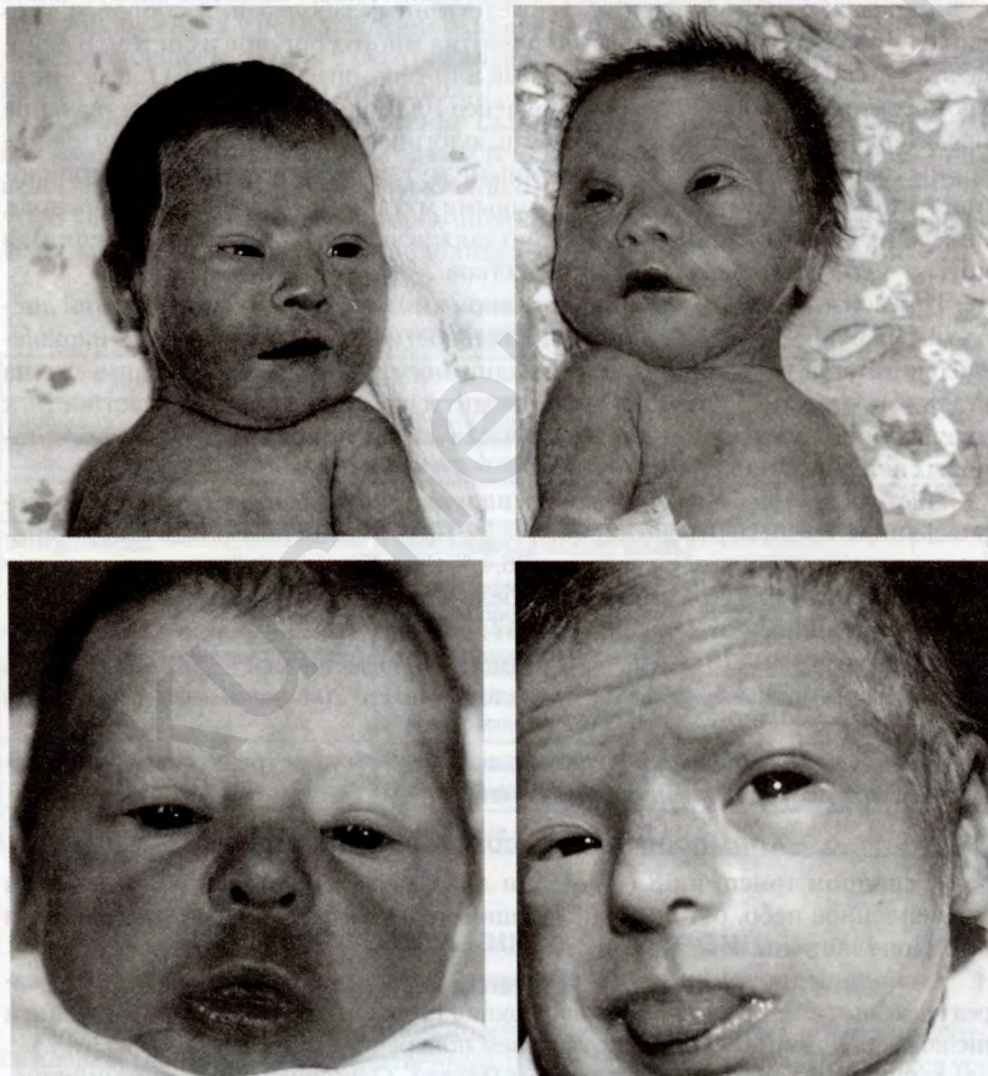


Рис. 3. Фенотипическое сходство детей с синдромом Дауна – «дети одной матери»

- **синдром трисомии 21 – синдром Дауна.** Самый распространенный хромосомный синдром (1:700–800 новорожденных). Главной особенностью синдрома является чрезвычайное фенотипическое сходство детей (рис. 3). К основным симптомам относят: плоский профиль лица, косой разрез глаз, эпикант, плоский затылок, диспластичные уши, открытый рот и макрогlossия, короткая шея, поперечная ладонная складка, врожденные пороки сердца и др. Предполагают, что ключевой ролью в возникновении умственной отсталости является увеличение дозы гена фермента супероксиддисмутазы, локализованного на хромосоме 21 [25, 26].

Из этой группы врожденных синдромов особо следует выделять синдром Дауна, Патау и Эдвардса, как наиболее часто встречаемые среди детей с множественными пороками развития.

Врожденные синдромы частичных аутосомных трисомий:

- **синдром частичной трисомии 4p+:** своеобразное лицо (выступающая переносица, узкие глазные щели, гипертелоризм, микрофтальм, колобома радужки, заостренный подбородок), измененные ушные раковины, короткая шея. Часто наблюдаются пороки сердца, гипоплазия полового члена.

- **синдром частичной трисомии 4q:** необычная форма черепа, антимонголоидный разрез глаз, эпикант, гипертелоризм, микрофтальм, блефарофимоз, короткая шея. Возможны пороки сердца и почек.

- **синдром частичной трисомии 7q:** характерен комплекс диспластических нарушений (измененная форма черепа), гипертелоризм, узкие глазные щели, расщепление твердого неба, низко расположенные ушные раковины. Врожденные пороки внутренних органов нехарактерны.

- **синдром частичной трисомии 9p+:** антимонголоидный разрез глаз, энофтальм, короткий фильтр, выступающая верхняя губа и верхняя челюсть, большие и низко расположенные уши, узкий слуховой проход, поперечная ладонная складка. Возможны пороки сердца и почек.

- **синдром частичной трисомии 10p+:** измененная форма черепа, микрофтальмия, микрокорнея, колобома зрительного нерва, низко расположенные уши, высокое небо, расщепление губы и неба, гипоплазия полового члена. Возможны пороки сердца и почек.

- **синдром частичной трисомии 10q+:** черепно-лицевые аномалии (плоское круглое лицо, маленький нос с запавшей переносицей), большие низко расположенные деформированные уши, короткая шея, клинодактилия, синдактилия кистей и стоп. Возможны пороки сердца и почек.

- **синдром частичной трисомии 11q:** тригоноцефалия, гипертелоризм, эпикант, низко расположенные уши, птоз, колобома радужки, клинодактилия. Весьма часто диагностируются врожденные пороки сердца и почек, *Spina bifida* и др.

- **синдром частичной трисомии 12p:** изменения лица и черепа (лицо в форме песочных часов), колобома радужки, низко расположенные уши, короткий нос, иногда полидактилия. Возможны пороки внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, пороки сердца и почек).

• **синдром трисомии 22** (транслокационная форма или синдром «кошачьего глаза»). Собственное наблюдение свидетельствует о патологии внутриутробного развития, т.к. шестая по счету беременность протекала на всем протяжении с токсокозом, пиелонефритом и артериальной гипертензией. У доношенного новорожденного (3700 г, 52 см) выявлялись множественные пороки развития: диспластичное лицо, двусторонний птоз, широкая и плоская переносица, большой нос с увеличенным фильтром, оттопыренные уши, высокое небо, короткая шея, брахидактилия, поперечная складка на обеих ладонях, недоразвитые 5-е пальцы ног, ногтевые фаланги в виде зачатков, пупочная грыжа, гипогенитализм – малый размер полового члена. При кариотипировании: транслокационная форма трисомии 22 или синдром «кошачьего глаза», кариотип 46, XvT (15;22) (15 ter/cen – 22q ter). Хромосомные наборы родителей соответствовали норме [27].

Врожденные синдромы частичных моносомий:

• **синдром хромосомы 4p-** (синдром Вольфа-Хиршхорна): асимметричный череп, гипертелоризм, эпикант, выступающая переносица, клювовидный нос, крупные, оттопыренные, низко расположенные уши, экзофтальм, колобома радужки, микрофтальмия. Возможны пороки сердца и почек. Популяционная частота – 1:100 000.

• **синдром хромосомы 5p-** (синдром «кошачьего крика»: необычный крик новорожденного в виде кошачьего мурлыканья, асимметричное лицо, широкая и уплощенная переносица, низко расположенные и деформированные уши, высокое небо, гипертелоризм, эпикант. Возможны пороки сердца и др. Популяционная частота – 1:50 000 новорожденных.

• **синдром хромосомы 9p-** OMIM: 158170. Для синдрома характерны anomalies черепа и лица (тригоцефалия, микрогнатия, высокое небо), короткая и широкая шея. Возможны anomalies строения гениталий.

• **синдром частичной трисомии хромосомы 11q:** внутриутробная гипотрофия, короткий нос и длинный фильтр, микроретрогнатия, низко расположенные уши с недоразвитым завитком, расщепление твердого неба, гипоплазия полового члена. Возможны пороки сердца и ЦНС (агенезия мозолистого тела), агенезия почек.

• **синдром хромосомы 13q-** (синдром Орбели): пренатальная гипотрофия, черепно-лицевые дисморфии (микроцефалия, тригоцефалия, краниостеноз, широкая выступающая переносица, микрогнатия, низко расположенные и деформированные уши).

• **синдром частичной моносомии по хромосоме 18:** гипертелоризм, эпикант, крупные деформированные уши, расщепление твердого неба, короткая шея. Возможны пороки сердца, ЦНС и др. Популяционная частота – 1:60 000 новорожденных.

Синдромы частичных моносомий по хромосомам 21–22 (рис. 4):

• **синдром хромосомы 21q** (синдром делеции плеча хромосомы 21): гипотрофия при рождении, черепно-лицевой дисморфизм (эпикант, высту-

пающая широкая переносица, большие низко расположенные уши, микрогнатия). Возможны пороки сердца и глаз (микрофтальмия, колобома радужки), а также почек (агенезия, гидронефроз и др.).

- **синдром хромосомы 22q- 22(r):** микроцефалия, птоз, эпикант, гипертелоризм, уплощенная спинка носа, большие низко расположенные уши, расщепление язычка или неба, синдактилия, клинодактилия, дисплазия тазобедренных суставов

Нарушения в системе половых хромосом:

- **синдром моносомии хромосомы X или синдром Шерешевского-Тернера**

Основные признаки болезни в неонатальном периоде: отек кистей и стоп, выраженная мышечная гипотония, кожные складки на шее, короткая шея, низкая линия роста волос на затылке, гипоплазия или гипертрофия ногтевых пластинок, высокое небо. Возможны пороки сердечно-сосудистой системы и др.

Синдром хромосом XXУ, свойственный для синдрома Клайнфельтера, в неонатальном периоде не имеет каких-либо специфических фенотипических проявлений.

Таким образом, особенностью хромосомных заболеваний является их чрезвычайная редкость. *Обнаруживаемые множественные врожденные дефекты многих органов и систем свидетельствуют только о том, что эти заболевания относятся к группе врожденных синдромов.* В то же время отсутствие у большинства из них специфического фенотипа (исключение составляет синдром Дауна) не позволяет с достоверностью определять конкретную нозологическую форму. Это становится возможным лишь при проведении цитогенетических исследований.

2.3.2. Генные синдромы, сопровождающиеся множественными пороками развития

К этой группе относится большое количество заболеваний, отличающихся по этиологии, фенотипическим проявлениям и прогнозу [28, 29]. По типу наследования выделяется несколько подгрупп и дается краткий перечень наиболее важных симптомов.



Рис. 4. Новорожденный ребенок с врожденным пороком развития – моносомия по 21-й хромосоме.

Классификация по типу наследования

Синдромы с аутосомно-рецессивным типом наследования

• Синдром Дубовица OMIM: 223370

МАР: низкая масса тела при рождении, эпикант, телекант, блефарофимоз, микрогнатия, высокое небо, широкая переносица,птоз век, редкие волосы и брови.

Пороки развития: расщепление твердого неба, пороки внутренних органов отсутствуют.

Постнатальное развитие: прогрессирующая микроцефалия, задержка психомоторного развития, нарушение прорезывания зубов, множественный кариес, шелушение кожи на лице и сгибательных поверхностях рук.

• Синдром Коккейна OMIM: 216400

МАР: масса тела при рождении нормальная, атрофия подкожно-жирового слоя, кожа сухая и дряблая, глаза запавшие, лицо старческое, тонкий нос, прогнатизм, высокое небо.

Пороки развития: отсутствуют.

Постнатальное развитие: пигментная дегенерация сетчатки, атрофия зрительных нервов, гипоплазия сетчатки, помутнение роговицы, катаракта, косоглазие, нистагм (за счет слепоты), снижение слуха вплоть до глухоты, эритематозный дерматит за счет повышенной фоточувствительности кожи. Аномалии скелета (длинные конечности, сгибательные деформации суставов, кифоз, килевидная грудная клетка и др.).

Патология ЦНС: (прогрессирующие мозжечковые расстройства, тремор, гиперкинезы и др.).

Тип наследования – аутосомно-рецессивный, ген ERCC8 локализован в 5q12.

• Синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля OMIM: 245800

МАР: склонность к макросомии при рождении, нередко полидактилия.

Пороки развития: нет.

Постнатальное развитие. Полный симптомокомплекс синдрома формируется к 7–11 годам жизни. Полная форма синдрома включает ожирение, умственную отсталость, пигментный ретинит, гипогенитализм и полидактилию. Отсутствие в симптомокомплексе тех или иных признаков может свидетельствовать не только о его генетической гетерогенности, но и о клиническом полиморфизме [30, 31, 32]. Действительно, молекулярно-генетические исследования последних лет подтвердили генетическую гетерогенность синдрома. Мутации были выявлены в 11 локусах (20p12, 16q21, 15q22,3–q23,14q32.1, 12q21,2, 11q13, 9q31–34,7p14, 4q27, 3p12–q13,2q31). Детальные клинические исследования позволили помимо классических симптомов у этих больных диагностировать поражение почек, пороки сердца, сахарный и несахарный диабет, обратное расположение внутренних органов и др. [33].

• Синдром Смита-Лемли-Опица OMIM: 270400

МАР: низкая масса тела при рождении, измененная форма черепа (скафодолихоцефалия), узкий лоб, деформированные и низкорасположенные уши,птоз, эпикант, синдактилия, полидактилия, косолапость, поперечная ладонная складка и др.

Пороки развития: врожденные пороки сердца, почек (поликистоз, гидронефроз и др.), аномалии лобуляции легких, пилоростеноз, паховые грыжи. Метаболические нарушения в виде изменения обмена холестерина.

Популяционная частота составляет 1:20 000 – 1:30 000 [34]. Синдром наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлен мутациями гена *DHCR7* (ген дегидрохолестеролредуктазы), он локализован на длинном плече хромосомы 11, в локусе 11q12-q13 [35,36]. К настоящему времени известно 95 мутаций в гене *DHCR7*, большинство из которых относится к мононуклеотидным заменам [37,38]. Фермент 7-дегидрохолестеролредуктаза принимает участие в последних этапах образования холестерина. Снижение активности фермента приводит к существенному повышению уровня 7-дегидрохолестерола в плазме и дефициту холестерина [39].

Пренатальная диагностика основана на данных УЗИ и определения у беременных женщин низкого уровня эстриола, а также измерение содержания 7-дегидрохолестерина в амниотической жидкости и в ткани ворсин хориона. Предпринимаются попытки лечения диетой, обогащенной холестерином.

Синдромы с аутосомно-доминантным типом наследования

К этой группе относятся синдромы, сопровождающиеся краниостенозами и скелетными аномалиями.

- **Синдром акроцефалополисиндактилии OMIM:201000, 101120, 201020** (синдром Карпентера)

MAP: своеобразное лицо с большими щеками, эпикант, телекант, широкая и плоская переносица, низкорасположенные уши, гипоплазия нижней челюсти, брахи-синдактилия рук, преаксиальная полидактилия стоп, гипогенитализм.

Пороки развития: пороки сердца, паховые грыжи, крипторхизм.

Постнатальное развитие: акроцефалия за счет преждевременного зарастания черепных швов (краниостеноз), умственная отсталость, дисплазия тазобедренных суставов и др.

- **Синдром Ларсена OMIM: 150250, 245600**

MAP: плоское лицо с вдавленной спинкой носа и выступающим лбом.

Пороки развития: множественные вывихи коленных, тазобедренных, плечевых и локтевых суставов, цилиндрическая форма пальцев. Пороки внутренних органов не характерны.

Постнатальное развитие: возможно возникновение гидроцефалии, гидронефроза.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный. При аутосомно-доминантной форме известна мутация в гене филамина В (*FLNB*).

- **Синдром Марфана OMIM: 154700**

MAP: арахнодактилия, узкое лицо, высокое небо.

Пороки развития: внутренних органов отсутствуют.

Постнатальное развитие: астеническое телосложение, высокий рост, длинные и тонкие конечности, повышенная подвижность суставов, сколиоз, реже кифоз, воронкообразная грудная клетка, Поражение глаз включает двусторонний подвывих хрусталиков, микрофакия, миопия, отслойка сетчатки; поражение круп-

ных сосудов и сердца (расширение восходящей аорты, пролапс митрального клапана). В процессе клинического обследования могут обнаруживаться бедренные, паховые и диафрагмальные грыжи, атрофические стрии [40,41,42,43]. Основными критериями диагноза при отсутствии родственника I степени родства с аналогичным заболеванием обязательным являются нарушения скелета, подвывих хрусталика, расширение или расслоение аорты, эктазия твердой мозговой оболочки. При наличии двух больных родственников требования к диагностике снижаются, достаточно поражения двух систем органов. При наличии синдрома Марфана у кого-либо из родителей для постановки диагноза достаточно 4 из 8 скелетных признаков. Популяционная частота – 1–5:10 000.

Тип наследования – аутосомно-доминантный с полной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью. Считается, что 75 % всех случаев синдрома Марфана – семейные, а 25 % – мутации *de novo*. Ген FBNI (фибриллин 1) картирован в 15q21.1. В гене выявлено около 200 различных мутаций.

• **Синдром Поланда OMIM:173800**

MAP: симбрахидактилия односторонняя.

Пороки развития: аплазия малой грудной мышцы и грудинной части большой грудной мышцы, отсутствие соска и дефекты ребер. Коарктация аорты и декстракардия.

• **Синдром Франческетти OMIM:154500**

MAP: своеобразный тип лица (антимонголоидный разрез глаз, двусторонняя гипоплазия скуловых костей и орбит, колобомы нижних век, гипоплазия нижней челюсти, деформированная и аномальная форма ушных раковин, «птичье лицо»). Дефект наружного слухового прохода, отсутствие ресниц на нижнем веке, высокое небо, макростомия, открытый прикус.

Пороки развития: пороки сердца, аномалии скелета.

Тип наследования: аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью, мутации в гене TCOE 1 в 5q32-q33,1.

Наблюдение 1.

У доношенного новорожденного ребенка обнаружили множественные малые аномалии развития: антимонголоидный разрез глаз, колобома радужки, эпикант, гипоплазия нижней челюсти, высокое небо, асимметрия лица, атрезия наружного слухового прохода, деформированные ушные раковины. При офтальмологическом осмотре выявлен миопический астигматизм, при обследовании отиатром – двусторонний порок развития наружного и среднего уха, тугоухость.

По аналогичной схеме была обследована мать ребенка, имевшая чрезвычайное сходство со своим ребенком: строение черепа и лица, разрез глаз, лицевая асимметрия, гипоплазия нижней челюсти. У нее также диагностировались миопия и умеренно выраженная тугоухость без видимых изменений наружного уха. Ее интеллектуальный уровень соответствовал норме, она получила среднее образование. Кариотип ребенка не был изменен и соответствовал 46, XY. Обнаруженный у матери и ребенка характерный симптомокомплекс соответствовал синдрому Франческетти [44].

• **Синдром Фримена-Шелдона ОМIM:193700** (кранио-карпотарзальная дисплазия)

МАР: лицевые аномалии (гипертелоризм, эпикант, блефарофимоз, маленький нос с узкими носовыми ходами, длинный фильтр, маленькая верхняя губа, две вертикальные борозды на подбородке, микрогения – «свистящий человек»), высокое небо, маленький язык.

Пороки развития: аномалии скелета (сколиоз, вывихи тазобедренных суставов, множественные сгибательные контрактуры крупных суставов, камподоактилия, косолапость).

Тип наследования – аутосомно-доминантный, мутации в гене, кодирующем тяжелые цепи миозина (МУН3), локализованного в 17q13,1.

• **Синдром Халлермана-Штрайфа ОМIM:234100** (окуло-мандибулофациальный синдром)

МАР: нанизм, диспропорциональный череп в сочетании с гипоплазией нижней челюсти и клювовидным носом, микрогнатия, оттопыренные уши («птичье лицо»).

Пороки развития: врожденная катаракта, микрофтальмия.

Постнатальное развитие: низкий рост, но пропорциональное телосложение, умственное развитие в пределах нормы. Частые заболевания бронхолегочной системы, что объясняется затрудненным носовым дыханием, легочными инфекциями. Аномалии зубов (зубы новорожденных, дополнительные зубы, неправильный рост зубов, гипоплазия зубной эмали). Гипотрихоз, участки алопеции на голове, атрофия кожи головы и носа.

• **Синдром Холта-Орама ОМIM:142900**

МАР: клинодактилия, синдактилия, гипоплазия пальцев кисти, костей запястья, гипертелоризм.

Пороки развития: пороки сердца (дефекты межпредсердной перегородки, межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, стеноз легочной артерии, пролапс митрального клапана), расщепление твердого неба.

Постнатальное развитие: отягощено сердечно-сосудистой патологией, умственное развитие соответствует возрасту.

Тип наследования – аутосомно-доминантный с различной экспрессивностью, ген локализован в 12q24,1.

• **Синдром эктродактилии, эктодермальной дисплазии, расщелины губы и небо или ЕЕС-синдром ОМIM:129900** – см. главу 4.

Синдромы с X-сцепленным наследованием

• **Синдром Аарскога ОМIM: 100050, 305400**

МАР: черепно-лицевые аномалии – круглое лицо, широкая переносица, короткий нос с вывернутыми ноздрями, широкий фильтр, антимоңголоидный разрез глаз, птоз, гипоплазия верхней челюсти, измененная форма ушных раковин, брахидактилия, клинодактилия, поперечная складка на ладони, шалевидная мошонка, окружающая основание полового члена.

Постнатальное развитие: умеренная умственная отсталость.

Тип наследования – предположительно аутосомно-доминантный или X-сцепленный рецессивный. При X-сцепленном рецессивном типе мутации в FGD1 гене, картированном в хромосомах 11,12.

Синдромы с неустановленным или предполагаемым типом наследования

• Синдром Ханхарта ОМIM:103300

Впервые описан в 1950 г. Симптомокомплекс складывается из микрогении, микроглоссии или аглоссии, редукционных пороков конечностей в виде перомелии. Могут обнаруживаться и другие аномалии: расщепление твердого неба, сращение челюстей, микростомия, анкилоглоссия, двусторонний паралич черепномозговых нервов, пороки развития конечностей (синдактилия, олигодактилия и др.).

Тип наследования: неизвестен, опубликованные случаи носят спорадический характер.

• Синдром Гольденхара ОМIM:164210 (гемифациальная микростомия)

Синдром описан в 1952 г. Своеобразный фенотип обусловлен вовлечением в патогенез производных 1-й и 2-й жаберных дуг. Характерным являются аномалии ушных раковин, Они необычно расположены, деформированы (аплазия или гипоплазия), может отсутствовать слуховой проход, что приводит к кондуктивной глухоте. При этом обнаруживаются преаурикулярные папилломы и эпibuлярные дермоиды. Лицо новорожденного асимметрично из-за мышечной односторонней гипоплазии. Помимо этого может существовать гипоплазия нижней и верхней челюсти, макросомия, расщелина твердого неба, микрокорнеа, колобома радужки, микрофтальмия и др. Аномалии позвонков встречаются довольно часто в виде клиновидных или слитых позвонков. В ряде случаев обнаруживается *Spina bifida*, пороки сердца, коарктация аорты и др.

Популяционная частота – 1:5600.

Тип наследования – предполагается аутосомно-доминантный. Ген картирован в локусе 14q32 [45,46].

Наблюдение 2.

Под нашим наблюдением находилась новорожденная девочка с массой тела при рождении 3050 г, длиной 50 см, оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. В клинической картине обращали на себя внимание аномалии правой ушной раковины, отсутствие наружного слухового прохода; папиллома в области носогубной складки справа (рис. 5), а также высокое готическое небо и сандалиевидная щель на стопе.

При рентгенологическом исследовании обнаружено сращение I шейного позвонка с затылочной костью. При ультразвуковом исследовании и магнитно-резонансной томографии выявлен порок развития головного мозга в виде субтотальной диффузной гетеротопии и пахигирии левого полушария. Проведение аудиологического теста с помощью вызванной отоакустической эмиссии со здоровой стороны установило снижение слуховой функции (30 % при норме до 50 %). Кариотип новорожденной девочки 46XX. На основании полученных данных был диагностирован окулоаурикуловертебральный синдром, или синдром Гольденхара. Необычность данного случая состояла в том, что клинические признаки синдрома Гольденхара у ребенка сочетались с грубыми пороками развития головного мозга.



Рис. 5. Новорожденный ребенок с синдромом Гольденхара

Принимая во внимание, что пороки развития лица и ушной раковины могут быть следствием тератогенного воздействия на процесс эмбриогенеза, нами был проведен тщательный анализ состояния здоровья матери и особенностей течения у нее данной и предыдущих беременностей.

К моменту обследования женщине было 30 лет. Из акушерского анамнеза известно, что первая беременность наступила у нее в возрасте 22 лет, оказалась внематочной и завершилась левосторонней тубэктомией. Вторая беременность возникла спустя год и закончилась родами в срок путем кесарева сечения. Физическое и психическое развитие родившегося ребенка протекало с задержкой: поздно стал ходить, говорить, отмечалось позднее и атипичное прорезывание зубов, ранний кариес. Он наблюдался у психоневролога по поводу гипертензионного синдрома, задержки речи, аутизма и снижения слуха. При осмотре мальчика в возрасте 7 лет установлено гармоничное физическое развитие. Однако отмечена асимметрия лица: левая бровь, глазная щель и носогубная складка ниже правых. Ребенок учится в общеобразовательной школе, продолжает занятия с логопедом, крайне подвижен, быстро утомляется.

Пробанд с синдромом Гольденхара (3-я беременность) родился спустя 7 лет после первого ребенка. В предшествующий период у матери отмечались грубые нарушения менструального цикла в сочетании с ожирением (масса тела 99 кг при росте 158 см) и выраженным гирсутизмом. Диагностировалось эндокринное бесплодие, связанное с гиперандрогенией, гипофункцией яичников и нарушением жирового обмена II-III степени. Наряду с терапией, направленной на нормализацию гормонального статуса, женщина получала препарат меридиа (сибутрамин) из группы анорексигенов (гр. 11.2.9.). Третья, желанная беременность наступила на фоне медикаментозной нормализации гормональных и метаболических расстройств. Однако на всем протяжении она протекала с рядом осложнений. На 3-й неделе гестации возникла угроза выкидыша, по поводу чего пациентка получала дексаметазон и дюфастон. В 6 недель беременность ослож-

нилась ретрохориальной гематомой на фоне сохраняющейся угрозы выкидыша (кровянистые выделения). Ранее проводимая гормональная терапия дополнилась назначением метипреда и викасола. По поводу угрожающего выкидыша женщина неоднократно госпитализировалась в Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии (в сроки гестации 6, 14 и 23 нед.) и дополнительно получала терапию курантилом, клексоном, трансамнином, тромбоассом, гепарином. Становится очевидным, что для преодоления бесплодия и сохранения тяжело протекавшей беременности использовался комплекс гормонов и лекарственных средств.

Таким образом, аргументы, свидетельствующие в пользу нарушения эмбрионального развития, достаточно убедительны. Особенно если принять во внимание, что в процессе лечения в качестве анорексигенного средства использовался препарат меридиа или сибутрамин. При его применении снижение массы тела обычно сопровождается увеличением концентрации в сыворотке крови липопротеидов высокой плотности и понижением уровня триглицеридов, общего холестерина и мочевой кислоты. Более того, в эксперименте в ряде случаев отмечалось, что при назначении меридиа беременным животным, у их потомства обнаруживались аналогичные, как при синдроме Гольденхара, аномалии развития черепа и ушных раковин. Эта информация позволяет предположить, что в представленном нами наблюдении рождение ребенка с фенотипом синдрома Гольденхара могло быть связано с нарушением эмбрионального развития на ранних стадиях эмбриогенеза, а сам препарат может рассматриваться как тератоген.

Действительно, аномалии развития лица и ушной раковины возникают на ранних стадиях эмбриогенеза (2–4 неделя). При этом участвуют такие структуры, как 1-я и 2-я жаберные дуги, нейрокраниальные части головы. Из 1-й жаберной дуги на 3-й неделе гестации формируются лоб, глазница, нос, средние части верхней челюсти и губы. В формировании ушной раковины принимают участие 1-я и 2-я жаберные дуги. Из 1-й дуги образуется передняя треть наружного уха – козелок и ножка завитка. Срастание производных обеих дуг происходит к 8-й неделе гестации, когда первичная ушная раковина оказывается уже сформированной. Окончательное формирование происходит лишь к концу 7-го месяца внутриутробной жизни.

В процессе изучения синдрома Гольденхара и его фенотипов предпринимаются попытки выяснить роль генетических факторов. Ген, доминирующий в клинических проявлениях синдрома Гольденхара, картирован на длинном плече хромосомы 14 в локусе 14q32. Установлено аутосомно-доминантное наследование патологии, хотя не исключается возможность аутосомно-рецессивной передачи. Большинство случаев синдрома – спорадическое.

Однако у ряда больных с фенотипом синдрома Гольденхара были выявлены следующие хромосомные аномалии:

- перичентрическая инверсия в хромосоме 9 с точечным разрывом в локусах p11 и q13 [47];
- несбалансированная транслокация хромосом 5 и 8 [48];
- мозаицизм трисомии 22 с кариотипом в лейкоцитах периферической крови 46,XY/47,XY,+22 (72 %/28 %), а в кожных фибробластах – 47,XY,+22 (100 %) [49];

– несбалансированный кариотип с терминальной делецией в сегменте p14 на коротком плече хромосомы 5, той же локализации, как при синдроме «кошачьего крика» [50].

Особенно часто синдром Гольденхара сравнивают с синдромом Тричера-Коллинза, так как они входят в одну группу аномалий, возникающих на 2–4-й неделях эмбриогенеза и связаны с поражением 1-й жаберной щели. Нами наблюдались мать и ребенок с этим синдромом. Как и при синдроме Гольденхара пробанд имел деформированные ушные раковины, асимметрию лица и атрезию слухового прохода. Наряду с этим обнаруживались другие аномалии: коллобома, эпикант, гипоплазия нижней челюсти, готическое небо. Мать ребенка помимо внешнего сходства (строение и черты лица, разрез глаз, лицевая асимметрия, гипоплазия нижней челюсти) страдала миопией и выраженной тугоухостью. Все это свидетельствовало о наследственной природе заболевания с аутосомно-доминантным типом наследования. В последующем исследователям удалось показать, что синдром Тричера-Коллинза обусловлен мутацией гена TCOF1, локализованного на длинном плече хромосомы 5, в локусе 5q32–31.

В последние годы к синдрому Гольденхара привлечено внимание многих авторов. При этом постоянно происходит увеличение числа клинических симптомов, составляющих клиническую картину болезни. Для диагностики синдрома считалось необходимым обнаружение 3 основных признаков: поражение глаз (эпibuлярный дермоид или липодермоид), порок развития ушей (гипоплазия и деформация ушной раковины, преаурикулярные папилломы) и сращение I шейного позвонка с затылочной костью. При обобщении современных данных литературы создается впечатление, что для синдрома Гольденхара характерен чрезвычайно широкий клинический полиморфизм. И в связи с этим резко затрудняется дифференциальный диагноз с другими фенотипически схожими заболеваниями (табл. 3). Следовательно, при синдроме Гольденхара (как утверждают многие авторы) могут быть различные комбинации симптомов и различная степень тяжести обнаруживаемых изменений.

Стремление логически объяснить такое разнообразие клинических проявлений привело исследователей к ряду гипотез. В частности, предполагается, что в основе фенотипов синдрома лежат тератогенные воздействия (например, галидомид, мизопростол и др.) на ранних сроках эмбриогенеза, нарушающие процесс клеточной миграции. Расширение спектра клинических симптомов объясняется наличием других, новых синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования. Допускается возможность сочетания двух или более синдромов у одного больного. Так, известно сочетание синдрома Гольденхара с синдромом Ламберта, с псевдотумором головного мозга, с сирингомиелией. В конечном итоге был найден компромисс, согласно которому фенотипическое сходство ряда симптомов фациальных дизостозов (синдромы Гольденхара, Тричера-Коллинза, Нагера и др.) объединяется общим термином «окулоаурикуловертебральный спектр». Этот термин стал широко использоваться в литературе. Предложенную классификацию считают первой ступенью догенетического изучения патологии.

Таким образом, на примере синдрома Гольденхара и его фенкопий становится очевидным стремление исследователей выяснить природу множественных врожденных аномалий, выделить из этой группы новые синдромы и обосновать принципы дифференциальной диагностики. Однако в настоящее время не вызывает сомнения лишь то, что разнообразие клинической картины и характер обнаруживаемых хромосомных и генных изменений в этой фенотипически схожей группе могут свидетельствовать в пользу ее генетической гетерогенности.

Таблица 3. Симптомокомплекс синдрома Гольденхара

Анатомическая область	Аномалии развития
Лицо	<ul style="list-style-type: none"> • Асимметрия разной степени выраженности с односторонней гипоплазией, выступающий вперед лоб, гипоплазия скуловой кости, скошенный подбородок, большая ротовая щель (макростомия)
Уши	<ul style="list-style-type: none"> • Гипоплазия и деформация ушной раковины (микротия); сосцевидные выросты на коже вдоль линии, соединяющей наружный слуховой проход и угол рта; преаурикулярные фистулы; аномалии среднего уха, иногда атрезия слухового прохода, глухота
Рот	<ul style="list-style-type: none"> • Аномалии структуры и функции языка, недостаточность мягкого неба, уменьшение или отсутствие секреторной околоушной железы, иногда расщепление твердого неба или губы
Глаза	<ul style="list-style-type: none"> • Эпibuлярный дермоид или липодермоид, микрофтальмия, косоглазие, коллобома, птоз, экзофтальм, атрофия радужной оболочки, офтальмоплегия (вследствие гипоплазии ядер глазодвигательных нервов)
Сердце	<ul style="list-style-type: none"> • Дефект межжелудочковой перегородки, открытый боталлов проток, тетрада Фалло, коарктация аорты
Позвоночник	<ul style="list-style-type: none"> • Сращение I шейного позвонка с затылочной костью – окципитализация атланта
Центральная нервная система	<ul style="list-style-type: none"> • Иногда гидроцефалия (вследствие миеломенингоцеле или стеноза силвиева водопровода), аринэнцефалия. Иногда умственная отсталость (IQ 85 ед. у 13 % пробандов)
Другие органы и системы	<ul style="list-style-type: none"> • Пороки развития желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы, пороки почек (гипоплазия, деформация лоханок), пороки скелета

• **Синдром Рассела-Сильвера ОМIM:180860**

Синдром описан в 1953 г. В неонатальном периоде диагностируется значительное отставание в массе тела, приистекающее из пренатального периода. Весьма характерным симптомом является асимметрия тела, отставание костного возраста, искривление V пальца и частичное сращение II и III пальцев. Диспропорциональный череп, при котором мозговая часть чрезвычайно велика по сравнению с лицевой. Характерна тригоноцефалия, высокий лоб. Маленький подбородок. Иногда обнаруживается птоз и голубые склеры. Диагностику облегчает наличие округлых кофейного цвета пятен (от 1 до 30 см). Постнатальное развитие протекает с целым рядом особенностей: в крови и моче повышен

уровень гонадотропинов, ускорено половое развитие, психомоторное развитие протекает согласно возрасту.

Тип наследования: неизвестен, обычно речь идет о спорадических случаях. В то же время предполагается аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный варианты наследования. Известны случаи материнской однородительской дисомии 7-й хромосомы (7p11.2), существует гипотеза о заинтересованности хромосомы 11p15.

• **Синдром Робинова OMIM:180700, 268310**

Впервые описан в 1969 г. Существующий комплекс симптомов настолько своеобразен, что не должен представлять существенных трудностей для ранней диагностики. По-существу, это сочетание ряда грубых уродств. «Лицо плода» характеризуется микроцефалией, большим выступающим лбом, широкой переносицей, гипертелоризмом, гипоплазией средней части лица, которая как бы втягивает нос, глаза и рот. Это усугубляется большими гипертрофированными щеками. Дети рождаются с низким весом. Скелетные аномалии (укорочение предплечий, брахидактилия, грубо выраженный вывих конечностей в тазобедренных суставах) усугубляют внешнее уродство. Наряду с видимыми аномалиями при этом синдроме обнаруживаются аномалии ребер и позвонков, грубые изменения половых органов (половых губ, клитора, полового члена). Весьма часто диагностируются врожденные пороки сердца, почек и др.

Тип наследования – аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный. Для аутосомно-рецессивной формы выявлена мутация в гене ROR2, картированный в 9q22.

• **Синдром Рубинштейна-Тейби OMIM:180849**

Описан в 1963 г. Симптомокомплекс синдрома демонстрирует заинтересованность многих систем: *скелета* (широкие терминальные фаланги первых пальцев кистей и стоп, отставание костного возраста и роста, микроцефалия при поздно закрывающемся родничке, высокое небо, вальгусные деформации межфаланговых суставов, полидактилия стоп и др.); *наличие малых аномалий развития* (выступающий лоб с низким ростом волос, широкая переносица, эпикант, загнутый книзу кончик носа, гипоплазия крыльев носа, расщелина языка и мягкого неба, деформированные ушные раковины); *изменения кожи* (ярко-красный невус на лбу, затылке и боковой поверхности шеи, гирсутизм); *пороки внутренних органов* (пороки сердечно-сосудистой системы, почек и мочеточников, мозга, легких, половых органов и др.) Популяционная частота – 1:25000–30 000.

Тип наследования – не ясен, предполагают аутосомно-доминантный. Ген CREBBP картирован в 22q13, найдены мутации и в гене EP300B, картированном в 16p13.3

**Классификация врожденных синдромов
по доминирующему клиническому признаку**

Синдромы избыточного роста и массы тела новорожденных

Избыточный рост и вес при рождении встречается не так уж часто и нередко колеблется между нормой и патологией. Считается, что приблизительно 5 %

новорожденных имеют массу тела более 4000 г, и это оценивается как макросомия [52], которая особенно часто обнаруживается у новорожденных матерей с предиабетом или сахарным диабетом.

Особого внимания заслуживают те случаи, когда чрезмерный вес и рост фиксируются в пренатальном периоде у плода или у новорожденного и сохраняется в последующие годы постнатальной жизни. Нередко у таких детей диагностируются врожденные пороки развития [52, 53, 54, 55] и склонность к возникновению опухолей. Среди этих заболеваний выделяют:

- **Синдром Беквита-Видемана OMIM:130 650**

Впервые описан в 1964 г., когда обратили внимание на новорожденных с чрезмерной массой тела и подкожно-жирового слоя (масса тела при рождении более 4000 г, а длина более 52 см). В литературе сообщается о более 600 случаях, а частота синдрома оценивалась как 1:14000 новорожденных. Было прослежено, что чрезмерный пренатальный вес сочетался с постнатальным превышением веса и роста.

В неонатальном периоде помимо макросомии обнаруживается целый ряд МАР (вертикальные бороздки на мочке ушей, а также округлые вдавления на задней поверхности затылка, выпуклые глаза и др.). Наряду с этим выявляются грубые пороки развития в виде макроглоссии, омфалоцеле, пламенеющего невуса на лбу. Масса тела достигает максимума к 4–6 годам жизни, а затем как бы наступает нормализация. Клинические находки увеличиваются с возрастом, и прежде всего (!) у этих детей существует четко выраженная предрасположенность к возникновению опухолей (7,5 %), которые приблизительно в 600 раз оказываются выше, чем в общей популяции. Риск возрастает, если у ребенка существует гемигипертрофия (около 30 %). Опухоли бывают внутрибрюшинные, по своему происхождению – эмбриональные, а по характеру течения – злокачественные. Чаще всего – это опухоль Вильмса, гепатобластома или адренокортикальная карцинома [56]. Диагностическая программа предусматривает абдоминальную ультрасонографию с интервалом в 3 месяца до 8-летнего возраста и определение уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови вплоть до 3-летнего возраста ребенка.

В последнее десятилетие интенсивно изучался молекулярный аспект синдрома. Считается, что он является мультигенным заболеванием, причина которого в имбалансе генов, стимулирующих и тормозящих развитие. Возможные варианты синдрома включают аутосомный тип наследования с варьирующей экспрессивностью, дупликацию генов на участке 11p15.5; геномный импринтинг как результат дефекта или отсутствие копии гена материнского происхождения. Наряду с этим, в ряде случаев могут обнаруживаться структурные перестройки с вовлечением критического региона 11 хромосомы. Существует мнение, что другим кандидатом при этом синдроме может быть материнская экспрессия H19, который координирует регуляцию с IGF2. Нарушение этой регуляции обнаруживается у некоторых детей с этим синдромом [55].

- **Синдром Симпсона-Голаби-Бемеля OMIM:312870**

Синдром впервые описан в 1975 г. Основным признаком, как и в предыдущем случае, является пренатальная и постнатальная макросомия. У взрослых людей рост может достигать 2 метров.

Фенотипический портрет весьма специфичен, особенно это касается черт лица. У больных отмечается широкая спинка носа, вздернутый кончик носа, гипертелоризм, большой рот и язык, полные губы. На нижней губе и языке обнаруживается срединная борозда. Небо высокое, широкая, выступающая вперед нижняя челюсть, полные щеки, чашеобразная форма ушей с вдавлениями и броздками, узелками. Короткая шея, широкие и короткие кисти и стопы, пальцы с булавовидными терминальными фалангами. Внешний вид таких детей «бульдогообразный». Помимо этого в ряде случаев могут обнаруживаться пороки сердца и аритмия, часто приводящая к внезапной смерти. Диагностируются иногда пороки почек, избыточная кожа и катаракта, возникающая в возрасте 30–35 лет. Часто прослеживается тенденция к возникновению эмбриональных опухолей – опухоль Вильмса [57].

Тип наследования – X-сцепленный рецессивный. Фиксирована мутация в гене глипикана-3 [58, 59, 60]. Вторым локусом является хр22, идентифицированный при тяжелой форме синдрома [61].

• **Синдром Перлмана OMIM:267000**

Описан в 1973 г. у пяти членов одной семьи, родители которых были двоюродными кузенами. Для новорожденных с этим синдромом также характерен большой вес и рост при рождении, своеобразные черты лица. В симптомокомплексе входит гамартома (с или без нефробластомы), гипертрофия островков Лангерганса.

Аntenатальный период, как правило, протекает на фоне патологической беременности, полигидроамниона. Тяжесть состояния новорожденных такова, что все они умирают в пределах неонатального периода. На аутопсии: асцит, висцеромегалия, пороки сердца, диафрагмальная грыжа, атрезия кишечника, агенезия мозолистого тела и др. Весьма характерным является сочетание ренальной дисплазии с нефробластоматозом и четкой тенденцией к развитию опухоли Вильмса. Предполагается аутосомно-рецессивный тип наследования. сообщают о цитогенетических аномалиях в 11р.

• **Синдром Сотоса OMIM:117550**

Впервые описан в 1964 г. Сообщается о более 300 случаях, предположительная частота в популяции составляет 1:10 000 – 1:50 000 [58, 62, 63, 64, 65]. Чрезмерные вес и рост, возникающие в пренатальном периоде, наблюдаются и постнатально (в первые 4 года жизни). Характерные симптомы: черепно-лицевые нарушения: макродолихоцефалия, выступающий лоб и нижняя челюсть, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, макроглоссия, высокое небо. В 85 % случаев умственная недостаточность, нарушение координации, неврологические расстройства (вентрикуломегалия, расширение заднего рога, агенезия мозолистого тела), пороки сердца, дыхательные расстройства. Как и при других синдромах этой группы сохраняется повышенный риск к возникновению доброкачественных и злокачественных опухолей.

Тип наследования: аутосомно-доминантный, большинство случаев спорадические. Мутация в гене NSD2, картированном на хромосоме 5 в локусе 5q35 [64].

• **Синдром Ваевера OMIM:277590**

Впервые описан в 1974 г. Обращается внимание, что врожденная макросомия сочетается с постнатальным соматическим гигантизмом, а макрокрания не сопровождается внутричерепной гипертензией.

Клиническая картина: гипертелоризм, длинный фильтр, микрогнатия, камптодактилия, скелетные деформации ног, ограничение движений в коленных суставах. Характерна умеренная умственная отсталость и ускоренное созревание костной ткани, а также склонность к возникновению опухолей (нейробластомы, тератомы). Большая часть случаев sporadическая. Кариотип не изменен.

• **Синдром Баннаяна-Зонана OMIM:153480 (Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome)**

Обращает на себя внимание макросомия при рождении с последующим ускоренным постнатальным ростом и его нормализацией с возрастом. Макросомия сочетается с макроцефалией и макродактилией. У новорожденного антимонголоидный разрез глаз, высокое небо, полипы на языке, дополнительные соски. На головке полового члена отмечаются темные пятна, ангиокератома, на коже головы цвета «кофе с молоком», гемангиомы. В последующем обнаруживаются гамартоматозные полипы повздошной и толстой кишок, ректальные кровотечения. Миопатию связывают с накоплением липидов в тканях. Диагностируется задержка психомоторного развития, иногда судороги, гиперплазия половых органов [66].

Тип наследования – аутосомно-доминантный. Ген PTEN картирован в 10q23.331. Синдром аллелен болезни Коудена [67].

• **Макроцефалия, множественные миомы и гемангиомы OMIM:602501**

Для этого состояния также характерен чрезмерный пренатальный вес и рост с последующими аномалиями соединительной ткани [68]. Опубликовано более 30 случаев. Разработаны клинические критерии диагностики. Симптомкомплекс включает: врожденную макроцефалию, неонатальную гипотонию, пламенеющий невус по средней линии лица, кожную синдактилию. В ряде случаев возможно возникновение доброкачественных и злокачественных опухолей.

Тип наследования – неизвестен, все описанные случаи sporadические, цитогенетические находки – делеция 16q. Болезнь считают мезенхимальным и эктодермальным дисгенезом.

• **Синдром Маршала-Смита OMIM:602535**

Впервые описан в 1971 г. у двух детей, у которых отмечалось ускоренное созревание скелета еще в пренатальном периоде, лицевой дисморфизм (макроцефалия с выступающим лбом, плоские глазные орбиты, запавшая переносица, экзофтальм, голубые склеры). Наряду с этим обнаруживается гипертрихоз, пупочные грыжи, пороки развития головного мозга (макрогирия, агенезия мозолистого тела). Дети чаще всего погибают в неонатальном периоде или в раннем возрасте [69]. Смерть наступает от ряда причин: затрудненное глотание, стридор, склонность к инфекционным заболеваниям – ателектаз легких, пневмония.

Тип наследования – неизвестен, все случаи sporadические.

- **Синдром Нево OMIM:601451**

Впервые описан в 1974 г. В инбредной семье наблюдалось рождение детей с ускоренным ростом, гипотонией, кифозом, выступающим лбом, врожденным отеком рук и ног, «веретенообразными» пальцами.

Утверждают, что это аутосомно-рецессивный вариант синдрома Сотоса. В ряде случаев у больных детей обнаруживают такие симптомы, как большие уши, высокое небо, крипторхизм, гиперподвижность суставов и умственную отсталость [70].

- **Синдром Elejalde OMIM:200995**

Впервые в 1977 г. описаны два сибса, рожденные от родственного брака. Для них был характерен ускоренный пренатальный рост, распухшее тело, избыточная кожа, короткие конечности, полидактилия, краниосиностоз с акроцефалией, омфалоцеле и своеобразное лицо: органомегалия, асцит, кистозная дисплазия почек с интенсивным развитием соединительной ткани в нескольких органах.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный.

Заключение

В этой главе даны современные представления о наследственных и врожденных ошибках морфогенеза. В большинстве случаев речь идет о грубых и множественных пороках развития, относимых к группе эмбриопатий.

Исследования, проведенные в течение XX столетия, убедили в том, что врожденные пороки развития встречаются в популяции значительно чаще, чем предполагали прежде. За последние десятилетия описаны сотни новых пороков, и их общее число превышает 2000, а число хромосомных аномалий – более 1000 [71].

В течение 50–80 годов XX столетия происходила интенсивная **инвентаризация** врожденных синдромов, в связи с чем не только резко возросло их количество, но и многократно описаны их фенотипические проявления. В последние годы происходит не менее интенсивное изучение их генетической природы, типа наследования, особенностей метаболизма и поиск ранней (пренатальной) диагностики и путей коррекции.

Несмотря на существующие достижения в этой сфере медицины, до сих пор истинная частота врожденных дефектов остается неясной. Казалось бы, что диагностика врожденных синдромов в неонатальном периоде жизни не должна представлять значительных трудностей. Действительно, диагностика грубых, множественных пороков, обнаруживаемых *ad oculus*, не вызывает особых трудностей (рис. 6.). Самым трудным оказывается определение конкретных нозологических форм. Это объясняется тем, что большинство из них встречается крайне редко (1:25 000, 1:50 000, 1:100 000) и в своей повседневной практике врач не может детализировать диагноз. В историях новорожденных основной диагноз чаще всего ограничивается общим утверждение – «врожденный порок развития». Не менее сложной оказывается ситуация, когда в клинической картине на первый план выступают малые аномалии развития (эпикант, гипертелоризм, изменения формы черепа, носа, ушных раковин, синдактилия, по-



Рис. 6. Новорожденные дети

А. Здоровый ребенок. Б. Ребенок с аномалиями пальцев кисти (три пальца)

лидактилия и др.). В какой мере эти наблюдаемые врачом признаки могут входить в симптомокомплекс врожденного синдрома?

Н.В. Малые аномалии развития, изменяющие внешнюю структуру органа, но не нарушающие его функций, следует рассматривать как свидетели извращенного эмбриогенеза [72].

В процессе обследования новорожденного ребенка следует принимать во внимание роль **ассоциированных аномалий**: обнаруживаемая аниридия может быть маркером существования опухоли Вильмса, радиальная аплазия может сочетаться с врожденным пороком сердца, деформация ушной раковины с околушными папилломами свойственна для синдрома Гольденхара и т.п.

Диагностика многих форм генных синдромов, сопровождающих в последующей постнатальной жизни, значительно облегчается, т.к. по мере роста ребенка неонатальная клиническая картина «обогащается» более яркими и грозными симптомами за счет **прогредиентности** патологического процесса. Помимо малых аномалий развития нарастают изменения скелета, выявляются ранее существовавшие пороки развития внутренних органов (сердца, почек и пр.), становится очевидной задержка психомоторного развития. Примером могут служить такие болезни, как синдром Марфана и синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля. Так, при синдроме ЛМББ (рис. 7) в неонатальном периоде могут быть выявлены лишь макросомия и полидактилия. В возрасте 3 лет в симптомокомплекс добавляется ожирение, к 7 годам – тапеторетинальная абитрофия, к 10 годам – снижение интеллекта, а к 13 годам – мочеполовые расстройства. Аналогичная ситуация происходит и при формировании синдрома Марфана (рис. 8, 9). В неонатальном периоде у ребенка может быть обнаружена

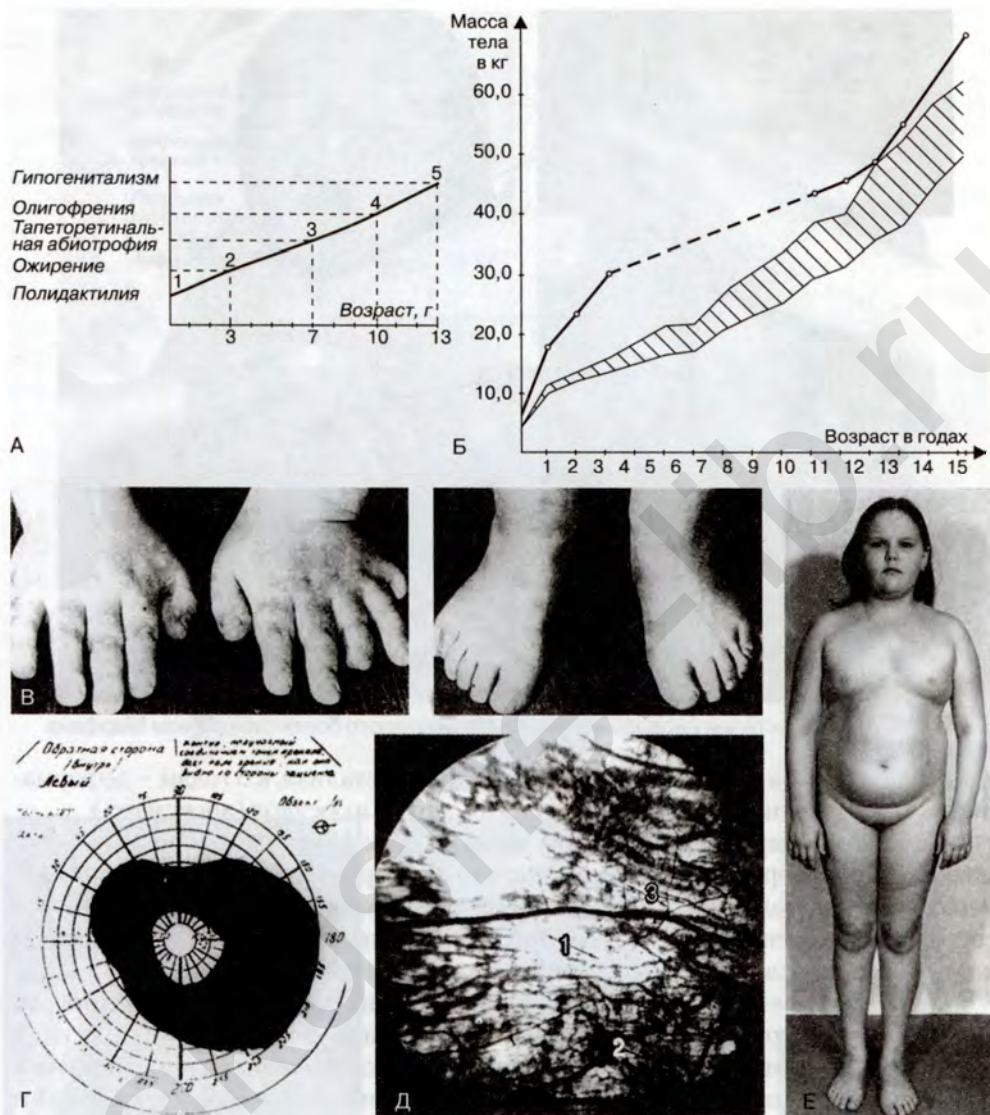


Рис. 2.7. Формирование синдрома Лоуренса-Муна-Барде-Бидля (от периода новорожденности до 13 лет)

А. Манифестация отдельных симптомов по годам. **Б.** Чрезмерный неонатальный и постнатальный вес тела (в кг). **В.** Полидактилия кистей рук и пальцев стоп.

Г. Сужение полей зрения («трубчатое поле зрения»).

Д. Пигментная дегенерация сетчатки при офтальмоскопии:

1. участки разрешения сетчатки, 2. глыбки темного пигмента
3. сужение сосудов.

Е. Ребенок 10 лет с синдромом ЛМББ.

Масса тела при рождении >4000 г. С 6 лет интенсивная прибавка в весе, с 8 лет снижение зрения, к 9 годам – пигментная дегенерация сетчатки, к 12 годам – задержка вторичных половых признаков.



Рис. 8. Арахнодактилия у новорожденного, отец которого болен синдромом Марфана

арахнодактилия, к 3 годам жизни – подвывих хрусталика, к 6 годам – деформация грудной клетки, к 9 годам – патология сердца и сосудов (аневризма).

На этих примерах становится очевидным, насколько тщательно должен осматриваться новорожденный. При наличии у новорожденного арахнодактилии, необходимо тщательно осмотреть родителей ребенка (рис. 10), поинтересоваться состоянием их зрения, сердечно-сосудистой системы, скелета и, конечно, проанализировать родословную (аутосомно-доминантное наследование).

Интенсивные исследования, направленные на определение механизмов формирования грубых эмбриопатий, позволили утверждать, что речь идет **о врожденных ошибках морфогенеза** (хромосомные и генные болезни). Подчеркивается значимость вредных воздействий на стадию бластогенеза и стадию гастролы, когда происходит интенсивная активизация тканеспецифических белков и дифференцировка клеток. Именно на этих стадиях эмбрионального развития большинство мутантных генов проявляют свою активность, что и способствует формированию грубых и множественных пороков развития.

Доказано, что в механизме их формирования огромное значение принадлежит нарушениям процессов размножения, миграции, дифференцировки клеток и апоптозу отдельных клеточных масс.

При остановке и замедлении размножения клеток может наступать аплазия или гипоплазия органов, нарушение слияния отдельных эмбриональных

Способность анализировать и синтезировать информацию, умение устанавливать причинно-следственные связи, способность к творческому решению проблем, способность к самообразованию и саморазвитию.

В этой области наследственные заболевания и аномалии развития встречаются чаще, чем в других областях. К ним относятся:

- Патология сердца и сосудов
- Деформация грудной клетки
- Подвывих хрусталика
- Арахнодактилия

А

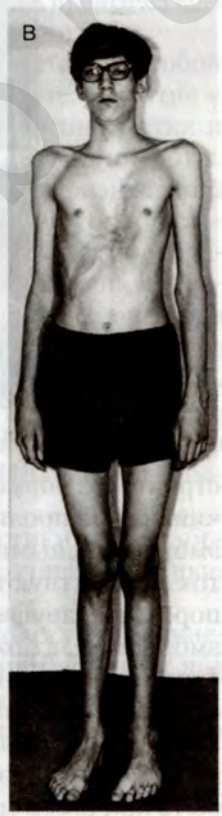
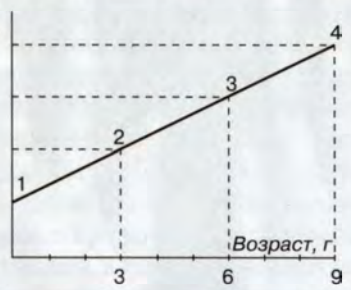


Рис. 9. Формирование синдрома Марфана (от периода новорожденности до 9-летнего возраста)

А. Манифестация отдельных симптомов по годам.

Б. Новорожденный с арахнодактилией.

В. Ребенок 14 лет с классической формой синдрома Марфана: астеническое телосложение, «грудь сапожника», арахнодактилия кистей рук и пальцев стоп, сниженное зрение (подвывих хрусталика).

Г. Рентгенограмма кистей рук – арахнодактилия.

Д. Подвывих хрусталика

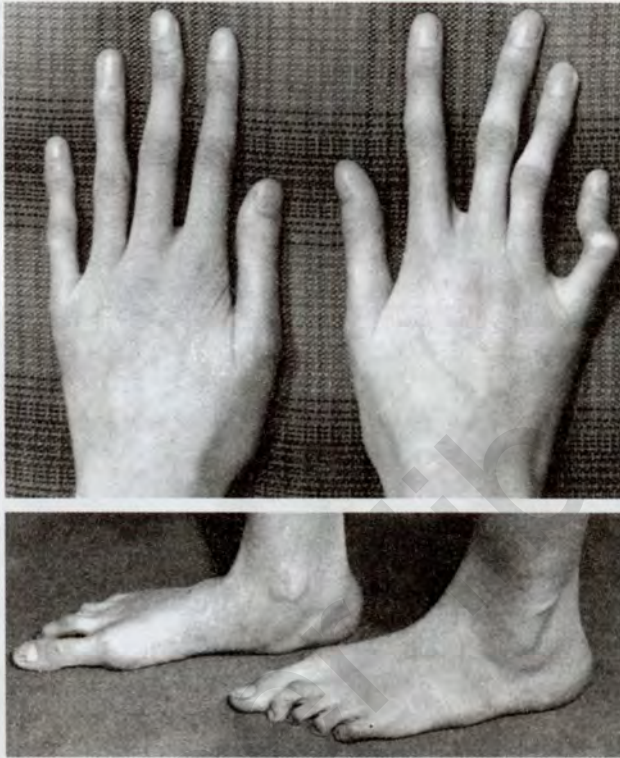


Рис. 10. Арахнодактилия пальцев рук и ног у отца с синдромом Марфана

структур, в норме происходящих в строго определенные периоды. При наличии низкой пролиферативной активности клеток запаздывает контакт между эмбриональными структурами, а происходящие изменения в миграции клеток способствуют возникновению гетеротопий, аплазий и целого ряда других пороков. Нарушение процессов дифференцировки клеток в любом периоде эмбриогенеза может быть причиной агенезии органов, их морфологической и функциональной незрелости, а также персистирования эмбриональных структур (например, неразделение при проэнцефалии и др.). Нарушение адгезивного механизма, т.е. склеивания, удержания и срастания эмбриональных структур, так же, как и недостаточно активная пролиферация, может быть причиной многих дизрафий (незакрытие нервной трубки и др.). Не менее существенны последствия задержки физиологического распада (апоптоза) отмирающих в процессе эмбриогенеза клеток, при которых могут возникать такие аномалии, как атрезия, стеноз и др.

Исследования последних десятилетий убеждают в том, насколько велик генетический груз в популяции человека [30]. Сниженная фертильность, повышенная летальность, рост числа врожденных дефектов развития – все это расценивается как последствия мутационного груза. В то же время достижения в интенсивной терапии и реанимации новорожденных резко повышают выжива-

емость ранее обреченных на гибель детей и тем самым увеличивают количество детей с врожденными пороками [32].

В этой главе мы считали необходимым подчеркнуть, что стадия инвентаризации наследственной и врожденной патологии хотя и продолжается, но на первый план выступают молекулярно-генетические исследования. Существенные сдвиги в мировоззрении произошли на рубеже XX и XXI веков, когда удалось приступить к расшифровке молекулы наследственности и структуры наследственного аппарата. Оказалось, что в нем закодирована вся **индивидуальная программа развития человека**. Это послужило, в свою очередь, мощным стимулом к развитию клинической медицины и прежде всего к пониманию **молекулярных основ** этиологии и патогенеза болезней, в том числе и врожденных синдромов. При этом как бы внезапно открылись широкие перспективы в разработке и их практическом использовании не только в диагностике, но и в терапии и профилактике.

Согласно современным представлениям, геном клетки представляет собой полную генетическую систему, ответственную за происхождение, развитие и наследование всех структурных и функциональных характеристик клетки и организма – как совокупность молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты. Еще к 1998 г. с помощью разнообразных молекулярных методов физического картирования было идентифицировано свыше 30 000 геномов и точно установлено расположение в геноме фрагментов к ДНК. «Генетическое разнообразие» человека оказалось следствием различных мутаций, приводящих к генетическому полиморфизму. Стало очевидным, что происходящие изменения в первичной структуре ДНК приводят к определенным вариациям в структуре белков и формирует **биохимическую индивидуальность каждой личности**. При этом точечная мутация с утратой или вставкой одного или двух нуклеотидов может способствовать сдвигу рамки считывания и остановке трансляции и нарушению узнавания сигнальных последовательностей РНК. На этой основе и формируются тяжелые наследственные недуги.

Внедрение молекулярно-генетических методов диагностики генных болезней, особенно методов прямой детекции гена, привело к точной верификации многих форм наследственной патологии.

Очень важным шагом вперед можно считать и то, что молекулярно-генетические исследования позволили приподнять завесу таинственности над большой явно генетической группой заболеваний, сопровождающихся задержкой психомоторного развития. Стало очевидным, что значительная роль в их патогенезе принадлежит митохондриальным заболеваниям, связанным с глубокими дефектами структуры и функции митохондрий. В основе этих заболеваний оказалась энергетическая недостаточность клеток [73, 74]. Митохондриальные болезни, возникшие в результате мутаций как митохондриальных, так и ядерных генов (мутации ядерной ДНК), приводят, в свою очередь, к целому циклу метаболических расстройств. Среди них дефекты транспорта субстратов и их утилизация, нарушение цикла Кребса и окислительного фосфорилирования, дефекты транспорта электронов и др. На этой основе и возникают такие заболевания, как полиодистрофия Альперса, трихополиодистрофия Менкеса, различные формы энцефалопатий и др.

Постоянно увеличивается число картированных генов, однако функция их еще недостаточно изучена, и поэтому остается неясной функциональная значимость тех белков, которые они кодируют [75]. Самым неожиданным оказалось то, что предпринятый многими исследователями поиск генов, специфичных для несиндромных и синдромных форм глухоты, завершился успехом. Он выразился в том, что удалось идентифицировать 110 хромосомных локусов и 65 генных мутаций. Более того, удалось не только установить гены, относящиеся к глухоте, но и локализацию продуктов, которые они кодируют. Оказалось, что общий генетический вклад в глухоту колеблется от 68 до 52 %. Этот успех был оценен как «тихая революция» – *silent revolution* [76].

Предполагают, что, когда будет создан генный портрет человека, станет возможным идентификация 200–300 тыс. белков, и это может привести к выяснению генной природы и молекулярных механизмов многих наследственных и мультифакториальных болезней. Станет возможным выяснение истинной роли генетических факторов в этиологии и патогенезе различных патологических состояний.

В настоящее время огромное значение придается мониторингу врожденных пороков развития, который позволяет получить наиболее полные сведения о их частоте, эпидемиологии, этиологии и патогенезе. В распоряжение специалистов собирается обширный материал, который дает возможность оценить значимость прямых и непрямых методов исследования новорожденных (генеалогический анализ, молекулярно-биологические и цитогенетические методы). Для педиатров, работающих в учреждениях родовспоможения, существенную помощь в ранней диагностике могут оказать атласы-справочники:

- David W. Smith «Recognizable Patterns of Human Malformation»
- H.R. Wiedemann, K.R. Grosse, H. Dibbern «Characteristic Syndromes»
- Для русскоязычных читателей рекомендуется достаточно полный атлас-справочник С.И. Козловой и Н.С. Демиковой (2007) «Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование», 3-е издание.

Литература к главе 2

1. Martinez-Frias M.L. Epidemiological analysis of the association of congenital diaphragmatic hernia with upper-limb deficiencies: A primary polytopic developmental field defects. *Am. J. Med. Genet.*, 1996, 62:68–70.
2. Martinez-Frias M.L., Frias J.L. VACTERL as primary polytopic developmental field defects. *Am. J. Med. Genet.*, 1999, 83:13–16
3. Martinez-Frias M.L. The Epidemiological Basis of Dysmorphology. *Perinatal. Med. Proceedings of the 5 Congr. Barcelona*, 2001.
4. Aase J.M. *Diagnostic Dysmorphology*. New York, NJ: Plenum Medical Book CO, 1990.
5. Jones K.L. Smith 5 Recognizable Patterns of Human Malformation, 5th ed. Philadelphia Pa: WB Saunders; Co 1994.
6. Moore K.L., Persaud T.V.N., Shiota. K. *Color Atlas of Clinical Embryology*. 2nd ed. Saunders, Philadelphia PA, 2000.
7. Spranger J., Bernirschke K., Hall J.G., Lenz W., Lowry R.B., Opitz S.M. and al. Errors of morphogenesis: Concepts and terms. *S. Pediatr.* 1982, 100:160–165.
8. Opitz S.M., Gilbert E.F. Editorial comment: CNS anomalies and the midline as a «developmental field». *Am. J. Med. Genet.*, 1982, 12:443–455.
9. Opitz S.M. Blastogenesis and the «primary field» in human development – New York, Alan R. Liss, Inc., for the National foundation. *March of Dimes. BD:OAS XXIX*, 1993, 3–37.
10. Davidson E.H. Spatial mechanism of gene regulation in metazoan embryos. *Development*, 1991, 113:1–26.
11. Davidson E.H., Peterson K.S., Cameron R.A. Origin of bilaterian body plans: Evolution of developmental regulatory mechanism. *Science*, 1995, 270:1319–1325.
12. Opitz J.M., Wilson G.N. Causes and pathogenesis of birth defects. In: Gilbert-Barness E. (ed) *Potter's Pathology of the fetus and Infant*. Mosby, St. Louis. M.I. 1997, 44–64.
13. Martinez-Frias M.L., Frias J.L., Opitz S.M. Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am. J. Med. Genet.*, 1998, 76:291–296.
14. Cohen M.M., Jr. *The child with multiple birth Defects-2nd*. Ed. Oxford University Press, New York, 1997.
15. Epstein C.J. Human malformations and their genetic basis – Inborn errors of development the molecular basis of clinical disorders of morphogenesis. Ed. by Epstein C.S. et al., Oxford University Press, 2004, 3–9.
16. Telhier A.L., Cormier-Daire V., Abadie V. et al. CHARGE syndrome: report of 47 cases and Review. *Am. J. Med. Genet.*, 1998, 76:402–409.
17. Jones K.L. *Smith's Recognizable Patterns of Human malformation*. 5th Ed. Saunders, Philadelphia, 1997.
18. Stoll C., Alembik Y., Dott. B. Associated malformations in cases with neural tube defects. *Genet. Conns.* 2007, 18(2):209–15.
19. Frias J.L. Approach to the newborn with congenital malformations. *The perinatal medicine of the new millennium. Proceedings of the 5 World Congress of Perinatal Medicine. Barcelona, Spain 23–27–2001. Internat. Proc. Division*. 2001.
20. Opitz S.M., Wilson G.N., Gilbert-Barness E. Abnormalities of blastogenesis, organogenesis and morphogenesis. – In: Gilbert-Barness E. (ed) *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*. Mosby, St. Louis. MI, 1997. 65–105.

21. Keeling J.W., Boyd P.A. Congenital abnormalities and the examination of the fetus following prenatal suspicion of congenital abnormality In: Keeling J.W. (ed). *Fetal and Neonatal Pathology*. 3rd ed Springer. Berlin Heidelberg. New York, 2001, 111–152.
22. Opitz J.M. Blastogenesis and the «Primary field» in human development. New York: Alan R. Liss, Inc., for the National Foundation-March of Dimes. *BD:OAS XXIX(1):3–37*, 1993.
23. Тератология человека под. ред. Г.И.Лазюка. «Медицина», М, 1979, 1991.
24. Бочков Н.П. Клиническая генетика. М. «ГЭОТАР Медиа» 2004.
25. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М. «Триада-Х», 2005.
26. Барашнев Ю.И. Ключевые проблемы перинатальной неврологии. *Акуш.гинекол.*, 2007, 5, 51–54.
27. Барашнев Ю.И., Новиков П.В., Ворсанова С.Г., Демидова И.А. и др. Транслокационный вариант трисомии 22 у ребенка с умственной отсталостью. *Вопр. охр. мат. дет.* 1989, 2, 71–74.
28. Martinez-Frias M.L., Bermejo E., Friaz J.L. Pathogenetic classification of a series of 27 145 consecutive infants with congenital defects. *Am.J.Med.Genet.*, 2000, 90:246–249.
29. Барашнев Ю.И., Пономарева Л.П. Зрение и слух у новорожденных. *Диагностические скрининг-технологии*. М. «Триада-Х». 2007.
30. Пахомова В.М. Клиника и критерии дифференциальной диагностики синдрома Лоуренса-Муна-Барде-Бидля. Автореф.канд.дисс. М. 1979.
31. Барашнев Ю.И., Пахомова В.М., Голикова Т.М. и др. Об изменениях центральной нервной системы при синдроме Лоуренса-Муна-Барде-Бидля. «*Педиатрия*». 1977, 112, 51–56.
32. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. Путеводитель по клинической генетике. «Триада-Х», 2004.
33. Никитина Н.В. Сочетание синдрома Барде-Бидля с обратным расположением внутренних органов. *Рос.вест.перинат.пед.*, 2007, 4, 30.
34. Ryan A.K., Bartlett K. и др. Smith-Lemli-Opitz syndrome: variable clinical and biochemical phenotype. *J.Med.Genet.* 1998, 35:558–565.
35. Wassif C.A., Maslen C. и др. Mutation in the human sterol delta-7-reductasa gene at 11q12–13 cause Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am.J.Hum.Genet.* 1998, 63:55–62.
36. Fitzky B.U., Witsch-Baumgarten M. и др. Mutations in the delta-7-sterol reductase gene in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Proc.Nat.Acad.Sci.* 1998, 95:8181–8186.
37. Waterham H.R., Wijburg F.A. et al. Smith-Lemli-Opitz syndrome is caused by mutations in the 7-dehydrocholesterol reductase gene. *Am.J.Hum.Genet.*, 1998, 63, 329–338.
38. Witsch-Baumgartner M., Ciara E., Loffler J. et al. Frequency gradients of DHCR-7 mutations in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome in Europe: evidence for different origins of common mutations. *Eur.J.Hum.Genet.*, 2001, 9, 45–50.
39. Семячкина А.Н., Новиков П.В., Яблонская М.И. и соавт. Синдром Смита-Лемли-Опиза у детей. *Рос. вестн. перин. педиатр.* 2006, 3, 1–24.
40. Семячкина А.Н. Принципы диагностики синдрома Марфана. Автореф. канд. дисс., М. 1975.
41. Барашнев Ю.И., Барышникова С.С., Гусева Н.К., Семячкина А.Н. Изменения нервной системы при синдроме Марфана. *Дефектология*, 1976, 2, 14–17.
42. Барашнев Ю.И., Засухина Г.Д., Львова Г.Н., Васильева И.М. и др. Повышенная склонность к регенерации поврежденной ДНК, индуцированных мутагенами, в клетках больных синдромом Марфана – Докл. АН СССР «наука», 1982, 5, 265–268.
43. Барашнев Ю.И., Казанцева Л.З., Семячкина А.Н. и др. Дифференциальный диагноз болезни Марфана и некоторых сходных с ним синдромов (синдром Билса и Стиклера) у детей. *Вопр.охр.мат.дет.* 1983, 4, 40–45.
44. Барашнев Ю.И., Казанцева Л.З., Семячкина А.Н., Букатина Н.П. Синдром Франческетти. *Вопр.охр.мат.дет.* 1983, 9, 69–70.

45. Барашнев Ю.И., Иванова Н.В. и др. Синдром Гольденхара. *Вопр.охран.дет.* 1990,11,68–71.
46. Барашнев Ю.И., Петрова Л.А., Панов В.О. Синдром Гольденхара и его фенкопии. *Рос.вестн.перинат.педиатр.*, 2006, 2, 14–17.
47. Stanojevic.M., Stipoliev. Oculo-auriculovertebral (Goldenhar) spectrum associated with pericentric inversion; coincidental findings or etiologic factor? *Genet.Biol.* 2000, 20:3; 150–154.
48. Josifoda D.J., Patton.M.A., Marks K. Oculoauriculovertebral spectrum phenotype by an unbalanced t(5:8) p(15,31; p23.1) rearrangement. *Clin.Dysmorphol.* 2004, 13:3, 151–153.
49. Pridjian G., Gill.W.L., Sapira E. Goldenhar sequence and mosaic trisomy 22. *Clin.Nerv.Syst.* 1995, 11:12:708–711.
50. Coomg Y.E., Watts.P., Little.E., Beck.L. Goldenhar and cri-du-chat syndromes: a contiguous gene deletion syndrome? *SAAPOS*, 2003, 7:3:226–227.
51. Burglen L., Soupre.V., Diner P.F. и др. Oto-mandibular dysplasias: genetics and nomenclature of syndromes. *Ann.Chir.Plast.Esthet* 2001, 46:5:400–409.
52. Cohen MMJr. Overgrowth syndromes: an update. *Adv.Pediatr.* 1999, 46:441–491.
53. Selleck S.B. Overgrowth syndromes and the regulation of signaling complexes by phosphateglycans. *Am.J.Hum. Genet.*, 1999, 64:372–377.
54. Marsh D.J., Kum J.B., Lunetta K.L. et al. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum.Molec.Genet.*, 1999, 8:1461–1472.
55. Maher E.R., Reik.W. Beckwith-Wiedemann syndrome: imprinting in clusters Revisited. *S.Clin.Invest.* 2000, 105:247–252.
56. Wiedemann H.R. Frequency Wiedemann-Beckwith syndrome in Germany; rate of hemihyperplasia and tumors in affected children. *Eur.J.Pediatr.* 1997, 156:251.
57. Beckwith J.B. Children at increased risk for Wilms tumor; Monitoring issues. *J.Pediatr.* 1998, 132:377–379
58. Xuan J.Y., Besner.A., Ireland M. et al. Mapping of Simpson-Golabi-Behmel syndrome to Xq25-q27. *Hum.Molec.Genet.* 1994. 3:133–137.
59. Pilia G., Hugher-Benzie R.M., Mac Kenzie A. Mutations in GPC3, a glypican gene, cause the Simpson-Golabi-Behmel overgrowth syndrome. *Nature Genet.* 1996, 12:241–247.
60. Vengeler M., De Cat.B., Muyltermans S.Y. Mutational analysis of the GPC3/GPC4 glypican gene cluster on Xq26 in patients with Simpson-Golabi-Behmel syndrome: identification of loss-of-function mutations in the GPC3 gene. *Hum.Molec.Genet.* 2000, 9:1321–1328.
61. Brzustowicz L.M., Farrell.S., Khan M.B. et al. Mapping of a new SGBS locus to chromosome Xp22 in a familial with a severe form of Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am.J.Hum.Genet.* 1999, 65:779–783
62. Sotos J.F., Dodge P.R., Muirhead.D. et al. Cerebral gigantism in childhood: a syndrome of excessively rapid with acromegalic features and a nonprogressive neurologic disorder. *New.Eng.J.Med.* 1964, 271:106–116.
63. Cole TRP, Hughes H.E. Sotos syndrome; A study of the diagnostic criteria and natural history. *J.Med.Genet.* 1994, 31:20–32.
64. Opitz J.M., Weaver D.W., Reynolds JFJr. The syndromes of Sotos and Weaver: Reports and review. *Am.J.Med.Genet.*, 1998, 79:294–304.
65. Барашнев Ю.И., Казанцева Л.З., Семячкина А.Н. Синдром церебрального гигантизма у детей (синдром Сотоса). *Вопр.охран.дет.* 1984, 9, 64–67.
66. Cohen.MMJr. Bannayan Riley-Ruvalcaba syndrome: renaming three formerly recognized syndromes as one etiologic entity. *Am.J.Med.Genet.*, 1990, 35:291.
67. Marsh D.J., Dahia PLM, Zheng Z. et al. Germline mutations in PTEN are present in Bannayan-Zonana Syndrome. *Natur.Genet.* 1997, 16:333–334.

68. Moor C.A., Toriello H.A., Abuelo D.N. et al. Macrocephaly cutis marmorata telangiectatica congenita: a distinct disorder with developmental delay and connective tissue abnormality. *Am.J.Med.Genet.*, 1997, 70:67–73.
69. Robertson S.P., Gattas M., Rogers M. Et al. Macrocephaly cutis marmorata telangiectatica congenita: report of five patients and review of the literature. *Clin.Dysmorphol.* 2000, 9:1–9.
70. Al-Gazali L.I., Bakalinova D., Varady E. Further delineation of Nevo Syndrome. *J.Med.Genet.* 1997, 34; 366–370.
71. McKusick V.A. Mendelian inheritance in Man Catalogs of human genes and genetic disorders. 12th ed. Johns Hopkins University Press Baltimore M.D. 1989.
72. Новорожденные высокого риска. Новые диагностические и лечебные технологии. Под. Ред. В.И.Кулакова, Ю.И. Барашнева, М. «Триада-Х», 2006.
73. Инге-Вечтомов С.Г. Генетика с основами селекции. М. «Высшая школа», 1998, 591с.
74. Сингер М., Берг П. Гены и геномы. т.1, М. «Мир» 1998, 373 с.
75. Bork C., Dandekar Th, Diaz-Lozoz Y. Et al. Predicting function: from genes to genomes and back. *J.Mol.Biol.* 1998, v.283, 707–725.
76. Morton C.C., Nance W.E. Newborn Hearing Screening. A silent revolution. *N.Engl. Med.* 2006, v.354, 2151–2164.

Глава 3

Аномалии центральной нервной системы (врожденные ошибки гистогенеза или фетопатии)

Удельный вес врожденных пороков развития в патологии плода, новорожденного и ребенка чрезвычайно велик. Популяционная частота ВПР, по данным разных авторов и статистики разных стран, колеблется в очень широких пределах – от 1 до 7–15 % [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Истинная частота ВПР тем не менее остается неясной, т. к. не удается дать обобщенное представление об удельном весе ВПР по данным перинатальной, неонатальной и постнатальной заболеваемости и смертности. Существуют мнения, согласно которым 20–30 % младенческой и 30–50 % постнатальной смертности обусловлены точно зафиксированным врожденным дефектом [11, 12]. В этом отношении весьма убедительными оказываются сведения, приводимые детским госпиталем, деятельность которого в этом направлении была проанализирована за последние 40 лет. Среди госпитализированных детей на этот период приблизительно 10 % детей имели известные генетические болезни всех типов, 18 % врожденные дефекты менделеевского или хромосомного происхождения. Более 40 % поступлений в хирургические отделения были связаны с врожденными аномалиями [13]. Эта точка зрения находит подтверждения и среди основных выводов современных исследований. Так, хромосомные аномалии, составлявшие среди умерших новорожденных 3,9 %, среди детей, оставшихся в живых и достигших 2–8 лет, увеличились в 4–5 раз [14]. При этом частота ВПР среди умерших детей убедительно демонстрировала увеличение врожденных дефектов различных органов и систем [15]:

- пороки развития сердца 22,2 %,
- пороки развития нервной системы 12,2 %,
- пороки урогенитального тракта 5,9 %,
- пороки костно-мышечной системы 7,3 %.

Исследования последних лет убеждают в том, что большинство врожденных синдромов, сопровождающихся пороками развития, определяют не только тяжесть состояния новорожденных, перинатальную и неонатальную смертность, но и в значительной мере пессимистический прогноз развития детей, оставшихся в живых [16].

К большим аномалиям головного и спинного мозга относятся те нозологические формы, которые сопровождаются грубыми нарушениями органа или от-

дельных его частей. Эти изменения расцениваются как нарушения церебрального морфогенеза в результате чего новорожденные оказываются нежизнеспособными, умирают в раннем неонатальном периоде, а при выживании формируют группу детей-инвалидов с детства [17, 18]. Самые грубые аномалии развития ЦНС связаны с деструктивными изменениями головного и спинного мозга на самых ранних стадиях формирования эмбриона. При этом огромная роль в их возникновении принадлежит наследственным факторам. Об этом свидетельствует существование более чем 1759 наследственных нозологических форм и более чем 1000 врожденных синдромов, сопровождающихся изменениями морфогенеза [19, 20].

Для понимания особенностей аномального развития ЦНС необходимо обратиться к данным, характеризующим нормальный ход эмбриогенеза головного и спинного мозга.

3.1. Нормальное развитие центральной нервной системы (рис. 1)

С момента образования зиготы в результате слияния сперматозоида с яйцом и до превращения оплодотворенного яйца во взрослую особь происходит целый ряд сложных преобразований для создания такой сложной и уникальной структуры, как головной мозг [21, 22, 23, 24].

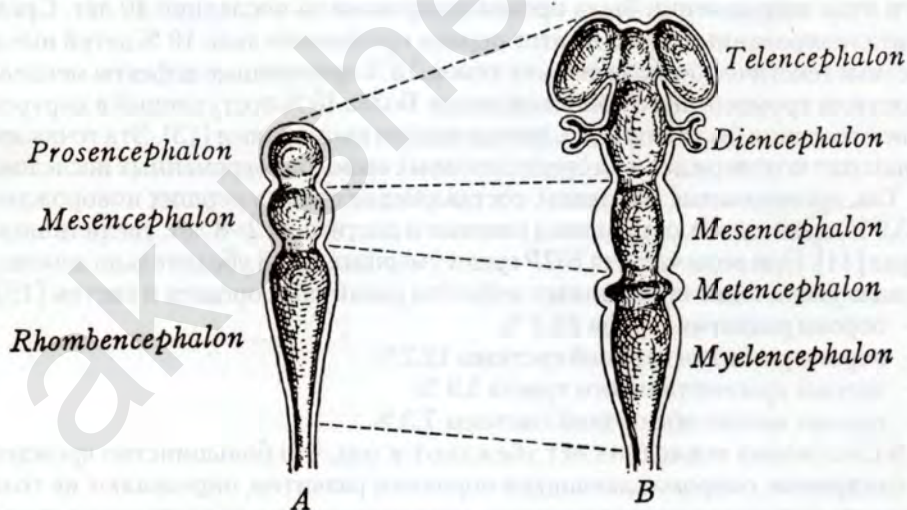


Рис. 1. Последовательные стадии развития мозговых пузырей у зародышей
 А. Стадия трех мозговых пузырей
 Б. Стадия пяти мозговых пузырей

Прежде чем рассматривать возникновение различных аномалий развития ЦНС, необходимо составить представление о ее формировании в норме. Выделяется несколько стадий развития головного и спинного мозга в ходе эмбрионального периода:

Дорзальная индукция или первичная нейруляция (3–4 недели гестации). После возникновения клеточных слоев (эктодерма, мезодерма и энтодерма) лежащая в основе мезодерма посылает сигналы в регион эктодермы («индуцированная ткань»), сообщая о развитии нервной системы из нервной пластинки.

Вентральная индукция (3–7 недели гестации) – стадия формирования нервной трубки путем смыкания краев нервной пластинки.

Регионализация и спецификация. Происходит спецификация различных регионов нервной трубки и ее клеточного состава. Первоначально стенка нервной трубки, состоящая из однородных нейроэктодермальных клеток-медуллобластов, при кариокинетическом размножении изменяет свой клеточный состав. Происходит дифференцировка клеток нервной трубки: одни клетки становятся спонгиобластами и из них в последующем образуется *нейроглия*, другие превращаются в нейробласты, из которых возникнут будущие *нейроны*. Происходит организация трех основных регионов ЦНС: переднего, среднего и заднего мозга. При этом краниальный расширенный конец нервной трубки, давший начало закладке головного мозга, удлиняется и располагается вдоль шеи и туловища, превращаясь в спинной мозг.

Нейрональная пролиферация и миграция (2–4 мес. и 3–5 мес. гестации соответственно). Для этого периода характерен усиленный рост и дифференцировка всех частей головного и спинного мозга: пролиферация нейронов (45-й день – 5-й месяц) и клеточная миграция (5-й месяц). В результате клеточного митоза происходит разрастание мозговых тканей и миграция клеток в определенные зоны мозга. Внешне мозг плода уже похож на мозг взрослого человека. Два полушария связаны между собой мозолистым телом. Хорошо выражены промежуточный и средний мозг, варолиев мост, мозжечок и продолговатый мозг, переходящий в спинной. Особенностью этого этапа развития является появление сообщения между внутренними полостями и наружной поверхностью мозга, морфологическая и функциональная зрелость вестибулярного аппарата, начинающийся процесс миелинизации цитоархитектонических полей коры, извилин и борозд.

Организация и миелинизация происходящие на 6–9 месяцах гестации характеризуются быстрым ростом всех частей головного мозга, появлением клеточной дифференцировки и созревания, первых признаков миелинизации пирамидных путей. Особенно быстрый рост и сложные морфологические изменения происходят в тех частях мозга, которые выполняют жизненно важные функции. От продолговатого мозга созревание идет через ганглии ствола и средний мозг к большим полушариям.

Созревание нервных клеток, при котором недифференцированный митотический нейробласт превращается в зрелую нервную клетку и устанавливаются **специфические синаптические связи** между ними, созревание состоит в усложнении структурной организации цитоплазмы. Происходит увеличе-

ние количества внутриклеточных органелл, обеспечивающих **интенсивный синтез** белков, ферментов, гликопротеинов, гликолипидов, медиаторов и др. продуктов обмена. Параллельно с этим протекают интенсивные морфологические процессы, связанные с образованием нервных отростков аксонов и дендритов, а также формирование **межнейрональных синаптических контактов**.

Миелинизация, начавшаяся на 4–5 месяцах внутриутробной жизни, прежде всего касается волокон задних корешков и задних канатиков спинного мозга, на 6–7 месяцах развития мягкотными оболочками покрываются волокна боковых канатиков. Позже всех миелинизируются волокна пирамидных путей, первые признаки обнаруживаются на 9-м месяце утробной жизни. Ко времени рождения ребенка миелинизация почти завершается в спинном мозге и в стволе мозга, достигая среднего мозга.

Н.В. Плод перед рождением представляет собой «стволовое существо», не имеющее произвольных движений и еще лишённое кортикальных влияний. Однако имеется послойное расположение корковых нейронов, синаптические контакты, глиальная пролиферация и дифференциация.

Генетическая программа эмбрионального развития и генетический контроль за ее реализацией

Доказано, что для воспроизведения процесса эмбрионального развития существует конкретная и четкая генетическая программа развития [25, 26, 27, 28].

Одним из главных условий функционирования этой программы считается ее устойчивость и специфичность. При этом в основе развития лежит каскадный принцип осуществления программы, суть которого состоит в том, что вещества, синтезированные на предыдущих стадиях, депрессируют гены последующих этапов. Таким образом, каждый ген вступает в действие на определенной стадии и **контролирует** индивидуальное развитие, начиная с самых ранних его стадий. Суть контроля состоит в том, что различные стадии онтогенеза контролируются разными генами, в результате чего и происходит дифференцировка клеток [29, 30, 31, 32, 33].

Последовательность депрессии генов в ходе органогенеза имеет свои особенности. В оплодотворенной клетке (зиготе) гены не обладают активностью. На ранних стадиях (моруле и бластуле) депрессируют гены, контролирующие процессы размножения клеток и общего метаболизма. Со стадии гаструлы активируются гены, детерминирующие образование стволовых клеток, активируются тканеспецифические гены, определяющие синтез тканеспецифических белков и дифференцировку тех или иных типов клеток. По ходу последующего развития зародыша начинают функционировать все большее количество генов. Особенно высокая генная активность в периоде органогенеза.

В процессе своего развития нервная система претерпевает сложнейшие превращения, складывающиеся в последовательную цепь взаимосвязанных событий.

Н.В. Главными среди них являются пролиферация, миграция, дифференцировка и гибель клеток, процессы роста нервных отростков, синаптогенез, формирование клеточных агрегатов и стабилизация нервных связей.

В процессе дифференцировки большая роль принадлежит **межклеточному взаимодействию** и существованию таких процессов, как **индукция, узнавание и адгезия**, которые не только определяют детерминацию потенциалов нейроэпителиальных клеток, но и направленный рост аксонов и образование специфических нервных связей.

Известно, что каждая нервная клетка является носителем **позиционной информации**, т.е. четко знает свое место в структуре строящейся нервной системы. В то же время число клеток каждого типа в каждом отделе ЦНС остается достаточно **стабильным**.

Генетическая программа развития нервной системы определяет и основные закономерности нейроонтогенеза:

- Каждый тип нейронов возникает в строго определенное время эмбриогенеза.
- Различные нервные центры формируются из клеток, возникающих в разное время. Это относится как к послойным структурам (кора больших полушарий, бугры четверохолмия и др.), так и к ядрам.
- Существует четкая тенденция раннего возникновения крупных длинно-аксонных клеток. Мелкие клетки возникают и начинают дифференцироваться позже. Более того, гранулярные клетки мозжечка, гиппокампа и обонятельных луковиц продолжают митотическое деление и на ранних этапах постнатальной жизни.
- Раньше – некоторые типы клеток ствола и спинного мозга, позже – клетки неокортекса.
- Рождение нервных клеток начинается примерно с половины периода внутриутробного развития и завершается к моменту рождения.

Что же касается процессов глиогенеза, то считается, что клетки первичного нейроэпителия, представляющие собой гомогенную популяцию, являются предшественниками для возникновения как нейронов, так и глиальных клеток. Однако глиогенез начинается несколько раньше нейрогенеза (в раннем периоде эмбрионального развития), но продолжается дальше, распространяясь на постнатальный период. Очень ответственным моментом формирования нервной системы является процесс созревания и дифференцировки клеток.

Н.В. Суть дифференцировки состоит в том, что возникающие разнообразные типы нервных клеток отличаются друг от друга биохимическими, морфологическими и физиологическими особенностями, а также их локализацией в нервной системе.

Основным механизмом клеточной дифференцировки являются биохимические процессы и, в частности, синтез специфических макромолекул – белков, гликопротеинов, ферментов и медиаторов, **характерных только для этих клеток** и способствующих установлению связей конкретного нейрона с другими нейронами.

Среди биологически активных веществ, выступающих в качестве универсальных регуляторов клеточного метаболизма, следует назвать: циклические пуриновые нуклеотиды, простагландины, ионы кальция, нейроспецифические белки и олигопептиды.

Другими биологически активными веществами, выполняющими функции универсальных регуляторов клеточного метаболизма (и дифференцировки нервной ткани), являются нейротрофины:

- фактор роста нервов,
- мозговой нейротропный фактор,
- нейротрофин-3,
- нейротрофин-4/5,
- цилиарный нейротрофический фактор,
- глиальный нейротрофический фактор.

Таким образом, за относительно короткий временной период, длиною в 9 месяцев, первичная нейруляция завершается формированием чрезвычайно сложной конструкции – ЦНС. Наилучшим объяснением этого процесса до сих пор служит теория системогенеза, которая рассматривает «роль нейрона как узлового пункта, связывающего непрерывные превращения на молекулярном уровне с их архитектурными взаимодействиями в целостной деятельности мозга».

В последние десятилетия происходило интенсивное изучение и формирование представлений о молекулярных основах морфогенеза врожденных аномалий развития [34, 35, 36]. На этой базе данных была предложена концепция причин возникновения пороков развития [24], генеральные принципы дифференциации и морфогенеза [26], модели для изучения развития и болезней [26] и, в частности, особенностей развития нервной системы [23] и др. В этих исследованиях подчеркивается, что истоки формирования современной концепции возникновения врожденных пороков развития имеют свое начало еще в прошлом веке. Одним из грандиозных достижений этого периода следует признать использование биохимической генетики человека для объяснения многих сложных деталей промежуточного метаболизма. При анализе большого количества метаболических дефектов и исследовании многих путей действия ферментов произошли открытия, объяснявшие наблюдавшиеся биохимические отклонения. При этом полученные знания о нормальных биохимических процессах и их генетическом контроле позволили понять ненормальные отклонения и, наоборот, понимание ненормального позволило усилить понимание нормального метаболизма [37].

В этом аспекте Арчибальд Гаррод расценивается как основатель биохимической генетики человека. Более широкая панорама врожденных ошибок метаболизма была представлена Haggis в его публикациях [38], показавшим наличие аналогичных процессов при других метаболических расстройствах. Успех предложенной концепции был подтвержден Scriver в его книге о метаболических и молекулярных основах наследственных заболеваний. В последующем Stanbury и соавторы в четырех томах обобщили большое количество метаболических путей, связанных с наследственными болезнями.

Хотя Garrod не знал о существовании структурных пороков развития, тем не менее при описании врожденных ошибок метаболизма он все же высказал предположение, что они характеризуются широкими отклонениями от нормы. Их вряд ли следует рассматривать как индивидуальные вариации нормы. Очень заманчиво рассматривать их как метаболические отклонения структурных пороков развития. Еще в 1978 г. Epstein предложил оценивать структурные пороки развития как врожденные ошибки развития. Таким образом, была использована аналогия с метаболическими отклонениями Garrod. Однако более приемлемым представляется предложение, сделанное раньше Lewis and Holmes (1974), в котором структурные пороки развития рассматриваются как «врожденные ошибки морфогенеза». D. Smith смог собрать огромную информацию о большом количестве врожденных синдромов, сопровождавшихся нарушениями морфогенеза [40]. Позднее этот перечень был увеличен. Таким образом, по меткому замечанию Epstein, эти руководства служат клиницистам «в качестве библии» для распознавания врожденных синдромов. Стало очевидным, что врожденные пороки развития встречаются чаще, чем предполагалось ранее. Каждая отдельная форма, хотя и встречается редко, но в целом эта патология составляет обширную группу заболеваний, формирующих репродуктивные потери, перинатальную смертность и инвалидность с детства.

Однако в 70-е годы прошлого столетия не существовало концептуального объяснения генетических механизмов, вызывающих эти врожденные синдромы. Только в последующем с открытием роли энзимов в возникновении таких состояний, как мукополисахаридозы, сопровождавшихся грубыми костными дисплазиями [41, 42], и несовершенный остеогенез [43], появились мысли о роли дефектов метаболических энзимов и таких структурных белков, как коллаген и фибриллин. Вскоре этот список был дополнен и была выяснена патогенетическая роль метаболических отклонений при лицевом дисморфизме [44, 45], при синдроме Целльвегера [46] и др.

1990-е годы прошлого столетия ознаменовались сообщениями о мутациях генов. Было показано, что факторы транскрипции, рецепторы различных типов, факторы роста, молекулы клеточной адгезии, *gap*-соединения и G-протеины вызывают врожденные отклонения в развитии, что было подтверждено в экспериментах на моделях, имитирующих патологию человека. Они являлись следствием либо спонтанных, либо индуцированных мутаций [47].

Интенсивные исследования этой проблемы позволили сформировать генеральные принципы процессов дифференциации и морфогенеза [26]. При этом стало очевидным, что успешная разработка этого направления возможна только на стыке наук: эмбриологии, генетики, биохимии и др. Особое значение придается биологии развития – науки, соединяющей генетику с анатомией, совмещению наследственного генотипа с наблюдаемым фенотипом. Это позволяет приступить к изучению механизмов, которыми характеризуется специфика генома в индивидуальном организме человека. Изучение генетики человека без биологии развития является подобием изучения культуры только путем чтения книг, а изучение анатомии без биологии развития подобно визитам в зарубеж-

ные страны без изучения языка или истории [26]. В течение последнего десятилетия базовые принципы биологии развития пополнились новыми знаниями. Они охватывают:

- механизмы дифференцированной экспрессии генов,
- комбинаторную логику усиления и активации,
- сигнальную трансдукцию путей сцепления клеточных мембран и ядер,
- механизмы, которые встречаются при синдромах,
- механизмы, продуцирующие доминантную или рецессивную передачу,
- репертуар морфогенетических взаимодействий и молекулярные последствия,
- роль стохастической вариабельности в морфогенезе.

Литература к разделу 3.1

1. Congenital malformations worldwide. A report from the international clearinghouse for birth defects monitoring system. Amsterdam: elsevier 1991.
2. Guidelines for the development of national programs for monitoring birth defects. WHO, 1993.
3. Stoll C. Distribution of single organ malformations in European populations. *Ann. Genet.* 1995, v. 38, 32–43.
4. Бочков Н.П., Жученко Н.А., Кириллова Е.А. Мониторинг врожденных пороков развития. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 1996, 2, 20–34.
5. Бочков Н.П., Жученко Н.А., Катосова Л.Д. Мониторинг врожденных пороков развития в условиях загрязнения среды обитания человека. *Сб. Лекций для врачей «Экологические проблемы педиатрии»* М. 1997, 51–62.
6. Stone D., Dolk H., Irgens L. Congenital anomaly surveillance: goals and data requirements. *Proceedings of a workshop of EUROCAT, 1997, 54–59.*
7. Демикова Н.С., Козлова С.И. Мониторинг врожденных пороков развития *Вестн. РАМН, 1999, 11, 29–32.*
8. Linghart I., Bashiri A., Maymon E. et. al. Congenital anomalies are an independent risk factor for neonatal morbidity and perinatal mortality in preterm birth. *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Record, 2000, v.90, 1, 43–49.*
9. Кобринский Б.А., Демикова Н.С. Принципы организации мониторинга врожденных пороков развития и его реализация в Российской Федерации. *Рос. Вестн. перинатол. и педиатр., 2001, 4, 56–60.*
10. Donkelaar H.E., Lammens M., Hori A. *Clinical neuroembryology. Development and developmental disorders of the human central nervous system.* Springer, 2006.
11. Berry R.I., Buehler J.W., Strauss L.T. et al. Birth weight-specific infant mortality due to congenital anomalies, 1969, 1980. *Public health rep.* 1987, 102: 171–181.
12. Hoekelman R.A., Pless I.B. Decline in mortality among young americans during the 20th century: prospectes for reaching national mortality reduction goals for 1990. *Pediatrics, 1988, 82: 582–595.*
13. Clow C.L., Fraser F.C., Laberge C., Scriver C.R. On the application of knowledge to the patient with genetic disease. *Prog. Med. Genet., 1973, 9: 159–213.*
14. Division for vital records and health statistics. *Birth defects incidence and mortality tables, 2002.*
15. *March of dimes perinatal data Center. Leading categories of birth defects, 2000 a.*
16. Verity C., Firth H., Constant C. Congenital abnormalities of the central nervous system – *J. Of neurology neurosurgery and psychiatry.* 2003, 74:3.
17. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. «Триада-Х», 2005.
18. Барашнев Ю.И. Ключевые проблемы перинатальной неврологии. *Акуш. гинекол.* 2007, 5, 51–54.
19. Winter R.M. Analising human development abnormalities. *Bioessay, 1996, 18: 965–971.*

20. Wilson G.N. Genomics of human dysmorphogenesis. *Am. J. Med. Genet.*, 1992, 42:187–196.
21. Проблемы развития мозга и влияние на него вредных факторов. Под ред. Кловоского М. 1960.
22. Савельев С.В. Стадии эмбрионального развития мозга человека. М. «ВЕДИ», 2002.
23. Rubenstein J.L.R., Puelles L. Development of the nervous system. In.: *Inborn errors of development. The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis.* Oxford univer. Press, 2004.
24. Epstein C.J. Human malformations and their genetic basis. *Inborn errors of development. The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis.* Oxford univer. Press, 2004, 3–10.
25. Accampora D., Gulisano M., Broccoli V., Simeone A. Otx genes in brain morphogenesis. *Prog. Neurobiol.*, 2001, 64: 69–95.
26. Scott F. G. General principles of differentiation and morphogenesis. *Inborn errors of development. The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis.* Oxford univer. Press, 2004, 10–25.
27. Bier E., McGinnis W. Model organisms in study of development and disease. *Inborn errors of development. The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis.* Oxford univer. Press, 2004, 25–46.
28. Mount D.W. Consequence of the project for understanding development. *Inborn errors of development. The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis.* Oxford univer. Press., 2004, 46–53.
29. Barres B.A., Raff M.C. Axonal control of oligodendrocyte development. *J. Cell. Biol.* 1999, 147, 1123–1128.
30. Cassidy R., Frisen J. Neurobiology. Stem cells on the brain. *Nature*, 2–1, 412: 690–691.
31. Fode C., Ma Q., Casarosa S., Ang S.L. et al. A role for neural determination genes in specifying the dorsoventral identity of telencephalic neurons-genes. *Dev.* 2000, 14: 67–80.
32. Raff M.C., Barres B.A., Burne J.F. et al. Programmed cell death and the control of cell survival: lessons from the nervous system. *Science*, 1993, 262, 695–700.
33. Rosenthal A. Distinct regulators control the expression of the mid-hindbrain organizer signal FGF8. *Nat. Neurosci.* 2001, 4:1175–1181.
34. *Inborn errors of development. The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis.* Ed. C.J. Epstein, R.P. Erickson, A. Wynshaw-Boris. Oxford univers. Press, 2004.
35. *Embryos, genes and Birth defects.* Ed. P. Ferretti, A. Copp, C. Tickl, G. Moor. John Willey and sons, Ltd 2006.
36. *Congenital malformations. Evidens-based evaluation and management.* Ed. P. Kumar, B. Burton. McGraw Hill Medical, 2008.
37. Epstein C.J. Developmental mechanisms and abnormalitis: toward a developmenal genetics of man. In.: *Birth defects. Proc 5th Intern. Conference of Birth defects.* Littelfield J.B., de Grouchy J. (eds), Excerpta medica. Amsterdam, 1978, pp 387–395.
38. Harris H. Garrod's inborn errors of metabolism. Oxford univers. Press, London, 1963.
39. Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease.*, 8th edition. McGraw-Hill, New York, 2001.
40. Smith D.W. Recognizable patterns of human malformation. *Genetic Embriologic and clinic aspects.* Philadelphia, Saunders, 1970.
41. Bach G., Eisenberg J.R., Cantz M., Neufeld E.F. The defect in the Hunter syndrome: deficiency of sulfoioduronate sulfatase. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1982, 70:2134–2138.
42. Neufeld E.F., Lim T.W., Shapiro L.J. Inherited disorders of lysosomal metabolism. *Annu. Rev. Biochem.* 1975, 44:357–376.
43. Barch G.S., David K.E., Byers P.H. Type I osteogenesis imperfecta: a nonfunctional allele for pro alpha 1 (1) chains of type I procollagen. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1982, 79: 3838–3842.
44. Wilson G.N., de Chadarevian J-P, Kaplan P. et al. Glutaric aciduria type II: review of the phenotype and report of an unusual glomerulopathy. *Am. J. Med. Genet.* 1988, 32:395–401.

45. Pauli R.M., Lian J.B., Mosher D.F., Sultie J.W. Association of congenital deficiency of multiple vitamin K-dependt coagulation factors and clues to the phenotype of the warfarin embryopathy: clue to the mechanism of teratogenicity of coumarin derivats. Am. J. Hum. Genet. 1987, 41:566–458.
46. Brown G.K. – Metabolic disorders of embryogenesis. L. Inherit. Metab. Dis., 1994. 17:448–458.
47. Epstein C.J. The new dysmorphology: application of insights from basic developmental biology to the understanding of human birth defects. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995, 92: 8566–8573.

3.2. Врожденные дефекты нервной трубки или врожденные ошибки морфогенеза

Самые грубые пороки развития нервной трубки связаны с ее деструктивными изменениями на ранних стадиях формирования – первичной недостаточностью морфогенеза [1, 2, 3, 4].

Особо выделяют три фазы органогенеза:

- *нейруляции* (образование и закрытие нервной трубки, ее канализация),
- *проэнцефализации*, связанную с образованием переднего мозга,
- *гистогенеза*, главными процессами которой является пролиферация и миграция нейронов.

Этиология дефектов нервной трубки (ДНТ)

Врожденные ДНТ весьма гетерогенны по морфологии и этиологии [5, 6]. Если обратиться к таблице 1, то станет очевидным, что причины их возникновения разнообразны: хромосомные аномалии, генные мутации, тератогены, материнские предрасполагающие факторы и мультифакториальная наследственность.

3.2.1. Дефекты нервной трубки, возникшие в фазу нейруляции, или пороки развития конечного мозга

Нарушения, связанные с незакрытием нервной трубки по средней линии, обозначаются термином **дизрафия**. Наиболее частой локализацией дизрафического дефекта являются передние и задние нейропоры. Дефект закрытия передней нейропоры приводит к **анэнцефалии**. Дефект закрытия задней нейропоры способствует возникновению **миеломенингоцеле**. Комплексная недостаточность слияния невральнoй трубки ведет к **краниорахишизису**, обычно завершается смертью плода.

Обобщая собственные и литературные данные, автор [10] рекомендует принять классификацию ДНТ человека по месту закрытия. Им предложено пять отдельных мест инициации для слияния нервной трубки: три в области черепа и два в спинальной области.

Согласно предлагаемой им гипотезе, эти формы возникают в следующих комбинациях:

- *первая комбинация* – анэнцефалия является результатом нарушения закрытия 2 и возникновения мероакрании и закрытия 2 и 4 для голокрании (рис. 2),

Таблица 1. Возможные причины нарушений развития нервной трубки у человека [5,6,7,8,9]

Хромосомные отклонения	Трисомия 13 Трисомия 18 Варирующие несбалансированные хромосомные перестройки, кольцевые хромосомы, триплоидия
Единичные мутантные гены: аутосомно-рецессивные	Синдром Вокера-Вартбурга Синдром Жарко-Левина Синдром Мекеля-Грубера Синдром Роберта
Мутация единичных генов: аутосомно-доминантные	Срединное расщепление лица (возможно) Синдром переднего сакрального менингоцеле и анального стеноза
Возможно наследственные	Переднее энцефалоцеле
Тератогены	Аминоптерин/аметоптерин Талидамид Вальпроиновая кислота Карбомазепин (возможно) Гипертермия (возможно)
Материнские предрасполагающие факторы	Сахарный диабет: анэнцефалия более частая, чем Spina bifida
Мультифакториальное наследование	Анэнцефалия Менингомиелоцеле, Киари II Менингоцеле, краниальное и спинальное Энцефалоцеле Миелоцистоцеле
Специфические фенотипы без известной причины	Последствия разрыва амниона Экстрофия клоаки (омфалоцеле, экстрофия мочевого пузыря, заращенный анус и спинальные отклонения) Сакрококцигеальная тератома (включает менингомиелоцеле) Другие неклассифицированные отклонения

– *вторая комбинация* – кистозная *Spina bifida* является результатом нарушения закрытия рострального и/или каудального слияния закрытия 1,

– *третья комбинация* – краниорахишизис является следствием нарушения закрытия 2, 4 и 1,

– *четвертая комбинация* – неслияние закрытия 3 бывает редко, присутствуя в виде расщелины средней части лица, распространяясь от верхней губы через область лба (фациошизис),

– *пятая комбинация* – фронтальное и париетальное энцефалоцеле возникает в местах соединения краниальных закрытий 3–2 и 2–4 (прозэнцефалические и мезэнцефалические нейропоры),

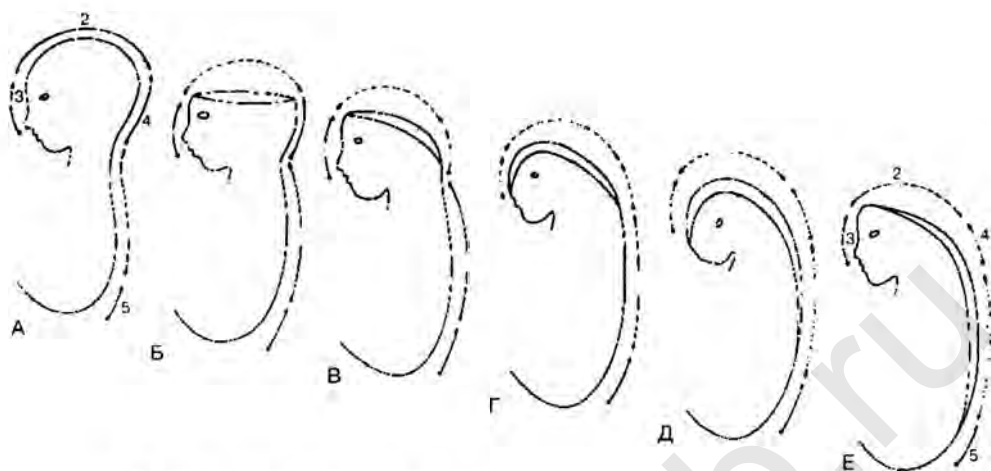


Рис. 2. Краниальные дефекты нервной трубки (Van Allen et al. 1993)

Обычные дефекты нервной трубки вследствие ошибок ее закрытия:

А. Норма. Б. Мерокрания.

В. Голокрания (2 и 4). Г. Фациокраниошизис (закрытие 3, 2 и 4).

Д. Фациокраниошизис (закрытие 3, 2). Е. Краниорахишизис (закрытие 2, 4).

- *шестая комбинация* – окципитальное энцефалоцеле возникает в результате неполного слияния мембран закрытия 4,
- *седьмая комбинация* – наиболее каудальная часть нервной трубки может иметь 5-е место закрытия, вовлекая в процесс L2-S5,
- *восьмая комбинация* – закрытие ниже S2 бывает при вторичной нейруляции.

Это морфологическое разнообразие возникновения дефектов нервной трубки подчеркивается и в других исследованиях. Так, авторы [11], выделяют шесть групп дефектов нервной трубки:

- открытая нервная трубка фронтальной части головы (прозэнцефалон или телэнцефалон),
- открытый париетальный регион головы (прозэнцефалон или мезэнцефалон),
- открытая нервная трубка выше IV желудочка (ромбэнцефалон),
- открытая нервная трубка от мезэнцефалон до ромбэнцефалон,
- открытая нервная трубка, распространяющаяся от фронтальной части головы через цервикальный регион,
- тотальный дизрафизм, вовлекающий в патологический процесс всю длину головного и спинного мозга. Считается, что такие эмбрионы погибают на 4-й неделе гестации. Две трети эмбрионов с ДНТ в виде ромбэнцефалон (типы 3, 4 и 5) погибают на 6–7 неделях гестации. Внутриутробная гибель определяется степенью тяжести ДНТ.

– **Анэнцефалия** относится к грубым уродствам – к летальному типу церебральной дисрафии, при которой частично или полностью отсутствует головной мозг и выше лежащий череп (рис. 3).

История анэнцефалии связана с именем французского зоолога Этьена Фюфре Сент-Хилерома, нашедшем в 1826 г. в в середине XVI в. Египте мумию с анэнцефалией. О наличии анэнцефалии в Европе сообщали авторы в середине XVI столетия [12, 13].

О причинах возникновения анэнцефалии существуют различные предположения:

– Анэнцефалия и родственные ей расстройства являются сложными пороками развития, которые первично могут влиять на раннюю продукцию мезенхимы, приводя к недостаточности нейральных складок в целом для подъема. Потеря поддерживающего эффекта для нейродермы приводит к неспособности нервной трубки к закрытию и аномалиям скелета [14].

– Повторное открытие нервной трубки [15].

– Разрыв перерастянутой в процессе формирования нервной трубки [16].

В эксперименте на беременных крысах с искусственно вызванным гипервитаминозом А выделены три фазы в возникновении анэнцефалии:

– **энцефалошизис** – незакрытие роstralной части нервной трубки,

– **экзэнцефалия** – выбухание (протрузия) хорошо развитого головного мозга,

– **анэнцефалия** – дегенерация незащищенных частей головного мозга [17].

Результаты проведенных исследований [18,19] показали, что анэнцефалия у эмбрионов человека формируется подобным путем также в трех стадиях:

– **церебральная дисрафия** (23–25 дни развития),



Рис. 3. Новорожденные с краниорахишизисом, диагностированным пренатально на 14-й неделе гестации. Отказ матери от прерывания беременности. Ребенок умер в первые сутки жизни.

– **экзэнцефалическая незащищенность** хорошо развитого мозга в оставшееся время эмбрионального периода,

– **дегенерация незащищенного мозга** в течение фетального периода, приводящая к замещению тканей мозга цереброваскулярными массами – *area cerebrovasculosa* (рис. 4).

Анэнцефалия существует в нескольких вариациях [18, 19]:

– **голокрании**, при которой дефект закрытия существует на уровне большого затылочного отверстия,

– **мерокрании**, при которой дефект костей черепа не достигает большого затылочного отверстия,

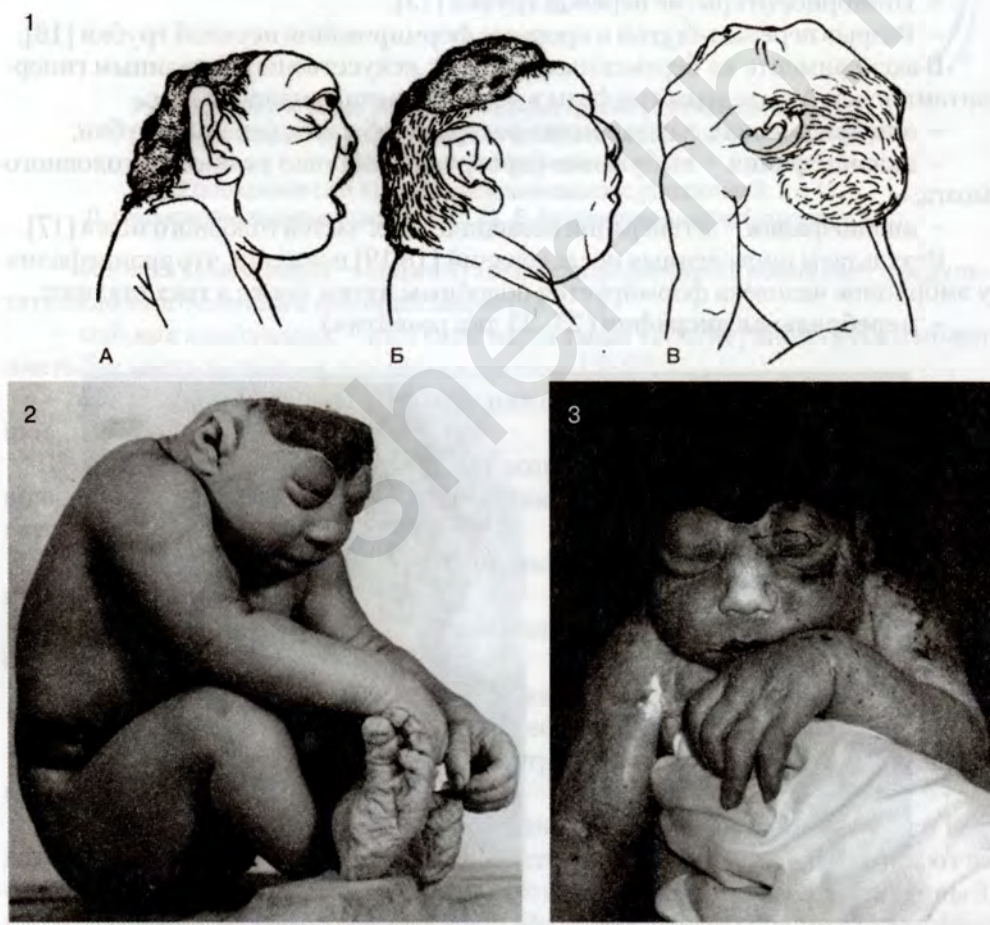


Рис. 4. Варианты анэнцефалии (по Duhamel, 1966)

1 — А. Голокрания, Б. Мерокрания, В. Инэнцефалия.

2, 3 — Мертворожденный с анэнцефалией, пренатально диагностированной на 11-й неделе гестации. Отказ от прерывания беременности.

– **инэнцефалии**, которая образуется за счет дефекта затылочной кости, рахишизиса шейно-грудной области. Инэнцефалия отличается от анэнцефалии тем, что существует полость черепа, кожа покрывает голову, а поражение нервной трубки обнаруживается на уровне шейного отдела спинного мозга и варьирует в довольно широких пределах: от *Spina bifida* с интактной кожей до миеломенингоцеле и открытого рахишизиса [20, 21].

При клиническом обследовании обращает на себя внимание специфический внешний вид ребенка (форма черепа, положение конечностей). Морфологически обнаруживается отсутствие большого мозга, костей свода черепа и мягких тканей. Средний и задний мозг недоразвиты. Подкорковые узлы отсутствуют. Мозговая ткань обычно замещена соединительной тканью с большими кистозными полостями, пронизанными богатой сосудистой сетью. Лицевые структуры развиты нормально, хотя возможно наличие расщепленного твердого неба и незаращенной верхней губы. Наиболее характерная поза – децеребрационная ригидность.

При анэнцефалии весьма часто обнаруживаются аномалии скелета, почти каждая кость черепа изменена. Висцеральные аномалии находят в 84 % случаев [6]. При анэнцефалии нередко выявляется целый ряд пороков развития органов и систем [22]:

- Расщепление лица – 8,3 %
- Анотия/микротия – 3,1%
- Дефекты сердца – 3,2%
- Дефекты конечностей – 2,2 %
- Дефекты брюшной стенки – 1,7 %

Частота этого порока в популяции колеблется от 0,5 % до 2 на 1000 живорожденных, 75 % рождаются мертворожденными, остальные умирают в первые часы жизни, 5 % доживают до 7-го дня. У 50 % женщин, родивших детей с анэнцефалией, беременность осложняется многоводием. Риск повторного рождения составляет 4 %.

Полный краниошизис – врожденное уродство, при котором имеется неполное закрытие черепа и позвоночного канала. Обычно сопровождается дефектом мозговых оболочек и мягких тканей, покрывающих череп. Спинной мозг в области костного дефекта остается открытым и представлен в виде уплощенной пластинки или желоба. Нередко этот порок сочетается с анэнцефалией. Время возникновения этого тяжелого уродства – 20–22-й дни гестации. В большинстве случаев беременность прерывается спонтанным абортom, реже возможно рождение ребенка, погибающего в первые минуты или часы жизни.

3.2.2. Энцефалоцеле и краниальное менингоцеле

Среди мозговых грыж выделяют три основных вида, время возникновения которых 22–26-й дни гестации [22]. Энцефаломенингоцеле и энцефалоцеле – это врожденные уродства в виде дефекта черепа и грыжевого выпячивания мозговой ткани (черепно-мозговая грыжа), обусловленные дефектом закрытия переднего конца нервной трубки. По своим размерам они могут быть различными, от очень небольших (не больше лесного ореха) до огромных (больше головы новорожденного). Частота мозговых грыж в популяции новорожденных колеблется в довольно широких пределах – от 1 на 4000 до 1 на 15 000.

Наиболее часто (до 70–80 %) дефект локализуется в затылочной или в лобной области (рис. 5). Фронтотэмпоидальные энцефалоцеле подразделяются на назофронтальные, назоэтмоидальные и назоорбитальные энцефалоцеле [23]. Все они характеризуются внутренними дефектами черепа между лобной костью и этмоидальной, либо по средней линии в передней черепной ямке, либо на любой стороне от средней линии [24, 25, 26].

Энцефалоцеле часто сочетаются с другими дисрафическими расстройствами, при которых в патологический процесс вовлекается мозжечок и средний мозг. В 50 % случаев энцефалоцеле сочетается с гидроцефалией и

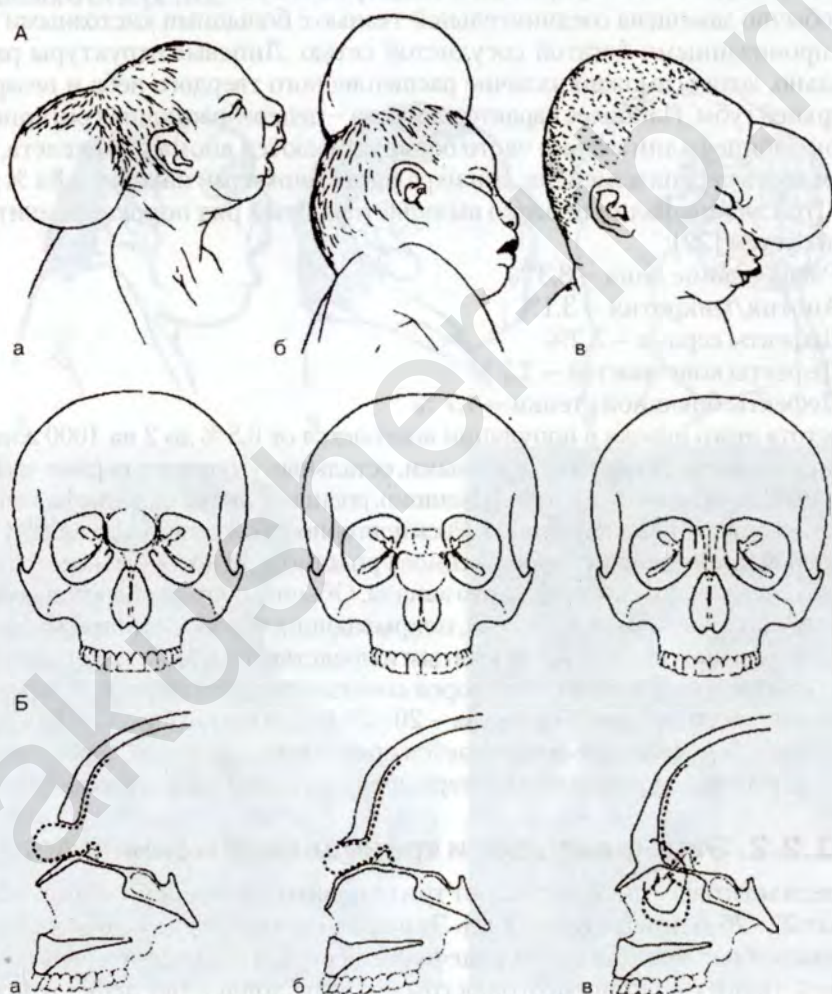


Рис. 5. Различные формы энцефалоцеле

А. Локализация энцефалоцеле (по Duhamel, 1966): а — окципитальные,

б — париетальные, в — фронтальные. Б. Фронтотэмпоидальные энцефалоцеле

(по Hoving, 1933): а — назофронтальные, б — назоэтмоидальные, в — назоорбитальные

тораколюмбальным менингоцеле. В грыжевой мешок помимо мозгового вещества вовлекаются желудочки мозга. При морфологическом исследовании обнаруживается эктопия нервных клеток, их дегенеративные изменения, аномалии сосудистой и ликворной систем. Время возникновения – не позже 26-го дня гестации.

Энцефалоцеле может диагностироваться при целом ряде врожденных синдромов:

- **синдром амниотических перетяжек**, характеризуется нарушениями черепа и лицевых структур, контрактурами конечностей и ампутиационным типом дефектов,
- **синдром Алера** (A/D, FGFR2, 10q26), для которого характерен краниостеноз, синдактилия пальцев рук и ног, множественные большие и малые аномалии различных органов и систем,
- **хромосомные аномалии** (трисомия 13, 18, делеции, дупликации), сопровождающиеся множественными большими и малыми аномалиями,
- **дисегментальная дисплазия** (A/Д, HSPG2, 1p36,1 perlecan): сегментные дисплазии, лицевые расщепления,
- **синдром Фразера** (A/P FRAS1, 4q21; FREM2, 13q13,3): синдактилия, аномалии глаз, глотки, гениталий и др.,
- **фронтоназальная дисплазия** (спорадические случаи, возможно A/Д): лицевой дисморфизм,
- **синдром Мекеля-Грубера** (A/P 8q24, 11q13, 17q23),
- **синдром Паллистера-Халла** (A/Д GL13, 7q13): дисморфия лица, полидактилия, синдактилия, аномалии почек, атрезия ануса и др.
- **синдром Роберта – SC-фокомелия**: микрофтальмия, расщепление губы и неба, аномалии конечностей и др.,
- **синдром Уокера-Варбурга** (A/P POM1, 9q34.1 POM2, 14q24,3; FCMD, 9q3,1): лисэнцефалия, аномалии мозжечка, дисплазия почек, микрофтальмия, врожденная мышечная дистрофия.

Так, например, при синдроме Мекеля-Грубера, проявляющегося проэнцефалическим дизгенезом, характерно наличие затылочного энцефалоцеле, дизгенезии крыши ромба и сочетание с поликистозными почками и полидактилией [27,28,29]. Клинические проявления зависят от локализации энцефалоцеле [30].

Энцефалоцеле нередко сочетается с пороками развития других органов:

- лицевые расщепления 14,6 %,
 - анофтальмия/микрофтальмия 8,5 %,
 - дефекты сердца 7,4 %,
 - кистоз почек 0,15 %
 - дефекты конечностей 5,8 %,
 - полидактилия 5,2 %.
- **Краниальные менингоцеле** встречаются значительно реже, не сопровождаются пролапсом оболочек или головного мозга, клинические симптомы незначительные. Дефект черепа располагается вдоль швов, в основном по средней линии.

– **Энцефалоцистоцеле** – мозговая грыжа, состоящая из мозговой ткани и пространства, сообщающегося с желудочковой системой мозга.

Грыжи обычно возникают в местах соединения черепных костей: между лобными, теменными, височными, затылочными костями. Величина грыжи зависит от величины костного дефекта.

Крупные мозговые грыжи сопровождаются грубыми неврологическими нарушениями (парезами, параличами, судорожными состояниями и др.). Возникающая при этом ликворея, осложняется инфекционным процессом и служит непосредственной причиной смерти.

Диагноз мозговой грыжи не представляет трудностей, но распознавание отдельных форм требует дополнительных исследований (нейросонография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и др.). Лечение только оперативное.

Врожденные пороки развития позвоночника и спинного мозга

К этой группе ВПР относятся такие аномалии, возникновение которых связаны с незакрытием медуллярной трубки, ее каудального отдела. Более всего эти врожденные дефекты обнаруживаются в задних отделах позвоночника. Незакрытие позвоночного канала за счет отсутствия дужек и остистых отростков позвонков приводит к деформации спинного мозга, прикрытого только мышцами и кожей.

Дисрафические расстройства, возникающие в области спинного мозга, объединяются общим названием *Spina bifida*. При этом выделяется несколько форм:

– **миелошизис или миелоцеле**, при котором имеются грубые уродства головного и спинного мозга, обусловленные дефектом закрытия задней части нервной трубки. При этом вовлекается большая порция спинного мозга, и он представляется плоским, без кожного покрова. Время возникновения – не позже 24-го дня гестации. Нередко имеется сочетание с миеломенингоцеле. Большинство детей рождаются мертворожденными (рис. 6).

– **Миеломенингоцеле** – спинномозговая грыжа, возникающая на 26-м дне гестации в результате несмыкания задней пропорции нервной трубки (рис. 7). В 80 % случаев локализуется в поясничной области и почти всегда связана с аномалией Киари II [6] и встречается с частотой 5:1000 новорожденных. В грыжевое выпячивание вовлекаются оболочки и спинной мозг, полость грыжи заполнена спинномозговой жидкостью. Спинной мозг недоразвит, отмечаются участки разрастания глии, центральный канал оказывается расширенным. Кожа вокруг грыжевого выпячивания обычно рубцово изменена, т.к. через врожденный дефект вытекает ликвор (ликворея). Спустя несколько дней или недель после рождения происходит увеличение размеров грыжи, застой ликвора, и нарастают явления гидроцефалии с расширением субарахноидального пространства. Спустя 2–3 дня развивается вентрикулит.

Неврологические расстройства зависят от уровня нарушений спинного мозга (L1-L2, L3-L4, L5-S1, S2-S4). Они проявляются в виде двигательных рас-

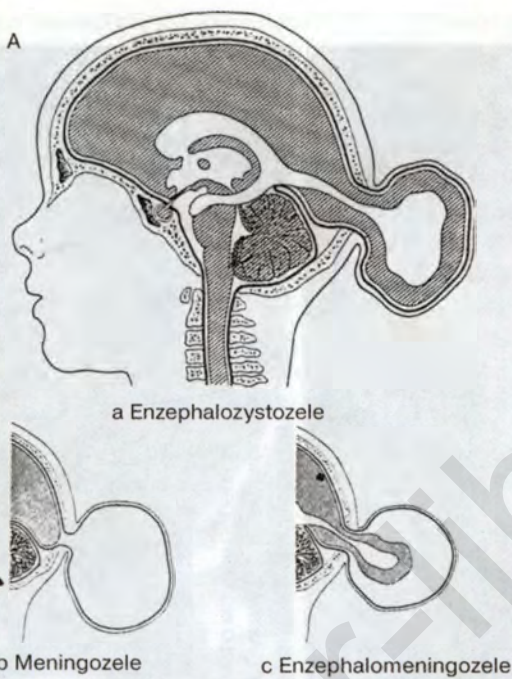


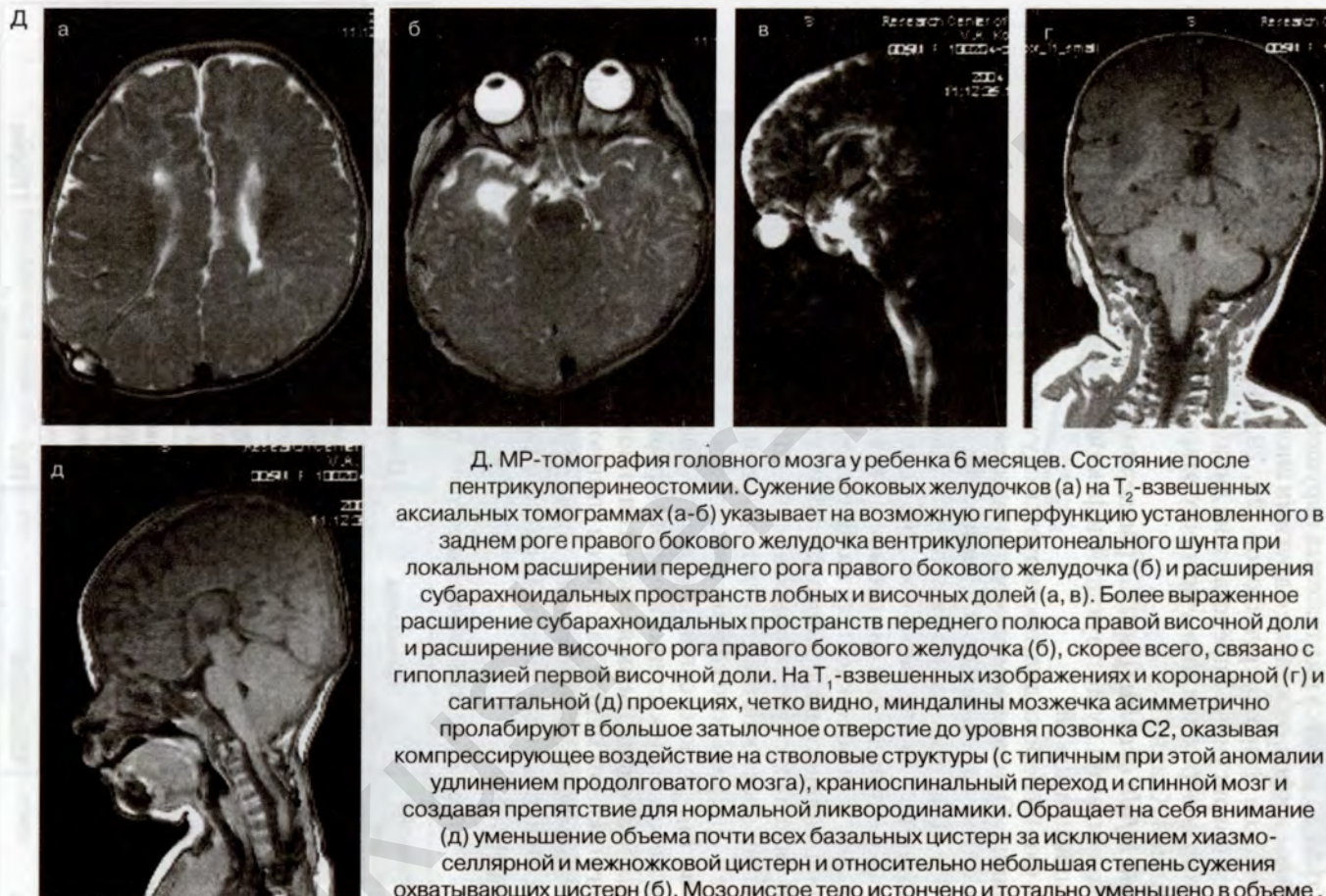
Рис. 6. Черепно-мозговые грыжи
 А. Виды энцефаломенингоцеле (по Hertl, 1986)
 Б. Новорожденный с черепно-мозговой грыжей



А. Внешний вид новорожденного
Б. Открытая форма *Spina bifida*

В. Новорожденный после операции по поводу *Spina bifida*
Г. Гидроцефалия у новорожденного ребенка
в возрасте 3 месяцев

Рис. 7. Новорожденный с открытой формой *Spina bifida* и аномалией Киари II (начало)



Д. МР-томография головного мозга у ребенка 6 месяцев. Состояние после пентрикулоперинеостомии. Сужение боковых желудочков (а) на T_2 -взвешенных аксиальных томограммах (а-б) указывает на возможную гиперфункцию установленного в заднем роге правого бокового желудочка вентрикулоперитонеального шунта при локальном расширении переднего рога правого бокового желудочка (б) и расширения субарахноидальных пространств лобных и височных долей (а, в). Более выраженное расширение субарахноидальных пространств переднего полюса правой височной доли и расширение височного рога правого бокового желудочка (б), скорее всего, связано с гипоплазией первой височной доли. На T_1 -взвешенных изображениях и коронарной (г) и сагиттальной (д) проекциях, четко видно, миндалины мозжечка асимметрично пролабируют в большое затылочное отверстие до уровня позвонка С2, оказывая компрессирующее воздействие на стволовые структуры (с типичным при этой аномалии удлинением продолговатого мозга), краниоспинальный переход и спинной мозг и создавая препятствие для нормальной ликвородинамики. Обращает на себя внимание (д) уменьшение объема почти всех базальных цистерн за исключением хиазмоселлярной и межножковой цистерн и относительно небольшая степень сужения охватывающих цистерн (б). Мозолистое тело истончено и totally уменьшено в объеме.

Рис. 7. Новорожденный с открытой формой *Spina bifida* и аномалией Киари II (продолжение)

стройств (парезы, параличи, нарушение чувствительности, недержание мочи и др.). Летальный исход возможен в первые недели и месяцы жизни. У выживших детей (табл. 2) имеется ряд тяжелых нарушений (параплегия, увеличенный размер головы, кифоз, сочетание с другими аномалиями развития). Лечение симптоматическое или хирургическое [23, 29, 31].

На серии рисунков 7 представлена динамика обследования и хирургического лечения новорожденного, у которого открытая форма *Spina bifida* сочеталась с аномалией Киари II.

Spina bifida occulta (скрытая расщелина позвонков). При этом нет грыжевого выпячивания, существующий дефект позвоночника закрыт неизменными мышцами и кожей.

Эта форма порока диагностируется случайно, при рентгенологическом обследовании. Однако в месте скрытого дефекта нередко обнаруживается гипертрихоз, ангиомы, липомы, западение кожи и диастематомиема и др. [22, 31, 32, 33, 34, 35]. Диастематомиелия проявляется в виде расщепления спинного мозга по длиннику на две части костной, хрящевой или фиброзной перемычкой. Появление клинических симптомов может быть сразу же после рождения или у взрослых. У новорожденных наличие дефекта определяется при обнаружении ненормального волосяного узелка на спине или он сочетается с менингоцеле. В тяжелых случаях повреждение спинного мозга сопровождается трофическими расстройствами и гипоплазией мышц нижних конечностей, нарушениями уретрального сфинктера.

Spina bifida (кистозная расщелина позвоночника), представляющая собой грыжевой мешок, стенка которого сформирована кожей и мягкой мозговой оболочкой, а содержимым является спинномозговая жидкость (менингоцеле). Если в грыжевом мешке находится спинной мозг, то такой порок называется *менингомиелоцеле*. В тех случаях, когда в грыжевом мешке располагается кистозно измененный истонченный спинной мозг, речь идет о *менингомиелоцистоцеле* (рис. 8, 9).

Таблица 2. Клиническая характеристика миеломенингоцеле [31]

Двигательная функция	Патология	Потеря чувствительности	Функции мочевого пузыря
Спастическая параплегия	Тораколюмбальный миелошизис	Уровень чувствительности в зависимости от сегмента поражения	Спастика автоматической функции
Вялая параплегия	Миелошизис и миелоплазия конуса медуллярис	Потеря лумбосакральной чувствительности с отсутствием рефлекса отдергивания	Вялый, раздутый мочевой пузырь
Смешанная параплегия	Миелошизис и миелодисплазия конуса медуллярис	Уровень чувствительности с рефлексом отдергивания	Спастическая или ослабленная
Спастическая моноплегия	Односторонний миелошизис или миелодисплазия	Вариабильность	Норма
Норма	Миелоцеле	Нет	Норма

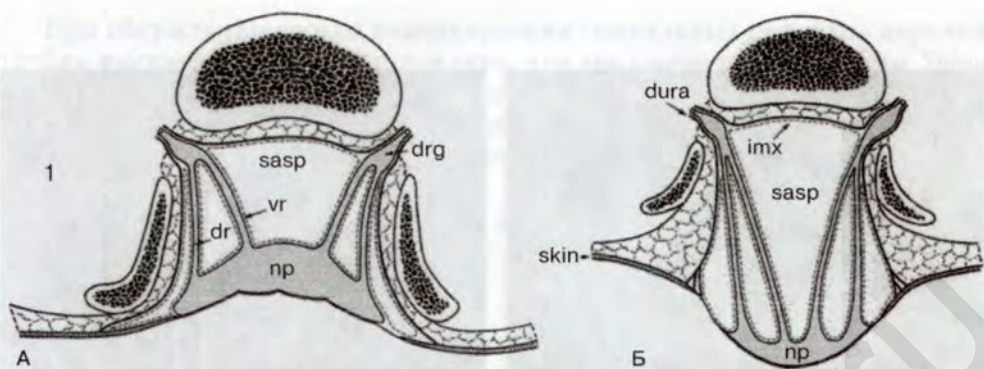


Рис. 8. Миелоцеле и миеломенингоцеле

1. Схема возникновения миелоцеле (А) и миеломенингоцеле (Б) (по Naidlich, 1996).

sasp – субарахноидальное пространство, vr – вентральный корешок, dr – дорзальный корешок, np – нейральная плакода, drg – ганглион дорзального корешка, dura – твердая мозговая оболочка, imx – лептоменинкс, skin – кожа.

2. Новорожденный с миеломенингоцеле

3. Новорожденный с анэнцефалией в сочетании с миеломенингоцеле

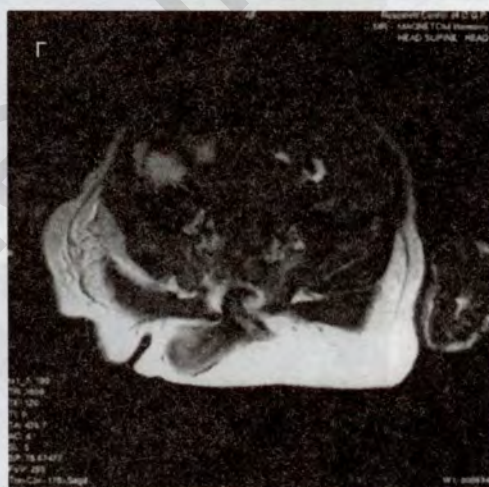
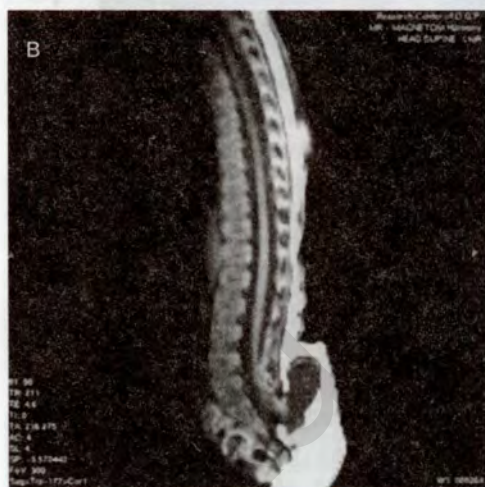


Рис. 9. Магнитно-резонансная томография новорожденного с менингорадикулоцеле. Диагностировано расщепление пояснично-крестцовых позвонков сзади (*Spina bifida posterior*), менингорадикулоцеле и липома пояснично-крестцового отдела позвоночника.

А. МР-миелограмма показывает наличие в пояснично-крестцовом отделе грыжевого выпячивания, заполненного жидкостью.

Б, В. Грыжевое выпячивание с четкими и ровными контурами, заполненное ликвором и окруженное плотной жировой тканью.

Г. Взаимоотношение менингорадикулоцеле с другими структурами, отчетливо видно расщепление задней дужки позвонка L5.

Отмечается утолщение оболочек мозга, нервные корешки подпаяны к грыжевому мешку.

При обсуждении сроков возникновения спинальных дефектов нервной трубки высказывается предположение, что две самые частые формы *Spina bifida* (миелошизис и миеломенингоцеле) являются результатом нарушенной нейруляции. Спинальные менингоцеле в люмбосакральном регионе возникают либо в поздний эмбриональный, либо в ранний fetalный период [36].

Spina bifida может сочетаться и с другими пороками развития (Burton, 2008).

- Пороки сердца – 3,7 %
- Атрезия ануса – 2,4 %
- Аномалия почек – 2,1 %
- Дефекты брюшной стенки – 1,8 %
- Расщелина лицевых структур – 1,4 %
- Анофтальмия/микрофтальмия – 1,2 %
- Дефекты конечностей – 1,1 %

При целом ряде врожденных синдромов *Spina bifida* входит в их симптомокомплекс:

– **Синдром Schinzel (A/P)** характеризуется полидактилией, макроцефалией, агенезией мозолистого тела (возможна анэнцефалия).

– **Синдром амниотических перетяжек**, состоит из нарушений черепа и лицевых структур, ампутированных дефектов конечностей и др.

– **CHILD-синдром (X-сцепленный, NSDNL, Xq28)**, проявляющийся в дефектах конечностей, в контрактурах, дефектах сердца и ихтиозоподобных изменениях кожи.

– **Хромосомные аномалии** (трисомии – чаще 18, триплоидии, делеции, дубликации), при которых обнаруживаются малые и большие пороки развития различных органов и систем.

– **Диабетическая эмбриопатия** (аномальный материнский метаболизм глюкозы), при которой возможны различные аномалии органов и систем (макросомия, кардиомегалия, порок сердца, голопрозэнцефалия и др.).

– **Пентада Cantrell** (этиология неизвестна), при которой характерен дефект брюшной стенки, грудины, диафрагмы, сердца и аномалии ЦНС).

– **Вальпроиновая эмбриопатия** (внутриутробное воздействие вальпроиновой кислоты), клиническая картина состоит из брахицефалии, дисморфизма лица (миеломенингоцеле)

– **Витамин А-эмбриопатия** (большая доза витамина в процессе внутриутробного развития), в симптомокомплекс которого входят микротия/анотия, дисморфизм лицевых структур, пороки сердца, дефекты конечностей и множественные уродства.

– **Синдром Ваарденбурга**

Тип I (A/D PAX3, 2q25), для которого характерна белая прядь волос, широко расставленные глаза, гетерохромия радужки, потеря слуха.

Этиология *Spina bifida* связывается с дефицитом фолиевой кислоты. Среди тератогенных факторов особо выделяют сахарный диабет матери. У таких диабетических матерей риск возникновения дефектов нервной трубки у плода в

20 раз выше, чем в общей популяции. Природа генетических дефектов нервной трубки остается неясной.

Исследователи пришли к выводу, что в возникновении этого порока большая роль принадлежит как генетическим, так и средовым факторам. Очень высокий показатель встречаемости *Spina bifida* в мире свойственен для Северной Ирландии и Южного Уэльса, где анэнцефалия достигает 6,7:1000, а *Spina bifida* – 4,1:1000 [37].

Исходы этой грубой патологии нервной трубки определяются тем, что приблизительно 10–15 % детей оказываются мертворожденными; дети, родившиеся живыми и не имеющие других врожденных аномалий, в 87 % случаев доживают до 1 года [38, 39]. Основным лечебным средством является хирургическое вмешательство для шунтирования гидроцефалии. У выживших детей IQ оказывается в пределах 80.

К основным методам профилактики относится назначение беременным женщинам фолиевой кислоты, т.к. этиология *Spina bifida* связывается с ее дефицитом у беременных. Приблизительно 70 % несиндромного дефекта нервной трубки может быть предупреждено назначением фолиевой кислоты [40]. Доза, рекомендуемая для женщин общей популяции, – 0,4 мг в день. Она включает большинство мультивитаминов.

Литература к разделу 3.2

1. Inborn errors of development. The molecular basis of clinical disorders of morphogenesis. Ed. C.J. Epstein, R.P. Erickson, A. Wynshaw-Boris. Oxford univer. Press, 2004.
2. Embryos, genes and birth defects. Ed. P. Ferretti, A. Cöpp, Ch. Tickle, G. Moore. John Wiley and sons, ltd, 2006.
3. Neural tube defects. Ed. S.G. Oppenheimer. Informa healthcare, New York, London, 2007.
4. Congenital malformations. Evidence-based evaluation and management. Ed. P. Kumar, B.K. Burton. Mc Graw Hill Medical, 2008.
5. Copp A.J, Bernfield M. Etiology and pathogenesis of human neural tube defects: Insights from mouse models. *Curr. Opin. Radiatr.*, 1994, 6: 624–631.
6. Norman M.G., McGillivray, Kalousek D.K. et al. Congenital malformations of the brain, pathologic, embriologic. Clinical, radiologic and genetic aspects, Oxford univ. Press, New York, 1995.
7. Chen C.P. Chromosomal abnormalitis associated with neural tube defects (I): full aneuploidy. *Taiwan J. Obstetr., Gynecol.*, 2007, 46 (4): 325–35.
8. Chen C.P. Chromosomal abnormalitis associated with neural tube defects (I): partial aneuploidy. *Taiwan J. Obstetr. Gynecol.*, 2007, 46 (4): 336–51.
9. Copp A.J., Brook F.A., Estibiero J.P. et al. The embryonic development of mammalian neural tube defects. *Prod. Neurobiol.*, 1990, 35:363–403.
10. Van Allen M.I., Kalousek D.K., Chernoff et al. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am. J. Med. Genet.* 1993, 47:723–743.
11. Nakatsu T., Uwabe C., Shiota. Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: Evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anat. Embryo. (Berl)* 2000, 202: 455–466.
12. Giroud A. – Anencephaly – *Clin. Neurol.*, 1977, 30: 173–208.
13. Lemire R.J., Beckwith J.B., Warkany J. *Anencephaly* Raven New York, 1978.
14. Marin-Padille M. Cephalic axial skeletal-neural desraphic disorders: Embriology and pathology. *Can. J. Neurol. Sci.*, 1991, 18:153–169.

15. Padget D. H. Neuroschisis and human embrionic maldevelopment. New evidence on anencephaly, spina bifida and diverse mammalian defects. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1970, 29, 192–216.
16. Gardner W.J. The disraphic states – from siringomyelia to anencephaly. Year Book, Chicago, IL. 1973.
17. Geelen J.A.G. The Teratogenic effects of hypervitaminosis A on the formation on the neural tube. Thesis, university of Nijmegen, The Netherlands, 1980.
18. Miller F., OrRahilly R. The development of anencephaly and its variants. *Am. J. Anat.* 1991, 190: 193–218.
19. Lemire R.J., Siebert J.R. Anencephaly: its spectrum and relationship to neural tube defects. *J. Craniofac. Genet.* 1990, 10, 163–174.
20. Scherrer C.C. Hammer F., Schinzel A., Briner J. Brain stem and cervical cord dysraphy lessons in iniencephaly. *Pediatr. Pathol.*, 1992, 12:469–476.
21. Friede R.L. *Developmental Neuropathology*, 2nd. Ed. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1989.
22. Naedlich T.P., Altman N.R., Braffman B.H. et al. Cephaloceles and related malformations. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 1992, 12:655–690.
23. Suwanwela C., Suwanwela N. A morphological classification of sincipital encephalomeningoceles. *J. Neurosurg.* 1972, 36:202–211.
24. Duhamel B. *Morphogenese Patologique*, Masson, Paris, 1966.
25. Hory A., Orthea H. Kohlschütter A. Et al. CNS dysplasia in dysencephalic splanchnocystica (Grubers syndrom). A case report. *Acta neurophathol. (Berl.)* 1980, 51: 93–97.
26. Ahdab-Barmada M., Claassen D. A distinctive triad of malformations of the central nervous system in the Meckel-Gruber syndrome. *J. Neurophathol. Exp. Neurol.* 1990, 49:610–620.
27. Aicardi J., Castello-Branco M.E., Roy C. *Diseases of the nervous system – 2nd*, ed. Mac Keith, London, 1998.
28. Hertl M. *Pediatrische Differentialdiagnose*. Stuttgart. Georg. Thime Verlag, 1986.
29. McLone D.G., Dias M.C. Complications of myelomenigocele closure. *Pediatr. Neurosurg.* 1991–92, 17:267–273.
30. Naidlich T.P., Altman N.P., Braffman B.H. et al. Cephaloceles and related malformations. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1992, 12:655–690.
31. Fenichel G.M. *Neonatal Neurology*. Third ed. Churchill Livingstone, 1990.
32. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. «Триада-Х». М. 2005.
33. Новорожденные высокого риска. Новые диагностические и лечебные технологии. Под редакцией В.И. Кулакова, Ю.И. Барашнева. «ГЭОТАР-Медиа», 2006.
34. Barkovich A.J. Congenital anomalies of the spine. In: Barkovich A.J. *Pediatric Neuroimaging*. 3rd ed. Lippincott Williams, Wilkins, Philadelphia, PA., 2000, 621–683.
35. Ikenouchi J., Uwabe C., Nakatsu M., Shiota K. Embryonic hydromyelia cystic dilatation of the lumbosacral neural tube in human embryos. *Acta Neurophathol (Berl.)* 2002, 103:248–254.
36. OrRahilly R., Møller F. *Human Embriology and Teratology*, 3rd, ed. Wiley – Liss, New York, 2001.
37. Stevenson A.C. Johnstone H.A., Stewart M.A. et al. Congenital malformations: a report of a study of series of consecutive births 24 centres. *Bull. World Health Organ.* 1966, 34 (suppl):9–127.
38. Preis K., Swiatkowska-Freund M., Janezewska J. Spina bifida – a follow-up study of neonates born from 1994 to 2001. *J. Perinat. Med.* 2005, 33:353–6.
39. Wong L.C., Paulozzi L.J. Survival of infant with spina bifida: a population study, 1979–1991. *Paediatr. Perinat. Epiidemiol.*, 2001, 15:374–8.
40. Czeizel A.E., Dudas I. Prevention of the first occurence of neural-tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *N. Engl. J. Med.* 1992:327.

3.3. Дефекты нервной трубки, возникшие в фазу проэнцефализации

После раннего нейроонтогенеза на 5–6-й неделе гестации происходят другие не менее важные преобразования, и прежде всего происходит закладка переднего мозга (проэнцефалона), в состав которого входят конечный мозг (телэнцефалон) и промежуточный мозг (диэнцефалон). Задний мозговой пузырь делится на метэнцефалон (закладка мозжечка) и миелэнцефалон (продолговатый мозг). В результате у 5–6-недельного эмбриона головной мозг состоит уже из пяти мозговых пузырей, каждый из которых в процессе дальнейшего развития дает начало определенной части головного мозга. Интенсивный рост боковых стенок в высоту и ширину суживает полость промежуточного мозга и превращает ее в III мозговой желудочек. Первые зачатки таламической области выявляются уже на 22–23-й дни жизни. Далее зрительный бугор подразделяется на дорзальную и вентральную части, из которой формируется основная часть таламуса. На 33–36-й дни гестации происходит закладка полосатого тела (*corpus striatum*) и других базальных ганглиев большого мозга.

На стадии развития в 49–55 дней нисходящие волокна внутренней капсулы, проходя между диэнцефалоном и телэнцефалоном, проникают через *corpus striatum* и делятся на две части: медиальную и латеральную и мощными клеточными тканями соединяют закладки хвостового ядра и скорлупы. Появляются проводящие пути, вступающие в зрительный бугор. Полость конечного мозга разделяется на два боковых желудочка, которые связаны между собой полостью III желудочка — отверстием Монро. Передний мозг разделяется на два полушария, которые соединены между собой комиссурой. Первыми признаками мозжечка служат клеточные скопления в зоне у стенок IV желудочка.

В течение 2-го месяца оба зачатка мозжечка быстро увеличиваются. В объеме и в виде валиков вступают в просвет IV желудочка. На 2-м месяце утробной жизни начинается вращение сосудов в мозговое вещество, а на 3-м месяце на основании мозга оформляется система кровеносных сосудов велизиева круга.

Н.В. Появившаяся на 3-й неделе утробной жизни нервная система развивается, и уже в начале 2-го месяца жизни имеются зачатки всех отделов головного и спинного мозга. В первом триместре утробной жизни происходит дорзальная (пик 3–4 недели гестации) и вентральная (пик 5–6 недель гестации) индукция и частично нейрональная пролиферация. Этот период развития ЦНС чрезвычайно важен из-за своей уязвимости по отношению к вредодействующим факторам [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Дефекты деления переднего мозга

Минимальными дефектами деления эмбрионального переднего мозга, которые доминируют в этой группе, являются такие как отсутствие обонятельной луковицы или обонятельного тракта. Это может сочетаться с аплазией обонятельной доли, но необязательно.

Основным врожденным дефектом переднего мозга является голопрозэнцефалия, агенезия мозолистого тела (*corpus collosum*), синдром Aicardi и септо-оптическая дисплазия.

3.3.1. Голопрозэнцефалия

Порок развития головного мозга обусловлен неразделением переднего мозга. В клинической практике он малоизвестен, т.к. часть плодов погибают внутриутробно или же в первые часы и дни жизни после рождения. Тем не менее этот вариант эмбриопатии привлекает к себе внимание исследователей, о чем свидетельствует многочисленная литература. Для перинатальной медицины голопрозэнцефалия (ГПЭ) представляет сугубо практический интерес, т.к. она в значительной мере определяет репродуктивные потери. С научной точки зрения ГПЭ представляет собой модель, изучение которой позволяет оценить роль генетических и средовых факторов, приводящих к дефектам нервной трубки и, в частности, переднего мозга.

В течение длительного периода времени среди врожденных дефектов переднего мозга особо выделялись три формы: аринэнцефалия, голотелэнцефалия и голопрозэнцефалия. Под аринцефалией понимают неполное или полное неразделение полушарий переднего мозга. При этом два боковых желудочка оказываются одним общим, сообщающимся с IV желудочком. Внедрение новых технологий в акушерскую практику (УЗИ, томография и др.) привели исследователей к мысли, что это разделение на три самостоятельные формы весьма искусственно. Они отличаются друг от друга только степенью тяжести дефекта. На этом основании широко стал использоваться общепринятый термин «голопрозэнцефалия» (рис. 10). Согласно современной классификации голопрозэнцефалия подразделяется на несколько вариантов [9].

– **алобарная ГПЭ**, при которой передний мозг не разделен на полушария. Особая тяжесть порока объясняется отсутствием лобных долей или резкой гипоплазией, боковые и III желудочки из-за отсутствия мозолистого тела и столбов свода представлены единой вентрикулярной полостью, отсутствием обонятельных луковиц и зрительных трактов [10].

– **полулобарная ГПЭ** представляет собой умеренный тип нарушений, когда полушария частично разделены в теменной и затылочной долях, а лобные остаются слитными.

– **лобарная ГПЭ** имеет менее грубые морфологические дефекты, межполушарная щель выражена, некоторые подкорковые структуры соединены, а желудочки уменьшены. Это так называемая мягкая форма, при которой выживает максимальное количество новорожденных [11].

Утверждается, что все варианты ГПЭ обусловлены разной степенью задержки прохождения вентральной нейруляцияционной волны, которая занимает около 50–55 ч (22–24 дни оплодотворения). Таким образом, форма голопрозэнцефалии зависит от того, в какой конкретный период времени пренейротропного смыкания медуллярных валиков происходит тератогенное воздействие, или реализуется генетический дефект.

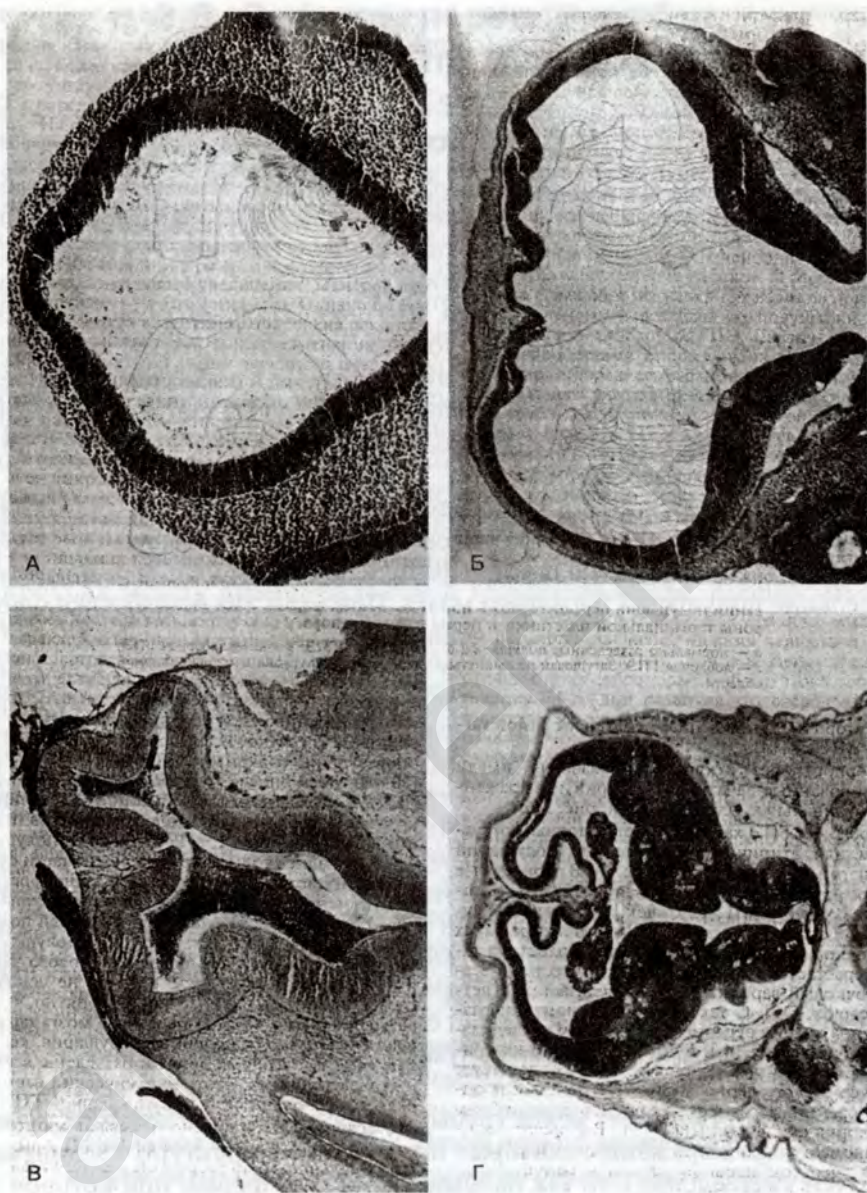


Рис. 10. Срезы переднего мозга эмбрионов при голопрозенцефалии и нормальном развитии (Савельев С.В., 2002). А. Передний мозг человеческого эмбриона в момент неразделения парных полушарий при алобарной ГПЭ. Окраска по Маллори x 4. Б. Нарушение формирования полушарий при семилобарной ГПЭ, терминальная пластинка не вызывает разделения полушарий. Окраска гематоксилином и эозином x 1,6. В. неразделение полушарий переднего мозга при лобарной ГПЭ. Окраска по Маллори x 1,6. Г. Гистологически не выявляемые отклонения в строении переднего мозга при лобарной ГПЭ на поздних этапах развития. Окраска по Маллори x 1,6.

В тех случаях, когда тератогенное воздействие оказывается на развивающуюся нервную систему в течение 22-го дня после оплодотворения, то обычно повреждается самый роstralный участок пренейропорной области смыкания медуллярных валиков. При этом происходит **максимальное неразделение** полушарий переднего мозга и возникает алобарная ГПЭ.

При воздействии на процесс нейруляции в течение 23-го дня развития остается незамкнутой **небольшая** зона пренейропорного поля, и происходит **частичное** срастание полушарий переднего мозга полулобарной ГПЭ. Эта форма порока представляет особый интерес, т.к. дефект закладки парных полушарий неизбежно сопровождается комплексом **краниофациальных** дефектов:

При тератогенном воздействии на процесс нейруляции постнейропорной области в течение 24-го дня развития, неразделение полушарий оказывается **незначительным**.

Лицевые аномалии при ГПЭ обычно проявляются в виде 4 основных типов [12, 13]:

- **Первый тип.** Циклопия с единственным глазом или различными степенями удвоения глазного зачатка с/без хоботообразной деформации лица.
- **Второй тип.** Этмоцефалия с гипертелоризмом глазных яблок и хоботообразной деформацией лица, расположенной между глаз.
- **Третий тип.** Цебоцефалия с гипертелоризмом глазных яблок и носом с единственной ноздрей.
- **Четвертый тип.** Срединное расщепление губы и твердого неба (премаксиллярная агенезия) и окулярный гипертелоризм без лицевых пороков развития [12, 13, 14].

На рис. 11 представлена схема основных типов голопроэнцефалии, сочетающейся с аномалиями лица [15]. В табл. 3. отражены варианты лицевых аномалий [16].

Таблица 3. Лицевые аномалии, ассоциированные с дефектами проэнцефализации (Lemiere et al. 1981)

<p>Тяжелые лицевые аномалии:</p> <ul style="list-style-type: none"> – срединная монофтальмия (циклопия) – анофтальмия, микрофтальмия – отсутствие, единственный или двойной хоботообразный вырост – расщепление губы и твердого неба
<p>Среднетяжелые лицевые аномалии:</p> <ul style="list-style-type: none"> – гипотелоризм, микрофтальмия – предчелюстная агенезия, плоский хоботообразный нос с единственной ноздрей – расщепление губы
<p>Легкие лицевые аномалии:</p> <ul style="list-style-type: none"> – гипотелоризм – микрогнатия – расщепление губы
<p>Отсутствие лицевых аномалий:</p> <ul style="list-style-type: none"> – нормальное лицо – «дисморфическое» лицо без специфических изменений.

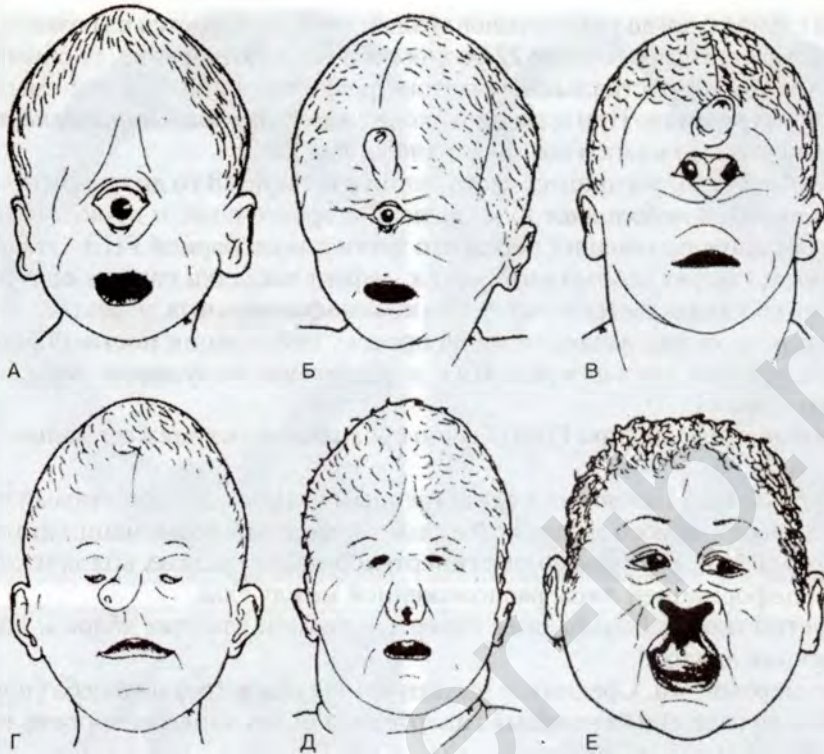


Рис. 11. Голопрозэнцефалия. Типы лицевых пороков развития: циклопия (А), единственный срединный глаз с различными двойными глазными структурами (Б, В); этмоцефалия (Г); цебоцефалия (Д); срединное расщепление губы с аринэнцефалией (Е) (по Duhamel, 1966).

Этиология голопрозэнцефалии [11, 13, 17]

Из таблицы следует, что ГПЭ этиологически крайне гетерогенна и ее формирование зависит от взаимодействия как хромосомных, так и генетических и тератогенных факторов.

Было отмечено, что голопрозэнцефалия охватывает целый ряд фенотипов, которые варьируют по степени тяжести дисморфогенеза и включают не только пороки развития головного мозга, но и верхней части лица по средней линии [13, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

Наследственные факторы (хромосомные и генетические) в этиологии голопрозэнцефалии

В большинстве случаев ГПЭ возникает спорадически. Тем не менее при анализе родословных описана семейная ГПЭ с предположением о возможности аутосомно-доминантного, аутосомно-рецессивного наследования, а также связанного с X-хромосомой. Голопрозэнцефалия (табл. 4) может быть при большинстве врожденных синдромов, хромосомных заболеваниях (трисомия 13, 15, 18, 21, моносомия 13q-, 18q-, 18p-, триплоидии) и ассоциированных [13, 20, 23, 24].

Хромосомные отклонения при ГПЭ колеблются от 34 % в Шотландии до 37 % в Калифорнии [25]. Такая же частота находок при пренатальном кариотипировании, диагностированной у плода ГПЭ [26].

Нерандомизированные генетические исследования ГПЭ позволили выявить по меньшей мере 12 предполагаемых локусов (HPE1–12) на 11 различных хромосомах, которые могут содержать гены, играющие роль в патогенезе голопроэнцефалии [27].

Генетические мутации, которые были идентифицированы, объясняют приблизительно 15–20 % всех случаев возникающей ГПЭ [14, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35]. Необходимо отметить, что новорожденные с HPE3 (HN) и HPE2 (SIX3) мутациями демонстрируют спектр голопроэнцефалии с большими деформациями лица [31], в то время как мутации ZIC2 обнаруживают только минимальные лицевые деформации (скошенные лобные кости) как следствие микроцефалии [14]. Гетерозиготные носители мутации SHH и SIX3 могут выглядеть фенотипически нормальными, в то время как носители гетерозиготных мутаций, могут быть тяжело пораженными [30].

В большинстве случаев несиндромной голопроэнцефалии возможна генетическая доминанта с пятью аутосомно-доминантными генами. Мутации в этих пяти генах объединяют приблизительно 50 % семейных случаев и около 10 % спорадических (табл. 4).

Таблица 4. Аутосомно-доминантные гены при голопроэнцефалии с указанием процента больных с мутациями в этих генах (Hehr, 2004)

Генетический локус	Семейные случаи	Случай de novo
SHH7q36	30–40 %	< 5 %
ZIC 213q32	5 %	< 2 %
SIX3 2p21	1–2 %	редко
TGIF 18p11,3	1–2 %	редко
PTCH 9q22,3	редко	редко

Высказывается предположение, что генные мутации, экспрессированные дорзально в нейральной трубке, дают толчок к неточному разделению проэнцефалона на полушария головного мозга или же способствуют возникновению дефектов в процессе слияния отростка проэнцефалических нейральных стенок, вызывая экзэнцефалию и анэнцефалию [36].

Тератогенные факторы в этиологии голопроэнцефалии

Сахарный диабет матери относится к специфическому тератогену, при котором *риск возникновения ГПЭ у плода приблизительно в 200 раз выше, чем при воздействии других тератогенов* [13, 17, 20, 37]. Приблизительно 1–2 % новорожденных от матерей с диабетом имеют ГПЭ. В этой связи весьма убедительны результаты экспериментальных исследований о влиянии аллоксанового диабета на течение беременности и плод, на форми-

рование грубых пороков развития головного мозга и краниофациальные аномалии [38, 39, 40]. В эксперименте на животных было убедительно показано, что беременность у таких животных наступает только при предварительном лечении инсулином. Однако заместительная терапия инсулином, хотя и способствует наступлению беременности, не предупреждает рождение мертвых, ослабленных и дефектных плодов. Среди потомства этих животных могут обнаруживаться плоды с грубыми пороками черепа, позвоночника, головного мозга, глаз, мягких тканей и др. (рис. 12). Причем внешне видимые пороки (микроцефалия, гидроцефалия, краниоцефальные дефекты и др.) могут сочетаться с циклопией, анофтальмией, анэнцефалией, голопроэнцефалией, гипоплазией мозга и особенно мозжечка (рис. 12-16). Помимо структурных нарушений головного мозга обнаруживаются и не менее грубые нарушения гистогенеза: снижение роста мозговых капилляров в коре полушарий головного мозга (рис. 17) и угнетение митотической активности в мозжечке и др. [39, 40].

Голопроэнцефалия в сочетании с большими лицевыми пороками развития может быть следствием недостаточного роста проэнцефалической нейроэктодермы. В результате ненормально узкий проэнцефалон (особенно вдоль его центральной линии) вызывает агенезию или неразделение глазных пузырей, таламусов и препятствует росту телэнцефалических полушарий и вызывает агенезию обонятельных луковиц и мозолистого тела. Это предположение подтверждается в эксперименте на животных по тератогенному влиянию лекарств и химических веществ (см. табл. 4), которые, приводя к генным мутациям, способствуют формированию ГПЭ и других дефектов нервной трубки [36, 41].



Рис. 12. Помет крольчичи с легкой и нелеченной формой аллоксанового диабета (Ю.И. Барашнев [38, 39, 40])

1,2,3 – живые плоды без внешних уродств. 4 – микроцефалия. 5 – циклопия, микроцефалия, хоботообразная верхняя губа. 6 – цебоцефалия (одна ноздря), гидроцефалия. 7 – микроцефалия, анофтальмия, хоботообразная верхняя губа.



Рис. 13. Краниофациальные аномалии у новорожденных крольчат от матерей с легкой и нелеченной формой аллоксанового диабета (Ю.И. Барашнев Ю.И. [38, 39, 40]).

А. Циклопия в сочетании с хоботообразной верхней губой, микроцефалией.

Б. Цефцефалия с носом с единственной ноздрей.

В. Анофтальмия с хоботообразной деформацией верхней губы.

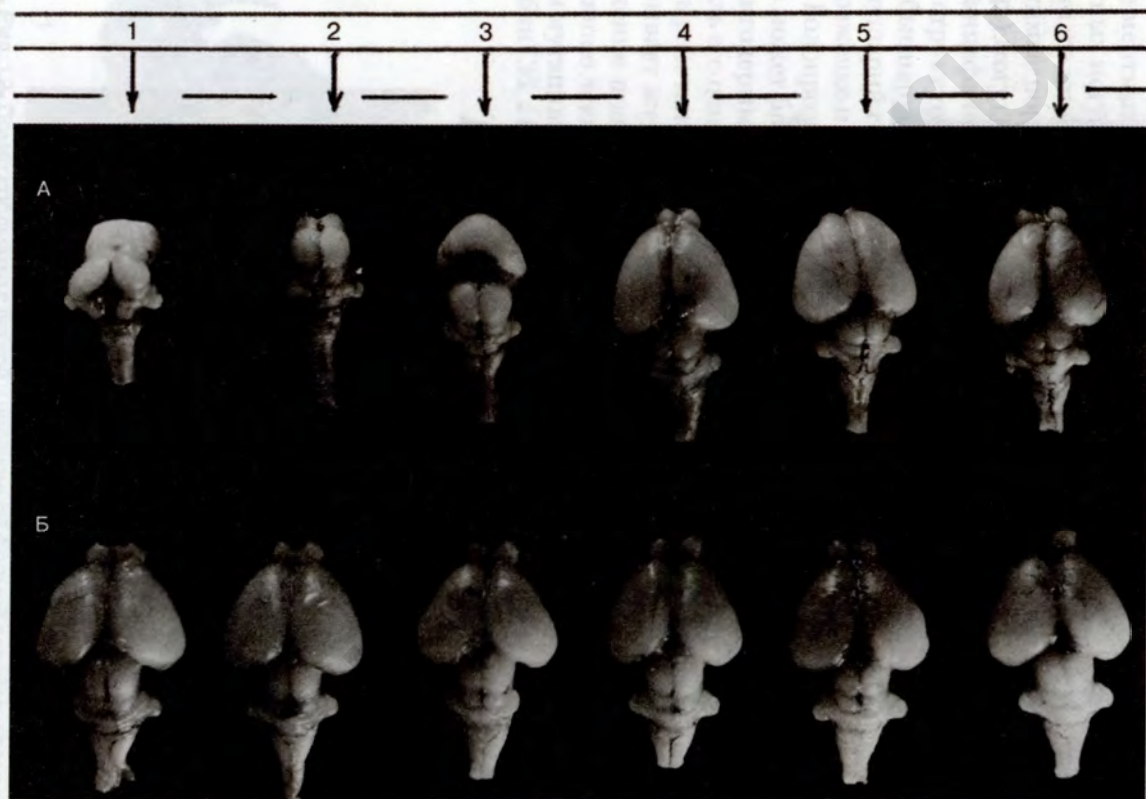


Рис. 14. Пороки развития головного мозга у новорожденных крольчат с микроцефалией, анофтальмией, хоботообразной губой, цебоцефалией и циклопией (Ю.И. Барашнев [38, 39, 40]).

А. 1, 2 – анэнцефалия, 3 – голопрозэнцефалия.

Б. Головной мозг крольчат контрольной группы.

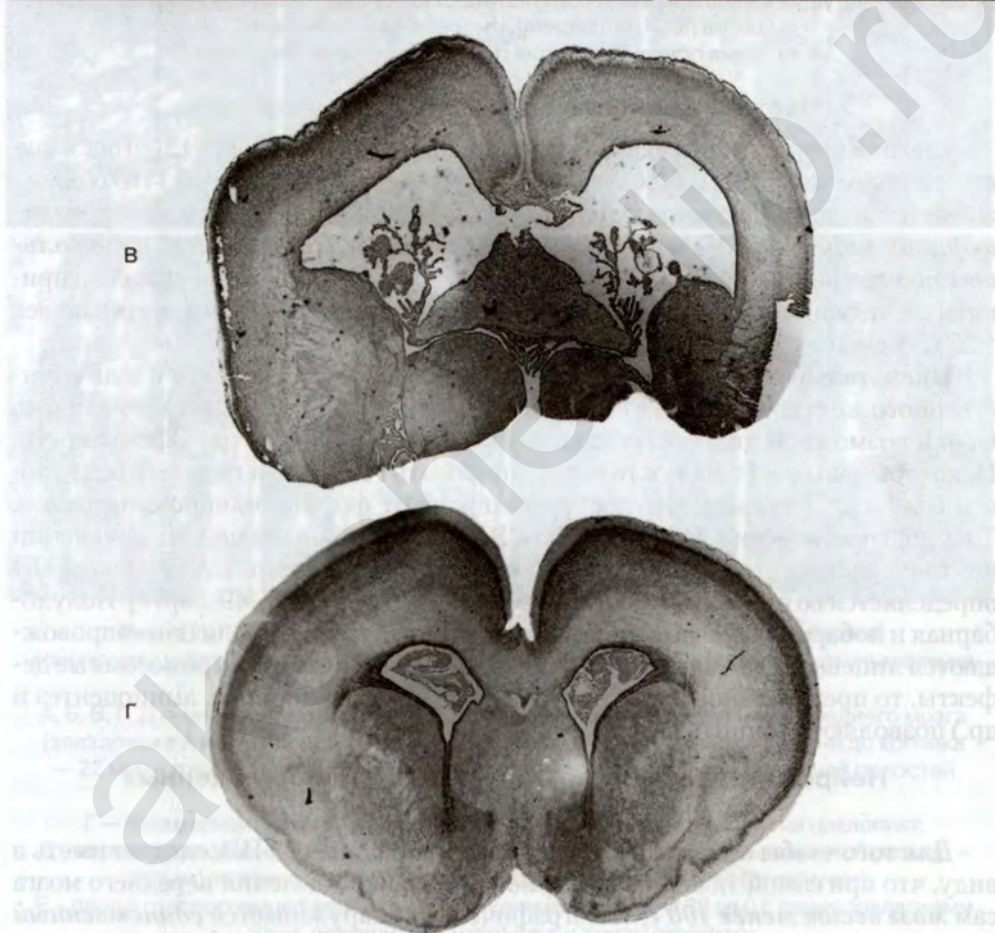


Рис. 15. Гидроцефалия у новорожденного кролика от матери с тяжелой формой аллоксанового диабета, леченного во время беременности инсулином (Ю.И. Барашнев [38, 39, 40]).

А. Гидроцефалия (фронтальный срез через большие полушария головного мозга).

Б. Контроль. В, Г. Гидроцефалия при гистологическом исследовании головного мозга крольчонка от матери с аллоксановым диабетом (окраска гематоксилин-эозином).

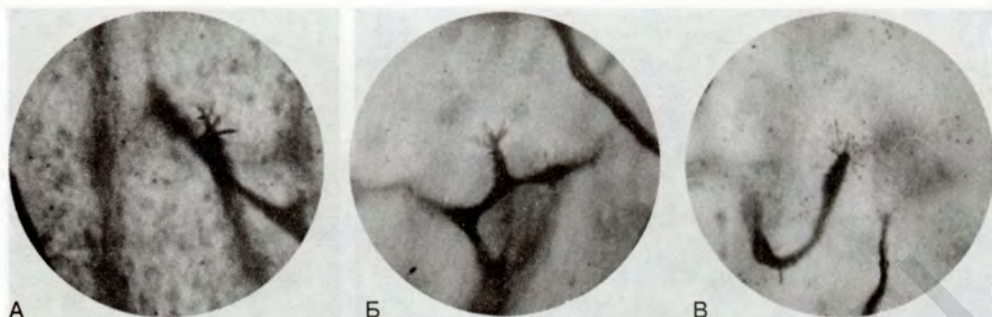


Рис. 16. Растущие капилляры в больших полушариях головного мозга на разных стадиях роста (Ю.И. Барашнев), импрегнация серебром.
А – стадия почки, Б – стадия полипа, В – стадия гидроида.

Частота встречаемости голопрозэнцефалии

Среди живорожденных детей с нормальным кариотипом ГПЭ диагностируется не более чем 0,49–0,88:10 000. В то же время среди выкидышей ГПЭ обнаруживается значительно чаще и достигает 40:10 000. Таким образом, **голопрозэнцефалия определяет очень высокую частоту эмбриональных и фетальных потерь** [42, 43]. Возможно, что встречаемость ГПЭ более высока, если принять во внимание, что прерывание беременности на ранних сроках составляет 1:250 беременностей [44].

Пренатальная диагностика основывается на обнаружении у плода единственного желудочка мозга в сочетании с различными лицевыми аномалиями. Сроки возможной диагностики: конец I – начало II триместра беременности. Некоторые авторы [45] смогли верифицировать ГПЭ на 9-й неделе беременности (рис. 17). Точность диагностики зависит от формы голопрозэнцефалии. Так, диагностические возможности УЗИ значительно выше при изменении внутричерепных структур и при наличии лицевых аномалий. Алобарная ГПЭ определяется во втором триместре беременности [46, 47, 48, 49, 50, 51]. Полулобарная и лобарная ГПЭ выявляются значительно труднее, если они сопровождаются лицевыми аномалиями. Если у плода с ГПЭ имеются хромосомные дефекты, то пренатальное кариотипирование (биопсия хориона, амниоцентез и др.) позволяют уточнить диагностику [37].

Нейропатологические нарушения у новорожденных с голопрозэнцефалией

Для того чтобы оценить состояние новорожденных с ГПЭ, следует иметь в виду, что при самой тяжелой алобарной форме неразделения переднего мозга **сам мозг весит менее 100 г; томографически обнаруживается единственный желудочек, отсутствие срединных структур, базальные ганглии и таламус недифференцированы**. Обе средние мозговые артерии определяются, но передняя церебральная артерия бывает единственной.

Клиническая картина у 2/3 новорожденных чаще всего объясняется наличием хромосомных синдромов, при которых пороки развития головного моз-

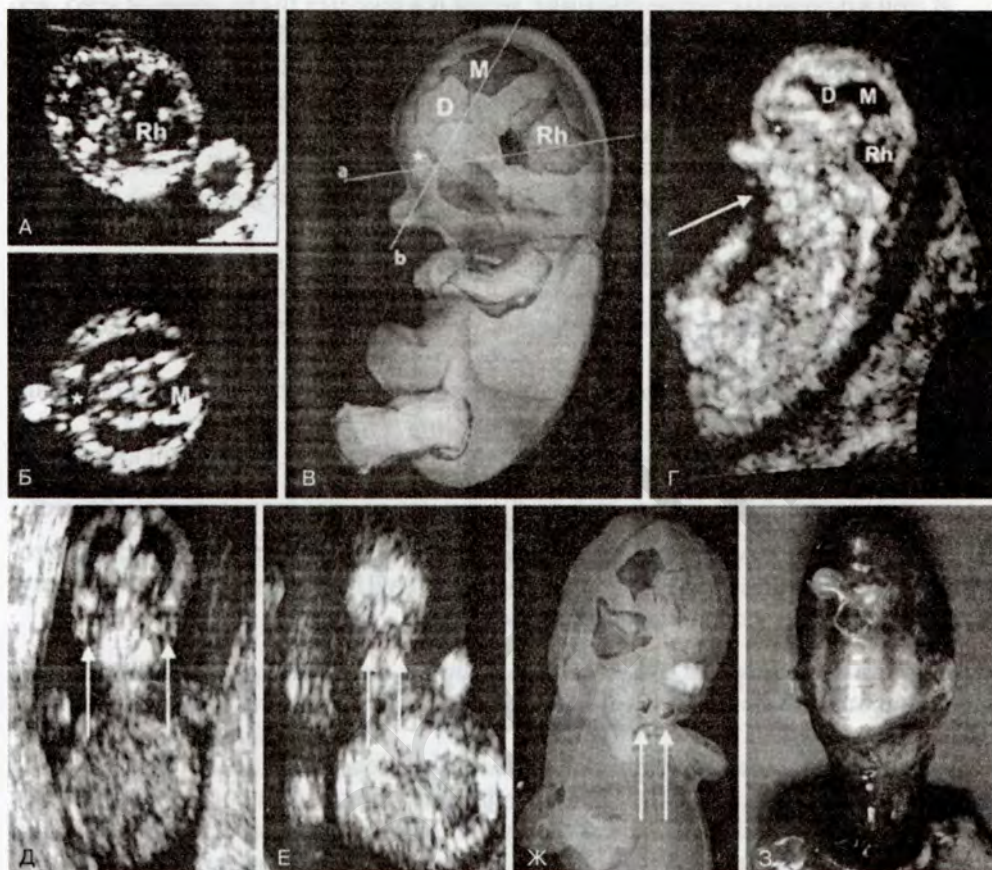


Рис. 17. Пренатальная диагностика на 9-й неделе гестации алобарной голопроэнцефалии, визуализированной посредством двух- и трехмерного ультразвука (Blaas, 2000)

А, Б, В, Г, Д — ультразвуковые сечения, показывающие неразделение переднего мозга (звездочки в А и Б) эмбриона 9 недель и 2 дней возраста (длина от темени до копчика — 22 мм) и трехмерную реконструкцию эмбриона объемной презентацией полостей тела и головного мозга (В);

Г — трехмерная реконструкция 7 дней спустя, стрелка указывает на циклопию;

Д — коронарное сечение через лицо нормального плода (копчиково-теменной размер — 30 мм), показывающее нормальный гипертелоризм глаз (стрелочки);

Е — плод с голопроэнцефалией (теменно-копчиковая длина 33 мм) с двумя закладками глаз, лежащими близко друг к другу (стрелки);

Ж — трехмерная реконструкция того же плода с голопроэнцефалией и полостями дизэнцефалона (D), мезэнцефалона (M) и ромбэнцефалона (Rh) и закладки глаз (стрелки);

З — постабортная фотография плода с циклопией, две глазные закладки и хоботок (цитировано по Hans J. Ten Donkelaar, Martin Lammens, Akiro Hori, 2006).

га. краниофациальные дефекты сочетаются с пороками других органов и систем (сердечно-сосудистая система, мочеполовая, скелетная и др.).

В прижизненных исследованиях детей и взрослых было установлено, что ГПЭ не является абсолютно летальным заболеванием. Примерно 50 % детей, родившихся с ГПЭ, доживают до 5–6 лет, 15–20 % – до 18–20 лет. Однако большая часть детей с грубым дефектом переднего мозга бывают мертворожденными или же погибают в неонатальном периоде.

Наиболее сложным остается достоверность пренатальной диагностики и принятия обоснованного и согласованного с беременной женщиной решения о прерывании беременности.

Для диагностики голопрозэнцефалии рекомендуется использовать комплекс мероприятий:

- нейротомографию для определения дефекта и идентификации ассоциированных аномалий,
- детальное клиническое обследование и выявление других пороков развития органов и систем,
- анализ пренатальной и семейной истории, включая материнский сахарный диабет,
- хромосомный анализ,
- при несиндромных случаях ГПЭ и при подозрении на возможность аутосомно-доминантной передачи необходим анализ ДНК с целью определения мутаций пяти генов, указанных в табл. 4 [37].

3.3.2. Пороки развития мозолистого тела (*corpus callosum*)

Мозолистое тело формируется на 7–20-й неделе гестации, т.е. в тот период развития эмбриона, когда происходит формирование большей части супра- и инфратенториального мозга. Если нормальное течение этого процесса нарушается (*критический период!*), то может произойти полная или частичная агенезия *corpus callosum*. При этом нередко наступает сочетание с большими пороками эмбрионального переднего мозга, в частности, с голопрозэнцефалией. В формировании *corpus callosum* принимает участие комиссуральная пластинка, из которой исходят все три комиссуры, в связи с чем возникающие пороки расцениваются как «*расстройства комиссурации*» [52]. В зависимости от типа нарушений процесса комиссурации возможно несколько вариантов врожденных дефектов мозолистого тела (агенезия, гипогенезия, дисгенезия и гипоплазия). Так, например, при полной агенезии мозолистого тела комиссура гиппокампа всегда отсутствует. У детей с полной агенезией в 40 % отсутствует передняя комиссура, соединяющая средние и нижние височные извилины обоих полушарий, а при гипоплазии это наблюдается только в 25 % случаев [53, 54, 55, 56].

В оценке этого врожденного дефекта принимается во внимание не только наличие вентрикуломегалии, высокая позиция III желудочка, но и взаимоотношение (рис. 18) мозолистого тела по отношению к прозрачной перегородке.

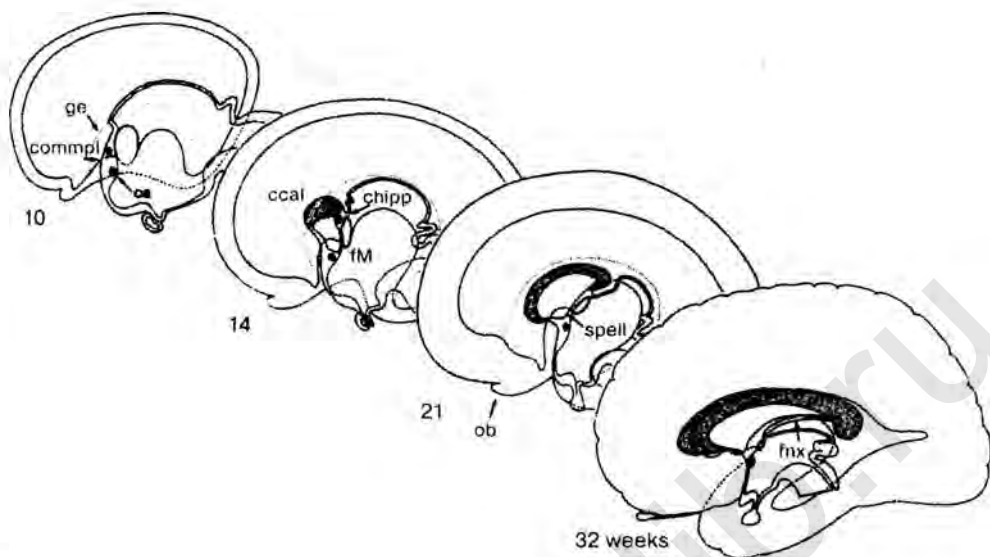


Рис. 18. Развитие церебральных комиссур на 10-й, 14-й, 21-й и 32-й неделях гестации. Са – передняя комиссура, ccal – корпус коллозум, chipp – комиссура гиппокампа, compl – комиссуральная пластинка, fm – отверстие Монро, fmx – форникс, ge – ганглионарная возвышенность, ob – обонятельная луковица, spell – прозрачная перегородка.

N.V. При частичном или полном отсутствии комиссуральной спайки вентрикулярная система в области III желудочка оказывается открытой.

По данным аутопсий, частота пороков мозолистого тела (ПМТ) составляет 1:20 000 [57]. При обследовании детей с неврологическими дефектами с помощью магнитно-резонансной томографии дефекты мозолистого тела диагностируются значительно чаще, с частотой 1:100 [58]. Этот дефект чаще выявляется у мальчиков, чем у девочек.

Частота порока в общей популяции неизвестна, т.к. дефект может не давать клинической симптоматики. Приблизительно его частота оценивается от 0,05 до 70:10 000, увеличиваясь у детей с патологией нервной системы до 230:10 000.

Этиология порока мозолистого тела чрезвычайно гетерогенна. Помимо изолированных, когда этот дефект протекает бессимптомно (рис. 19, 20), существует целый ряд клинических ситуаций, когда агенезия мозолистого тела входит в симптомокомплекс врожденных синдромов (рис. 21). К ним относятся такие синдромы как:

- **Акрокалоссальный синдром** (А/Р 12p 13.3-p11.2), сопровождающийся макроцефалией, большим родничком, короткой шеей, полидактилией, задержкой умственного развития.

- **Синдром Aicardi** (X-сцепленный доминант, летальный для мальчиков, Хр22), для которого характерны хориоретинальные лакуны, инфантильные спазмы, полимикрогирия, гипоплазированный червь мозжечка.

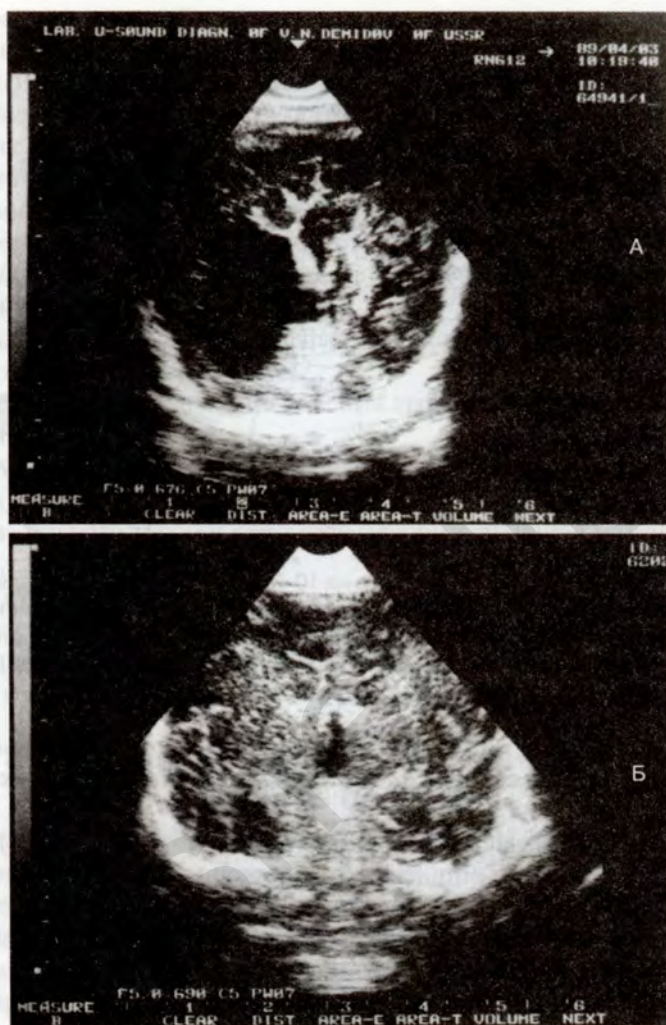


Рис. 19. Нейросонограмма новорожденного с агенезией мозолистого тела.
 А. Агенезия мозолистого тела в сочетании с порэнцефалией и микроцефалией.
 Б. Агенезия мозолистого тела.

- **Цереброокуло-фациоскелетный синдром (А/Р)**, сочетающийся с микроцефалией, катарактами, контрактурами, грубой постнатальной задержкой роста и развития.
- **Хромосомные аномалии** (трисомия 13, 18, делеции, дупликации), в клинической картине обнаруживаются большие и малые аномалии различных органов и систем.
- **FG-синдром** (X-сцепленный рецессив, Xq12-q21.3, может быть гетерогенным), характеризуется гипотонией, аномалиями ануса, маленькими ушами и др.



Рис. 20. Мальчик 1 года с изолированной агенезией мозолистого тела и нормальным психофизическим развитием.

– **Фетальный алкогольный синдром** сопровождается внутриутробной задержкой роста, микроцефалией, лицевыми аномалиями.

– **Fryns синдром (A/P)**, для которого свойственны грубые черты лица, гирсутизм, диафрагмальная грыжа, гипоплазия дистальных фаланг и др.

– **Синдром Miller-Dieker** (субмикроскопические хромосомные делеции, 17p13.3): лиссэнцефалия, судороги, микроцефалия, крипторхизм и др.

– **Синдром Mowat-Wilson (A/Д, ZFHX1B, 22q22)**: микроцефалия, гипотония, болезнь Гиршпрунга, большой нос, сердечные дефекты.

– **Синдром Neu-Laxov (A/P)**: задержка внутриутробного роста, отеки, аномалии лица в сочетании с птозом, микроцефалия, синдактилия, ихтиоз и др.

– **Синдром Proud (X-сцепленный доминант, ARX, Xp22,13)**: микроцефалия, судороги, грубые черты лица, контрактуры, порэнцефалия, мочеполовые аномалии.

– **Септооптическая дисплазия** (в большинстве случаев спорадическая, иногда мутации в HESX1, 3p21.2-p21.1).

– **Синдром Toriello-Carey (A/P)**: гипотония, короткие глазные щели, расщепление неба, микрогнатия, сердечные дефекты.

– **Синдром Walker-Warburg (A/P, POMT1, 9q34.1 POMT2, 14q24.3, Fukitin, 9q31, FKRП, 19q13.3)**.

Агенезия мозолистого тела может сочетаться в другими пороками развития (рис. 21):

- с аномалиями ЦНС – 44 %,
- с гидроцефалией – 23 %,

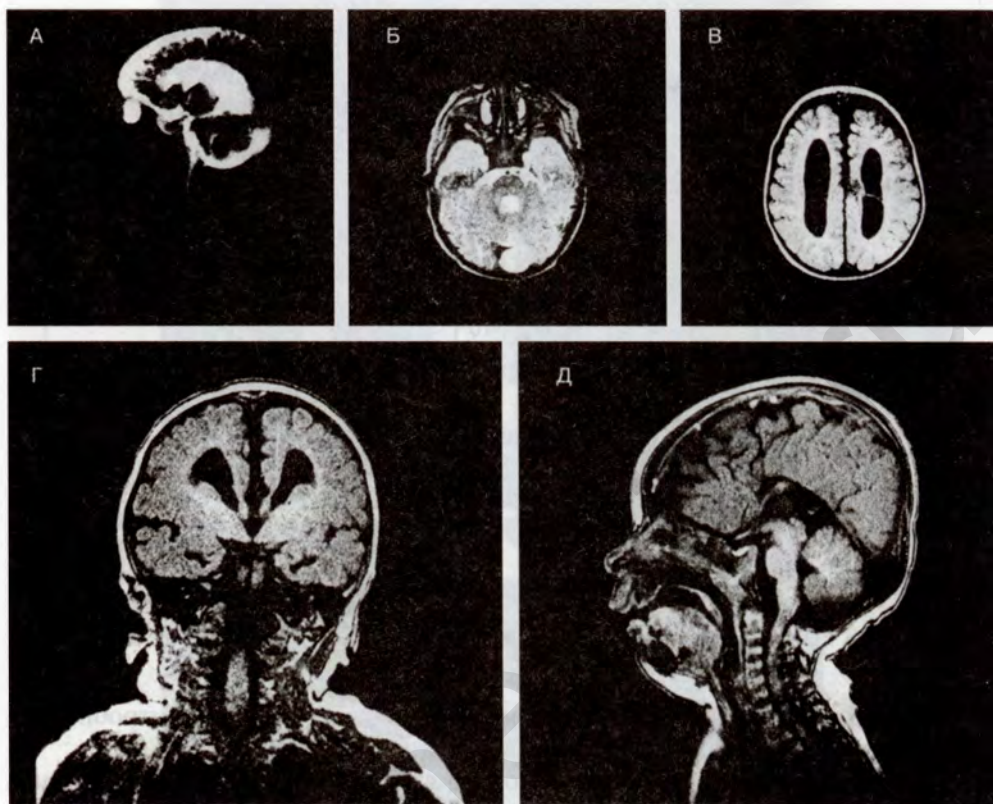


Рис. 21. МРТ новорожденного. Порок развития головного мозга: смешанная гидроцефалия (расширения боковых желудочков (А), III желудочка и субарахноидальных пространств (Б, В), ретроцереbellарная киста (Д), агенезия мозолистого тела (Г).

- с гетеротопией/полимикрогирией – 23 %,
- с порэнцефалией при синдроме Денди-Уокера – 23 %,
- с микроцефалией – 15 %,
- с микрогирией – 6 %,
- с лиссэнцефалией – 2 %,
- с пахигирией – 2 %,
- с черепно-лицевыми аномалиями – 29 %,
- с аномалиями моче-полового тракта – 20 % и др. (37, 59, 60, 61).

Роль наследственных факторов в возникновении агенезии не вызывает сомнений. Имеются публикации о 2 sibсах с агенезией и у их родителей, у которых были обнаружены мутации в 2 генах. Один из них LICAM ген на X-хромосоме, который также ответственен за X-сцепленную гидроцефалию [62]. Считается, что мутации в этом гене могут оказывать влияние на ЦНС, включая изолированную агенезию мозолистого тела и другие уродства. Вторым геном является SLC12A6, который мутирует при синдроме Андерманна и который особенно часто встречается в регионах Квебека (Chalevoix and Saquenau-Lac-St-Jeans).

Агенезия мозолистого тела может обнаруживаться и при аутосомно-доминантной форме нейропатии [63, 64]. В этиологии пороков мозолистого тела большая доля принадлежит тератогенным агентам и метаболическим расстройствам: при фетальном алкогольном синдроме [65], при материнском сахарном диабете и при врожденных нарушениях обмена (дефекты пируватметаболизма, включая пируватдегидрогеназную и пируваткарбоксилазную недостаточность), болезнях соединительной ткани (мукополисахаридозы, муколипидозы и др.). Болезни обмена, как правило, сочетаются с лактат-ацидозом, и это в ряде случаев ассоциируется с дисморфическими лицевыми аномалиями, которые встречаются при фетальном алкогольном синдроме. Агенезия может входить в симптомокомплекс таких синдромов, как синдром Целльвегера с синдромом Лоу. Пороки мозолистого тела часто обнаруживаются при синдромах трисомии, а также при различных аномалиях коры (включая лиссэнцефалию), при полимикрогирии и шизэнцефалии, гетеротопии, межполушарных кистах, синдроме Aicardi.

Пороки мозолистого тела у новорожденных могут сочетаться с макро- или микроцефалией, с судорогами. В последующем у детей наступают нарушения координации, спастика, квадрипарез и гемипарез. Однако такие тяжелые неврологические расстройства возникают лишь при сочетании агенезии с другими аномалиями ЦНС, в частности агенезия в 10 % случаев наблюдается при вентрикуломегалии. Пренатальная диагностика, проведенная до 20-й недели гестации может быть недостаточно достоверной.

Исход агенезии мозолистого тела при сочетании с другими аномалиями развития обычно неблагоприятный. У детей, оставшихся в живых, могут обнаруживаться неврологические симптомы и задержка умственного развития различной степени тяжести в 83 % случаев [66, 67].

Основными рекомендациями для диагностики агенезии мозолистого тела являются:

- ультразвуковое сканирование, а для обнаружения сочетанных аномалий – магнитно-резонансная томография.
- Клиническое обследование и определение больших и малых аномалий.
- Офтальмологическое обследование, т.к. у мальчиков возможно наличие хориоретинальных лакун как при синдроме Aicardi.
- Определение кариотипа и анализ хромосом, тестирование на LICAM и SLC12A6 генов.
- Ультразвуковое сканирование мочевого тракта.
- Эхокардиографические исследования.

Литература к разделу 3.3

1. Клосовский Б.Н. Развитие мозга ребенка. М. 1954.
2. Нейроонтогенез. Под ред. Шулейкиной К.В., Хаютина С.Н. М. «Наука» 1985.
3. Kollias S.S., Ball W.S. Congenital malformations of the brain. In.: Ball W.S. (ed) Pediatric Neuroradiology, Lippincott, Philadelphia PA. 1997, 91–174.
4. Inborn errors of development. Molecular basis of clinical disorders of morphogenesis. Ed. C.J. Epstein, R.P. Erickson, Wynshaw-Boris – Oxford, Univers. Press, 2004.
5. Embryos, genes and birth defects. Ed. P. Ferretti, A. Copp, Ch .Tickle, G. Moor – John Wiley and sons, Ltd, 2006.

6. Donkelaar H.J., Lammens M., Hori Akari. *Clinical Neuroembriology. Development and developmental disorders of the human central nervous system* – Springer 2006.
7. *Neural tube defects*. Ed. S. G. Oppenheimer Informa healthcare, New York, London 2007.
8. *Congenital malformations. Evidence-based evaluation and management*. Ed. P. Kumar, B.K Burton, Mc Graw Hill Medical, New York, 2008, 57–60.
9. Савельев С.В. Эмбриональные механизмы развития голопроэнцефалии у человека. *Архив патол.* 2002, т. 64, 4, 12–16.
10. Blaas H. G.K., Eik-Nes S.H., Vainio T. et al. Alobar holoprosencephaly at 9 weeks gestational age visualized by two-and three – dimensional ultrasound. *Obstetr. Ginecol.* 2000, 15: 62–65.
11. Blaas H. GK, Eriksson A.G., Salvessen K.A. et al. Brains and faces in holoprosencephaly: Pre- and postnatal description of 30 cases. *Ultrasound. Obset. Gynecol.* 2002, 19:24–38.
12. De Myer. The median cleft face syndrome. Differential diagnosis of cranium bifidum, cranium bifidum occultum, hypertelorism and median cleft nose and palate. *Neurology*, 1967, 17:961–971.
13. Cohen M.M., Sulic K.K. Perspectives on holoprosencephaly: Part II. Central nervous system, craniofacial anatomy, syndrome commentary, diagnostic approach, and experimental studies. *J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.* 1992, 12:196–244.
14. Brown S.A., Warburton D., Brown L.Y. et al. Holoprosencephaly due to mutation in ZIC2, a homologue of drosophila odd-paired. *Nat. Genet.*, 1998, 20:180–183.
15. Duhamel B. *Morphogenese patologique* Masson, Paris, 1966.
16. Lemire R. J., Cohen M.M., Beckwith J.B. et al. The facial features of holoprosencephaly in anencephalic human specimens. I. Historical review and associated malformations. *Teratology* 1981, 23: 297–303.
17. Cohen M.M., Shiota K. Teratogenesis of holoprosencephaly. *Am. J. Med. Genet.*, 2002, 109:1–15.
18. De Myer W.E., Zeman W., Palmer C.G. Familial holoprosencephaly – (archinencephaly) with median cleft palate. *Neurology* 1963, 13:913–918.
19. Cohen M.M. Perspectives on holoprosencephaly: Part I. Epidemiology, genetics, and syndromology. *Teratology* 1989 a, 40: 211–235.
20. Norman M.G., McGillivray B.C., Kalousek D.K. et al. *Congenital malformations of the brain. Pathologic embriologic, clinical, radiologic and genetic aspects.* Oxford university Press, new York, 1995.
21. Golden J.A. Holoprosencephaly: a defect in brain patterning. *J. Neuropatol. Exp. Neurol.* 1998, 57: 991–999.
22. Muenke M., Beachy P.A. Holoprosencephaly. In.: Scriver C.R. Beaudet Al, Sly W.S., Valle D. (eds) – *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed. McGraw-Hill New-York, 2001:6203–6230.
23. Siebert J., Cohen M.M., Sulic K.K. et al. *Holoprosencephaly: an overview and atlas of cases.* Willey-Liss, New-York, 1990.
24. Berry S.M., Gosden C., Snijders R.J.M., Nicolaides K.H. Fetal holoprosencephaly. Associated malformations and chromosomal defects. *Fetal. Diagn. Ther.* 1990, 5:92–99.
25. Croen L.A., Shaw G.M., Lammer E.J. Holoprosencephaly: Epidemiologic and clinical characteristics of a California population. *Am. J. Med. Genet.* 1996, 64: 464–472.
26. Wong G.B., Mulliken J.B., Benacerraf B.R. Prenatal diagnosis of major craniofacial anomalies. *Plast. Reconstr surg*, 2001, 108: 1316–1338.
27. Rossler E., Muenke M. Holoprosencephaly: A paradigm for the complex genetics of brain development. *J. Inher. Metab. Dis.* 1998, 21:481–497.
28. Belloni E., Muenke M., Roessler et al. Identification of sonic hedgehog as candidate gene responsible for holoprosencephaly. *Nat. Genet.* 1996, 14:353–356.
29. Roessler E., Belloni E., Gaudenz K. et al. Mutations in the human sonic hedgehog gene cause holoprosencephaly. *Nat. Genet.* 1996, 14:357–360.

30. Nanni L., Ming J.E., Bocian M. et al. The mutational spectrum of the sonic hedgehog gene in holoprosencephaly: SHH mutations cause a significant proportion of autosomal dominant holoprosencephaly. *Hum. Mol. Genet.* 1999, 8: 2479–2488.
31. Wallis D.E., Roessler E., Hehr I.I. et al. Mutations in the homeodomain of the human SIX3 gene cause holoprosencephaly. *Nat. Genet.*, 1999, 22:796–1998.
32. Gripp K.W., Wotton D., Edwards M.C. et al. Mutation in TGIF cause holoprosencephaly and link NODAL signalling to human neural axis determination. *Nat. Genet.* 2000, 25:205–208.
33. Ming J.E., Muenke M. Holoprosencephaly: from homer to hedgehog. *Clin. genet.* 1998, 53: 155–163.
34. Roessler E., Du Y.-Z., Muller J.L., Casas E. et al. Loss-of-function mutations in the human GLI2 gene are associated with pituitary anomalies and holoprosencephaly – like features – *Proc. Nat. Acad. Sci USA*, 2003, 100:13424–29.
35. Hehr U., Gross C., Diebold U. et al. Wide phenotypic variability in families with holoprosencephaly and a sonic hedgehog mutation. *Eur. J. Pediat.* 2004, 164: 347–52.
36. Nagai T., Aruga J., Minowa O. et al. Zic 2 regulates the kinetics of neurulation. *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, 2000, 97:1618–1623.
37. Burton B.K. Holoprosencephaly – In: Congenital malformations. Evidence-based evaluation and management. Ed. P. Kumar, B.K. Burton-McGraw Hill Medical, New York 2008.
38. Barachnev Iu.I. The influence of prediabetes and of diabetes mellitus on development of the foetal brain. In: The development of the brain and its disturbance by harmful factors. Ed. B. Klosowsky – London 1963. 174–184.
39. Barachnev Ju. I. The influence of alloxan diabetes during pregnancy on the development of the foetal. In: The development of the brain and its disturbance by harmful factors. Ed. B. Klosowsky. London 1963. 167–174.
40. Барашнев Ю.И. Нарушения развития головного мозга плода при аллоксановом диабете матери. *Арх. Патол.* 1964, 5, 63–71.
41. Nagai T., Aruda I., Takada S. et al. The expression of the mouse Zic1, Zic2 and Zic3 genes suggest an essential role for Zic genes in body pattern formations. *Dev. Biol.* 1997, 182: 299–313.
42. Matsunaga E., Shiota K. Holoprosencephaly in human embryos: epidemiologic studies of 150 cases. *Teratology* 1977, 16:261–272.
43. Shiota K. Teratohanasia: prenatal loss of abnormal conceptues and the prevalence of various malformation during human gastrulation. *Birth defects*, 1993; 29:189–199.
44. Joffe G.M., Izquierdo L.A., Del Valle G.O. et al. Agnathia-holoprosencephaly 1991/WWW the fetus net.
45. Blaas H-GK., Eik-Nes S.H., Vaino T., Isaksen C.V. Alobar holoprosencephaly at 9 weeks gestational ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, 2000, 15:62–65.
46. Joo C.J., Beke A., Papp et al. Prenatal diagnosis phenotypic and obstetric characteristics of holoprosencephaly. *Fetal diagn. Ther.*, 2005, 20:161–6.
47. Пренатальная эхография. Под ред. М.В. Медведева. М. «Реальное время». 2005, 135–137.
48. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития в ранние сроки беременности. Под ред. М.В. Медведева. М. «Реальное время», 2000, 36–37.
49. Волков А.Е. Случай ранней ультразвуковой диагностики алобарной голопроэнцефалии. *Пренатальная диагностика*. 2005, т.4, 2, 141–144.
50. Шевченко Е.А., Медведев М.В. Новые возможности трехмерной эхографии в комплексном обследовании плодов с голопроэнцефалией в ранние сроки беременности. *Пренат. диаг.* 2005, т.4, 2, 157–160.
51. Галкина О.Л., Серватович Т.Л., Шмакова Н.В., Поддубная И.В. Случай ранней пренатальной диагностики алобарной голопроэнцефалии в сочетании с аринией. *Пренат. Диагн.* 2007, 6, 2, 153–155.
52. Rayband C.A., Girard N. The developmental disorders of the commissural plate of the telencephalon: MR: imaging study and morphologic classification. *Nerv. Syst. Child.* 1999, 24:348–357.

53. Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood. 2nd ed. London: Mac Keith Press, London. 1998.
54. Barcovich A. J., Kjos B.O. Gray matter heterotopias: MR characteristic and correlation with developmental and neurologic manifestations. Radiology 1992a, 182: 493–499.
55. Rayband C.A., Girard N. Etude anatomique par IRM des agenesis et dysplasies commissurales telencephaliques. Neurochirurgie, 1998, 44 (Suppl.), 1998, 38–60.
56. Utsunomiya H., Ogasawara T., Hayashi T. et al. Dysgenesis of the corpus callosum and associated telencephalic anomalies: MRI. Neuroradiology, 1997, 39:302–310.
57. Hunter, Alaidair G.W. Agenesis of the corpus callosum. In: GE. Stevenson, J.G. Hall eds. Human malformations and related anomalies. 2nd ed. New York. Oxford univ. Press 2006 2006, 581–604.
58. Chacko A., Koul R., Sankhla D.K. Corpus collosum agenesis. Saudi med. J. 2001, 22:22–5.
59. Verity C., Firth H., Constant C. Congenital abnormalities of the central nervous system. J. Neurology Neurosurg. And Psychiatry 2003, 74:1–14.
60. Rummeny C., Erti-Wagner B., Reiser M.F. Congenital malformations of the brain 2: malformations of the corpus callosum and holoprosencephalies. Radiologic. 2003, 43 (II): 926–33.
61. Erti-Wanger. B., Rummeny C., Reiser M.F. Congenital malformations of the cerebral brain 1. Malformation of the cerebral cortex. Radiologe. 2003, 43 (II): 915–24.
62. Franssen F., VanCamp G., Vits I. et al. L1-associated diseases clinical geneticists divide, molecular geneticists unite. Hum. Mol. Genet. 1997, 6, 1625–32.
63. Howard H., Mount D.B., Rochfort D. et al. The K-C1 cotransporter KCC3 is mutant in a severe peripheral neuropathy associated with agenesis of the corpus collosum. Nat. Genet. 2002, 32:384–92.
64. Goodyear P.W., Bannister C.M., Russell S. et. al. Outcome in prenatally diagnosed fetal agenesis of the corpus collosum. Fetal diagn. Ther. 2001, 16: 139–45.
65. Bookstein F. L., Sampson P.D., Connor P.D. et al. Midline corpus callosum is a neuroanatomical focus of fetal alcohol damage. Anat. Rec. 2002, 269: 162–74.
66. Bedeschi M.F., Banaglia M.G., Grasso R. et al. Agenesis of the corpus callosum clinical and genetic study in 63 young patients. Peditry neurol. 2006, 34:186–93.
67. Shevell M.I. Clinical and diagnostic profile of agenesis of the corpus callosum. J. Child. Neurol. 2002, 17:896–900

3.4. Дефекты нервной трубки, возникшие в фазу гистогенеза (фетопатии)

В третьем триместре внутриутробной жизни, как уже упоминалось, мозг плода внешне похож на мозг взрослого человека. Однако морфологически и функционально он оказывается незрелым, и в оставшееся время в нем происходят чрезвычайно важные процессы созревания. *Этот этап развития, получивший название фазы гистогенеза, чрезвычайно важен т.к. он знаменуется усовершенствованием внутренних структур внешне сформировавшегося мозга.* Это происходит за счет усиления процессов пролиферации, миграции и дифференциации нервных клеток, миелинизации и др.

Морфологическое усложнение конструкции мозговых структур заключается в следующем:

– Два полушария связаны между собой мозолистым телом, хорошо выражен промежуточный и средний мозг, варолиев мост, мозжечок и продолгова-

Таблица 5. Развитие церебральных борозд и извилин

Сроки внутриутробной жизни	Этапы внутриутробного развития борозд и извилин
10–15 недели	Межполушарные извилины, сильвиева извилина, поперечная церебральная извилина, борозда мозолистого тела
16–19 недели	Парието-окципитальная извилина, олфакторная борозда, цингулярная борозда, кальцериновая извилина
20–23 недели	Роландова борозда, верхневисочная борозда
24–27 недели	Прероландовая борозда, средневисочная борозда, построландовая борозда, верхняя фронтальная борозда
28–31 недели	Нижняя темпоральная борозда, нижняя фронтальная борозда
32–35 недели	Вторичные борозды
36–40 недели	Третичные борозды

тый мозг, переходящий в спинной мозг. Интенсивный рост мозга сопровождается появлением, усложнением и углублением извилин и борозд полушарий (табл. 5).

– К 7-му месяцу жизни значительная часть коры подразделяется на слои. Возникает сообщение между внутренними полостями и наружной поверхностью мозга. Обретает морфологическую и функциональную зрелость вестибулярный аппарат.

– Проходят фазу созревания и дифференцировки юные нейроны, находящиеся в состоянии *миграции* в конкретные зоны мозга. В процессе созревания усложняется структура организации цитоплазмы и увеличивается число внутриклеточных органелл, обеспечивающих интенсивный *синтез белка, ферментов, гликопротеинов, медиаторов* и др. продуктов обмена.

– Интенсифицируются морфогенетические процессы, связанные с образованием нервных отростков аксонов и дендритов, а также происходит формирование межнейронных *синаптических контактов*.

– На этом этапе начинается миелинизация нервных волокон (4–5-й месяц внутриутробной жизни), которая завершается к концу первого года жизни.

– Мозжечок в процессе внутриутробного развития созревает в более медленном темпе. Процесс размножения нервных клеток в мозжечке, в отличие от полушарий головного мозга, происходит в первые месяцы постнатальной жизни. Слоеобразование в коре мозжечка завершается лишь к 9 месяцам жизни ребенка.

Естественно, что последующая жизнь ребенка и взрослого человека (качество жизни) в значительной мере определяется тем, насколько гармонично протекает фаза гистогенеза. Вредные воздействия на этом этапе способствуют нарушениям нормального хода гистогенеза и формированию различных фетопатий, определяющих состояние здоровья и функционирование различных органов и систем и прежде всего ЦНС.

Врожденные болезни, связанные с нарушениями развития церебральной коры

Истоки этих врожденных заболеваний исходят из ранних стадий развития эмбриона (2-й месяц жизни), когда начинается формирование коры головного мозга. Дорсальные отделы стенки полушарий, образовавшие так называемый плащ (*pallium*) головного мозга, в дальнейшем служат основой для развития коры. Как известно, на ранних стадиях развития мозговые полушария имеют гладкую поверхность и тонкую стенку, состоящую из однородных эктодермальных клеток (медуллобластов). Эти клетки усиленно делятся кариокинезом и располагаются в несколько рядов, формируя единый эпендимный слой. Особенно часто митозы образуются во внутреннем, *перивентрикулярном слое* стенки полушарий, который поэтому носит название матрицы (*matrix*). Клетки эпендимной зоны дифференцируются в спонгиобласты и нейробласты. В конце 6-й недели *нейробласты начинают мигрировать* из плащевых слоев в лежащий выше краевой слой и образуют здесь корковую пластинку, представляющую собой закладку серого вещества коры полушарий головного мозга.

Выделяют три волны миграции нервных клеток:

- первая волна наступает на 6–7 неделях,
- вторая волна – на 8–10 неделях,
- третья волна (более мощная) – на 13–14 неделях гестации.

Н.В. Развитие коры головного мозга идет из глубины к поверхности и первые мигрирующие нейроны, формирующие затем глубокие слои коры, застают поле свободным. Нейроны, миграция которых происходит позднее, проникают сквозь слой уже имеющихся в коре нейронов.

Такой способ миграции приводит к тому, что нейроны, первыми закончившие миграцию из вентрикулярной зоны, оказываются в глубине корковой пластинки и в дальнейшем образуют не первые, а VI и V слои коры. Нейроны, мигрировавшие позже, располагаются над ними и формируют последовательно IV, III и II слои коры. Неравномерность роста разных слоев приводит к появлению ее складчатости. ***Временной пик миграции – 3–5-й месяцы гестации.***

Развитие коры мозга, начавшееся на 3-м месяце, продолжается. На 4-м месяце стенка гемисферы большого мозга становится более сложной по своему строению, в ней определяется 8 слоев. На 5-м месяце происходит изменение стенки полушарий: в ней остаются всего 2 слоя (кора и белое вещество). Различные участки коры отличаются друг от друга густотой расположения клеток и их количеством в каждом слое, т.е. ***появляются признаки деления коры мозга на цитоархитектонические поля.*** В течение 6-го месяца в мозговой коре продолжается образование слоев, их становится уже шесть. По густоте расположения и толщине коркового слоя выделяются отдельные поля и в первую очередь поле 17, где оканчиваются зрительные волокна.

Таким образом, в процессе формирования мозга в эмбриональном периоде протекают чрезвычайно сложные процессы размножения, преобразования клеточных форм с различной функцией, миграция клеток, соединение клеточ-

ных групп между собой и формирование рефлекторных дуг для передачи возбуждения с экстеро- и интерорецепторов клеткам ЦНС и затем обратно на периферию.

Н.В. Возникновение врожденных заболеваний нервной системы в этот период развития головного мозга связаны с нарушениями процессов его гистогенеза. Наступающие изменения в нервной системе не сопровождаются грубыми морфологическими деструкциями. В основном речь идет о поражении более дифференцированных структур, выявляемых лишь при специальных (гистологических или томографических) исследованиях головного мозга живых или умерших детей [1].

При этом следует иметь в виду, что развитие каждого региона происходит под контролем регулярной генетической специфической программы за их развитием [2,3].

Таким образом, для понимания причин болезней этой группы необходимо иметь в виду особенности гистогенеза коры, осуществление которого происходит по трем большим фазам:

- клеточная продукция,
- клеточная миграция,
- кортикальная дифференцировка и созревание [4].

Миграция клеток происходит из вентральной зоны в кортикальную пластинку. На рис. 22 дана характеристика основных кортикальных слоев и их функций.

- (1) первый, ***молекулярный слой***, представлен большой композицией аксонов и апикальных дендритов пирамидных клеток,
- (2) второй, ***наружный зернистый слой***, содержащий большое количество маленьких пирамидальных клеток,
- (3) третий, ***наружный пирамидальный слой***, содержащий маленькие и срединно-расположенные пирамидальные клетки, которые вместе со вторым слоем дают богатую ассоциацию комиссуральных волокон,
- (4) четвертый, ***внутренний зернистый слой***, находится в сочетании с малыми компактными пирамидальными клетками, характерными для 4-го слоя; ***4-й слой является реципиентом для таламикокортикальных проекций***,
- (5) пятый, ***внутренний пирамидальный слой***, представляющий композицию клеток среднего размера и больших пирамидальных клеток, ***проектированных на striatum, ствол и спинной мозг***,
- (6) шестой, ***мультиформный слой***, вмещающий различные звездчатые, пирамидальные и веретенообразные клетки, большая часть которых ***дает богатую кортикально-таламическую проекцию***.

Очень важным в генезе болезней церебральной миграции является нормальное функционирование механизма индукции и регионализации церебральной коры, который контролируется генами. Нарушение этого механизма вызывает болезни нейрональной миграции, как результат измененной функции.

Н.В. Болезни церебральной коры включают уродства (!) в виде ненормальной клеточной продукции, ненормальной миграции, ненормальной кортикальной организации и болезни сосудов.

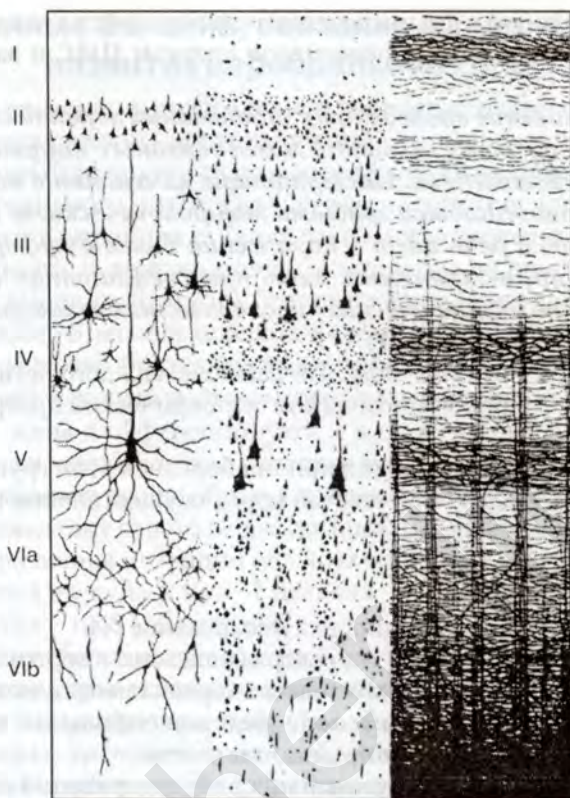


Рис. 22. Кортикальные слои

Колонка слева показывает нейроны, окрашенные по Гольджи. Средняя колонка демонстрирует клетки, окрашенные по Нислю. Правая колонка показывает миелоновые волокна, такие же как в наружной (в слое IV), так и внутренней (в слое V) полоске (по Brodmann, 1909, Ranson и Clark, 1959).

Таким образом, церебральная кора человека также подразделяется внутри на несколько функциональных кортикальных полей:

- унимодальные сенсорные поля, первичные сенсорные поля, проецированные на таламус,
- высоко-предназначенные сенсорные кортикальные поля, такие как поля 5 и 7, таких зон, как 3 и 7, осуществляющих передачу сомато-сенсорной информации, зоны 22 – для аудиторной информации и зоны 18 и 19 – для визуальной информации,
- мультимодальные или гетеромодальные ассоциативные зоны, получающие информацию от нескольких сенсорных модальностей, включая парието-темпоро-окципитальные лимбических и префронтальных ассоциативных зон,
- высоко-предназначенные поля двигательной коры, включая латеральный премоторный корковый слой,
- важнейший двигательный слой коры (зона 4 или M1).

Если это принять во внимание, то станет понятным, с какой сложной клинической гаммой функциональных нарушений может сталкиваться врач в процессе диагностики таких больных детей. **По-существу речь идет об уродствах гистогенеза**, доказать которые значительно сложнее, чем наличие внешних пороков развития.

Болезни миграции

Исследования прошлых лет, обогащенные новыми данными, полученными на основе использования современных методов визуализации (КТ и МРТ), способствовали открытиям в области молекулярной биологии. На этой основе **появились реальные возможности идентификации больных с расстройствами развития церебральной коры**. В этом отношении помогли существующие представления о структуре церебральной коры. Она может быть разделена на большие части изокортекс или неокортекс, а также на более малые ее части (*allocortex*) или гиппокамповую формацию, олфакторную кору и транзиторные зоны (мезокортекс).

Аллокортекс состоит из 3 слоев, мезокортекс – из 4–5 слоев (*gyrus cinguli* и большая часть *gyrus parahippocampalis*) и 6-го слоя неокортекса (рис. 23). На основе цитоархитектонических критериев Brodmann [19] в 1909 году смог подразделить церебральную кору человека на 52 зоны, каждая из которых (рис. 24) определяет те или иные функции церебральной коры.

Схематическое представление и классификация пороков развития церебральной коры и возникновение на этой основе патологических состояний было предложено Varkoviech [7]. **При болезнях церебральной коры чаще всего возникает эпилепсия и/или умственная отсталость** [9]. Нарушения организации в церебральной коре приводят к нарушениям поведения (аутизм, шизофрения, а также синдром Дауна). Это доказано в целом ряде исследований [10].

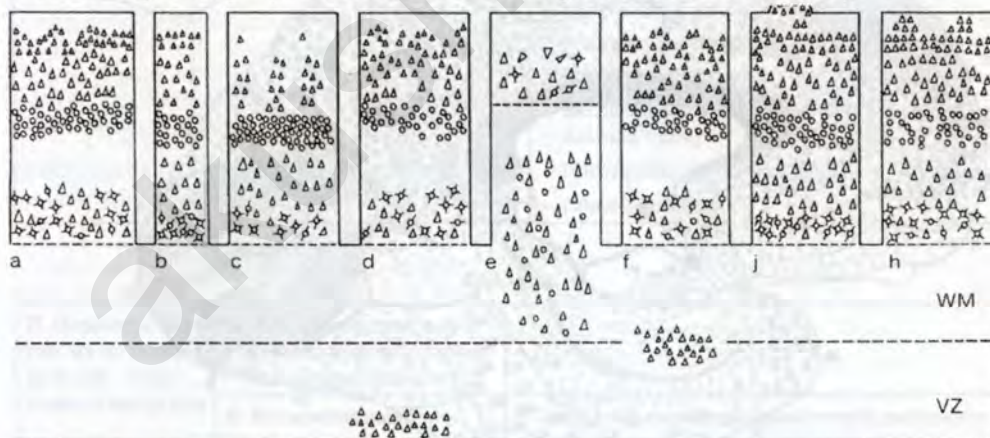


Рис. 23. Обогащенный портрет кортикальной организации при различных болезнях нейрональной миграции (по Edvard et al, 1992): нормальная структура, нормальная структура в радиально расположенных волокнах микромозга, микроцефалия Vera, перивентрикулярная нодулярная гетеротопия, лиссэнцефалия тип I, субкортикальная гетеротопия, атипичная микродисгенезия с лептоменингеальной гетеротопией, полимикрогирия, VZ – вентрикулярная зона, WM – белое вещество

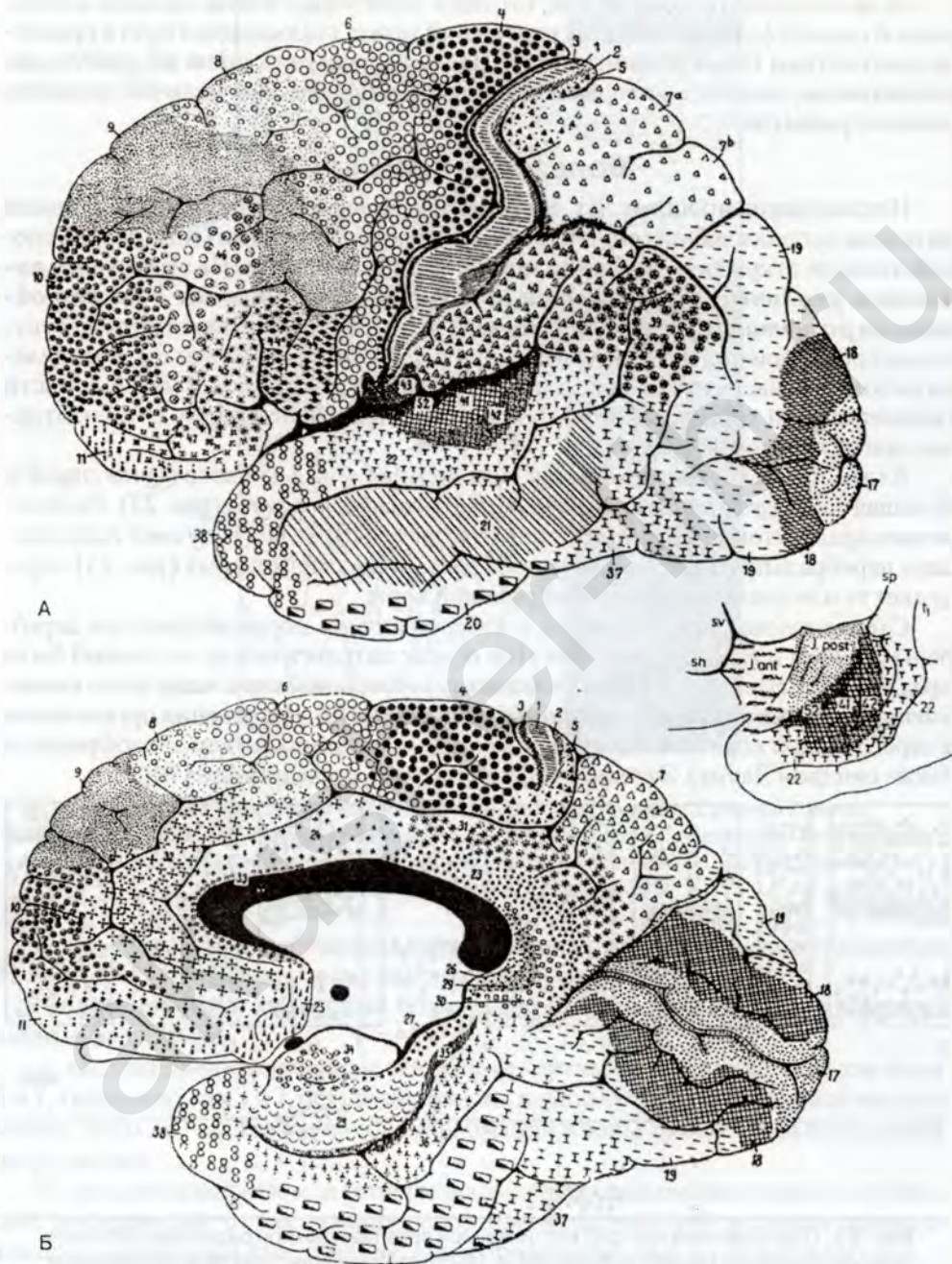


Рис. 24. Подразделение церебральной коры человека на 52 зоны: латеральная (А) поверхность, медиальная поверхность (Б). Включение показывает островковую кору. (Исследования Brodmann были дополнены Brack, 1980 и Gorman и Unützer, 1993)

Достижения последних лет, связанные с введением современных методов визуализации (КТ и МРТ) и открытием в области молекулярной биологии пороков развития коры, значительно повысили способность идентифицировать больных с расстройствами развития церебральной коры. В этом отношении может использоваться модернизированная классификация пороков развития коры, предложенная Barkovich [5]. Она предусматривает стадии развития (клеточная пролиферация, нейрональная миграция и кортикальная организация), при которых *кора поражается первично*. При этом принимаются во внимание этапы развития, патологические симптомы, генетические и нейровизуальные данные (схемы 1, 2, 3, 4).

Схемы классификации пороков развития коры (Barkovich, 2001)

Схема 1

I. Пороки развития из-за ненормальной пролиферации и апоптоза	A. Сниженная пролиферация или пониженный апоптоз, следствие – микроцефалия	1. Микроцефалия с церебральной корой от нормальной до истонченной 2. Микролиссэнцефалия (чрезмерная микроцефалия с толстой корой) 3. Микроцефалия с полимикрогирией/кортикальной дисплазией
	B. Повышенная пролиферация или сниженный апоптоз – результат – мегалэнцефалия	
	C. Ненормальная пролиферация	1. Ненеопластическая: – кортикальные гамартумы туберозного склероза – кортикальные дисплазии с баллонными клетками – гемимегалэнцефалия 2. Неопластическая: – дисэмбриопластический нейроэпителиальный тумор – ганглиомы – ганглиоцитомы

Схема 2

II. Пороки развития из-за ненормальной нейрональной миграции	A. Лиссэнцефалия и субкортикальный ленточный гетеротопический спектр	
	B. Бульжниковый комплекс	1. Синдромы врожденной мышечной дистрофии 2. Синдромы без вовлечения мышц
	C. Гетеротопия	1. Субэпендимальные (перивентрикулярные) 2. Субкортикальные (скорее, чем ленточная гетеротопия) 3. Маргинальные глионейрональные

Схема 3

III. Пороки развития из-за ненормальной кортикальной организации (включающие позднюю нейрональную миграцию)	Полимикрогирия и шизэнцефалия	<ol style="list-style-type: none"> 1. Синдром двусторонней полимикрогирии 2. Шизэнцефалия (полимикрогирия с расщеплениями) 3. Полимикрогирия с другими пороками развития головного мозга или его отклонениями от нормы 4. Полимикрогирия или шизэнцефалия как часть множественной врожденной аномалии или синдромов задержки умственного развития.
---	-------------------------------	--

Схема 4

IV. Неклассифицированные пороки развития	Пороки развития вторичные по отношению к врожденным ошибкам метаболизма	<ol style="list-style-type: none"> 1. Митохондриальные и пируватные метаболические расстройства 2. Пероксисомальные расстройства
	Другие неклассифицированные пороки развития	<ol style="list-style-type: none"> 1. Сублобарная дисплазия 2. Другие

Таким образом, предложенная Barkovich [5] классификация пороков развития головного мозга стремится показать *четкую взаимосвязь нарушений гистогенеза нервной системы (аномальная пролиферация и апоптоз, нейрональная миграция, кортикальная организация, нейрональная гетеротопия и др.) с измененным морфогенезом и функциями ЦНС*. Исследованиями последних лет удалось выяснить и наследственную компоненту обнаруживаемых изменений гистогенеза и идентифицировать роль наследственных факторов в аномалиях развития целого ряда кортикальных расстройств (табл. 6).

Среди таких пороков развития, обусловленных нарушениями гистогенеза (глиальная пролиферация, церебральная миграция, цитоархитектонические аномалии и др.) особо выделяют следующие:

1. Пороки развития, обусловленные аномальной нейрональной/глиальной пролиферацией и апоптозом

Болезни супратенториального кортикального развития бывают обычно связаны с нарушениями нейрональной пролиферации, нейрональной миграции и кортикальной организации, апоптозом.

Н.В. При этом могут возникать микролиэнцефалия, кортикальная дисплазия, мегалэнцефалия, гемимегалэнцефалия и кортикальная дисплазия с баллонными клетками.

Аномалии нейрональной пролиферации приводят к лиссэнцефалическому спектру нарушений, включая субкортикальные гетеротопии, коблестоновский комплекс и группу гетеротопий.

Аномалии кортикальной организации включают такие нарушения, как спектр полимикрогирий и шизэнцефалию, кортикальную дисплазию без баллонных клеток. Эти нарушения церебральной коры обнаруживаются с помощью МРТ [14].

Таблица 6. Гены, идентифицированные для расстройств кортикального развития [11, 12, 13, 4]

Нейрональная гетеротопия в белом веществе	Тип наследования	Генные мутации	Контролируемый метаболизм	Клинические проявления
Билатеральная перивентрикулярная гетеротопия	X-сцепленная	Xq28	FLM1/Filamin 1	эпилепсия
Нодулярная гетеротопия (летальная у мальчиков)				
Классическая лиссэнцефалия Синдром Miller-Dieker	A/D	17p 13,3	Смежные гены PAFAH1B1 (LISI)	Грубая задержка умственного развития, эпилепсия, спастика
Изолированная лиссэнцефалия	A/D	17p 13,3	LISI/PAFAN1 (LISI)	Задержка умственного развития, эпилепсия
Лиссэнцефалия, связанная с X-хромосомой (SBH у девочек)	X-сцепленная	Xq22,3-q23	XLIS (DCX) (Doublecortin)	Задержка умственного развития (менее тяжелая у девочек)
Лиссэнцефалия с церебральной гипоплазией	A/p	7q22	RELN/Reelin	Грубая задержка умственного развития, эпилепсия, гипотония
Бульжная лиссэнцефалия				
Синдром Walker-Warburg	A/p		POMT1/O-маннозил-трансфераза	Грубая задержка развития, гидроцефалия, пороки развития глаз, мозжечка, гипотония
Болезнь мышц-глаз-головного мозга	A/p	1p32-34	POMGnT1	Грубая задержка развития, эпилепсия, гипотония, глаукома
Врожденная мышечная дистрофия Fukuyama	A/p	9q31-33	FCMD/Fukutin	Грубая задержка развития, эпилепсия (20%), гипотония, спастичность
Полимикрогирия				
Синдром Aicardi	Связан с X-хромосомой	Xp22		Грубая задержка развития, хориоретинопатия, агенезия мозолистого тела, инфантильные спазмы
Синдром Целльвегера	A/p	Заинтересованность не менее 10 генов	Пероксисомальные ферменты	Церебробепаторенальный синдром, задержка развития, эпилепсия, гепатомегалия, пороки развития сердца, поликистоз почек

2. Пороки развития, возникающие при аномальной нейрональной пролиферации и апоптозе

– **Микроцефалия** по этиологии и патогенезу представляет собой чрезвычайно гетерогенную группу заболеваний, механизмы возникновения которых остаются недостаточно понятными. Основной признак, который сразу же бросается в глаза – уменьшенный размер головы. Ненормально маленькая голова новорожденного, как правило, отражает маленький размер головного мозга. Отклонения больше чем на два стандарта окружности головы в клинической практике принято расценивать как микроцефалию. Этиология микроцефалии обусловлена влиянием генетических и средовых факторов [15,16]. К средовым факторам относятся такие факторы окружающей среды, как врожденные инфекции (цитомегаловирусная и др.), тератогены, гипоксически-ишемические воздействия и др. и, конечно, наследственность. Микроцефалия часто является спутником таких пороков, как голопрозэнцефалия и лиссэнцефалия, таких синдромов, как церебро-окулофациальный и синдром New-Laxov. Все они сопровождаются грубой микроцефалией, кранио-фациальными, глазными и скелетными уродствами.

При сниженной пролиферации возникает несколько вариантов микроцефалии:

- истинная или первичная микроцефалия, толщина коры при которой колеблется от нормальной до очень тонкой,
- микроцефалия с упрощенными формами извилин,
- микролиссэнцефалия (с чрезвычайно толстым неокортексом),
- микроцефалия с полимикрогирией и другими кортикальными дисплазиями.

Из этой группы микроцефалий более известной является **истинная микроцефалия** (или *microcephaly vera*), при которой к моменту рождения мозг не соответствует календарному сроку. Окружность головы новорожденного оказывается уменьшенной. Такой порок развития чаще всего связан с генетическим дефектом, реализовавшимся в фазу нейрональной пролиферации. Тип наследования обычно описывается как аутосомно-рецессивный, но возможен и аутосомно-доминантный. Последствия такого порока проявляются в тяжелой умственной отсталости. На секции церебральные гемисферы оказываются маленькими, снижен размер коры, обедненное белое вещество, базальные ганглии и мозжечок.

Новорожденные с истинной микроцефалией характеризуются рядом клинических признаков: диспропорциями между размерами лица и черепа, психомоторная задержка выявляется в раннем возрасте и часто сочетается с судорогами.

Хромосомные дефекты нередко обнаруживаются при сочетании микроцефалии с церебральной аплазией и голотелэнцефалией.

– **Мозжечковая аплазия**. Причина мозжечковой аплазии остается неизвестной. Более часто встречается частичная или общая аплазия. Аплазия червя обнаруживается относительно чаще и обычно сочетается с другими цереб-

ральными уродствами: гипоплазией нижней оливы, затылочной энцефалоцеле и синдромом Денди-Уокера.

Мозжечковая аплазия у новорожденных обычно протекает бессимптомно, в последующем наступает гипотония, задержка развития, неловкая походка, интенционный тремор, нистагм и др.

– **Синдром Joubert** – семейное заболевание, у новорожденных проявляется в виде интермиттирующего гиперпноэ, одышки (напоминающие дыхание собак), ненормального движения глаз, атаксии, гипотонии и умственной отсталости, заметной на первом году жизни. Неврологическая картина напоминает синдром Денди-Уокера (аплазия червя мозжечка, дисплазия и гетеротопия мозжечковых ядер и аномальное развитие ядер ствола мозга).

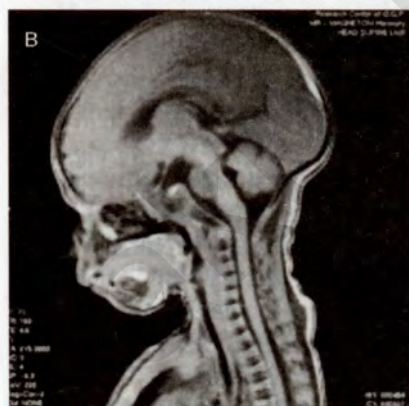
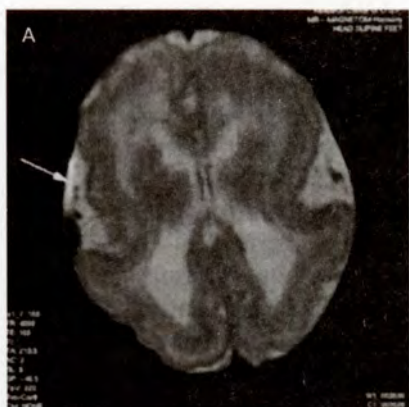
– **Церебральный гигантизм (Megalencephaly)**

Термин мегалэнцефалия объясняется увеличением церебральной паренхимы, которая может наступать в результате нескольких причин. Некоторые врожденные нарушения метаболизма сопровождаются увеличением мозга за счет ненормального накопления вещества, не содержащего нейронов. Аналогичные ситуации могут происходить и при некоторых нейроэктодермальных дисплазиях, сопровождающихся образованием опухолей. При этом увеличивается окружность черепа, но не к периоду новорожденности, а несколько позже – на 1-м году жизни. Утверждают, что этот порок связан с первичными нарушениями нейрональной пролиферации. У этих детей размер тела не соответствует большому размеру головы. Это и послужило поводом к названию – церебральный гигантизм. Эта картина сочетается с выдающим вперед лбом, готическим небом, гипертелоризмом, долихоцефалией, большими руками и ногами. Неврологический статус большинства новорожденных оказывается нормальным, но нередко обнаруживается апноэ. У большинства детей последующее развитие сопровождается задержкой и двигательными нарушениями.

3. Пороки развития головного мозга из-за аномальной кортикальной миграции

В основе возникновения пороков этой группы лежат аномалии миграции нейронов, не достигающих предназначенных зон в церебральной коре. Патологии гистогенеза могут носить локальный или диффузный характер. Если нейроны оказались неспособными для целенаправленной миграции, то в вентрикулярной и перивентрикулярной зонах возникают *гетеротопии* («заблудившиеся нейроны»). Если они не мигрировали в кору, то возникает *лиссэнцефалия*. Если были поражены не только субпопуляционные нейроны, но имелись и другие нарушения миграции, то возникают нодулярные (узелковые) или тяжелые гетеротопии (рис. 25).

Заболевания, входящие в эту группу, отличаются своей гетерогенностью. К ним было приковано внимание многих исследователей, сопоставлявших клинические наблюдения с результатами экспериментальных исследований на животных. В основе заболеваний этой группы выделяют по меньшей мере четыре раз-



личных ступени в кортикальной нейрональной миграции и характером расстройств:

- нарушения, происходящие в начале миграции нейронов (нодулярная гетеротопия),

- нарушения в ходе миграции (классическая лиссэнцефалия I типа),

- нарушения в процессе пенетрации субпластинны (лиссэнцефалия с гипоплазией мозжечка),

- нарушения архитектоники развивающейся стенки головного мозга, ведущие к сверхмиграции нейронов (лиссэнцефалия II типа, булыжный камень).

Среди пороков, входящих в эту группу выделяются:

Агирия-пахигирия (лиссэнцефалия) –

связана с нарушением миграции нейронов – нейроны, предназначенные для поверхностных слоев церебральной коры укореняются в более глубоких слоях и происходит их сосредоточение в белом веществе (гетеротопии). Отсутствие комплекта извилин приводит к гладкой поверхности полушарий – к лиссэнцефалии, а это, в свою очередь, – к уменьшению числа извилин и их размеров – к пахигирии.

Повреждение неокортекса микроскопически проявляется наличием примитивной четырехслойной коры. При этом в некоторых зонах мозга могут обнаруживаться разные степени агирии/пахигирии. Гладкий мозг имеет как зоны агирии, так и пахигирии. При ультразвуковом сканировании визуализируется гладкая поверхность мозга, пахигирия чаще выявляется в теменных долях. В височной доле нормальных извилин больше.

Рис. 25. МР-томография головного мозга новорожденного 1-й недели жизни.

А. Диффузная гетеротопия серого вещества и субдуральная гематома (стрелка).

Б. «Двойная кора», сформировавшаяся за счет нарушений миграции нейронов, расширение боковых желудочков, пахигирия.

В. Умеренная гипоплазия мозжечка с расширением отверстия Мажанди, увеличенный объем большой затылочной цистерны (умеренный вариант аномалии Денди-Уокера), субдуральная гематома.

Для новорожденных с агирией характерна микроцефалия и малые лицевые аномалии. Для клинической картины характерна децеребрационная поза и судороги с манифестацией в первые дни жизни. Наряду с этим у таких детей нередко имеются и другие пороки развития. Постнатальное развитие на 1-м году жизни протекает с задержкой, судороги возникают не всегда. Продолжительность жизни не более 2 лет [5, 17, 18, 11, 4, 12, 19].

Нейрональная миграция зависит также от интактной пероксисомальной функции. При расстройствах пероксисомального биосинтеза возникают фенотипы синдрома Целльвегера и схожие с ним синдромы.

Двусторонняя перивентрикулярная гетеротопия –

является комплексом расстройств, связанных с X-хромосомой, при которых кортикальные нейроны *не способны* покидать местоположение в вентрикулярной зоне из-за отсутствия филамина 1 (FLN1). Дети обычно умирают до рождения [20], в то время среди нормальных по интеллекту девочек часть *страдает от судорог*. Они манифестируются на 2-3-й декадах жизни [21, 22, 23, 24, 25, 26]. Анализ сцепления картирован ПНГ для хромосомы Xq28 и впоследствии был идентифицирован ген FLN [27]. Кодируемый белок FLN1 известен в качестве актинсвязывающего протеина 280 [28], играет главную роль в контроле формы клетки, миграции, в формировании филопод и хемотаксиса. ПНГ, вызванная мутациями FLN1, имеет широкий клинический спектр расстройств и вызывается разными генетическими механизмами.

Лиссэнцефалия (или агирия) –

врожденный порок, при котором уменьшено количество или полностью отсутствуют борозды и извилины, а также послойная архитектоника коры больших полушарий головного мозга. В белом веществе находят очаги клеток, по морфологическим признакам относящиеся к слою коры. Нередко агирия является одним из признаков множественных уродств. Неврологические нарушения выявляются вскоре после рождения в виде микроцефалии, мышечной гипотонии, тяжелых судорожных состояний, массивных миоклонических спазмов с гипсаритмическим характером ЭЭГ. Продолжительность жизни таких детей не более 1 года, на первый план выступает грубая задержка развития. Время возникновения лиссэнцефалии – не позднее 3 месяцев гестации. Исследования последних лет убеждают в том, что это грубое уродство головного мозга отличается гетерогенностью и может быть нескольких типов.

Классический тип 1 лиссэнцефалии –

«гладкий головной мозг». Макроскопически гладкая поверхность головного мозга сочетается с толстой, четырехслойной корой. Фенотипически имеется характерная дисморфология лица, включающая микроцефалию с битемпоральным сужением, высокий лоб, выступающий затылок, широкую переносицу, длинный желобок под носом и выступающую верхнюю губу. Для таких детей характерна грубая умственная недостаточность, судороги, проблемы вскармливания и укороченное время жизни.

Для случаев с тяжелой микроцефалией используется термин микролиссэнцефалия – синдром Миллера-Дикера, при котором характерна делеция полосы хромосомы 17p13.3 на коротком плече хромосомы 17. Мутации в гене лиссэнцефалии-1 (LIS1) могут быть определены пренатально, используя метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и методики ограничения протяженности полиморфизма фрагмента (FRLP) по анализу ворсин хориона.

X-хромосомная форма лиссэнцефалии (XLIS) –

экспрессируется различным образом у лиц мужского и женского пола [30, 31, 32]. У мальчиков фенотип сравним с фенотипом классической лиссэнцефалии, но с различной локализацией. В случаях с мутациями LIS1 пороки преимущественно выражены в теменных и затылочных долях, в то время как при формах XLIS в патологический процесс более вовлечены лобные доли [33, 31]. У девочек с XLIS-формой лиссэнцефалия протекает менее тяжело (меньшая степень задержки развития и менее тяжелая эпилепсия). При этом выявляется субкортикальная пучковая гипертрофия (СПГ), при которой ниже коры головного мозга обнаруживается вторая кора. Причинный ген XLIS, Doublecortin (DCX) располагается на длинном плече X-хромосомы [34, 35].

Наряду с этим выявлены и ряд других синдромов с лиссэнцефалией:

Лиссэнцефалия с церебральной гипоплазией (LCH) –

фенотипические признаки включают: малую окружность головы, кортикальные пороки развития от агирии до упрощенных борозд и извилин, от почти нормальной толщины коры до заметного утолщения серого вещества коры. Изменения в мозжечке колеблются от гипоплазии по средней линии до диффузной редукции и нарушения разделения на тонкие слои.

На основании фенотипических признаков у 34 пораженных детей Ross [36] выделили 6 подтипов LCH. Два были связаны с мутациями в LIS1, DCX, RELN генах.

Лиссэнцефалия II типа («булыжная мостовая») –

является сложным пороком развития головного мозга, кора которого выглядит в виде булыжной мостовой, имеет ненормальное белое вещество, увеличенный объем желудочков, маленького размера ствола мозга и мозжечка с церебральной полимикрогирией (рис. 26). Кора в виде булыжной мостовой возникает за счет хаотически организованной комбинационной структуры из агирии, пахигирии и полимикрогирии и не имеет расслоения. Возникновение такой формы обусловлено *сверхмиграцией нейронов*. Лиссэнцефалия в виде булыжного камня обычно сочетается с пороками развития глазных яблок, с мышечной дистрофией.

Выделяют ряд врожденных синдромов, сопровождающихся лиссэнцефалией:

– **Синдром Walker-Warburg** характеризуется диффузной агирией, гидроцефалией, пороками развития глаз и мозжечковыми аномалиями [37, 30, 31, 21]. Beltran-Valero et al [38] обнаружили мутации в гене O-маннозилтрансферазы POM1. Схожими аномалиями являются мышечно-глазо-мозговая бо-

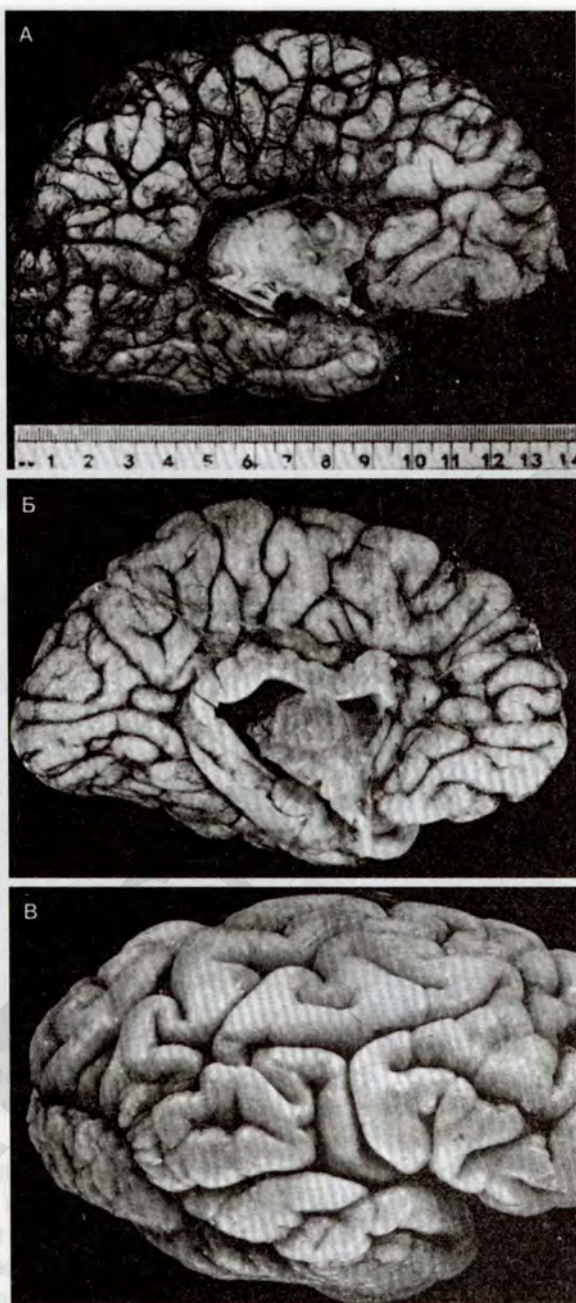


Рис. 26. Аномалии формы и поверхности головного мозга.

А. Отсутствие (агенезия) мозолистого тела. Б. «Средняя» форма прозэнцефалии.

В. Микрогирия затылочной и височной долей.

Поверхность мозга в виде булыжной мостовой (Crome L, Stern J, 1972)

лезнь (МЕВ), обнаруженная только в Финляндии [39] и врожденная мышечная дистрофия типа, выявляемая в Японии [40, 41, 42]. Причинные гены FCMD (Fukutin) и МЕВ (РОМ GnT1) были клонированы [43, 44, 42].

– *Лиссэнцефалия с гипоплазией мозжечка*. В гетерогенной группе расстройств нейрональной миграции выявлена лиссэнцефалия, при которой агририя/пахигирия были связаны с мозжечковой гипоплазией [4, 36].

На основе выявленных вариантов Barkovich и соавт. [4] была дана классификация лиссэнцефалии.

4. Пороки развития, обусловленные ненормальной кортикальной организацией и поздней миграцией нейронов

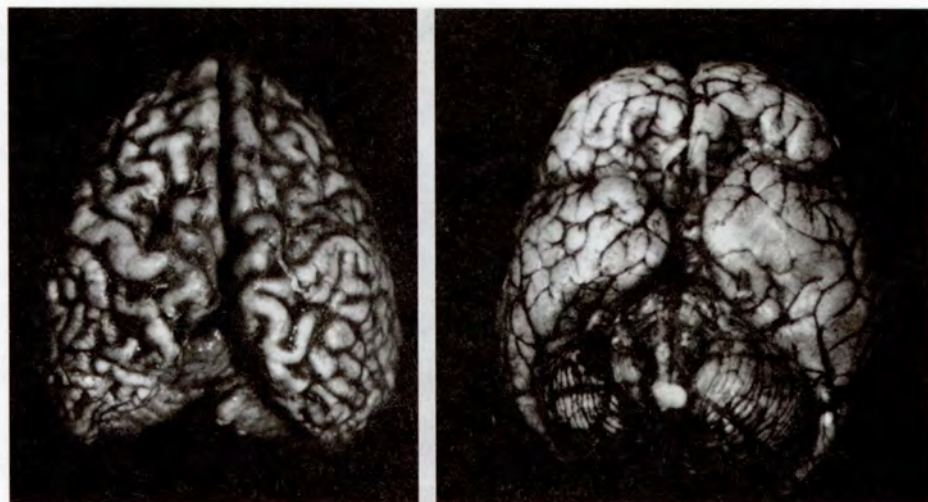
Эта группа кортикальных пороков развития включает полимикрогирию и шизэнцефалию.

Полимикрогирия – порок развития головного мозга (рис. 27), при котором извилины конечного мозга являются мелкими и неправильно расположенными. Обычно эта аномалия обнаруживается с двух сторон и сопровождается нарушениями послойного строения коры. Серое вещество в аномальных извилинах не имеет четкого разделения на слои и количество их не превышает 2–4. Нервные клетки аномальны по своему строению. Полимикрогирия и микрогирия обычно сочетаются с другими врожденными пороками развития мозга, особенно при хромосомных заболеваниях. Вторичная микрогирия может возникать вокруг порэнцефалических полостей и атрофических процессов (рис. 28). Анатомический дефект является следствием расстройства или поражения, происходящих к концу периода миграции нейронов (20–24 недели гестации) и на ранней фазе кортикальной организации. Выделены несколько вариантов полимикрогирии помимо известной формы с двусторонним поражением вокруг Sylvian борозды [45, 46]:

- двусторонняя париетально-окципитальная форма [47],
- двусторонняя фронтальная полимикрогирия [48],
- генерализованная форма [49].

Клинические проявления полимикрогирии: общая слабость, выраженная мышечная гипотония и судороги. В ряде случаев имеется целый ряд других расстройств: гепатомегалия, множественные кортикальные кисты в коре почек и др. Полимикрогирия может обнаруживаться при цитомегаловирусной инфекции, при аномалиях мозговых сосудов и при синдроме Целльвегера. Полимикрогирия обычно выявляется при шизэнцефалии.

Шизэнцефалия относится к тяжелым кортикальным уродствам. Она является сложной агенезией части церебральной стенки или ее расщеплением. Расщепление может быть как односторонним, так и двусторонним и распространяется от пиальной поверхности коры к поверхности желудочков [21]. Сам термин «шизэнцефалия» используется чаще всего в нейрорадиологии, чем в невропатологии, где термин «порэнцефалия» часто используется для того, чтобы указать на отсутствие коры, где она должна быть [50,51]. В типичных случаях стороны расщепления выстланы полимикрогиричной корой. Шизэнцефалия/порэнцефалия достаточно вариабельна и имеет гетерогенные причи-

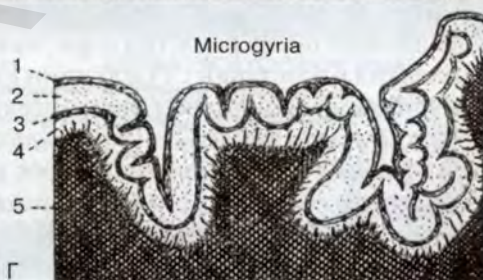


А

Б



В



Г

Microgyria

1

2

3

4

5

Рис. 27. Полимикрия головного мозга. А, Б – головной мозг при микрогрии
 В – характерная ламинация при микрогрии, Г – схематическое представление о четырех
 кортикальных слоях при микрогрии (Crome L, Stern J, 1972)

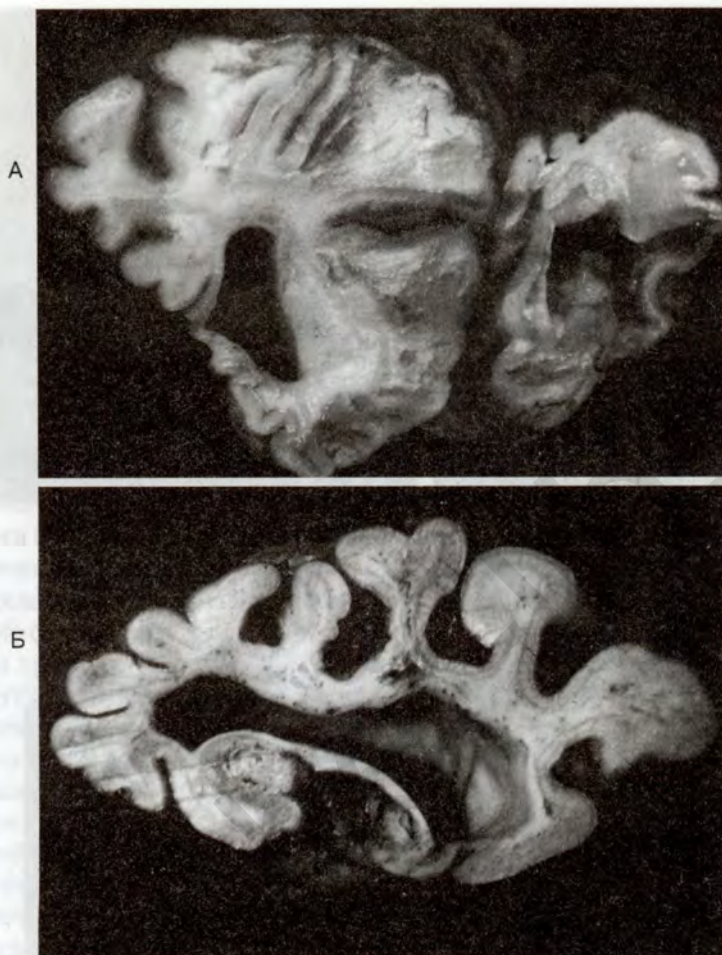


Рис. 28. Аномалии головного мозга. А – порэнцефалия, Б – улегирия

ны. В некоторых случаях обнаруживается нормальная кора и легкие клинические симптомы (обычно это судороги и трудности обучения), в других случаях, когда имеется генерализованный порок развития коры, на первый план выступает грубая задержка развития в сочетании с судорогами [52]. Шизэнцефалия рассматривается как сосудистое расстройство. Однако позднее [53, 54] выявлялись мутации гена *EMX2* в случаях тяжелой шизэнцефалии [55].

Пахигирия (или макрогирия) – анатомический порок развития головного мозга (рис. 29), при котором обнаруживается утолщение ряда мозговых извилин, отсутствие вторичных и третичных извилин и уменьшенное образование корковых слоев (не более 4). Пахигирия может быть распространенной и ограниченной какой-либо зоной мозга или его долей. Крайней степенью пахигирии является агирия, когда извилины отсутствуют полностью. Морфологически серое вещество головного мозга имеет дефектное развитие, белое вещество представлено в



Рис. 29. Болезни клеточной миграции

А – пахигирия. Б – агирия микроэнцефалического мозга (220 г). В – схематическое представление четырех кортикальных слоев при пахигирии (Crome L, Stern J, 1972)



Рис. 30. Глиоз. Сеть глиальных волокон с некоторой клеточной гиперплазией (Crome L, Stern J, 1972)



Рис. 31. Гипоксические энцефалопатии. А. Большие скопления липидных фагоцитов в срединной части глиотических тканей (гематоксилинэозин x110). Б. Микроцефальный мозг с генерализованной атрофией и улегиерией (Crome L, Stern J, 1972)

виде тонкого слоя, отмечается гетеротопия нервных клеток. Нервные клетки имеют незрелый вид и далеко отстоят друг от друга, их ядра оказываются увеличенными по отношению к объему клетки, цитоплазма обеднена веществом Ниссля. Пахирия обычно сочетается с гетеротопией серого вещества полушарий, краевым и перивентрикулярным глиозом, уменьшением клеток Пуркинье в мозжечке и др. Время возникновения этой врожденной аномалии 3–5 месяцев гестации, совпадающий с фазой активной миграции нервных клеток (рис. 30, 31). Возможна комбинация пахирии с лиссэнцефалией. Клинические проявления: мышечная гипотония, задержка психомоторного развития, в последующем спастические двигательные расстройства.

Патогенез возникновения основных психоневрологических расстройств при нарушениях кортикального развития

• *Различные формы судорожных состояний при нарушениях кортикального развития*

При врожденных аномалиях кортикального развития и дифференцировки нервных клеток судороги являются кардинальным симптомом (!). Однако их патогенез в целом остается малопонятным, хотя причин для их возникновения достаточно [56]. Результаты гистологических исследований [57, 58, 59, 60, 61] демонстрируют целый спектр изменений в разных участках мозга. Они включают изменения в клеточной структуре, в распределении нейронов, снижение числа тормозящих ГАВА-ергических нейронов цепи, подтверждения в подтипе глутаматного рецептора у диспластичных нейронов. Из всего перечня возможных причин исследователи выделяют в качестве предположения наличие дисбаланса глутаматергического возбуждения и ГАВА-ергического торможения.

Это предположение было основано на результатах исследования модели крыс. Пренатальное лечение крыс метилахоксиметином дало в результате гетеротипию в субполе CA1 гиппокампа [62]. Некоторые клетки были похожи на неокортикальные субгранулярные нейроны и демонстрировали сходные примеры нарушения нейрогенеза и миграции. Они не экспрессируют молекулярные характеристики СФ1 нейронов, таких как лимбико-ассоциированный мембранный белок. Пораженный замораживанием неокортекс новорожденной крысы ведет к появлению эпилептиформной активности в неокортексе взрослой крысы [63]. Более того, диспластичная кора у них характеризовалась формированием маленькой борозды с трех-четырёхслойной архитектурой. Рецептор ауторадиографии показывал *наличие дисбаланса между рецепторами возбуждения и торможения*, которые могут вызывать гипервозбудимость [64]. Необходимо отметить, что мыши с нефункционирующими ГАВА-рецепторами, легко развивают спонтанную эпилепсию, гипералгезию и нарушение памяти, хотя морфология их мозга оказывается нормальной [65].

Нарушенная активность тормозящих ГАВА-ергических нейронов, действительно, может быть причиной эпилепсии, т.к. при наличии гетеротопий у детей [60] обнаруживается *незрелость* ГАВА-сетей. Это может производить избыток возбуждения по сравнению с торможением в нейрональном контуре, ин-

дуцируя таким образом патологическую активность. *Нарушенная нейрональная сеть мозга может распространять эпилептогенность в церебральной коре* [66].

Удалось установить, что при фокальной кортикальной дисплазии [67] у больных выявляется фокальное кортикальное утолщение, упрощенная структура извилин, что приводит к рано манифестирующей резистентной к лекарствам эпилепсии.

Региональная гипервозбудимость может также быть результатом повышенного числа глутаминергических возбужденных нейронов, как это имеет место при кортикальных дисплазиях и туберозном склерозе [68, 69, 70]. Это свидетельствует о том, что между различными нарушениями кортикальной миграции и организации могут быть принципиальные различия в эпилептогенезе [17, 71]. Это демонстрируется в таблице 7.

Таблица 7. Различные формы эпилепсии при расстройствах кортикального развития (по Porter, 2002)

Кортикальные расстройства	Кортикальные изменения	Клинические симптомы	Типы судорог	Данные ЭЭГ
1. Лиссэнцефалия	Гладкий мозг, отсутствие борозд и извилин, плохо организованная 4-х слойная кора	Задержка развития, гипотония, судороги	Инфантильные спазмы, миоклонические и тонические судороги	Высокая амплитуда, генерализованная быстрая активность
2. Гетеротопия (перивентрикулярная, субкортикальная)	Неправильное расположение и скопление нейронов, в других отношениях нормальные клетки	Широкий спектр когнитивных способностей и судороги	Сложные парциальные судороги, генерализованные тонико-клонические и простые парциальные судороги, инфантильные спазмы, абсансы	Односторонние или двусторонние пики и шипы, темновые разряды
3. Полимикрогирия	Многочисленные тонкие, маленькие извилины, отсутствие V слоя пирамидальных клеток	Парезы, задержка развития, судороги	Сложные парциальные судороги, миоклонические и гемиклонические судороги, инфантильные спазмы	Пики и шипы в области полимикрогирии
4. Кортикальная дисплазия	Нормальная утолщенная кора с отсутствием кортикальных слоев, ненормальные, большие и незрелые нейроны	Широкий спектр когнитивных способностей, судороги	Сложные парциальные и генерализованные миоклонические судороги, инфантильные спазмы	Фокальные, ритмичные острые разряды

• *Задержка умственного развития при врожденных аномалиях головного мозга*

Задержка умственного развития может быть кардинальным симптомом любых врожденных пороков развития, при которых в патологический процесс вовлекаются различные органы и системы. Задержка умственного развития

характеризуется общим нарушением развития, при котором существует глобальный дефицит познавательных и социальных способностей с периода раннего детства. Наиболее широко используемое определение задержки умственного развития имеет в основе три критерия:

- интеллектуальное функционирование значительно ниже среднего уровня ($IQ < 70$),
- значительное ограничение в сфере приобретения навыков (общительность, самопомощь, способность жить независимо, социальные и межличностные контакты),
- начало клинических симптомов задержки до 18 лет.

Согласно классификации ВОЗ (1980), выделяют несколько классов умственной задержки, в основе определения степени лежит оценка IQ:

- глубокая умственная недостаточность, когда $IQ < 20$,
- тяжелая умственная отсталость, когда $IQ = 20-35$,
- умеренная умственная отсталость, когда $IQ = 35-50$,
- слабая умственная отсталость, когда $IQ = 50-70$,
- пограничная умственная отсталость, когда $IQ = 70-85$.

Частота задержки умственного развития приближается к 3 % [72,73]. Однако истинная частота остается неизвестной, особенно это относится к категории детей с легкой умственной отсталостью.

В таблице 8 представлена этиологическая классификация задержки умственного развития.

Таблица 8. Этиологическая классификация задержки умственного развития

Патологические состояния	Тяжелая задержка умственного развития ($IQ < 50$) в %	Легкая задержка умственного развития ($IQ > 50$) в %
Хромосомные нарушения	15	5–10
Моногенные расстройства, включая синдром хрупкой X-хромосомы	20–25	5–10
Пороки развития ЦНС с задержкой умственного развития	10	5
Приобретенные расстройства (пренатальные, перинатальные, постнатальные)	30–35	15
Неизвестные заболевания	20	60–65

Большинство исследователей склоняются к тому, что *в основе умственной задержки развития лежат факторы взаимодействия генетических аномалий и воздействие окружающей среды*. При тяжелых формах задержки ($IQ \leq 50$) чаще всего присутствует единственный распознаваемый фактор генетического происхождения – не менее 50 % случаев [73, 74]. Среди больных с задержкой умственного развития преобладают лица мужского пола. Это объясняют существованием мутаций генов, связанных с X-хромосомой. У лиц мужского пола два синдрома наиболее часто являются причинами задержки ум-

ственного развития: синдром Дауна (синдром трисомии 21) и синдром хрупкой X-хромосомы. У лиц женского пола ведущими причинами являются синдромы Дауна и Ретта.

В таблице 9 представлены синдромы микроделений, ведущие к задержке умственного развития.

Таблица 9. Синдромы микроделений, ведущие к задержке умственного развития

Врожденные синдромы	Хромосомные аномалии		Клиническая симптоматика
Синдром Вольфа-Хиршхорна	4p16	—	Лицо, напоминающее греческий шлем, гипертелоризм, микроцефалия, эпилепсия
Синдром кошачьего крика	5p16	—	Крик, похожий на кошачий, микроцефалия
Синдром Вильямса	7q11,23	Эластин LIM-киназа	Полные губы, длинный фильтр, периорбитальная припухлость
Синдром Ланега-Гидеона	8q24	TRPI, EXT1	Луковидцеобразный нос, редкие волосы, конусоформные эпифизы, экзостозы
Опухоль Вильямса	11q13	WT1	Аниридия, аномалии мочеполового тракта и задержка умственного развития
Синдром Прадера-Вилли	15q12	SNPRN Needin	Гипотония, тучность, маленькие кисти и стопы
Синдром Ангельмана	15q12	UBE3A	Микроцефалия, широкий рот, атаксия, эпилепсия
Синдром Рубинштейна-Тейби	16p13,3	CREBBP	Широкие и большие пальцы рук и стоп, клювовидный нос
Синдром Миллера-Дикера	17p13,3	LISI	Лиссэнцефалия
Синдром Смита-Мажениса	17p11,2	RA/1	Грубое лицо, проблемы поведения
Синдром Де Жоржа/Велокардиофациальный дисморфизм	22Q11,2	TBX1	Расщепленное небо, порок сердца, аномалии лица

Заключение

В этом разделе книги представлены современные данные, позволяющие значительно расширить существующие представления о морфогенезе и патогенезе обширного ряда врожденных патологических состояний, редко диагностируемых в неонатальном периоде жизни.

Это можно объяснить тем, что клиницисту, анализирующему аномальный ход эмбрионального развития, практически более доступны те грубые аномалии различных органов и систем, которые укладываются в понятие эмбриопатии. Однако **хотя и не отрицается наличие фетопатий, тем не менее они край-**

не редко фигурируют в клинических диагнозах. Разные по своему происхождению вредные факторы подчас действуют не только в течение первых недель внутриутробной жизни, но и в последующие недели гестации. Тяжесть повреждения, согласно закону Вильсона, зависит от многих причин. В одних случаях эти воздействия настолько носят грубый характер, так что возникающие пороки на ранних стадиях развития оказываются несовместимыми с дальнейшим существованием развивающегося эмбриона. В других ситуациях возникшие внутриутробно повреждения, хотя и совместимы с жизнью, формируют группы инвалидности с детства. В ряде случаев возникшие пороки не только совместимы с последующей жизнью, но и могут быть скорректированы внутриутробно или постнатально.

Н.В. Самую трудную группу для своевременной диагностики и коррекцию представляют те врожденные пороки, невидимые ad oculos, но тем не менее существующие. У внешне нормального и доношенного ребенка, испытывавшего в период фетогенеза действие повреждающих факторов, в основе нарушения развития лежат более тонкие аномалии, обусловленные извращенным процессом гистогенеза. При этом возникающие дефекты формирования органов и систем обусловлены такими неправильно протекающими процессами, как клеточная продукция, клеточная миграция, кортикальная дифференциация и созревание и пр.

Первые признаки неблагополучия функционирования различных органов и систем могут проявляться с момента рождения в виде нарушений дыхания, сосания, сна и бодрствования и пр. В постнатальном периоде могут присоединиться судорожные состояния и задержка психомоторного развития.

Недооценка дефектов развития нервной трубки в фазу гистогенеза в значительной мере затрудняет диагностику, понимание патогенеза этих состояний и их своевременной коррекции.

Литература к разделу 3.4

1. Gard C. MRI of the fetal brain. Normal development and cerebral pathologies. Springer, Berlin Heidelberg New York 2004.
2. Rakic P. Specification of cerebral areas. Science 1988, 241:170–176.
3. Rakic P. A small step for the cell, a giant leap for mankind: a hypothesis of neocortical expansion during evolution. Trends of Neurosci, 1995, 18:383–388.
4. Donkelaar H.J., Lammens M., Hori Akida. Clinical neuroembryology. Development and developmental disorders of the human central nervous system. Springer, 2006.
5. Brodman K. Vergleichende Lokalisationslehre des Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf grund des Zellenbaues. Barth, Leipzig. English translation by LI Garey (1999) Brodmans Localisation in the cerebral cortex. Imperial college press, London, 1909.
6. Ranson S.W., Clark S.L. The anatomy of the nervous system.. Its development and function. Saunders, Philadelphia, PA. 1959.
7. Barcovich A.J., Kuzniecky R.I., Jackson G.D. et al. Classification system for malformations of cortical development. Update 2001, Neurology 2001, 57:2168–2178.
8. Evrard P., Milardi N., Bonnier C., Gressens P. Normal and abnormal development of the brain. In.: Rapin I., Segalowitz S.I. (eds). Child Neuropsychology, Elsevier, Amsterdam, 1992, 11–44.

9. Kaufmann W.E., Moswr H.W. Dendritic anomalies associated with mental retardation. *Cereb. Cortex* 2000, 10:981–991.
10. Buxhoeveden D. Casanova M.F. The minicolumn hypothesis in neuroscience. *Brain*, 2002, 124:935–951.
11. Lammens. Neuronal migration disorders in man. *Eur. J. Morphol.*, 2000, 38:327–333.
12. Ross V.E., Walch C.A. Human brain malformations and their lesson for neuronal migration. *Annu. Rev. Neurosci* 2001, 24:1041–70.
13. Guerrini R., Sicca F., Parmeggiani L. Epilepsy and malformations of the cerebral cortex. *Epileptic disord.* 9 (suppl. 2), 2003, 2003, 59–526.
14. *Imaging of the the central nervous system of the fetus and neonate*, ed. P.D. Griffiths, M.N. J. Paley, E.H. Whitby. Taylor, Francis, New York, 2006.
15. Haslam R.H.A. Microcephaly. *Handb. Clin. Neurool.*, 1987, 50:7–287.
16. Mochida G.H. Walch C.A. Moleculer genetics of human microcephaly. *Curr. Opin neurobiol.* 2004, 14:151–156.
17. Copp A.J., Harding B.N. Neuronal migration disorders in human and mouse models. *An Overview epilepsy res.* 1999, 36:133–141.
18. Cluson J.C., Walsh C.A. Neuronal migration disorders: from genetic diseases to developmental mechanisms. *Trends neurosci*, 2000, 23:352–259.
19. Pilz D., Stody N., Golden J.A. Neuronal migration, cerebral development and cerebral cortical anomalies. *J. Neuropathol exp. Neurool.* 2002, 61:1–11.
20. Dubeau F., Tampieri D., Lee N. et al. Periventricular and subcortical nodular heterotopia. A study of 33 patients. *Brain* 1995, 118: 1273–1287.
21. Barcovich A.J., Kjos B.O. Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlations. *Radiology* 1992 a, 182:493–499.
22. Hutterlocker P.R., Taravath S., Mojtahedi S. Periventricular heterotopia and epilepsy. *Neurology* 1994, 44:51–55.
23. Raymond A.A., Fish D.R., Stevens J.M. et al. Subependymal heterotopia: a distinct neuronal migration disorder associated with epilepsy. *J. neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994, 57: 1195–1202.
24. Eksioglyu Y.Z., Schefferer I.E., Cardenas P. Et al. Periventricular heterotopia: an X-linked dominant epilepsy locus causing aberrant cerebral cortical development. *Neuron*, 1996, 16:77–87.
25. Cho W.N., Seidenwurm D., Barcovich A. Adult onset neurologic dysfunction associated with cortical malformations. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1999, 20:1037–1043.
26. Poussent T.Y., Fax J.W., Dobyns W.B. et al. Periventricular nodular heterotopia in a patient with filamin-1-gene mutation: Neuroimaging findings. *Pediatr. Radiol.*, 2000, 30:748–755.
27. Fox J.W., Lamperti E.D., Eksioglyu Y. Z. Et al. Mutations in filamin1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron*, 1998, 21:1315–1325.
28. Hartwig J., Tyler J., Stossel T. Actin-binding protein promotes the bipolar and perpendicular branching of actin filaments. *J. cell. Biol.* 1980, 87:841–848.
29. Nagano T., Morikubo S., Sato M. Filamin A and FILIP (Filamin A-interacting protein) regulate cell polarity and motility in neocortical subventricular and intermediate zones during radial migration. *J. neuro sci*, 2004, 24:9648–9657.
30. Dobyns W.B., Andermann F. Et al. X-linked malformations of neuronal migration. *Neurology*, 1996, 47:331–339.
31. Dobyns W.B., Truwit C.L., Ross M.E. et al. Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17-linked and X-linked lissencephaly. *Neurology*, 1999, 53:270–277.
32. DrAgostino M.D., Bernasconi A., Das S. et al. – Subcortical band heterotopia (SBH) in males: clinical, imaging and genetic findings in comparison with females. *Brain*, 2002, 124:2507–2522.

33. Pilz D.T., Matsumoto N., Minneath S. et al. LIS1 and XLIS (DCX) mutations cause most classical lissencephaly, but different patterns of malformation. *Hum Mol Genet.*, 1998, 13:2029–2037.
34. Des Portes V., Pinard J.M., Billnart P. et al. A novel gene required for neuronal migration and involved in X-linked subcortical laminar heterotopia and lissencephaly syndrome. *Cell*, 1998, 92:51–61.
35. Gleeson J.G., Allen K.M., Fox J.W. et al. Doublecortin, a brain-specific gene mutated in human X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell*, 1998, 92:63–72.
36. Ross M.E., Swanson K., Dobyns. Lissencephaly with cerebellar hypoplasia (LCH): a heterogeneous group of cortical malformation. *Neuropediatrics*, 2001, 32:256–263.
37. Williams R.S., Swisher C.N., Jennings M. et al. Cerebroocular dysgenesis (Walker-Warburg syndrome): Neuropathologic and etiologic analysis. *Neurology*, 1984, 34:1531–1541.
38. Beltren-Valero de Bernabe D., Currier S., Steinbrecher A. et al. Mutations in the O-mannosyltransferase gene POMT1 give rise to the severe neuronal migration disorder Walker-Warburg syndrome. *Am. J. Hum. genet.* 2002, 71:1033–1043.
39. Santavari P., Somer H., Sainio R. Et al. Muscle-eye-brain disease (MEB) – *Brain Dev.* 1989, 11, 147–153.
40. Fukuyama I., Osana M., Suzuki H. Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type – Clinical, genetic and pathological considerations. *Brain Dev.* 1981, 3:1–29.
41. Saito I., Kobayashi M., Itoh et al. Aberrant neuronal migration in the brainstem of Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *J. Neurophatol. Exp. Neurol.* 2003, 62:497–508.
42. Toda T., Kobayashi K., Takeda S. et al. Fukuyama-type congenital muscular dystrophy (FCMD) and 6-dystroglycanopathy. *Cong. Anat.*, 2003, 43:97–104.
43. Kobayashi K., Nakanori I., Miyake M. et al. An ancient retrotransposon insertion causes Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. *Nature*, 1998, 394: 388–392.
44. Yoshida A., Kobayashi K., Manga H. et al. Muscular dystrophy and neuronal migration disorders caused by mutations in a glycosyltransferase, POMGnT1. *Dev. Cell* 2001, 1:717–725.
45. Kuzniesky R., Andermann F., Guerrini R. Congenital bilateral perisylvian syndrome: a study of 31 patients. The congenital bilateral perisylvian syndrome. Multicenter collaborative study. *Lancet* 1993, (i): 608–612.
46. Guerrini R., Barkovich A.J., Sztrihla L., Dobyns W.B. Bilateral frontal polymicrogyria: a newly recognized malformation syndrome-neurology, 2000a, 54, 909–913.
47. Guerrini R., Dubeau F., Dulac O. et al. Bilateral parasagittal parietooccipital polymicrogyria and epilepsy. *Ann. Neurol.*, 1997:65–73.
48. Guerrini R., Andermann E., Guerrini R. et al. Familial perisylvian polymicrogyria: a new familial syndrome of cortical maldevelopment. *Ann. Neurol.* 2000 b, 48:39–48.
49. Chang B.S., Piao X., Giannini C. et al. Bilateral generalised polymicrogyria (BGP): a distinct syndrome of cortical malformation. *Neurology*, 2004, 60: 1722–1728.
50. Friede R.L. *Developmental Neuropathology*, 2nd ed. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1989.
51. Norman M.G., Mc Gillivray M.C., Kalousek D.K. et al. Congenital malformations of the brain. Pathological, embryological, clinical, radiological and genetic aspects. Oxford univ. Press. New York, 1995.
52. Barkovich A.J., Kjas B.O. Schizencephaly: correlation of clinical finding with MR characteristics. *AJNR Am. L. Neurologol.* 1992b, 13, 85–94.
53. Brunelli S., Faiella A., Capra V. et al. Germline mutations in the homeobox gene EMX2 in patients with schizencephaly. *Nat. Genet.* 1996, 12: 94–96.
54. Granata T., Farina L., Faiella A. et al. Familial schizencephaly associated with EMX2 mutation. *Neurology*, 1997, 48: 1403–1406.
55. Barkovich A.J., Kuzniecky R.J., Jackson G.D. et al. Classification system for malformations of cortical development. Update, 2001, *Neurology* 2001, 57:2168–2178.

56. Palmi A., Gamberdella A., Andermann F. Et al. Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Ann. Neurol.* 1995, 37:476–487.
57. Battaglia G., Arcelli P., Granata T. et al. Neuronal migration disorders and epilepsy: a morphological analysis of three surgically treated patients. *Epilepsy res.*, 1996, 26:49–59.
58. Spreafico R., Arcelli P., Frassoni C. et al. Development of layer 6 of human cerebral cortex after midgestation: Architectonic findings, immunohistochemical identification of neurons and glia and in situ labeling of apoptotic cells. *J. Comp. Neurol.* 1999, 410:126–142.
59. Ying Z., Babb T.L., Comair Y.G. et al. Induced expression of NMDAR2 proteins and differential expression of NMDAR1 splice variants in dysplastic neurons of human epileptic neocortex. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1998, 57:47–62.
60. Hannan A.J., Scrvotte S., Katsnelson A. Et al. Characterization of nodular neuronal heterotopia in children. *Brain*, 1999, 122: 219–238.
61. Crino P.B., Miyata H., Vinters H.V. Neurodevelopmental disorders as a cause of seizures: Neuropathology, genetic, and mechanistic considerations – *Brain Pathol.*, 2002, 12:212–233.

3.5. Пороки развития вентрикулярной системы и субарахноидального пространства

В этом разделе объединена группа врожденных пороков развития головного мозга, имеющих разное происхождение и патогенез. Их объединяет только одно, что в клинической картине всегда доминирует гидроцефалия. Только при проведении специальных исследований (УЗИ, КТ, МРТ и др.) становится очевидным ее разнородность: врожденная гидроцефалия, синдром Денди-Уокера, синдром Киари I, II и III, гидроанэнцефалия и порэнцефалия. Каждая из этих форм имеет свои этиологические, патогенетические, клинические и терапевтические особенности [1,2].

3.5.1. Врожденная гидроцефалия

Относится к тем порокам развития головного мозга, в основе которых лежит чрезмерное накопление в вентрикулярной системе или в субарахноидальном пространстве спинномозговой жидкости и, как следствие, атрофия мозгового вещества.

Выделяют три патогенетических механизма возникновения врожденной гидроцефалии:

- **Избыточная продукция** и накопление ликвора вследствие воспалительных заболеваний мозга и его оболочек;
- **Нарушение процессов резорбции ликвора;**
- **Препятствия на пути движения ликвора.**

Окклюзия может возникать в различных участках желудочковой системы и субарахноидальных пространств мозга:

- окклюзия одного или обоих отверстий Монро,
- блокада полости III желудочка,
- стеноз или окклюзия силвиева водопровода,
- окклюзия отверстий IV желудочка,
- нарушение проходимости субарахноидальных пространств.

В большинстве случаев наступает изоляция боковых желудочков мозга от спинального субарахноидального пространства и в результате происходит расширение боковых желудочков и III желудочка. Эти ситуации расцениваются как *несообщающиеся* или закрытые (*внутренние*) формы гидроцефалии. В случае отсутствия окклюзии речь идет о *сообщающейся* или открытой (*наружной*) форме гидроцефалии, при которой сохраняется связь с субарахноидальным пространством спинного мозга. Для внутренней гидроцефалии характерно накопление жидкости в боковых желудочках, а при наружной водянке – в субарахноидальном и субдуральном пространствах. Существует вариант и смешанной формы – *наружно-внутренняя гидроцефалия*. При врожденных дефектах мозговой ткани, которая сопровождается атрофическими процессами, возникает пассивная гидроцефалия *ex Vacuo* (рис. 32). Уменьшается масса головного мозга и пространство черепа заполняется ликвором.

Гидроцефалия весьма гетерогенное по своей этиологии заболевание. Она может быть следствием как генетических, так и средовых факторов. В ряде случаев гидроцефалия является результатом мутации одного гена. Известен синдром X-сцепленного стеноза сильвиева водопровода, наступающий при мутации в LICAM гене – Xq28 [3]. Это высоко варибельное по своим последствиям заболевание, приводящее к мертворождению, тяжелой форме пренатальной гидроцефалии и к задержке умственного развития у детей, оставшихся в живых. В литературе используется термин MASA, состоящий из начальных букв слов Mental retardation Adducted thumbs, Shuffling gait u Aplasia. Действительно, *около 25 % случаев гидроцефалии связано с аддукцией сильвиева водопровода*. Частота этого синдрома оценивается как 1:30 000 рождений. Необходимо отметить, что в 25 % случаев стеноз сильвиева водопровода возникает у мальчиков. Другие формы изолированной гидроцефалии могут быть весьма редкими и, по всей вероятности, имеют генную основу [4, 5, 6]. В то же время гидроцефалия может входить в симптомокомплекс ряда врожденных синдромов:

– **Синдром ахондроплазии** (А/Д FGFR3 ген 4q16.3), в клинике которого преобладают аномалии скелета.

– **MASA-синдром** (X-сцепленный рецессив, LICAM ген Xq28), в основе которого закупорка сильвиева водопровода, агенезия мозолистого тела и др., нередко приводящие к мертворождению.

– **Синдром врожденной цитомегаловирусной инфекции**, сочетающийся с внутриутробной задержкой роста, микроцефалией, хориоретинитом и глухотой.

– **Синдром амниотических перетяжек** (механические повреждения фетальных структур), при котором расщепление лица сочетается с типичным ампутированным дефектом конечностей или пальцев.

– **Синдром микрофтальмии и линейного кожного дефекта** (X-хромосомная делеция del Xp22.3 летальная у мальчиков), в симптомокомплекс которого входят кисты *septum pellucidum*, агенезия мозолистого тела, линейная кожная аплазия головы и др.

– **Синдром Нунана** (А/Д PTP 11 12q24.1 – 50 % случаев SOS1 или KRAS), при котором обнаруживается дисморфизм черепа и лица, аномалии легких, кардиомегалия, птоз, нарушение роста и др.

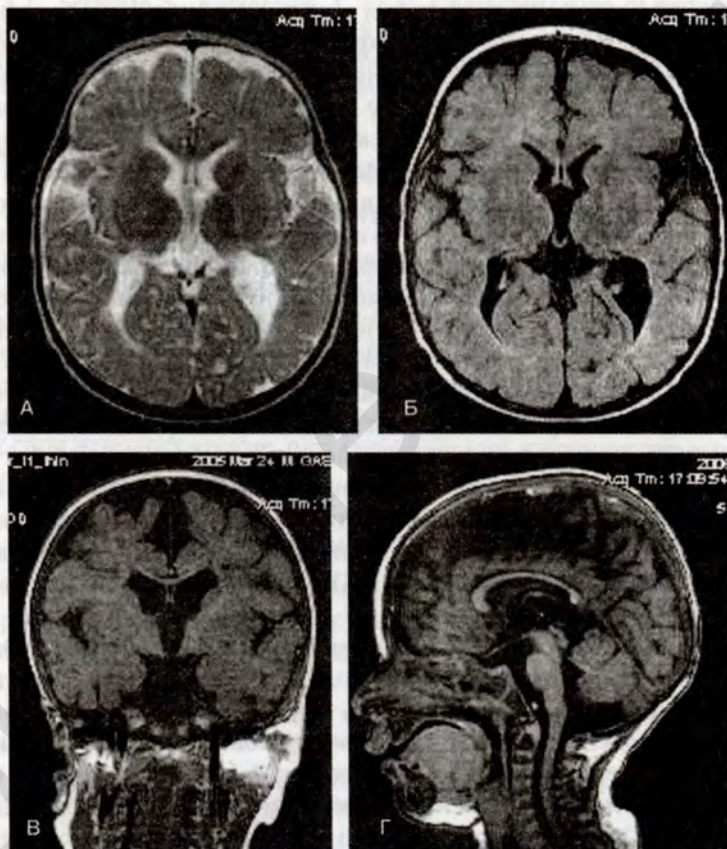


Рис. 32. Гидроцефалия *ex vasculo* с потерей мозгового вещества и микроэнцефалией. МРТ: в аксиальных проекциях (А и Б) атрофические изменения полушарий головного мозга с расширением боковых желудочков и субарахноидальных пространств (смешанная гидроцефалия компенсаторного типа). Контуры боковых желудочков неровные. Паравентрикулярные очаги глиоза и лейкоапоптоза (у передних и задних рогов) в виде гиперинтенсивного «контура» боковых желудочков, более четко на изображении (Б). На коронарном сечении (В) дополнительно видно расширение межполушарной щели и III желудочка. На сагиттальном сечении (Г) IV желудочек увеличен в объеме за счет расширения отверстия Мажанди, расширена также большая затылочная цистерна.

– **Синдром Walker-Warburg** (А/р POMT1,9q39.1, POMT2, 14q24.3. Fukutin, 9q31 и др. гены), при котором может быть обнаружена агирия, мозжечковая гипоплазия, энцефалоцеле, ретиальная дисплазия, помутнение роговицы и др.

– **Синдром орально-фациальный-дигитальный** (X-сцепленный доминант, летальный для мальчиков, Хр22.3-р22.2).

– **Синдром врожденного токсоплазмоза**, в симптомокомплекс которого входит задержка внутреннего роста, внутримозговой кальциноз, хориоретинит и глухота.

Н.В. Среди основных причин возникновения гидроцефалии наследственные формы составляют приблизительно 55 % [7]. В остальных случаях речь идет о постгеморрагическом происхождении. Прежде всего это относится к недоношенным детям, у которых внутричерепные кровоизлияния возникают особенно часто [8].

Среди основных механизмов возникновения постгеморрагической гидроцефалии: блокада циркуляции спинномозговой жидкости и ее абсорбции, фиброз и сморщивание вокруг продолговатого мозга и субарахноидальных пространств, недостаточность механизмов эндогенного фибринолиза.

Клинические проявления настолько специфичны, что диагноз внутричерепной гипертензии не вызывает сомнения. На первый план выступают характерные симптомы: увеличенный размер головы, выбухающий родничок, несоответствие лицевого и мозгового черепа, расхождение черепных швов и истончение костей черепа. Однако следует иметь в виду, что у новорожденных детей размер головы может быть не изменен, но желудочковая система расширена за счет атрофии белого вещества больших полушарий. При врожденной гидроцефалии в отличие от приобретенной обнаруживаются грубые изменения цитоархитектоники (недостаточная дифференцировка нейронов коры, которая представлена беспорядочно расположенными клетками разной степени дифференцировки и др.). В то же самое время клинические проявления врожденной гидроцефалии в значительной мере зависят от ее формы:

– **при гидроцефалиях, обусловленных папилломами** сосудистых сплетений в боковых желудочках мозга, характерно довольно острое течение с момента рождения;

– **при гидроцефалиях, связанных с врожденным токсоплазмозом**, увеличение окружности головы начинается в первые дни и недели жизни, и к 2–7 месяцам жизни окружность головы превышает возрастную норму на 4–8 см, явления спастического тетрапареза наступают рано – к 2 месяцам жизни;

– **при гидроцефалиях, связанных с окклюзией отверстий IV желудочка** (отверстия Мажанди и Люшка), патологический процесс возникает внутриутробно (на 5–6-месяце гестации) и обнаруживается уже при рождении ребенка;

– **при гидроцефалиях, обусловленных врожденной окклюзией синдвиева водопровода**, возникает самая тяжелая форма, диагностируемая еще при рождении. Уже в первые месяцы жизни наблюдается значительное увеличение окружности головы, расхождение всех черепных швов, истончение их краев, напряжение родничков и набухание подкожных вен головы (рис. 33).

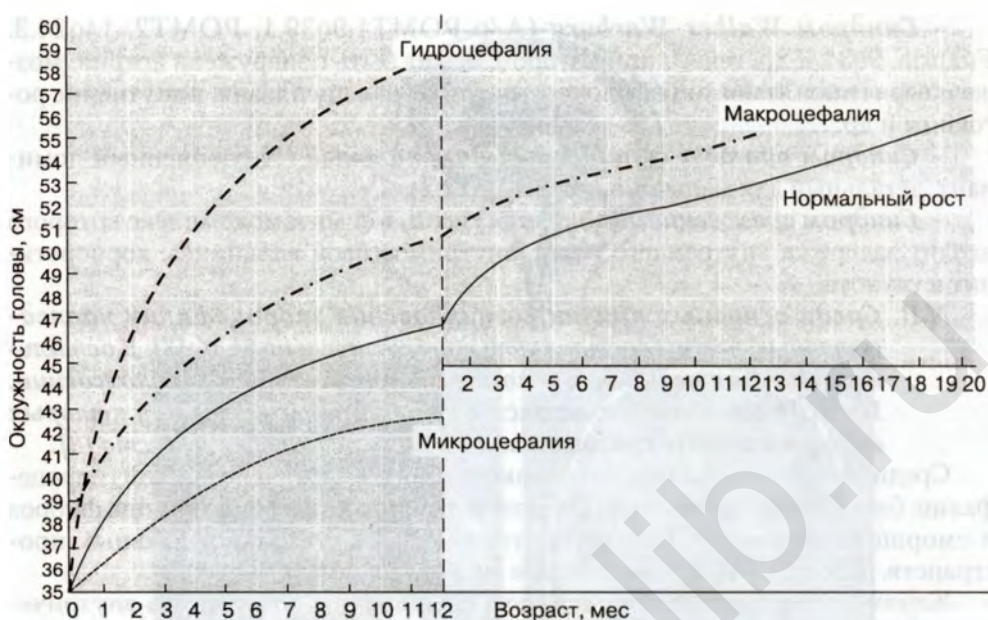


Рис. 33. Динамика увеличения окружности головы при гидроцефалии (M.Hertle, 1986)

Как правило, обнаруживаемая грубая неврологическая симптоматика в виде выраженного тетрапареза, псевдобульбарного паралича, атрофии зрительных нервов, внутричерепной гипертензии (> 250 мм водного столба). При аутопсии большие полушария мозга представлены двумя растянутыми мешками. Извилины больших полушарий уплощены, обонятельные тракты и зрительные нервы истончены, подкорковые ядра уплощены и др.;

— при гидроцефалиях, связанных с окклюзией силвиева водопровода в результате гипоксически-травматических повреждений, неврологическая симптоматика проявляется по мере нарастания внутричерепной гипертензии и увеличения водянки, прогрессирующей атрофии мозга, когда появляются пирамидные расстройства, а в последующем — явления нижнего парапареза и спастической диплегии. Постоянно присутствующими симптомами при окклюзии силвиева водопровода являются симптом Грефе и симптом «заходящего солнца».

Н.В. Существует определенная зависимость тяжести остаточных явлений от интенсивности и продолжительности внутричерепной гипертензии. Чем активнее и продолжительнее оказывается гипертензия, тем тяжелее потери мозгового вещества за счет атрофии.

При сочетающейся форме гидроцефалии часто происходит спонтанная компенсация патологического процесса. Если гидроцефалия компенсируется рано и увеличение окружности головы не превышает 5 см, то исход заболевания может быть относительно благоприятным и развитие ребенка может соот-

ветствовать возрасту. В тех ситуациях, где рост окружности головы превышает 5–10 см, возможность возникновения грубых остаточных психоневрологических расстройств довольно велика (около 40 %). Среди них задержка психомоторного развития, спастический тетрапарез, атонически-астатическая форма ДЦП, атаксия, эписиндром, атрофия зрительного нерва и пр.

3.5.2. Основные патогенетические механизмы возникновения гидроцефалии или особенности циркуляции спинномозговой жидкости

Современная нейрофизиологическая технология позволяет прижизненно оценить состояние ликворной системы головного мозга.

Согласно существующим представлениям, желудочковая система головного мозга состоит из 2 боковых, третьего и четвертого желудочков. У каждого бокового желудочка имеются боковой рог, тело (средняя часть), задний рог и нижний или височный рог. Оба желудочка соединяются с третьим через межжелудочковые отверстия или отверстия Монро (*foramen intraventricularis*). Так называемый силвиев водопровод соединяет третий и четвертый желудочки. Он служит одним из опознавательных знаков среднего мозга. В свою очередь, четвертый желудочек соединяется с субарахноидальным пространством с помощью трех отверстий: двумя отверстиями Люшка и одним отверстием Мажанди.

Каждый из 4 желудочков имеет ворсинчатое или сосудистое сплетение (*plexus chorioideus*). Сплетения боковых желудочков сходятся у заднего края отверстий Монро и заворачивают кзади, образуя сплетение третьего желудочка вдоль его крыши. Ворсинчатое сплетение четвертого желудочка является автономным. Оно прикреплено к нижним боковым стенкам желудочка и простирается в боковые завороты этого желудочка на уровне понтомедуллярного сплетения.

Известно, что до 5 месяцев утробной жизни все полости мозга представляют собой *замкнутую систему*, что способствует развитию так называемой физиологической гидроцефалии (Б.Н. Клосовский). Только на 5–6 месяцах благодаря образованию трех отверстий (Мажанди и Люшки) ликвор начинает поступать на наружную поверхность мозга. При этом он расслаивает оболочку, покрывающую наружную поверхность мозга. Таким образом, головной и спинной мозг получает три оболочки: твердую (*dura mater*), паутинную (*arachnoidea*) и мягкую (*pia mater*). Твердая мозговая оболочка, плотно прилегающая к внутренней поверхности черепа и позвоночника, образована фиброзной тканью. ***Межоболочечные пространства заполнены спинномозговой жидкостью и образуют субдуральное, субарахноидальное и арахноидальное пространства.***

Цереброспинальная жидкость движется в определенном направлении. Ликвор, выделяемый сосудистыми сплетениями боковых желудочков, проходит через отверстие Монро в III желудочек. Здесь объем его увеличивается за счет жидкости, секретлируемой сосудистыми сплетениями III желудочка. Из него жидкость проходит через узкий водопровод мозга в IV желудочек. Из IV желудочка, также увеличив свой объем, она через отверстие Мажанди и Люшки из

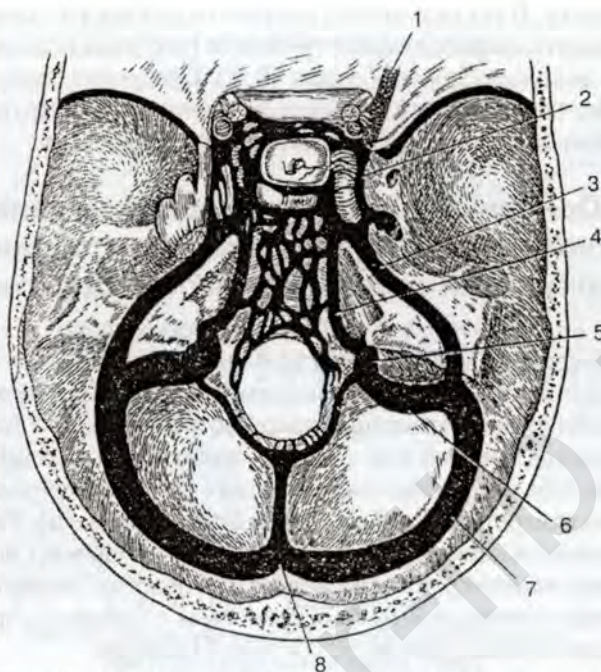


Рис. 34. Схема расположения венозных пазух на внутренней поверхности основания черепа (по Воробьеву): 1 – vena ophthalmica, 2 – sinus cavernosus, 3 – sinus petrosus superior, 4 – sinus petrosus inferior, 5 – bulbus iugularis, 6 – sinus sigmoideus, 7 – sinus transversus, 8 – confluens sinuum.

внутренних полостей мозга попадает на его наружную поверхность в субарахноидальные пространства. Те области субарахноидального пространства, где оно становится особенно широким, называют цистернами (рис. 34). Большая цистерна (*cisterna magna*) расположена между миндалинами мозжечка и задней поверхностью продолговатого мозга. Практически весь внутрижелудочковый ликвор в большом количестве поступает туда через отверстие Мажанди. Большая цистерна сообщается со спинальным субарахноидальным пространством (!). Эта цистерна также сообщается с цистерной моста, с базальной и межполушарной цистерной, которая простирается по наружной поверхности мозолистого тела, где она соединяется с большой цистерной вены Галена (поперечная цистерна) и, таким образом, цереброспинальная жидкость проходит в венозную систему.

Н.В. Субарахноидальное пространство простирается от теменных отделов большого мозга вниз до конца конского хвоста.

Из-за непрерывной выработки ликвора ворсинчатыми сплетениями и его всасывание в периферических отделах субарахноидального пространства ликвор постоянно циркулирует из желудочков по наружной поверхности головного и спинного мозга. Циркуляция спинномозговой жидкости находится в зависимости от сердечной деятельности (рис. 35), состояния церебрального кровообращения.

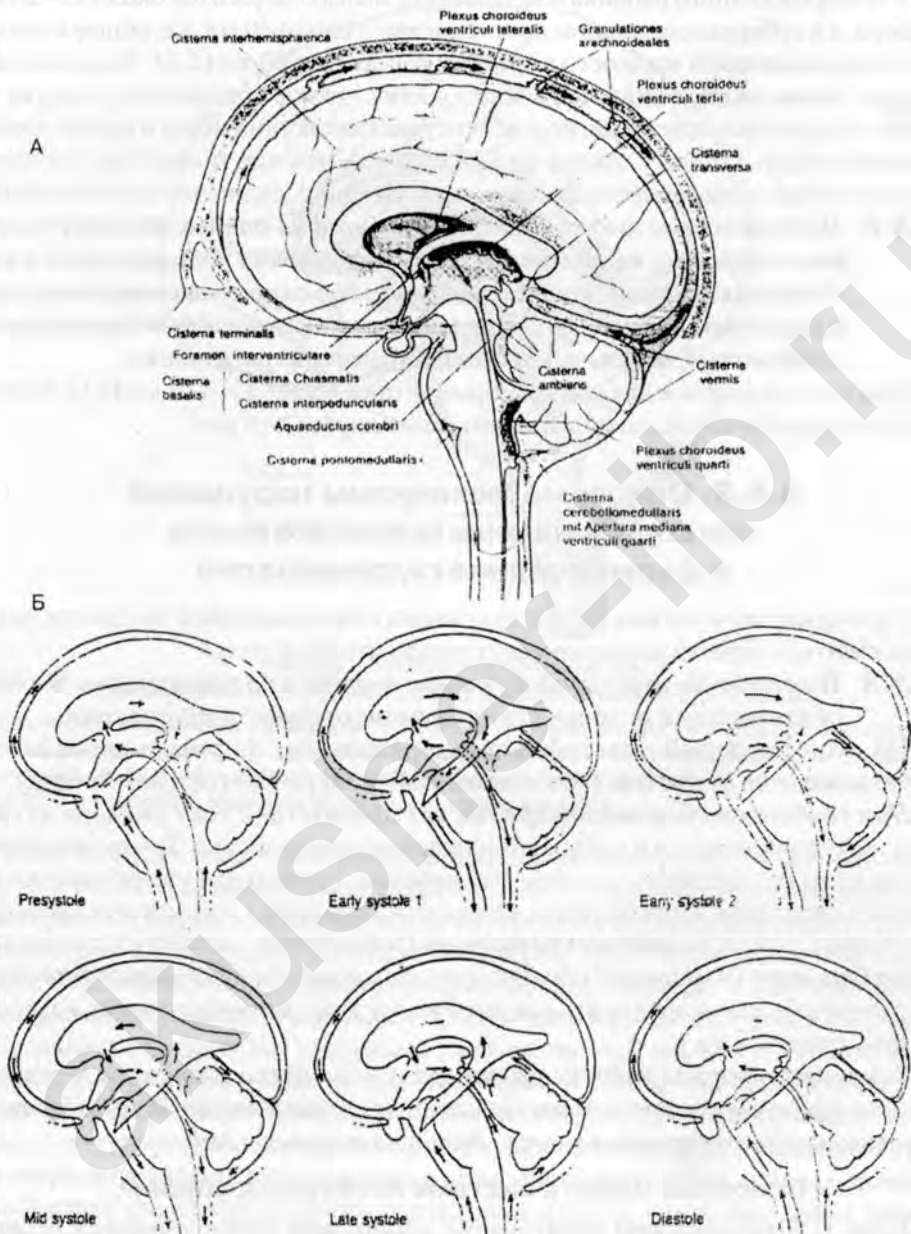


Рис. 35. Циркуляция спинномозговой жидкости

А. Светлыми стрелками показана циркуляция цереброспинальной жидкости. Черными стрелками указан кровоток в верхнем продолговатом синусе (П. Дуус, 1996).

Б. Пульсирующее движение цереброспинальной жидкости во время сердечного цикла (пресистола, ранняя систола — 1, ранняя систола — 2, средняя систола, поздняя систола, диастола). Величина и направление потока ликвора указаны размером и направлением стрелок (Greitz, D, 1993)

У новорожденного ребенка в желудочках мозга содержится около 15–20 мл ликвора, а в субарахноидальном пространстве – около 40 мл, т.е. общее количество спинномозговой жидкости в среднем составляет 60 мл (Б.Н. Клосовский). Следует также иметь в виду, что в образовании ликвора принимают участие не только сосудистые сплетения, но и вся сосудистая система мозга и клетки самой мозговой ткани. Однако ликвор не рассматривается как трансудат, он представляет собой специфический секрет, выделяемый сосудистыми сплетениями.

Н.В. Особенностью ликвора, секретируемого на ранних стадиях развития эмбриона, является чрезвычайно высокая концентрация в нем белковых веществ, приблизительно в 20 раз превышающая таковую у взрослых. В этот период развития ликвор является питательной жидкостью, обеспечивающей интенсивный рост мозга.

При этом ликворное давление в норме не превышает 70–120 мм H₂O. В течение суток цереброспинальная жидкость обновляется 4–5 раз.

3.5.3. Основные механизмы нарушений ликвородинамики головного мозга и формирование гидроцефалии

Проследив основные пути циркуляции спинномозговой жидкости, можно выяснить те помехи, которые могут возникать по её ходу.

Н.В. Повышенная циркуляция ликвора внутри и по поверхности мозга – обязательное условие его нормального функционирования.

По существующей классификации врожденные формы гидроцефалии подразделяют на открытые (сообщающиеся) и закрытые (окклюзионные).

При сообщающейся гидроцефалии нет препятствий току ликвора из системы желудочков мозга в субарахноидальные пространства. Тем не менее несмотря на то что ликворные пути мозга свободны, происходит увеличение желудочков и скопление в них больших количеств жидкости. Открытую гидроцефалию подразделяют на ***гиперсекреторную*** (избыточная выработка ликвора) и ***арезорбтивную*** (нарушение обратного всасывания). Гиперсекреция и нарушение резорбции могут возникать при многих вредных воздействиях на мозг (инфекция, травмы и др.).

Закрытые формы гидроцефалии делятся на несколько типов в зависимости от уровня нарушений коммуникации ликворных путей. На рис. 36 представлены наиболее уязвимые места – блоки ликворных путей.

Основные блоки в системе ликворообращения

Блок 1. Возникает при облитерации одного или обоих отверстий Монро. При этом наступает ***окклюзионная внутренняя гидроцефалия***, которая ограничивается боковыми желудочками. В случае закупорки (например, глиомой прозрачной перегородки) одного из межжелудочковых отверстий Монро наступает расширение только одного желудочка.

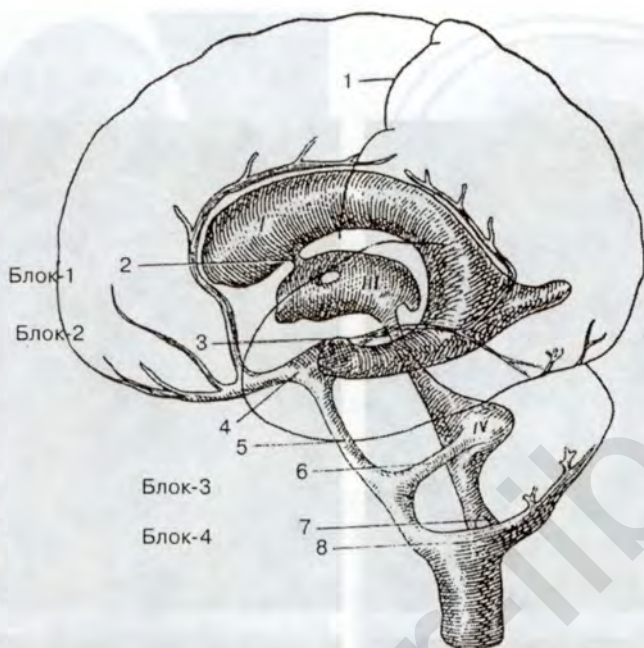


Рис. 36. Схема ликворообращения.

Связь мозговых желудочков с субарахноидальным пространством.

I – боковой желудочек с передним, задним и нижним рогом, III – третий желудочек, IV – четвертый желудочек. 1 – роландова борозда. 2 – отверстие Монро (блок 1). 3 – силвиев водопровод (блок 2). 4 – *cisterna interpeduncularis*. 5 – *cisterna pontis*. 6 – отверстие Люшки (блок 3). 7 – отверстие Мажанди (блок 4). 8 – *cisterna magna*.

Блок 2. При стенозе силвиева водопровода (на уровне IV желудочка и выходов из него) происходит расширение всей остальной желудочковой системы (рис. 37, 38). В том случае когда внутренняя водянка возникает еще во внутриутробном периоде и интенсивно прогрессирует после рождения, череп ребенка приобретает огромные размеры, швы расходятся, а увеличенные в своих размерах роднички выбухают. Если водянка возникает после закрытия родничков, то происходит умеренное увеличение головы, а на внутренней поверхности черепа появляются так называемые пальцевые вдавления, а на пневмоэнцефалограмме фиксируется мощная водянка головного мозга. Вскоре наступает атрофия мозгового вещества. Как правило, обнаруживается грубая неврологическая симптоматика в виде врожденного тетрапареза, псевдобульбарного паралича, атрофии зрительных нервов, внутричерепная гипертензия может достигать >250 мм H_2O . На аутопсии в зависимости от продолжительности жизни новорожденного обнаруживаются изменения разной степени тяжести, когда мозг относительно сохранен и когда он представлен двумя растянутыми мешками. Извилины полушарий уплощены, выраженная улегурия, обонятельные и зрительные нервы истощены, подкорковые ядра уплощены и пр.

У новорожденного ребенка в желудочках мозга содержится около 15–20 мл ликвора, а в субарахноидальном пространстве – около 40 мл, т.е. общее количество спинномозговой жидкости в среднем составляет 60–80 мл (Б.М. Кисляевский).
Ссылка на источник: [https://www.referat.ru/](#)

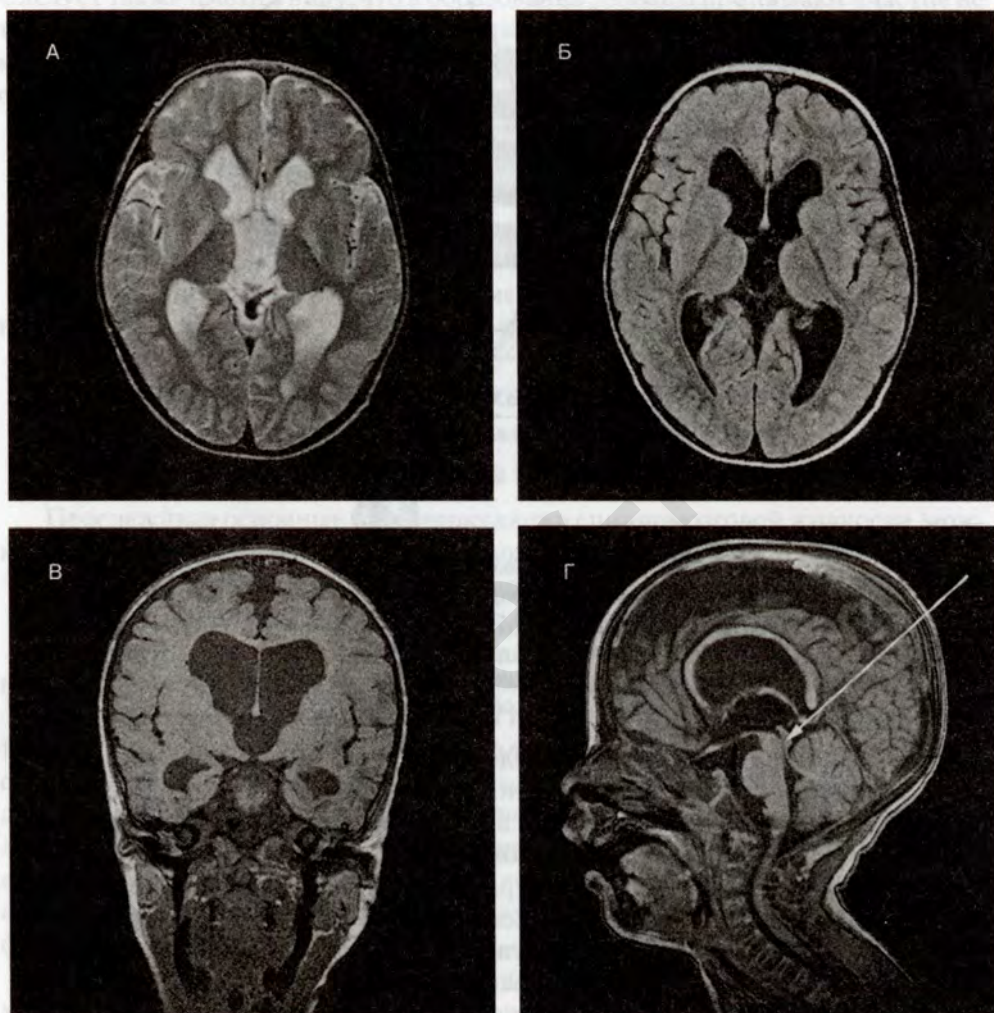


Рис. 37. МРТ головного мозга. Окклюзионная смешанная гидроцефалия

А, Б – увеличение объема боковых и третьего желудочков. В, Г – борозды углублены, межполушарная щель расширена. Расширение силвиева водопровода в проксимальной части и отсутствие четкой дифференцировки его просвета – спайка в дистальной части силвиева водопровода.

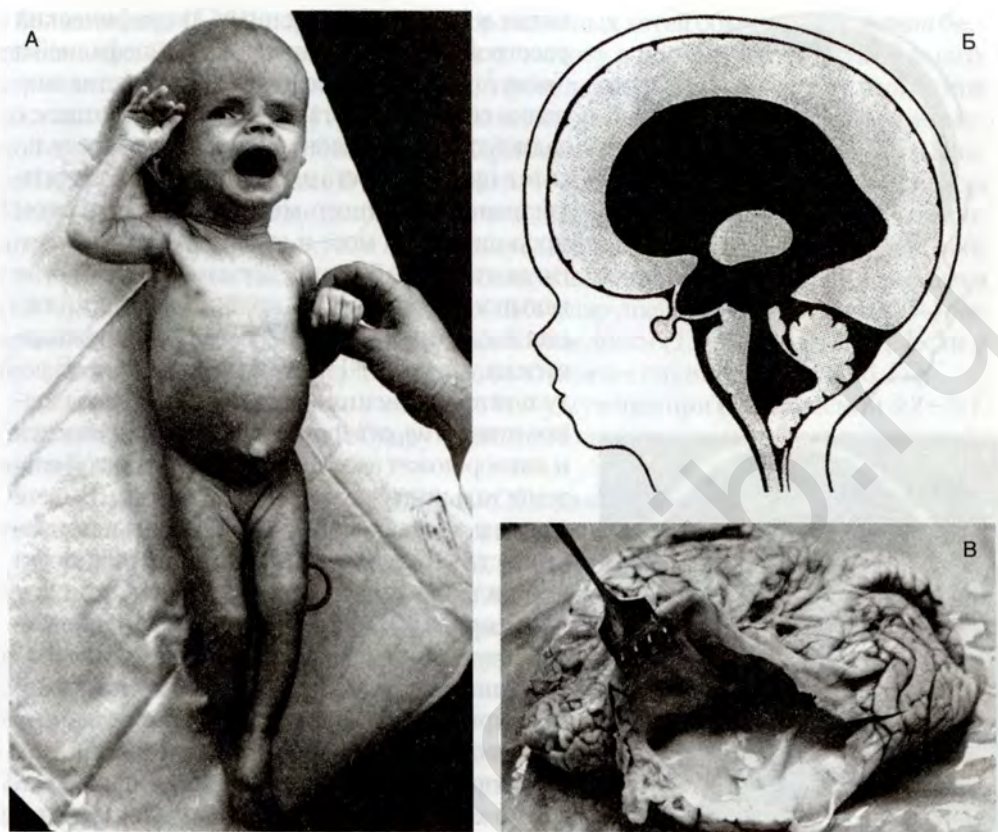


Рис. 38. Окклюзионная гидроцефалия и ее последствия

А – новорожденный с окклюзионной гидроцефалией, Б – схема окклюзионной гидроцефалии, В – грубые последствия окклюзионной гидроцефалии, атрофия мозговой ткани.

Блок 3. При закупорке нижней части IV желудочка и сдавлении миндалинами мозжечка отверстий Мажанди (эпендиома, эпидермид и др.) происходит вклинение внутрижелудочковой опухоли (медуллобластома, кистозная астроцитомы и др.) и замуровывается выход из IV желудочка. При этом происходит расширение всей желудочковой системы.

Блок 4. При закупорке гноем, кровью или опухолевыми массами (карцинома, глиоматозный менингит), цистерны моста или базальной цистерны (рис. 39) возникает внутренняя сообщающаяся гидроцефалия, т.к. сохраняется сообщение со спинальным субарахноидальным пространством.

Блок 5. Обусловлен облитерацией отверстия Мажанди (наиболее важного из всех трех выходов), которая приводит к возникновению гидроцефалии.

Синдром Киари

Врожденный порок развития, обусловленный каудальным смещением и грыжевым выпячиванием мозжечковых структур в цервикальный канал. Он отно-



Рис. 39. Схема МРТ головного мозга при сообщающейся гидроцефалии

Обнаруживается порэнцефалия, кистозная трансформация головного мозга. Субарахноидальные пространства и боковые желудочки расширены. Борозды резко углублены и расширены. В лобных и теменных долях признаки микрогрии. Существуют сообщения боковых желудочков с субарахноидальным пространством.

сится к группе врожденных дисрафических расстройств, сочетающихся с гидроцефалией и *Spina bifida*. В основе дефекта срастание закладки спинного мозга в нижнем своем отделе с задней стенкой позвоночного канала. В результате в процессе роста плода не происходит подтягивания спинного мозга вверх. При этом продолговатый мозг и отчасти мозжечок втягиваются через большое затылочное отверстие в позвоночный канал. В крайних случаях нижняя часть продолговатого мозга обнаруживается на уровне III-IV шейных позвонков. В результате вклинения мозга в большое затылочное отверстие, отверстие Люшки сдавливается и ликвор может выходить из желудочковой системы только через отверстие Мажанди. Вместе с тем из-за сдавления субарахноидальных пространств в окружности продолговатого мозга поступление ликвора от отверстия Мажанди к поверхности больших полушарий оказывается затрудненным, что и ведет к постепенно развивающейся гидроцефалии. Продолговатый мозг при этом сильно деформируется, мозжечок отстает в развитии и наслаивается на продолговатый мозг. Считается, что синдром Киари может возникать и прогрессировать на протяжении почти всего внутриутробного периода [10].

Исследования последних лет с использованием МРТ головного мозга позволили установить разную степень вклинения мозжечка и его миндалин в большое затылочное отверстие. На этом основании выделяется четыре типа этого синдрома:

— **первый тип** — **аномалия Киари I** — легкий вариант синдрома с относительно небольшим выпячиванием (около 12 мм), сопровождающийся цервикомедулярными и кранио-вертебральными нарушениями, сдавлением ромбовидного мозга и др. Эти нарушения оказываются настолько небольшими, что

у большинства (57 %) пораженных новорожденных детей обычно протекают бессимптомно. Это не позволяет определить частоту в популяции. В двух больших сериях томографических исследований, проведенных в США, частота этого типа составила 0,55 % и 0,77 % [11,12]. Еще более низкий процент отмечен в аналогичной серии исследований в Японии [13]. При бессимптомном течении синдром Киари I не нуждается в лечении. В то же время, и это отмечают многие авторы, синдром Киари I значительно чаще выявляется у тех лиц, которые длительно имеют неврологические жалобы. Это служит основанием для проведения томографического обследования. Среди таких неврологических жалоб преобладают головные боли (63 %), онемение (26 %), общая слабость (19 %), нарушение координации (16 %), неврологические расстройства (28 %), мозжечковые знаки (13 %) и др. [13, 14]. Если у больных обнаруживается сколиоз, возможно наличие сирингомиелии [16, 17].

Киари I чаще встречается у женщин, чем у мужчин при соотношении 3:2–3:1. Этот тип синдрома нередко обнаруживается в симптомокомплексе целого ряда врожденных синдромов [4]:

– **Синдром Апера** (А/р FGFR2, 10q26), для которого характерны краниостеноз, тканевая и костная синдактилия пальцев рук и ног и др.

– **Синдром Крузона** (А/р, FGFR2, 10q26), в симптомокомплекс которого входят краниостеноз, проптозис, косоглазие, прогнатизм и др.

– **Нейрофиброматоз I** (А/Д, нейрофибромин, 17q11,23), при котором обнаруживаются множественные кофейного цвета пятна на коже, множественный подкожный нейрофиброматоз, изменения радужки, повышенный риск опухолей зрительного нерва.

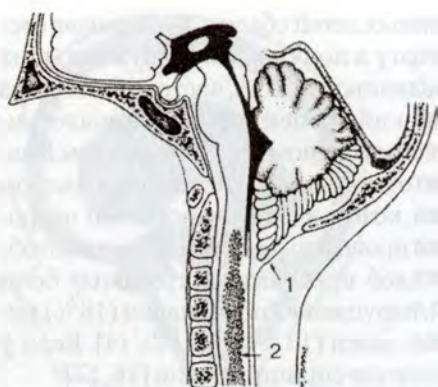
– **Синдром Вильямса** (субмикроскопические хромосомные делеции 22q11.2), для которого характерны аортальный стеноз, дисморфизм лица, короткая статура, гиперкальциемия и др.

– **Синдром Клиппеля-Феля** (обычно спорадические случаи, возможно А/Д), сопровождающийся аномалией шейных позвонков, параличами черепных нервов, дефектами ребер, аномалиями почек и сердца.

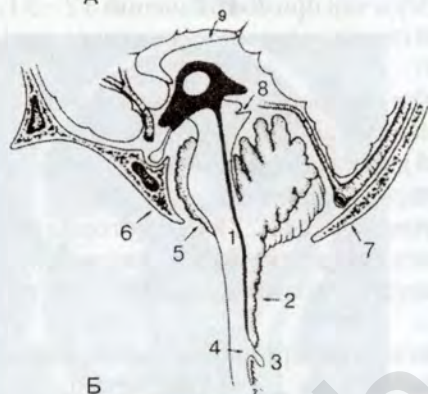
Патогенез Киари I недостаточно ясен, предполагают наличие первичного дефекта в парааксиальной мезодерме и, как следствие, уменьшение размера *fossa posterior*.

– **второй тип – синдром Киари II**, который характеризуется комплексом деформаций в виде удлинённой формы маленького мозжечка и ствола мозга, внедряющихся в затылочное отверстие. При этом также обнаруживается неправильное развитие телэнцефалона, диэнцефалона, мезэнцефалона и верхнего шейного позвоночного канала, агенезия мозолистого тела. Клинически у ребенка диагностируется гипертензия, т.е. речь идет о гидроцефалии (рис. 40.).

Н.В. Помимо смещения этих мозговых структур происходит также и сдавление черепномозговых нервов, и у грудных детей проявляются такие симптомы, как диспноэ, стридор, нарушение сосания и глотания, увеличивается риск аспирации. При нарушениях функций п. Vagus возможны респираторные расстройства и смерть [18, 10]. Наиболее часто причиной смерти является дисфункция ствола головного мозга [19].



А



Б



Рис. 40. Особенности анатомического дефекта при синдроме Киари: Киари I (А) и Киари II (Б) (по Osborn, 1994)

А. Вытянутые, низколежащие миндалины (1) и сирингомиелия (2).

Б. Вытянутый, трубообразный IV желудочек (1), сдвинутый вниз червь (2), отросток спинного мозга (3) и перекрут спинного мозга (5). Кроме того, имеется вогнутый кливус (6), низкий общий синус (7), выступающие ножки – колликулы (8) и частичная агенезия мозолистого тела (9).

– *третий и четвертый типы* синдрома Киари встречаются в популяции значительно реже, и при них особенно часто возникают экстремальные ситуации [4].

– *аномалия Киари III* – наиболее известная как *синдром Арнольда-Киари*, проявляется в виде энцефалоцеле, содержащим мозжечок и структуры, свойственные для Киари II. Наступающие нарушения циркуляции ликвора приводят к гидроцефалии (рис. 41).

– *аномалия Киари IV* – при которой из-за вклинения мозга в большое затылочное отверстие сдавливается отверстие Люшки, и ликвор может выходить из желудочковой системы только через отверстие Мажанди. Вместе с тем из-за сдавления субарахноидальных пространств в окружении продолговатого мозга поступление ликвора от отверстий Мажанди к поверхности больших полушарий оказывается затрудненным, и это постепенно ведет к гидроцефалии. Последняя, в свою очередь, может усугубить вклинение продолговатого мозга и мозжечка, вдавливая их в направлении позвоночного канала.

Н.В. Обычно гидроцефалия при синдроме Арнольда-Киари возникает только после рождения. Это связано с прекращением истечения ликвора из области *Spina bifida*.

В клинической картине помимо нарушений моторики и рефлексов нижних конечностей из-за *Spina bifida* и симптомов гидроцефалии, обнаруживают-

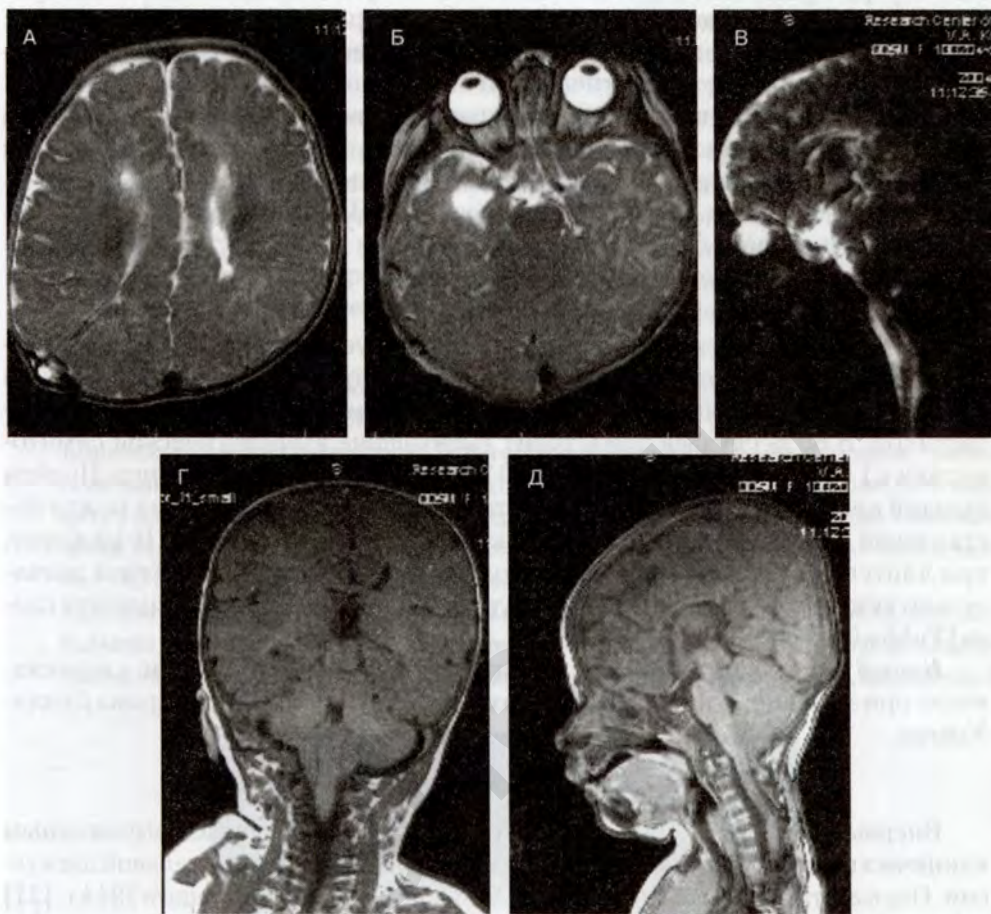


Рис. 41. МРТ головного мозга. Аномалия Киари III.
Последствия вентрикулоперинеостомии

По T_2 -взвешенным аксиальным томограммам (А,Б) можно предположить гиперфункцию установленного в заднем роге правого бокового желудочка вентрикулоперитонеального шунта, так как боковые желудочки (особенно правый) сужены (А) на фоне расширения субарахноидальных пространств лобных и височных долей (В). Умеренное расширение субарахноидальных пространств переднего полюса правой височной доли и расширение височного рога правого бокового желудочка (Б) вызвано гипоплазией правой височной доли. Перивентрикулярное белое вещество неоднородно по структуре, вероятно всего, в результате лейкараиоза. На T_1 -взвешенных изображениях в коронарной (Д) и сагиттальной (Е) проекциях, четко видно, что миндалины мозжечка асимметрично пролабируют в большое затылочное отверстие, оказывая сдавливающее воздействие на стволовые структуры и спинной мозг и создавая препятствие для нормальной ликвородинамики. Обращает на себя внимание (Д) уменьшение объема почти всех базальных цистерн за исключением хиазмо-сellarной и межжировой. Мозолистое тело истончено и уменьшено в объеме.

ся односторонние поражения IX-XII черепно-мозговых нервов. При нарастании внутричерепной гипертензии появляется нистагм, застойные соски зрительного диска и мозжечковые расстройства.

Для диагностики синдрома Киари рекомендуется проведение ряда мероприятий:

- Использование нейросонографии, магнитно-резонансной томографии, а также краниографии, позволяющих оценить внутримозговые структуры (уменьшение размеров задней черепной ямки, расширение большого затылочного отверстия, смещение нижнего угла IV желудочка мозга до уровня II-III шейных позвонков, определить расположение мозжечка, его червя и миндалин по отношению к затылочному отверстию).

- Консультация нейрохирурга.

После точной диагностики дефекта рекомендуется хирургическая декомпрессия в целях снижения внутричерепного и внутриспинального давления [20, 17, 15]. У детей операция ограничивается ламинэктомией С1 или дуопластикой. В 80 % случаев происходит уменьшение неврологической симптоматики к 1 году, но к 4 годам жизни у 50 % наблюдается декомпенсация. Причем лучший прогноз при Киари II отмечается в тех случаях, когда время между постановкой диагноза и хирургической коррекцией было кратким. И наоборот, при длительном существовании неврологических симптомов прогноз значительно хуже, т.к. за это время атрофируется ткань миндалин и развивается глиоз [Tubbs, 03, Тео, 95].

Блок 6 характеризуется атрезией отверстий Люшки и Мажанди, а возникающие при этом аномалии головного мозга получили название синдрома Денди-Уокера.

Синдром Денди-Уокера

Впервые был описан более 100 лет тому назад и отличался выраженным клиническим полиморфизмом. Это послужило поводом для длительной дискуссии. Первая статья была опубликована W. Dandy и K. Blackfan еще в 1914 г. [21] и была посвящена описанию различных форм гидроцефалии. Dandy понадобилось 7 лет, чтобы предложить методы диагностики и лечения. Спустя 21 год A. Walker предложил вариант хирургической коррекции этого порока. И только в 1954 г. фамилии этих двух исследователей были объединены в названии одного синдрома – синдрома Денди-Уокера. Это произошло совершенно случайно в процессе длительной дискуссии, когда известный специалист по синдрому Дауна – профессор Бенда [22] выразил свое несогласие с предлагавшейся теорией патогенеза и тем самым увековечил в названии имена первых исследователей.

N.B. Синдром Денди-Уокера характеризуется триадой признаков: гипоплазией червя мозжечка (и полушарий), расширением III желудочка до формирования кисты задней черепной ямки из-за ее увеличения, связанного со смещением вверх латеральных синусов и мозжечкового намета, и внутренней гидроцефалией [23].

Существует определенная вариабельность находок, что и служило поводом для дискуссий. У некоторых больных выявляют гипоплазию червя мозжечка или небольшие кисты при нормальной заднечерпной ямке. В то же время могут быть и другие варианты, когда полностью отсутствует червь мозжечка, ствол мозга оказывается недостаточно развитым. Церебральные аномалии, связанные с синдромом Денди-Уокера, могут включать и явления дисплазии (нейрональная гетеротопия, шизэнцефалия, дисгенезия мозолистого тела и голопроэнцефалия). Эти находки теперь принято расценивать как варианты синдрома Денди-Уокера. Внутренняя гидроцефалия не типична для плода, она формируется позже и является вторичной [24, 25]. Уровень обструкции сильвиева водопровода и препятствие току спинномозговой жидкости находится на уровне выходных отверстий IV желудочка.

Наблюдение 1.

Новорожденный с синдромом Денди-Уокера, рожденный молодыми здоровыми родителями. Отцу 32 года, матери 30 лет. Данная беременность третья, протекала на фоне плацентарной недостаточности во II триместре, уреоплазмоза и микоплазмоза, диагностированных во II и III триместрах. УЗИ, проведенное во II триместре позволило выявить у плода расширение большой цистерны и кисты сосудистого сплетения головного мозга. Роды на 37-й неделе гестации путем кесарева сечения. Масса тела — 2229 г, длина — 42 см, гипоплазированная плацента.

При осмотре новорожденного ребенка выявлены фенотипические особенности (рис. 42): большие ушные раковины, большой шелевидный рот, узкое и высокое небо, расширенный и загнутый вверх нос, широкий язык, гипертелоризм, короткая шея, выраженный



Рис. 42. Новорожденный с синдромом Денди-Уокера



Рис. 43. Магнитно-резонансная томография головного мозга новорожденного с синдромом Денди-Уокера

А – Уменьшен объем червя мозжечка, ствольные структуры сформированы правильно, но уменьшены в объеме; IV желудочек, большая затылочная, надмозжечковая, предмостовая цистерны расширены, отверстие Мажанди расширено. Б – Объем миндалин и каудальной части полушарий уменьшены, IV желудочек, отверстие Мажанди и большая затылочная цистерна расширены. В – Расширены субарахноидальные конвекситальные пространства лобных и височных долей, силвиевы борозды расширены. В лобных долях число извилин головного мозга уменьшено, глубина борозд снижена. В правой лобной доле имеется участок (показано стрелкой), на котором борозды и извилины сглажены. Задержка миелинизации белого вещества.

гирсутизм (на спине, плечах), низкий рост волос на лбу, грубый голос, короткие конечности, поперечные складки на обеих ладонях, крипторхизм. При ультразвуковом сканировании пороков развития внутренних органов не выявлено. Однако при магнитно-резонансной томографии (рис. 43) обнаружены аномалии, свойственные синдрому Денди-Уокера.

Этиология синдрома до сих пор остается неясной. Среди основных гипотез можно выделить:

- гипотезу об остановке эмбрионального развития в процессе формирования ромбовидного мозга;

- гипотезу об атрезии выходного отверстия из IV желудочка и отсроченное открытие отверстия Мажанди [26];

- гипотезу о возникновении сосудистого сплетения IV желудочка в середине тонкой крыши ромбовидного мозга [25]. Это предположение основано на экспериментальных данных. Аналогичные феномены могут наблюдаться у линии мышей с врожденной гидроцефалией, у которых остается верхняя мембранная область, ведущая к большой кисте между червем и сосудистым сплетением. Формирование большой кисты в задней ямке нарушает нормальный рост червя и мозолистого тела (рис. 44).

Согласно современным представлениям, этиология синдрома Денди-Уокера чрезвычайно гетерогенна. В качестве основных причин называют наследственные факторы, хромосомные синдромы и тератогенные воздействия [27, 28]. При изолированной форме синдрома существует связь с генами ZIC1 и ZIC4 [29]. Рождение детей с синдромом Денди-Уокера наблюда-

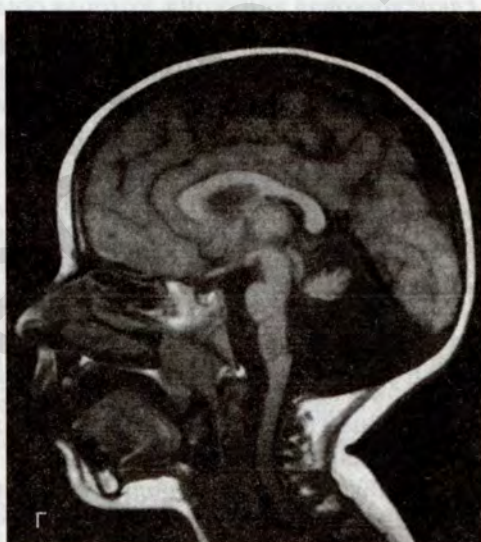
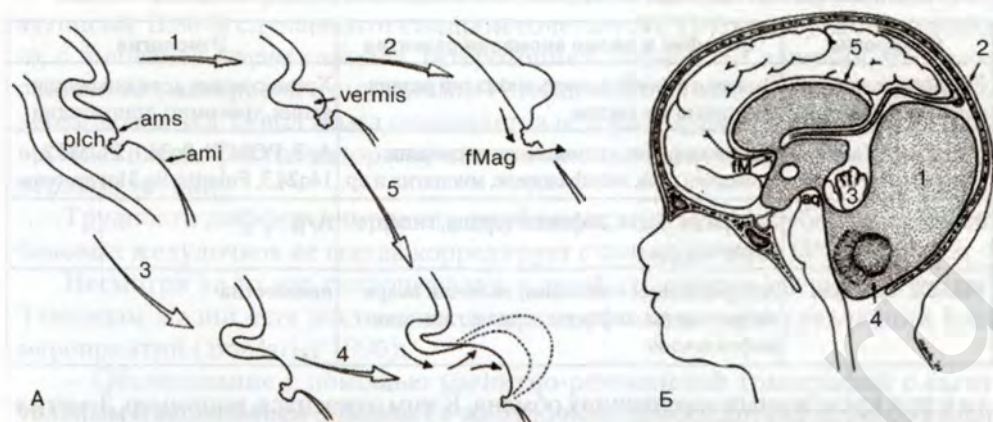


Рис. 44. Аномалия Денди-Уокера

А – Возможный патогенез синдрома. Верхняя мембранозная область Вида (ams), рострально к хориоидальному сплетению четвертого желудочка (plch), нормальным образом исчезает во время формирования червя (1). Позже в эмбриональном периоде отверстие Мажанди (fMag) возникает в нижней мембранозной области (ami;2). Задержка в развитии с персистенцией верхней мембранозной области (3,4) или позднее открытие отверстия Мажанди (5) могут вызвать возникновение аномалии Денди-Уокера.

Б – Ключевые симптомы синдрома: 1. большая киста в задней черепной ямке; 2. подъем синуса слияния (торкуляр герофилии); 3. гипоплазия червя; 4. гипоплазия полушарий мозжечка; 5. гипоплазия мозолистого тела; fM — отверстие Монро;

В, Г – МРТ аномалии Денди-Уокера (В) и вариант Денди-Уокера (Г). Обратите внимание (В) на большую кисту в задней черепной ямке, гидроцефалию, подъем структур, формирование крыши задней ямки, гипоплазию мозолистого тела. При варианте Денди-Уокера (Г) нет гидроцефалии, и можно видеть нормальное мозолистое тело (А — по 1969; Б — по Osborn 1994; В, Г — Henk Nijssen, Nijmegen).

Таблица 10. Врожденные синдромы, сочетающиеся с синдромом Денди-Уокера

Синдромы	Большие и малые аномалии развития	Этиология
Различные хромосомные аномалии	Высокая вариабельность аномалий различных органов и систем	Хромосомные делеции, дупликации, трисомии, триплоидии
Синдром Walker-Warburg	Лиссэнцефалия, ретинальная дисплазия, аномалии глаз, энцефалоцеле, миопатия и др.	A/P, POMT1, 9q34,1, POMT2, 14q24,3, Fukutin, 9q 31 и др. гены
ЗС-синдром	Задержка роста, дефекты сердца, гипертелоризм и др.	A/p
PHACE-синдром	Артериальные аномалии, включая коарктацию аорты, дефекты сердца, глаз, микрофтальмию	неизвестна

ли и при врожденных нарушениях обмена. К ним относится, например, 3-метилглюкокониковая ацидурия, которая обычно сочетается с ацидозом и ненормальными органическими кислотами мочи, приводящими к ретинопатии, почечной тубулопатии и повышению трансаминаз.

Следует иметь в виду, что синдром Денди-Уокера может сочетаться с большим количеством различных врожденных синдромов. Из них можно выделить несколько (табл. 10.)

Относительно частоты синдрома Денди-Уокера известно, что он встречается с частотой от 3,5 до 12 % случаев среди больных с врожденной гидроцефалией. Частота синдрома среди новорожденных колеблется от 1:25 000 [30] до 1:5 000 [31]. Синдром чаще встречается у мальчиков.

В клинической картине на первый план выступают симптомы гидроцефалии в виде увеличения окружности головы, выбухания большого родничка. Ребенок бывает возбудим, отмечается глазная симптоматика, а также спонтанный нистагм и косоглазие. Однако в этот период жизни мозжечковые симптомы выявить не удастся.

Пытаясь объяснить целый ряд обнаруживаемых неврологических симптомов, некоторые авторы утверждают, что **внутренняя гипертензия, гидроцефалия, параличи черепных нервов вызваны врожденными деформациями костей основания черепа**. Происходящее сдавление стволовых структур способствует появлению нистагма, косоглазия, спастических парезов и параличей, гиперакузии и снижению интеллекта [32]. Существуют и другие мнения, согласно которым утверждается, что гидроцефалия у новорожденных не является непременной картиной синдрома. Ее следует рассматривать как постнатальное осложнение, связанное с атрезией отверстия Мажанди и Люшки, заполнением их кистозными образованиями и блокированием нормальной циркуляции ликвора из IV желудочка в субарахноидальное пространство. Агенезия червя мозжечка встречается только в 25 % синдрома Денди-Уокера и др. По мнению других исследователей, атрезия отверстия Мажанди и Люшки обусловлено не только пороком Денди-Уокера, но и целым рядом других причин. Утверждается, что при внутриутробно возникшем стенозе их закрытие может происходить за счет глиоза.

Особенно полиморфна картина синдрома Денди-Уокера по данным аутопсий. В 68 % случаев этот синдром сочетается с другими уродствами мозга: с агенезией *corpus callosum*, гетеротопией, аномалией извилин, стенозом силвиева водопровода, опухолями. Иногда может полностью отсутствовать червь мозжечка, ствол мозга оказывается недоразвитым. Среди причин этих врожденных дефектов авторы предполагали наличие генетических дефектов нервной трубки.

Трудности дифференцировки усугубляются и тем, что грубое расширение боковых желудочков не всегда коррелирует с размером кист IV желудочка.

Несмотря на то что гидроцефалия у детей становится очевидной лишь к 3 месяцам жизни, для постановки диагноза рекомендуется следующий план мероприятий (Bordarier 1990):

– Обследование с помощью магнитно-резонансной томографии с сагиттальным и аксиальным обзором IV желудочка и поиски других пороков развития ЦНС.

– Офтальмологические исследования.

– Кариотипирование при наличии других пороков развития.

– Консультация нейрохирурга.

Исход заболевания варьирует в зависимости от сочетанных уродств. Самая высокая смертность достигает 27 %, особенно при сочетании с другими пороками [31] или при инфицировании шунта или его недостаточности. Утверждают также, что смертельный исход наступает от ишемии мозга [33]. Если ребенок с синдромом Денди-Уокера не имеет сочетанных пороков, прогноз благоприятный. Индуктором плохого прогноза является не только малый размер мозжечка, но и его дисгенезия [34]. Большинство прооперированных и оставшихся в живых могут иметь нормальное развитие (до 50 %) или же их развитие протекает с задержкой. Большое значение придается обязательному и регулярному контролю за уровнем внутричерепного давления.

Пренатальная диагностика синдрома осложняется при наличии экстракраниальных уродств. Первые клинические симптомы появляются значительно раньше. Череп новорожденных увеличивается в размерах быстрее в окципитальной области, чем в фронтальной части. Неврологические дисфункции у новорожденных (апноэ, нистагм, парез лицевого нерва и гиперфлексия) обычно связывают с компрессией мозговых структур. Для детей с синдромом Денди-Уокера характерен быстрый рост головы в течение первых 2 месяцев, расхождение черепных швов, больше сзади, а также истончение костей черепа и др. [33,34].

Н.В. К симптомам, которые могут облегчить диагностику синдрома Денди-Уокера, следует относить случаи гидроцефалии с выбухающим затылком. Сама же гидроцефалия у таких детей в 75 % формируется к 3-месячному возрасту [25]. Уровень обструкции тока спинномозговой жидкости на уровне силвиева водопровода у выходных отверстий IV желудочка.

Литература к разделу 3.5

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. «Триада-X», 2005.
2. Дуус Петер. Топический диагноз в неврологии. Анатомия. Физиология. Клиника. ИПЦ «Вазар-Ферро», Москва 1996.
3. Weller S., Gartner J. Genetic and clinical aspects of X-linked hydrocephalus (1.1) disease mutations in the LICAM gene-Hum. mutat. 2001, 18:1–12.
4. Congenital malformations ed. Kumar P., Burton B.K. Me Graw Hill Medical, New York, 2008.
5. Stein S.C., Feldman J.G., Apfel S. et al. The epidemiology of congenital hydrocephalus. A study in Brooklyn, N.Y., 1968–1976. Childs Brain, 1981, 8:253–62.
6. Persson E.K., Hagberg G., Uvebrant P. Hydrocephalus prevalence and outcome in a population-based cohort of children born in 1989–1998. Acta paediatr. 2005, 94:26–32.
7. Rizvi R., Anjum Q. Hydrocephalus in Children. J. Pak. Med. Ass., 2005, 55 (11): 502–7.
8. Wroblewska J., Swietlinski J. Posthaemorrhagic hydrocephalus in newborn – current concepts of formation and treatment possibilities. Przegl. Lek, 2005, 62 (9):924–8.
9. Osborn A.G. Diagnostic neuroradiology. Mosby, St. Louis, MI, 1994.
10. McLone D.C., Dias M.S. The Chiari Malformation: cause and impact. Childs. Nerv. Syst. 2003, 19:540–50.
11. Elster A.D., Chen MY. Chiari I malformations: clinical and radiologic reappraisal. Radiology, 1992, 183:347–53.
12. Meadows J., Kraut M., Guarnieri M. et. al. Asymptomatic Chiary type I malformations identified on magnetic resonance imagining. S. Neurosurg. 2000, 92: 920–6.
13. Furuya K., Sano K., Segawa H. et al. Symptomatic tonsillar ectopia. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1998, 64:221–6.
14. Milhorat T.H., Chou M.W., Trinidad E.M. et al. Chiary I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. Neurosurgery 1999, 44:1005–7.
15. Tubbs R.S., McGirt M.J., Oakes W.J.: Surgical experience in 130 pediatric patients with Chiari malformations. J. Neurolog. 2003, 99:291–6.
16. Steinbok P. Clinical features of Chiary I malformation. Childs. Nerv. Syst. 2004, 20:329–31.
17. Mavinkurre C.G., Scinbla D., Amundson E. et al. Familial Chiary type I malformation with syringomyelia in two siblings: case report and review of the literature. Childs. Nerv. Syst. 2005, 21:955–9.
18. Hudgins R.J., Boydston W.R. Bone regrowth and recurrence of symptoms following decompression in the infant with Chiari malformation. Pediatr. Neurosurg. 1995, 23:323–7.
19. Yumer M.H., Nachev S.S., Dzhendov T.Y., Kalev O.K. Chiari type II malformation: a case report and review of literature-*folia med. (Plovdiv)*, 2006, 48 (1): 55–9.
20. Teo C., Parker E.C., Aureli S. et al. The Chiari II malformation: a surgical series. Pediatr. Neurosurgery 1997, 27:223–9.
21. Dandy W.E., Blackfan K.D. Internal hydrocephalus. An experimental, clinical and pathological study. *Am. J. dis. Child.* 1914, 8, 406–482.
22. Benda C.E. The Dandy-Walker syndrome or the so-called atresia of the foramen of Magendie. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1954, 13:14–29.
23. Taggart J.K., Walker A.E. Congenital atresia of the foramen of Luschka and Magendie. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 1942, 48, 583–612.
24. Aicardi J. Diseases of the nervous system in childhood. 2nd ed. Cambridge univers. Press, Cambridge 1998.
25. Barkovich A.J. Pediatric Neuroimaging 3rd ed. Lippencott, Philadelphia, P.A., 2000.
26. Brodal G. The development of the human cerebrospinalis fluid pathway with particular reference to the roof of the fourth ventricle-*Anat. (Loud)*, 1969, 105:467–475.
27. Biovosky N.A., Romino-Digiacomo B.R., Maricich S.M. et al. Factors in the genetic background suppress the engrailed-1 cerebellar phenotype. *J. Neurosci.* 2003, 5105–5112.

28. Norman M.G., Mc Gillivray B.C., Kalousek D.K. et al. Congenital malformations of the brain pathological, embryological, clinical, radiological and genetic aspects 1995. Oxford univ. Press, New York 1995.
29. Grinberg J., Northrup H., Ardinger H. et al. Heterozygous deletion of the linked genes ZIC1 and ZIC4 is involved in Dandy-Walker malformation. Nat. Genet, 2004, 10:1053–5.
30. Osenbach R.K., Menezes A.H. Diagnosis and management of the Dandy-Walker malformation: 30 years of experience. Pediatr. Neurosurg. 1992, 18:179–89.
31. Parisi M.A., Dobyns W.B. Human malformations of the midbrain and hindbrain: review and proposed classification scheme. Mol. Genet. Metabol. 2003, 80:36–53.
32. Pascual-Castroviejo I., Gutierrez M. et al. Primary degeneration of the granular layer of the cerebellum study of 14 patients and review of the literature. Neuropediatrics, 1994, 25:183–190.
33. Elterman R.D., Bodenstener J.B., Barnard J.J. Sudden unexpected death in patients with Dandy-Walker malformation. J. Child. Neurol. 1995, 10:382–6.
34. Klein O., Pierre-Kahn A., Boddaert N. et al. Dandy-Walker malformation prenatal diagnosis and prognosis. Childs nerv. syst., 2003, 29, 484–9.

3.6. Дифференциальная диагностика врожденных форм гидроцефалии

Врожденная гидроцефалия относится к той патологии, с которой приходится встречаться каждому практикующему врачу. Считается, что из всех случаев, диагностируемых у новорожденных, 55 % относится к врожденной гидроцефалии [1]. В тех ситуациях, когда клиническая картина заболевания состоит из комплекса классических симптомов (увеличенная окружность головы, открытые черепные швы, выбухающий родничок и пр.) диагноз гидроцефалии не представляет трудностей. Выяснение причин ее возникновения – наиболее сложная проблема, требующая использования диагностических технологий.

Наиболее трудные ситуации происходят при оценке значимости симптомов, которые весьма часто трактуются как гипертензионно-гидроцефальный синдром. Правомерность его использования требует достоверных доказательств, т.к. в значительной мере определяет врачебную тактику, целесообразность назначения дегидратационной терапии и п. Эти ситуации заслуживают того, чтобы их рассмотреть особо.

Умеренно выраженные симптомы внутричерепной гипертензии

В этой группе патологии можно выделить три варианта:

– **Первый вариант** умеренно выраженной внутричерепной гипертензии, обусловленный гиперсекрецией ликвора, как следствие воспаления хориоидального сплетения (например, после кровоизлияния в плексус в процессе родов) или же из-за наличия плексус-папилломы. Это состояние принято расценивать как *гиперсекреторную водянку*. Правильность существования такого варианта очевидна, т.к. при УЗИ головного мозга новорожденных весьма часто обнаруживаются кровоизлияния в сосудистые сплетения.

Вскоре (спустя 1–2 недели) они не визуализируются или же представлены в виде маленьких кист.

– **Второй вариант** умеренно выраженной внутричерепной гипертензии возможен при нарушениях мозгового кровообращения, при гипоксических состояниях (вазоспазм, маятникообразный или флюктуирующий кровоток), сопровождающийся расстройствами венозного оттока и возникновением **тромбоза венозного синуса**.

Тромбоз верхнего продольного, а также латерального синусов может приводить к дилатации желудочков мозга, что связано с **уменьшением реабсорбции ликвора**. При этом речь может идти не только о гиперсекреции, но и о реабсорбции одновременно. Хотя в последние годы исследователи склонны считать, что в развитии неонатальной гидроцефалии большая роль принадлежит обструкции, чем малабсорбции [2]. Высказывается также предположение, что у новорожденных и грудных детей «белое вещество» головного мозга легко сдавливается и это приводит к повышению внутричерепного давления и венозной окклюзии.

– **Третий вариант** внутричерепной гипертензии объясняется тем, что в процессе рождения головка ребенка всегда испытывает воздействие **механических факторов** (сдавление), сочетающихся с нарушением церебрального кровотока. Однако большая часть из них оказываются относительно кратковременными и носят транзиторный характер.

В тех случаях когда предпринимается попытка оценить механизмы возникновения внутричерепной гипертензии или гидроцефалии, особое внимание придается блоку 4, в основе которого лежит закупорка гноем, кровью или опухолевыми массами цистерны моста или базальной цистерны. Возникающая при этом внутренняя гидроцефалия оказывается сообщающейся, т.к. сохраняется связь с субарахноидальным пространством. Если внутричерепная гипертензия не носит продолжительного характера, то исход такой формы гидроцефалии для ребенка может быть благоприятным.

Другая ситуация может быть обусловлена затяжными родами, во время которых нередко возникают субарахноидальные кровоизлияния у новорожденных. Они встречаются чаще, чем диагностируются (для УЗИ субарахноидальное пространство недоступно). В то же время «засорение» субарахноидальных ворсин продуктами распада после субарахноидального кровоизлияния может приводить к недостаточной резорбции и к умеренному расширению желудочков. «Если субарахноидальное пространство свободно, то возможной причиной водянки является задержка резорбции ликвора арахноидальными ворсинками. В таких случаях ворсины *буквально забиты* (!) продуктами распада после субарахноидального кровоизлияния» [3]. Следует иметь в виду, что арахноидальные ворсины (*Villi arachnoidalis*) выполняют функции резорбции ликвора в венозный кровоток дуральных синусов.

Н.В. Внутричерепная гипертензия для новорожденных неизбежна. Однако чаще всего она носит непродолжительный и компенсаторный характер.

Своевременная неврологическая помощь, направленная на нормализацию мозгового кровообращения и, следовательно, на активное предупреждение венозной недостаточности, не позволяет *временной внутричерепной гипертензии* оставить заметных следов. Своевременно проведенные лечебные и диагностические мероприятия (*люмбальные пункции*) при субарахноидальных кровоизлияниях позволяют в кратчайший срок очистить от продуктов распада субарахноидальные ворсины и тем самым нормализовать процесс резорбции и реабсорбции.

Н.В. В крайнем случае может остаться умеренное расширение ликворных пространств без повышения внутричерепного давления. Такое состояние принято называть нормотензивной (арезорбтивной) гидроцефалией [3].

В неврологической практике приходится неоднократно наблюдать таких детей, перенесших субарахноидальные кровоизлияния. У них при отсутствии каких-либо неврологических дефицитов, при нейросонографии или же при МРТ могут обнаруживаться незначительные расширения размеров боковых желудочков и межполушарной щели. Это обычно служит поводом для тревоги как у родителей ребенка, так и у врача. Если при ежемесячном контроле с помощью УЗИ головного мозга и ЭЭГ в течение первых 6–7 месяцев (на фоне малых доз диакарба) негативной динамики не происходит и неврологические нарушения отсутствуют, то можно констатировать самоизлечение.

Наблюдение 2.

Доношенный новорожденный ребенок с массивным субарахноидальным кровоизлиянием находился в неонатальном отделении родильного дома в течение 12 дней. Наблюдавшаяся с первых дней жизни неврологическая симптоматика (гипервозбудимость, тремор конечностей, горизонтальный нистагм) по мере лечения (люмбальная пункция, седативные средства) снижались, а состояние ребенка приходило к норме. Динамический неврологический контроль (неврологический статус, УЗИ, МРТ, ЭЭГ) проводился на протяжении первого года жизни. На первом месяце каких-либо изменений не обнаруживалось. Однако на 3-м месяце благоприятного психомоторного развития у ребенка впервые стали выявляться при УЗИ головного мозга изменения:

- на 4–6-м месяце жизни увеличение ширины межполушарного пространства до 0,8–0,8–1,1 см при норме до 0,5 см,
- изменение субарахноидального пространства по конвексительной поверхности до 0,9–0,9–1,5 см,
- несколько возросла ширина лобных рогов – до 0,8 см,
- остальные показатели ультразвукового исследования мозга и сам неврологический статус не были изменены.

Обнаруженные у ребенка изменения, вызвали тревогу как у родителей ребенка, так и у врача. Неврологический контроль за состоянием ребенка с назначением малых доз диакарба убеждали в том, что эти изменения, выявляемые на УЗИ, пошли на убыль. Нормализация наступила на 7–10–12 месяцах жизни:

- ширина межполушарной щели уменьшилась до 0,6–0,6–0,6 см,
- субарахноидальное пространство по конвексительной поверхности снизилось до 0,6 см,



Рис. 45. МРТ новорожденного, перенесшего субарахноидальное кровоизлияние без неврологических последствий. Асимметрия слегка расширенных боковых желудочков и расширение межполушарной щели

- уменьшилась ширина лобных рогов (до 0,6–0,6–0,6 см),
- проведенная в последующем МРТ (рис. 45), позволила выявить небольшие остаточные нарушения в виде асимметрии несколько расширенных боковых желудочков и межполушарной щели.

Н.В. Обнаружение увеличенных размеров больших желудочков мозга только тогда может быть следствием внутричерепной гипертензии, когда оно сопровождается повышением внутричерепного давления.

В таких ситуациях невропатологу следует руководствоваться следующим:

- Размерами и формой черепа новорожденного, которая при повышенном внутричерепном давлении характеризуется не только увеличенной его окружностью, но и наличием брахицефалии (выдается лобная и теменная области, а лицевой череп уменьшен).
- Динамикой роста окружности головы (см. рис. 33).
- Состоянием большого и малого родничков (размеры, выбухание, напряжение), а также черепных швов (расхождение).
- Появлением на коже переносицы и висков четкой голубоватой венозной сети.
- Наличием экзофтальма и симптома Грефе.
- Состоянием неврологического статуса (гипервозбудимость, судороги, и др.).
- Данными УЗИ и МРТ.

Обязательными условиями являются:

- ежемесячный УЗИ-контроль за состоянием желудочков мозга и субарахноидального пространства,
- назначение умеренных доз дегидратационной терапии при обязательном неврологическом контроле.

Возможные негативные последствия недооценки неврологических изменений в неонатальном периоде

Не вызывает сомнений то, что последующий ход постнатального развития ребенка в значительной мере определяется тем, насколько рано был поставлен диагноз постгеморрагической гидроцефалии. Это возможно с помощью ультразвукового измерения размеров желудочков (определение вентрикулярного индекса Levine). Необходимость ранней диагностики объясняется быстрым развитием органических изменений в виде **фиброза** и **сморщивания** продолговатого мозга и субарахноидальных пространств и, как следствие, наступлением **блокады** циркуляции спинномозговой жидкости и нарушение ее абсорбции [4].

Длительно сохраняющееся повышенное внутричерепное давление ведет к отрицательному воздействию на церебральный кровоток и церебральную перфузию, приводит к сдавлению жизненно важных мозговых структур и развитию кист [5]. При врожденной гидроцефалии действуют механизмы, оказывающие губительное влияние на нервные клетки. К ним относятся: интенсивность отека мозга, аноксически-ишемические состояния паренхимы, оксидативный стресс, чрезмерная токсичность глутамата, перегрузка кальцием и др. Доказано, что апоптоз ведет к некрозу в коре головного мозга [6].

Как уже упоминалось, самые большие трудности при диагностике врожденной гидроцефалии возникают при выяснении причин и патогенетических механизмов.

Врачу приходится принимать во внимание все возможные этиологические факторы, исходящие из прогенеза, эмбрио- и фетогенеза, а также неонатального периода. При этом большое значение приобретают тщательно собранный генетический и акушерский анамнез, результаты клинко-лабораторных исследований.

Н.В. Вне зависимости от сроков и причин возникновения клиническая картина гидроцефалии весьма сходна, но исход и комплекс лечебных мероприятий различен.

В процессе дифференциальной диагностики выделяются следующие формы гидроцефалии от вызвавших ее факторов:

Гидроцефалии, входящие в симптомокомплекс врожденных синдромов [7, 8, 9, 10]

Ахондроплазия (А/Д FGFR ген, 4 p16.3): скелетная дисплазия с проксимальным укорочением конечностей, выступающий лоб, уплощенная переносица, большая голова.

Синдром амниотических перетяжек (механическое разрушение фетальных структур за счет амниотических перетяжек): лицевые расщепления, дефекты конечностей или пальцев по типу ампутаций часто сочетаются с кольцевым сужением.

Цитомегаловирусная инфекция (внутриутробная цитомегаловирусная инфекция).

MASA-синдром (X-сцепленный рецессив, LICAM ген, Xq28): умственная отсталость, аддукция большого пальца, агенезия мозолистого тела, спастический паралич, повышенная мертворождаемость.

Микрофтальмия – синдром линейного кожного дефекта (делеция хромосомы Xp22.3, у мальчиков летальна): микрофтальмия, линейная кожная аплазия головы и шеи, кисты *septum pellucidum*, отсутствие мозолистого тела.

Синдром Нунана (А/Д РТПN11, 12q24.1 (50 % случаев), SOS1 или KRAS): короткое туловище, птоз, гипертелоризм, низко расположенные уши, короткая шея, диспластичные легочные клапаны, гипертрофическая кардиомиопатия, задержка развития у 25 % больных.

Орально-фациальный-дигитальный синдром, тип I (X-сцепленный доминант, летальный для мальчиков, Xp22.3-p22.2): срединное расщепление губы, оральная уздечка, дольчатый язык, короткие пальцы с синдактилией, порэнцефалия, гипопластичный червь мозжечка, киста Денди-Уокера.

Орально-фациальный-дигитальный синдром, тип II (А/Р): короткое туловище, гипертелоризм, расщепленный кончик носа, расщепленный язык, расщепленное небо, короткие пальцы с синдактилией, полидактилия, агенезия мозолистого тела.

Токсоплазмоз врожденный (пренатальное инфицирование *toxoplasma gondii*).

Триплоидии (аномалии хромосом 69, XXУ или 69XXX): грубая задержка внутриутробного развития, синдактилия, врожденные пороки сердца.

Vater или Vacterl-синдром (спорадический, этиология неизвестна): вертебральные аномалии, атрезия ануса, дефекты сердца, трахеоэзофагальная фистула, аномалии почек, дефекты конечностей.

Walker-Warburg синдром (А/Р, POMT1, 9q34.1, POMT2, 14q24.3, Fukitin, 9q31, идентифицированы и многие другие гены).

Гидроцефалия при врожденных инфекциях

Среди многих внутриутробных инфекций особо выделяется группа пренатальных инфекционных заболеваний, относящихся к TORCH-синдрому [10, 11, 12].

Гидроцефалия при пренатальном токсоплазмозе

При **первичном** токсоплазмозе возбудитель проходит через плаценту и попадает в фетальный кровоток. Количество инфицированных токсоплазмой плодов нарастает по мере увеличения сроков гестации: в первом триместре не более 25 %, во втором – не более 54 %, а в третьем – 65 %. Поэтому пренатальный токсоплазмоз не вызывает эмбриопатий (менее 0,3 %), а только фетопатии. Причем гидроцефалия возникает в результате генерализованной инфекции и энцефалита. Периваскулярное воспаление наступает в менингеальных оболочках, в тканях мозга, в церебральной коре, базальных ганглиях, в перивентрикулярной области и спинном мозге. Эпендимит – постоянный спутник токсоплазмоза, нередко приводит к облитерации силвиева водопровода и развитию гидроцефалии [11].

Гидроцефалия при цитомегаловирусной инфекции (рис. 46)

Первичная инфекция у беременных возникает значительно реже, чем обострение хронической. Перинатальное инфицирование новорожденных происходит прежде всего благодаря контактам ребенка с инфицированными гениталиями матери и через материнское молоко. Эпидемиологическая опасность сохраняется в постнатальном периоде при санитарно-гигиенических нарушениях. У новорожденных на фоне генерализованной инфекции происходят значительные повреждения мозга: расширение боковых желудочков и субарахноидальных пространств, олиго- и пахигирия, перивентрикулярные кисты, прилегающие к затылочным рогам. Врожденная инфекция может осложняться эпендимитом и облитерацией силвиева водопровода и гидроцефалией [11, 12, 13, 14, 15, 16].

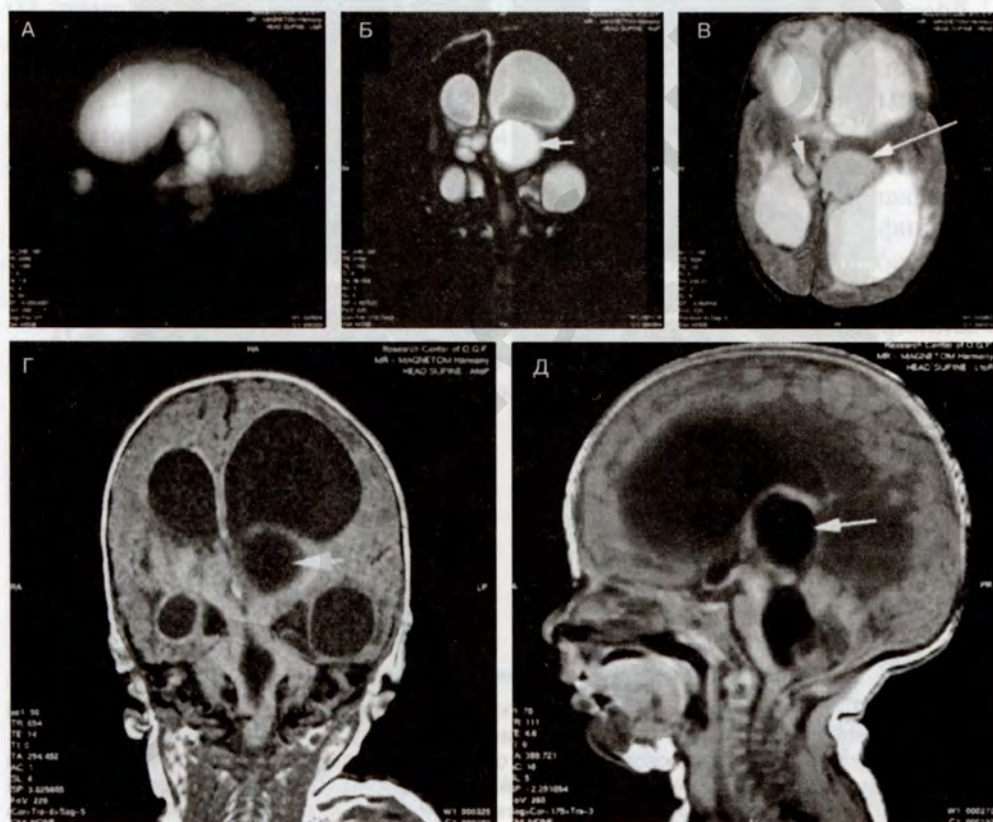


Рис. 46. Закрытая гидроцефалия и кистозная трансформация

На МР-миелограммах (А-Б) значительное расширение всех желудочков мозга и кистозная трансформация вещества в области подкорковых ядер. На T_2 -изображении, полученном в импульсной последовательности TSE_2 (В), белыми стрелками указаны внутримозговые кисты. Вещество головного мозга деформировано, мозолистое тело не дифференцируется.

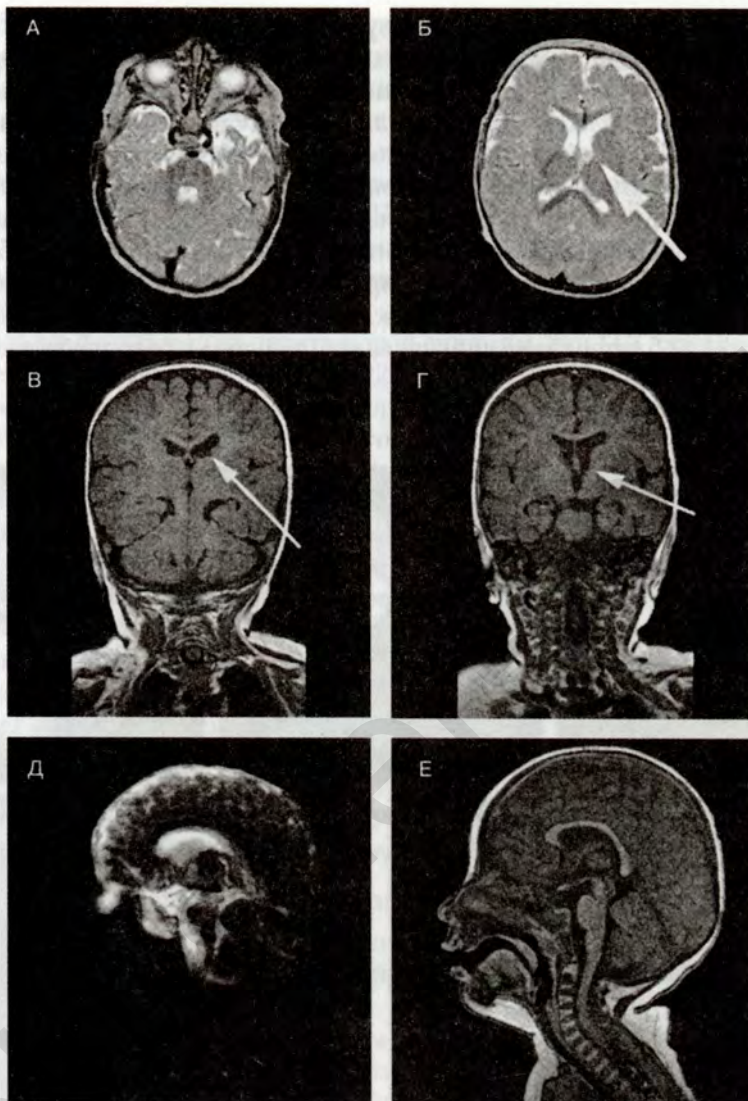


Рис. 47. Последствия перенесенной пренатально краснухи

MPT: На TSET₂-взвешенных изображениях четко определяется уменьшение объема вещества левой височной доли (А) с компенсаторным расширением субарахноидального пространства. Паравентрикулярно кзади от межжелудочкового отверстия левого бокового желудочка выявляются множественные кисты (Б), отмеченные стрелкой. На коронарных SET-взвешенных изображениях (В, Г) видно, что кисты (показано стрелкой) расположены субэндимально в области дна левого бокового желудочка, контуры которого неровные. Боковой и III желудочки расширены. Причем первые асимметричны (левый боковой желудочек расширен больше). Сагиттальная МР-миелограмма (Д) однозначно показывает расширение субарахноидального пространства левой височной доли и левого бокового желудочка. На сагиттальных GET-взвешенных изображениях (Е) расширение боковых и III желудочков подтверждается, а IV желудочек практически не изменен. Учитывая истончение дистальной части силвиева водопровода, можно предполагать окклюзионный характер гидроцефалии.

Гидроцефалия при краснушной эмбриопатии (рис. 47)

Краснуха, перенесенная во время беременности, часто приводит к повреждениям эмбриона и плода, которые включают разные пороки развития, в том числе и головного мозга. Если инфицирование наступает в первые недели беременности (до 8 недель), то в 40 % случаев происходит спонтанный аборт, а в 60 % случаев рождение детей с пороками развития. Доминирующими симптомами являются изменения со стороны ЦНС: на фоне аномалий развития мозга могут возникать мозговые кровоизлияния или же менингоэнцефалит. Гидроцефалия наступает в результате нарушений продукции или реабсорбции ликвора, а также при облитерации силвиева водопровода [11].

Гидроцефалия при герпес-вирусной инфекции (рис. 48)

На эмбрион, плод и новорожденного вирус может действовать пренатально, во время родов (!) или же после родов. Частота инфицирования возрастает в III триместре беременности. Более частая причина неонатальной инфекции – это контакт новорожденного с генитальным герпесом матери в течение второго периода родов. Внутриутробное инфицирование (трансплацентарное) наступает редко – не более 5 %. Неонатальная инфекция особенно высока (50 %) при первичном инфицировании. В классическом варианте заболевание наступает вскоре после рождения: на коже новорожденного появляются герпетические везикулы, фиксируются признаки гидроцефалии или микроцефалии, гидроанэнцефалии. При нейросонографии мозга выявляется отек и «набухание» мозга, инфильтраты, омертвление участков мозга и кисты. Особенно часто эти изменения обнаруживаются в перивентрикулярных пространствах лобных и теменных долей.

Н.В. Вирус простого герпеса обладает выраженным нейротропным действием, что проявляется в виде различных поражений нервной системы: энцефалита, менингоэнцефалита и гидроцефалии [11].

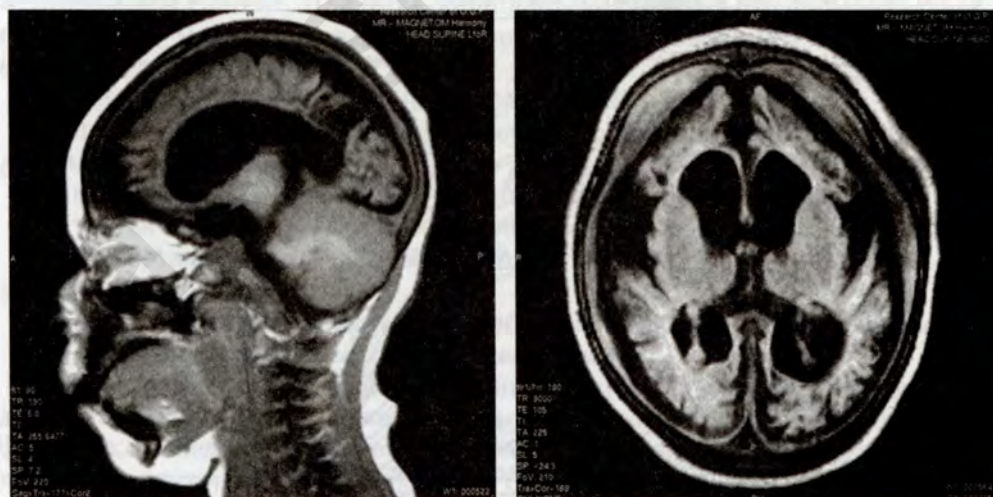


Рис. 48. МРТ головного мозга ребенка с врожденной герпес-вирусной инфекцией

Смешанная наружно-внутренняя гидроцефалия, порэнцефалия, множественная кистозная трансформация. Сообщение боковых желудочков с субарахноидальным пространством.

Гидроцефалия как следствие гипоксически-травматических повреждений головного мозга

Такой механизм возникновения гидроцефалии особенно часто диагностируется в отделении новорожденных родильного дома. Однако по своим исходам гидроцефалия бывает крайне разнообразной, что определяется не только обширностью, но и локализацией повреждений [11, 17, 18].

Необходимо иметь в виду, что субарахноидальные кровоизлияния, которые особенно часто возникают у доношенных новорожденных, не выявляются при ультразвуковом сканировании. Это создает впечатление, что такой вид повреждения встречается реже, чем это происходит в действительности. В результате массивных субарахноидальных кровоизлияний арахноидальные ворсинки бы-

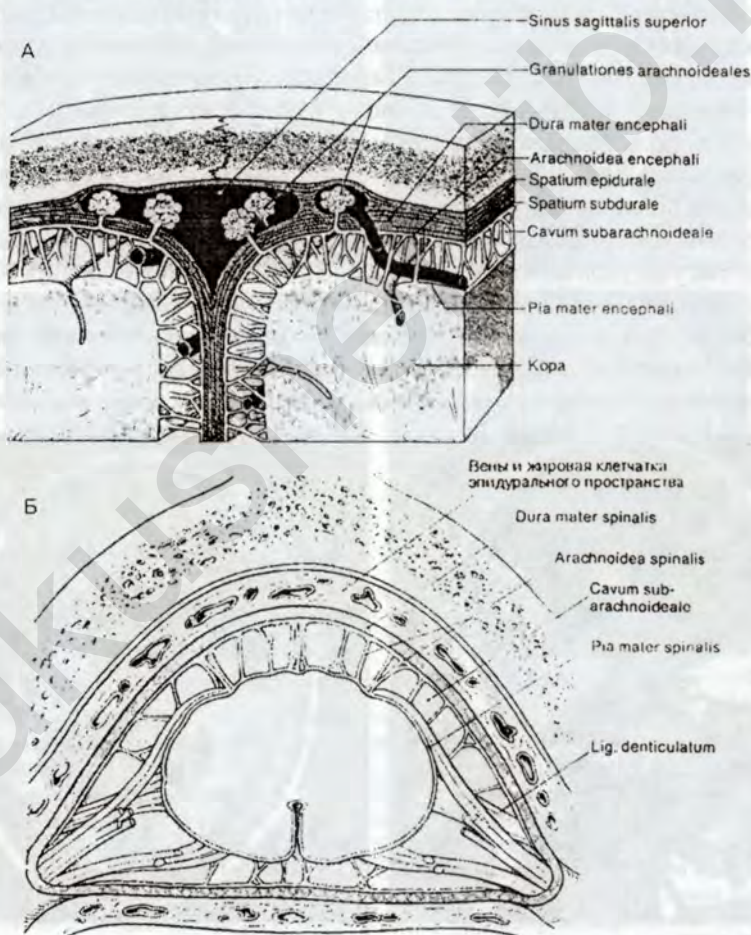


Рис. 49. Схематическое изображение оболочек головного и спинного мозга (по Дуус, 1996)

А — Фронтальный срез через верхний продольный синус, демонстрирующий мозговые оболочки. Б — Оболочки спинного мозга.

вают буквально забиты продуктами распада (рис. 49). При этом основной причиной внутренней гидроцефалии является задержка резорбции ликвора. Недостаточная резорбция может впоследствии привести к умеренному расширению желудочков без повышения внутрижелудочкового давления, так называемой нормотензивной (или арезорбтивной) гидроцефалии. Умеренная гидроцефалия может быть вызвана повышением продукции ликвора вследствие воспаления хориоидального сплетения или плексус-папилломы – гиперсекреторная водянка [3].

По тяжести последующих психоневрологических расстройств выделяют те формы гидроцефалии, которые обусловлены перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ) и перивентрикулярно-интравентрикулярными кровоизлияниями (ПИВК).

Гидроцефалии, возникшие на основе перивентрикулярной лейкомаляции, особенно часто обнаруживаются у недоношенных детей. Билатеральный ишемический инфаркт белого вещества, прилежащего к боковому желудочку мозга, наступает при нарушениях ауторегуляции мозгового кровотока как при экстремальной гипотензии, так и при гипертензии. Недоношенные дети, перенесшие ПВЛ, демонстрируют на нейросонограмме или МРТ желудочковую деформацию или же гидроцефалию *ex vacuo*.

Перивентрикулярно-интравентрикулярные кровоизлияния также часто (до 80 %) возникают у глубоко недоношенных детей. Первоначальным местом кровоизлияния является слой субэпендимального герминального матрикса (источник церебральных нейробластов). Последствия происшедших кровоизлияний могут быть различны: на месте кровоизлияния в герминальном матриксе ткань разрушается, и образуется киста или же скопившаяся кровь разрывает эпендимальный слой и выходит в боковой желудочек, распространяясь по всей желудочковой системе. При этом проникновение крови в субарахноидальное пространство может вызывать облитерирующий арахноидит с последующей вторичной гидроцефалией.

Степень тяжести ПИВК оценивается по данным НСГ и МРТ:

- первая степень ассоциируется только с субэпендимальными кровоизлияниями,
- вторая степень – с ВЖК без расширения желудочков мозга,
- третья степень – с ВЖК с расширением желудочков мозга,
- четвертая степень – с ВЖК с дилатацией желудочков и кровоизлияниями в паренхиму мозга.

Н.В. Все новорожденные с ПИВК обладают высоким риском развития постгеморрагической гидроцефалии [11].

В процессе обследования и проведения дифференциального диагноза следует иметь в виду, что у новорожденных может быть сочетание нескольких факторов, приведших к церебральным расстройствам: пороки развития головного мозга, внутриутробная инфекция и гипоксия (рис. 50).

При проведении дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся гидроцефалией, рекомендуется следующая последовательность клинично-лабораторного обследования:

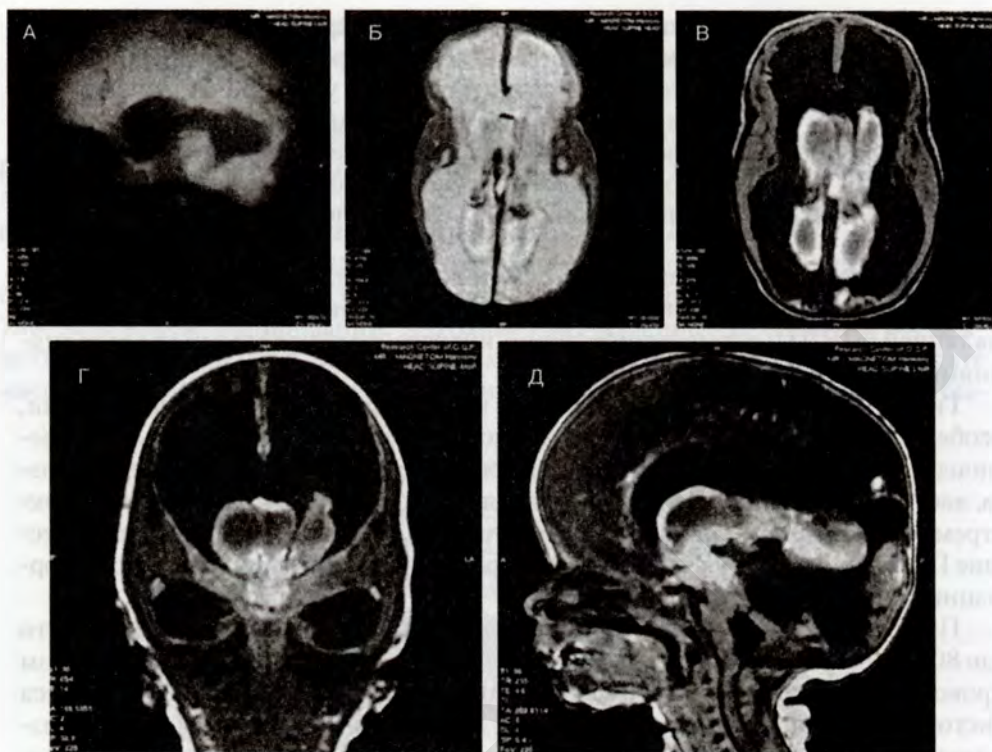


Рис. 50. Сочетание порока развития головного и спинного мозга с последствиями внутриутробной инфекции и гипоксии

На МР-миелограмме (А) и аксиальных T_2 -взвешенных изображениях выявляются грубые нарушения развития головного мозга с резко расширенными желудочками. T_1 -взвешенные изображения в коронарной SE (Г) и сагитальной GE (Д) проекциях выявляются кистозные перерождения сохранившихся (развившихся) тканей головного мозга в их конвекситальной поверхности полушарий. На сагитальных изображениях (Д) отмечается резкое расширение IV желудочка, гипоплазия мозолистого тела, ствольных структур и мозжечка, нарушение развития шейного сегмента спинного мозга.

**При пренатальной диагностике
вентрикуломегалии рекомендуется:**

- сериальные ультразвуковые обследования головного мозга плода с оценкой прогрессивного характера течения,
- выявление у плода других врожденных пороков с аномалиями ЦНС и без них,
- проведение амниоцентеза для определения кариотипа плода и тестов на цитомегалию и токсоплазмоз,
- использование МРТ для уточнения выявляемых нарушений,

**При постнатальной диагностике
вентрикуломегалии рекомендуется:**

- краниография черепа с обращением внимания на черепные швы, полость черепа, основание, пальцевые вдавления,

- ультразвуковое обследование или МР-томография. При этом возможно выделить различные типы и подтипы гидроцефалий на основании выявленных анатомических особенностей,
- офтальмологическое обследование (хореоретинит, ретиальная дисплазия или другие аномалии),
- оценка слуха,
- хромосомный анализ при наличии аномалий других органов и систем,
- обследование на токсоплазмоз и цитомегалию,
- проведение генетических тестов на мутации LICAM, если у мальчика обнаруживается стеноз силвиева водопровода [7].

Литература к разделу 3.6

1. Congenital malformations. Ed. P. Kumar, B.K. Burton. Mc Graw Hill Medical, 2008.
2. Heep A., Bartman P., Stoffel-Wagner et al. Cerebrospinal fluid obstruction and malabsorption in human neonatal hydrocephaly. Childs. Nerv. Syst. 2006, 22 (10): 1249–59.
3. Дуус Петер. Топический диагноз в неврологии. ИПЦ «Вазар-Ферро». М. 1996.
4. Goldstein J., Copel J.A., Makhout I.R. Mild cerebral ventriculomegaly in fetuses: characteristics and outcome. Fetal. Diagn. Ther. 2005, 20: 281–4.
5. Marcoux K.K. Management of increased intracranial pressure in the critically ill child with an acute neurological injury. AACN Clin. Issues 2005, 16(2): 212–31.
6. Castejon O.J., Arismendi G.J. Nerve cell death types in the edematous human cerebral cortex. J. Submicrosc. Cytol. Pathol. 2006, 38 (1): 21–36.
7. Weller S., Gartner J. Genetic and clinical aspects of X-linked hydrocephalus (1/1) disease: mutations in the LICAM gene-Hum. mutat. 2001, 18:1–12.
8. Losowska-Kanewska D., Oles A. Imaging examinations in children with hydrocephalus. Adv. Med. Sci. 2007, 52, 1:176–9.
9. Moritake K., Nagai H., Nagasako N. et al. Diagnosis of congenital hydrocephalus and delivery its patients in Japan. Brain Dev., 2007, dec.26.
10. Vertinsky A.T., Barnes P.D. Macrocephaly, increased intracranial pressure, and hydrocephalus in infant and young child. Top. Magn. Reson. Imaging, 2007, 18(1):31–51.
11. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. «Триада-Х», 2005.
12. Кистенева А.Б. Цитомегаловирусная инфекция как проблема перинатальной патологии: этиология, патогенез, диагностика. Рос. вестн. перин. и педиат. 2003, 4, 55–59.
13. Noyoba D.E., Mejia-Elizondo A.R. et al. Congenital cytomegalovirus infection in San-Luis Potosi. Mexico. Pediat. Infect. Dis J. 2003, 22 1:89–90.
14. Barcovich A.J., Linden C.L. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: Imaging analysis and embryonic considerations. AJNR Am. J. Neuroradiol. 1994, 15:703–715.
15. de Vries L.S. Gunardi H. Barth P.G et al. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. Neuropediatrics, 2004, 113–119.
16. Tominaga I., Kaihou M, Kimura T. et al. Infection fetal par le cytomegalovirus. Porencephalie avec polymicrogyrie chez un garçon de 15 ans – Rev. Neurol. Rev. Neurol. 1996, 152–479–482.
17. Pulido-Rivas P., Martinez-Sarries F. et al. Treatment of hydrocephalus secondary to intraventricular haemorrhagy in preterm infants. A review of the literature. Rev. Neurol. 2007, 16–31–44:616–24.
18. Persson E.K., Hagberg G., Uvebrant P. Hydrocephalus, prevalence and outcome in a population-based cohort of children born in 1989–1998. Acta Paediat., 2005, 94:726–32.

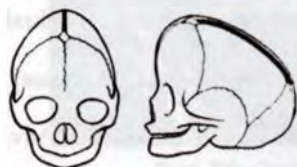
3.7. Краниосиностозы

Большая группа врожденных пороков, в основе которых лежит преждевременное окостенение и закрытие одного или нескольких швов черепа. В результате наступают ограничение внутричерепного пространства и вредное воздействие на развивающийся головной мозг (общие и локальные неврологические симптомы). Наряду с преждевременным закрытием тех или иных черепных швов происходят изменения формы черепа (рис. 51):

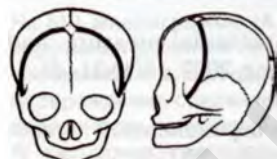
- **Ладьевидный череп, скафоцефалия** при преждевременном окостенении сагиттального шва, который ощущается в виде килевидного образования (А).

- **Укороченный череп, брахицефалия** (Б) – широкий череп с уплощенным затылком как следствие преждевременного закрытия коронарного шва. Наблюдается у детей с врожденными синдромами (синдром Апера и синдром Крузона). В процессе дифференциального диагноза следует иметь в виду, что уплощенный затылок может быть у детей, лежащих на спине, а также у детей с витамин D-дефицитным рахитом.

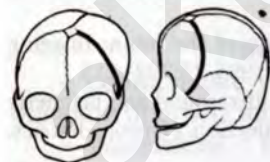
- **Искривление головы, плагиоцефалия** (В) возникает при одностороннем закрытии коронарного шва. В то же время следует иметь в виду, что такая форма черепа может возникнуть у детей, находящихся в постели в предпочтительном



А Skaphocephalus



Б Brachycephalus



В Plagiocephalus



Г Oxycephalus



Рис. 51. Аномалии черепа у новорожденных.

А — скафоцефалия; Б — брахицефалия; В — плагиоцефалия; Г — оксицефалия; Д — килевидный затылок при синдроме Киари II, III

положении на одной стороне (чаще всего при рахите). На стороне излюбленного положения и контралатеральной стороне лба череп оказывается более выпуклым. При такой асимметрии в процесс втягивается и лицо (сколиоз головы).

- **Острая голова, оксицефалия (Г)** наступает при преждевременном закрытии всех черепных швов. При этом голова может еще расти в длину в области большого родничка. В этих случаях развитие мозга грубо нарушается.

Наряду с перечисленными формами краниосиностоза и изменениями формы черепа существуют и другие деформации:

- **Тригоноцефалия, треугольный череп**, возникает при первичной гипоплазии или первичном синостозе лобного шва, на месте которого прощупывается гребень кости.

- **Башенный череп, туррицефалюс** – высокий череп, боковые его поверхности и лоб идут отвесно. Основной причиной является хроническая гиперплазия костного мозга в плоских костях черепа при тяжелой гемолитической анемии.

- **Квадратный череп, квадратум** возникает при и после тяжелого рахита, когда происходит расширение лобных и теменных бугров, верхняя поверхность черепа оказывается сглаженной.

Обнаруживая аномальное развитие черепа, сопровождающееся неврологическими расстройствами, следует иметь в виду, что дефекты развития крыши черепа и лица встречаются довольно часто, в то же время как врожденные дефекты основания черепа и сенсорных капсул (назальных и ушных) бывают относительно редко [2]. В процессе постнатального роста врожденных краниофациальных дефектов могут происходить три особенности развития:

- сохранение дефектных особенностей роста,
- потенция к росту, минимизирующая дефект,
- заметное ухудшение первичного дефекта с возрастом.

Большое значение для развития лица имеет нормальное закрытие *foramen caecum* в передней черепной ямке у фронто-этноидального соединения [3]. Анормальная потенция этого отверстия из-за неразделения нейроэктодермы и поверхностной эктодермы во время формирования нейрональной трубки способствует возникновению грыжи из нервной ткани в направлении назального региона. На этой основе происходит образование энцефалоцеле, глиом и дермоидных кист, вызывающих грубые нарушения конфигурации лица.

Частота рождения детей с краниосиностозом (КС) колеблется от 1:2 000 до 1:4 000 новорожденных. Сагиттальный КС встречается чаще других форм и приблизительно составляет 50–60 % всех случаев. У мальчиков это заболевание обнаруживается в 3–4 раза чаще, чем у девочек и только в 6 % носит семейный характер. Частота КС у близнецов увеличена до 4,8 % [4].

Корональный краниосиностоз является вторым по своей частоте типом заболевания и обнаруживается в 20–30 % случаев, но чаще диагностируется у девочек, чем у мальчиков. Если у членов семьи имеются отдельные компоненты КС, то речь может идти об аутосомно-доминантном типе наследования с неполной пенетрантностью.

Все формы КС могут встречаться как в изолированном виде, так и входить в симптомокомплекс врожденных синдромов и хромосомных аномалий (делеции, дупликации, триплоидии).

При оценке состояния черепа и черепных швов следует принимать во внимание, что в норме кости черепа при рождении ребенка еще разделены, хотя могут плотно прилегать друг к другу в некоторых местах. Передний и задний роднички хорошо выражены. К 5–6 месяцам жизни границы между костями приобретают зубчатый характер, но сращения между ними еще нет – их рост продолжается. Полное сращение швов происходит только у взрослых. Передний родничок закрывается у ребенка между 1 и 2 годами жизни, а задний – к 2–3 месяцам после рождения.

Н.В. При краниосиностозе швы между костями черепа закрываются еще до рождения или же в первые месяцы постнатальной жизни [5, 6].

Преждевременное сращение костей приводит к искаженной форме головы (скафоцефалия, брахицефалия, оксифефалия, плагиоцефалия, тригоноцефалия, туррицефалия) и к задержке развития головного мозга. Это проявляется в виде нарушений физического и умственного развития, о чем свидетельствуют психологические тесты и электроэнцефалографические исследования (нарушение биоэлектрической активности корковых структур головного мозга, отсутствие – ритма, очаги эпиактивности и др.).

Основными причинами возникновения краниосиностозов являются генетические факторы (хромосомные заболевания и генные мутации), а также наследственные метаболические расстройства [7–12].

При краниосиностозах доказана этиологическая и патогенетическая роль генных мутаций *FGF* (*FGFR*₁ и 3) и *TWIST* и *MSX2* [13–17]. *FGFR*₁ на мезенхимальных клетках усиливают их дифференциацию в остеобласты и повышают апоптоз. Если они связывают *FGF*, они репрезентируются посредством *TWIST*. *MSX2* также усиливают дифференциацию в остеобласты и вовлекаются в апоптоз. В эксперименте у мышей *Mx2* и *TWIST* вместе контролируют развитие скелетогенной мезенхимы нейронально-гребневого происхождения на своде черепа [18].

Агенезия и преждевременная оссификация одного и более черепных швов являются наиболее частыми расстройствами развития крыши черепа, поражающая одного из 2500 индивидумов [15, 19, 20].

В настоящее время идентифицированы молекулярные основы краниосиностозов. При этом выделяют две группы – синдромные и несиндромные краниосиностозы (табл. 11, 12).

Доминантные мутации в одном или трех *FGFR*-генах (*FGFR1*, *FGFR2* и *FGFR3*) или в факторе транскрипции *TWIST* объясняет примерно 20 % случаев краниосиностоза. Многие *FGFR*-мутации кодируют высоко рецидивирующие замещения, которые возникают исключительно у отцов и связаны с их повышенным возрастом к моменту рождения ребенка [21, 22].

При обсуждении проблем краниосиностоза помимо генетических причин его возникновения (хромосомные и генные дефекты) значительную роль отводят метаболическим болезням: мукополисахаридозам, муколипидозам и ра-

Таблица 11. Наиболее частые краниосиностозные синдромы, сопровождающиеся мутациями в FGFR- и TWIST1-генах

- **Синдром Муенке**, OMIM: 602849, 600593 (FGFR3 – в 100 %): переменный (одно – или двусторонний) корональный краниосиностоз в сочетании с брахидактилией. А/Д
- **Синдром Крузона**, OMIM: 123500 (FGFR2 – в 50–60 %): бикорональный, без экстракраниальных проявлений, трудно отличимый от изолированного КС при отсутствии аналогичных изменений в семейной истории. Диагностируется гипоплазия верхней челюсти, мелкие глазницы, проптоз. Часто наступает прогрессирующая гидроцефалия. А/Д.
- **Синдром Апера**, OMIM: 101200 (FGFR2 – 99 %), краниосиностоз почти всех коронарных швов, изменена средняя часть лица, проптоз, косо идущие вниз пальпебральные щели, синдактилия пальцев рук и ног, аномалии сердца (10 %), умственная недостаточность. А/Д.
- **Синдром Пфайфера**, OMIM: 101600 (FGFR1 – 1–2 %, FGFR2 – 98–99 %): вовлечены коронарные швы, акроцефалия в сочетании с широкими дистальными фалангами больших пальцев рук и ног, проптоз, гипертелоризм. А/Д.
- **Синдром Сетре-Чотцена**, OMIM: 101400 (TWIST1 – 70 %), одно- или двусторонний КС, асимметрия лица, низко расположенная линия волос, проптоз, аномальная форма ушей, расщепление твердого неба, кожные синдактилии, брахидактилия. А/Д.
- **Синдром Беаре-Стевенсона** (FGFR2): переменные краниосиностозы, изменения кожи, акантоз нигриканс, аномальные уши (спорадические мутации).
- **Краниосиностоз типа Бостон**, OMIM: 12310.00 (MSX2): переменный КС, супраорбитальные впадины, аномалии скелета. А/Д.
- **Синдром Джексона-Вайса**, OMIM: 123150 (FGFR1, FGFR2): переменный КС, гипоплазия верхней челюсти, широкие большие пальцы стоп, синдактилия. А/Д.
- **Изолированный семейный корональный синостоз** (FGFR2 – 100 %).

Таблица 12. Синдромы, сочетающиеся с краниосиностозом (включая также сочетания с мутациями в FGFR- и TWIST1-генах) или несиндромные краниосиностозы

- **Синдром Antley-Bixler** (А/р POR, 7q 11.2): атрезия хоан, дефекты сердца, синостоз суставов, множественные переломы, изменения гениталий.
- **Синдром Baller-Gerold** (А/р RECQL4, 8q 24.3): дефицит роста, отсутствие больших пальцев, радиальная аплазия.
- **Синдром Карпентера** OMIM: 201000, 101120, 201020 (А/р): аномалии ушей, гениталий, сердца, полидактилия.
- **Хромосомные аномалии** (делеции, дупликации, триплоидии): большие и малые аномалии многих органов и систем.
- **Синдром Gorlin-Chandhry-Moss** (А/р): гирсутизм, глухота, микрофтальмия, высокое небо, короткое туловище.
- **Синдром Опца**, OMIM: 211750 (А/р): тригоноцефалия, дисморфизм лица, аномалии развития скелета, сердца, головного мозга, желудочно-кишечного тракта и др.
- **Синдром Шпринтцена-Гольдберга** OMIM: 192430, А/Д, в нескольких случаях мутации FBN1, 15q21.1, мутации обнаружены в гене TBX1, картированном в локусе 22q11.

хиту. Кроме того, КС нередко обнаруживаются при гемолитических болезнях (талассемия) и тератогенных синдромах: ретиноиковая и вальпроиковая кислоты, циклофосфамид. Преждевременное закрытие швов может быть и у недоношенных детей с микроцефалией.

Диагноз краниосиностоза обычно ставится при рождении ребенка. В зависимости от наличия или отсутствия застойных явлений в полости черепа, различают компенсированные и декомпенсированные формы заболевания. При компенсированных формах, несмотря на деформированный череп, самочувствие новорожденного не страдает и локальная неврологическая симптоматика отсутствует. Наоборот, в стадии декомпенсации внутричерепная гипертензия обуславливает тяжесть неврологических расстройств: задержка развития, застойные соски на глазном дне, судороги, гипервозбудимость и др. [23, 24].

Единственным методом лечения является нейрохирургическая коррекция [25, 26]. Оптимальный возраст для хирургического вмешательства в возрасте 5–18 месяцев жизни. Лечение направлено на создание нормальных анатомических соотношений свода черепа и верхней зоны лица, а также увеличения объема черепной коробки. Для пластики черепа с успехом используется эмбриональная костная ткань. Хороший косметический эффект может быть достигнут в 80 % случаев. Наибольшей проблемой являются рецидивы КС. Одним из маркеров риска рецидива является повышенный уровень остеокальцина [27].

Для постановки диагноза краниосиностоза в дооперационном периоде рекомендуется провести ряд диагностических мероприятий:

- Диагноз основывается на данных клинических исследований и определения формы КС (изолированная или смешанная), наличие сопутствующих пороков развития.

- Необходимость использования трехмерной компьютерной томографии краниофациальных структур для определения плана хирургической коррекции.

- Офтальмологические исследования, т.к. при внутричерепной гипертензии может происходить поражения зрительного нерва.

- Использование генетических тестов для определения мутаций в генах FGFR и TWIST1.

- Кариотипирование ребенка

Следует иметь в виду, что самые лучшие результаты оказания специализированной нейрохирургической помощи таким детям можно получить при стационарном лечении в мультидисциплинарном краниофациальном центре [25, 28].

Литература к разделу 3.7

1. Hartl M. *Pediatric differential Diagnose*. Georg Thime Verlag Stuttgart, New York, 1986.
2. Sperber G.H. *Craniofaciale embriogenesis: Normal developmental mechanisms*. In: Mooney M.P., Siegel M.I. (eds) *Understanding craniofacial anomalies: The etiopathogenesis of craniosinostosis and facial clefting*. Wiley – Liss, New York, 2002, 31–39.
3. Hoving E.W. *Frontoethmoidal encephaloceles. A study of their pathogenesis*. Thesis, Univers. of Groningen. The Netherlands, 1993.
4. Aicardi J. *Diseases of the nervous system in childhood*, 2nd Ed. Mac. Keith, London, 1998.
5. Sperber G.H. *Craniofacial development*. Decker, Hamilton, 2001.

6. Aldridge K., Marsh J.L., Govier D., Richtmeier J.T. Central nervous system phenotypes in craniosynostosis. *J. Anat. (Lond)*, 2002, 201:31–39.
7. Preston R.A., Post J.C., Keats B.J.B. et al. A gene for Crouzon craniofacial dysostosis maps to the long arm of chromosome 10. *Nat. Genet.* 1994, 7: 149–153.
8. Reardon W., Winter R.M., Rutland P. et al. Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nat. Genet.* 1994, 8:98–103.
9. Passos-Bueno M.R., Wilcox W.R., Jabs E.W. et al. Clinical spectrum of fibroblast growth factor receptor mutations. *Hum. Mut.* 1999, 14:115–125.
10. Wilkie A.O., Slaney S.F., Oldridge M. et al. Apter syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat. Genet.* 1995, 9:165–172.
11. Cohen M.M. Jr. Malformations of the craniofacial region: Evolutionary, embryonic, genetic and clinical perspectives. *Am. J. med. Genet.*, 2002, 115: 245–268.
12. de Heer J.M. Hoogeboom A.J.M., Fussen H.J. et al. Deletion of the TWIST gene in a large five generation family. *Clin. Genet.*, 2004, 65:396–399.
13. Cohen M.M., MacLean R.E., eds. *Craniosynostosis-Diagnosis. Evaluation and management*, 2nd Oxford univer. Press. New York, 2000.
14. Warren S.M., Greenwald J.A., Spector J.A. et al. New developmental in cranial suture research. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001, 107:523–540.
15. Jabs E.W. Genetic etiologies of craniosynostosis, In: Mooney M.P., Siegel M.I. (eds). *Understanding craniofacial anomalies: The etiopathogenesis of craniosynostoses and facial clefting*. Wiley-Liss, New York, 2002, 1215–146.
16. Jabs E.W., Li X., Scott A.E., Meyers G et al. Jackson-Weiss and Crouzon syndromes are allelic with mutations in fibroblast growth factor receptor 2 – *Nat. Genet.* 1994, 8:275–279.
17. Johnston M.C., Bronsky P.T. Craniofacial embryogenesis: Abnormal developmental mechanism. In: Mooney M.P., Siegel M./J. (eds) *Understanding craniofacial anomalies: The etiopathogenesis of craniosynostoses and facial clefting*. Wiley-Liss, New York, 2002, 61–124.
18. Ishii M., Merrill A.E., Chan I-S et al. *Msx2* and *TWIST* cooperatively control the development of the neural crest-derived skeletogenic mesenchyme of the murine skull vault-development, 2003, 103:6131–6142.
19. Mathijssen IMU. *Craniosynostosis: Clinical and fundamental aspects*. Thesis, Erasmus univers. Rotterdam, 2000.
20. Muenke M., Wilkie AOM. Craniosynostosis syndromes. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D. (eds). *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 9th ed. MacGraw-Hill, New York, 2001, 6117–6146.
21. Crow J.F. The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. *Nat. Rev. Genet.*, 2000, 1:40–47.
22. Wilkie AOM, Morris-Kay G.M. Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001, 2:458–468.
23. Collmann H., Sorensen N., Krauss J. Hydrocephalus in craniosynostosis: a review-children. *Nerv. syst.* 2005, 21:902–12.
24. Becker D.B., Petersen J.D., Kane A.A. et al. Speech, cognitive and behavioral outcomes in nonsyndromic craniosynostosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 2005, 116:400–7.
25. *Central nervous system malformations*. Ed. Kumar P., Burton B.K., MacGraw Hill Medical, New York, 2008.
26. McCarthy J.G., Glasberg S.B., Cutting C.B. et al. Twenty year experience with early surgery for craniosynostosis. 1. Isolated craniofacial synostosis-results and unsolved problems. – *Plast.-reconstr. Surg.* 1995, 96:272–83.
27. Williams J.K., Cohen S.R., Burstein F.D. et al. A longitudinal statistical study of reoperation rates in craniosynostosis. *Plast. Reconst. Surg.* 1997, 100:305–10.
28. Little T.R., Saba N.M., Kelly K.M. On the current incidence of deformational plagiocephaly: an estimation based on prospective registration at a single center. *Semin. Pediatr. Neurol.* 2004, 11:301–4.

Заключение и обсуждение

Завершая обзор патологических состояний, обусловленных врожденными дефектами нервной трубки, необходимо сделать ряд принципиальных обобщений:

– Повреждение зародыша на стадии бластогенеза, как правило, приводит к грубым врожденным порокам развития различных органов и систем и прежде всего нервной трубки. При этом эти дефекты могут носить как изолированный характер, так и входить в симптомокомплекс врожденных синдромов.

– В связи с тем что в основе этих пороков лежат грубые изменения структуры органов и систем представляется целесообразным присоединиться к мнению тех исследователей, которые считают, что эти врожденные дефекты следует в дальнейшем именовать как «врожденные ошибки морфогенеза».

– Самым сложным и трудным в этой проблеме остаются вопросы этиологии и патогенеза. К повреждающим факторам относят как эндогенные, так и экзогенные вредности, среди которых острые и хронические заболевания беременных женщин, факторы окружающей среды и явные тератогены.

– Не вызывает также сомнений, что в возникновении дефектов нервной трубки, огромная роль принадлежит генетической компоненте. Об этом свидетельствуют многочисленные современные исследования, в которых убедительно демонстрируются мутации генов, и в связи с этим в комплекс обследований больного новорожденного предлагается ввести целую систему генетических тестов.

– Популяционная частота большинства ошибок морфогенеза настолько мала (1:20 000 – 1:100 000 и т.д.), что это может приводить к ошибочным выводам о небольшой значимости этой патологии в практической медицине. В действительности, отдельные нозологические формы, хотя и встречаются редко, в целом оказывают существенное влияние на уровень репродуктивных потерь, перинатальную смертность, младенческую заболеваемость и смертность и, конечно, на инвалидность с детства. В связи с чем **эта проблема имеет большую медико-социальную значимость.**

– Редкость популяционной частоты отдельных нозологических форм неизбежно приводит к тому, что для практического врача большая часть из них остается неизвестной и расценивается как врожденный порок развития без уточнения конкретного синдрома. Поэтому **существующая статистика не может отражать истинной частоты отдельных нозологических форм.**

– Предпринимаемые попытки ввести в практику регистры врожденных пороков развития неизбежно сталкиваются с тем, что в них до сих пор фиксируется лишь видимая часть айсберга – те пороки, диагностика которых не требует каких-либо специальных исследований для своей верификации, а также пороки, обнаруживаемые при аутопсиях [1, 2, 3, 4].

– Самой недоступной информацией оказывается та, которая касается выживших, но имеющих грубые психоневрологические расстройства детей. По существу, эта обширная группа может быть с уверенностью отнесена к недифференцированной патологии нервной системы [5].

Н.В. Для этих больных детей существуют распространенные во врачебной практике диагнозы, в которых верным оказывается только то, что в патологический процесс вовлечена центральная нервная система.

– В тех ситуациях, когда врачу не представляется возможным идентифицировать заболевание, он прежде всего ориентируется на доминирующие в клинической картине симптомы: задержка развития, умственная отсталость, судороги, детский церебральный паралич и пр. Для обоснования причин возникновения используются уже давно существующие стереотипы, которые почти всегда удается извлечь из анамнестических сведений или со слов матерей этих детей. К таким причинам чаще всего относятся острые и хронические заболевания беременных, преэклампсия, угрозы выкидышей, быстрые или преждевременные роды и пр.

Н.В. На этой доступной для врача основе и формируются такие хорошо известные, но недостаточно обоснованные диагнозы, как последствия асфиксии, родовой травмы и пр.

Для постановки таких диагнозов почти всегда в акушерском анамнезе беременной женщины можно найти спасительную «убедительную» информацию.

Н.В. Эту отдельную группу детей с грубыми инвалидизирующими расстройствами нервной системы объединяет отсутствие истинного диагноза и шаблонно назначаемая и малоэффективная терапия.

Этим детям свойственен «синдром миграции», под которым мы подразумеваем переход от одного врача к другому в поисках панацеи. Другой особенностью этой группы детей оказывается их недоступность к современным диагностическим и лечебным технологиям, с помощью которых и определяется истинная структура этих заболеваний.

За последние 20 лет в перинатальной неврологии произошли поистине революционные изменения. Новые диагностические технологии позволили осуществить динамическое слежение за развитием эмбриона, плода и его мозга. Более того, появилась реальная возможность оценить особенности церебрального кровотока, локализацию и объем возникших повреждений нервной ткани и состояние ликвородинамики и мн. др. [2, 6, 7].

Анализ повседневной практической работы убеждает в том, что значительная часть ВПР нервной трубки не попадает в существующие статистические отчеты и не позволяет судить об их истинной частоте. Это объясняется тем, что краткость наблюдения за новорожденным в условиях родильного дома и отсутствие в нем современных технологий создают почву для их пропуска. Эти дефекты, приводящие к задержке психоневрологического развития, становятся очевидными только спустя время и чаще всего входят в группу по существу недифференцированных инвалидизирующих заболеваний нервной системы. ***И только использование диагностических технологий на разных этапах постнатального развития позволяют выяснить их истинный генез.***

Самым убедительным аргументом в пользу этой точки зрения может служить длительное (невыборочное) обследование большой группы детей, мигрирующих из одной клиники в другую в поисках истинного диагноза и панацеи. Мы располагаем таким аргументом. Обследуя более 300 детей с таким анамне-

зом [3, 8, 9, 10, 11, 12, 13], мы смогли показать, насколько высок процент и насколько разнообразна структура врожденных дефектов и насколько полиморфна их клиническая картина.

Основные клинические симптомы среди 300 детей раннего возраста с недифференцированной патологией ЦНС:

- **Нарушения статики и моторики** (не сидит, не стоит, не держит голову или резко отстает в становлении этих функций).
- **Задержка психомоторного развития**, сопровождающаяся умственной недостаточностью, нарушениями эмоциональной сферы.
- **Двигательные нарушения** (парезы, параличи, трудности самостоятельного передвижения и самообслуживания гиперкинезы, тики и др.).
- **Судорожные состояния.**
- **Нарушения поведения и сна** (гипервозбудимость, апатичность и пр.).
- **Нарушения зрения и слуха** (косоглазие, нистагм, тугоухость и пр.).

Сложность ранней диагностики этих врожденных дефектов нервной трубки состоит также и в том, что *в клинической картине этих больных преобладают, хотя и тяжелые, но общие симптомы – отсутствует специфика.* Поэтому к МР-томографии прибегают в последнюю очередь, когда объяснить рано наступившую инвалидность не представляется возможным. В то же время при использовании МР-томографии *почти у 70 % детей этой группы удается выявить грубые дефекты развития нервной трубки.* Среди них следует выделить две принципиально разные группы структурных нарушений головного мозга:

1. Гипоплазия головного мозга и отдельных его структур:

- гипоплазия мозолистого тела,
- гипоплазия мозолистого тела в сочетании с гипоплазией других структур мозга,
- гипоплазия больших полушарий головного мозга (лобных, теменных или височных долей),
- гипоплазия червя и миндалин мозжечка,
- гипоплазия стволовых структур и мозжечка,
- гипоплазия подкорковых ядер (зрительного и хвостатого ядра) и мозжечка,
- тотальная гипоплазия головного мозга.

2. Врожденные аномалии головного мозга:

- аномалия Киари I + шизэнцефалия,
- аномалия Киари II,
- аномалия Киари III (энцефалоцеле в затылочной области, дисплазия структур ствола и мозжечка, сирингомиелия),
- аномалия Денди-Уокера,
- агенезия мозолистого тела,
- атрофия полушарий головного мозга с расширением боковых желудочков, демиелинизацией (болезнь Луи-Барра, Штурге-Вебера),
- множественные пороки развития головного мозга [5, 8, 10].

В качестве иллюстрации врожденных дефектов нервной трубки, лежащих в основе их инвалидности, можно привести клинические наблюдения.

Наблюдение 3.

Ребенок в возрасте 1 года с первичным диагнозом «задержка психомоторного развития». Из анамнеза известно, что у молодой и соматически здоровой женщины в I триместре беременности отмечались боли в животе, сопровождавшиеся рвотой и ухудшением общего состояния. II и III триместры протекали без особенностей. Доношенный ребенок оценивался по шкале Апгар 7/8 баллов. Постнатальное развитие протекало с явной психомоторной задержкой. При обследовании с помощью МРТ выявлены грубые структурные нарушения (рис. 52) головного мозга.

Наблюдение 4.

Ребенок с синдромом Денди-Уокера 11 месяцев жизни, родился от здоровой женщины 26 лет. Беременность первая, протекавшая с токсикозом в I триместре и острым респираторным заболеванием на 14-й неделе гестации. На 20-й неделе – угроза выкидыша. На 8-й и 20-й неделях гестации при УЗИ плода патологии не выявлено. Роды первые, самопроизвольные, преждевременные, на 34-й неделе развития. Новорожденный мальчик с массой тела 1900 г и длиной 42 см. Оценка по шкале Апгар – 6/8 баллов. УЗИ головного мозга – без патологии, диагностирован врожденный дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородок.

С 3-летнего возраста отмечена задержка психомоторного развития. Из-за специфических черт лица и черепа (вздёрнутый нос, большой «рыбий» рот, низко расположенные ушные раковины, поперечные складки на ладонях) был кариотипирован. Кариотип ребенка и его родителей не изменен. Со слов матери ребенок внешне похож на своего деда по отцовской линии (рис. 53). По поводу отставания в развитии в 8-месячном возрасте находился на лечении в неврологическом стационаре. Только при МР-томографическом обследовании головного мозга в НЦ АГиП «Росмедтехнологий» был поставлен диагноз «синдром Денди-Уокера» (рис. 54).

Наблюдение 5.

У доношенного ребенка, родившегося от молодой здоровой женщины, с первых месяцев жизни отмечались признаки задержки психомоторного развития. Это связывалось с гипоксически-ишемической энцефалопатией. При исследовании с помощью МРТ был диагностирован в возрасте 6 месяцев синдром Киари II (рис. 55).

Опыт свидетельствует о том, что среди этой группы детей с недифференцированными заболеваниями нервной системы нередко имеется сочетание врожденных дефектов нервной трубки и гипоксически-травматических повреждений (рис. 56).

Н.В. Отсутствие повсеместного пренатального контроля за развитием плода и его мозга приводит к поздней диагностике врожденных дефектов и возникновению тяжелых, часто необратимых инвалидизирующих психоневрологических расстройств у детей.

Из этого следует, насколько велика в профилактике роль пренатальной диагностики [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 25, 27 и др.].



Рис. 52. Магнитно-резонансная томография головного мозга ребенка 1 года

Гипоплазия полушарий со смешанной компенсаторной гидроцефалией, субарахноидальная киста в левой височной доле, дизгенезия мозолистого тела. Расширение боковых и III желудочков, борозд и субарахноидального пространства лобных и частично теменных долей.



Рис. 53. Ребенок 11 месяцев с синдромом Денди-Уокера

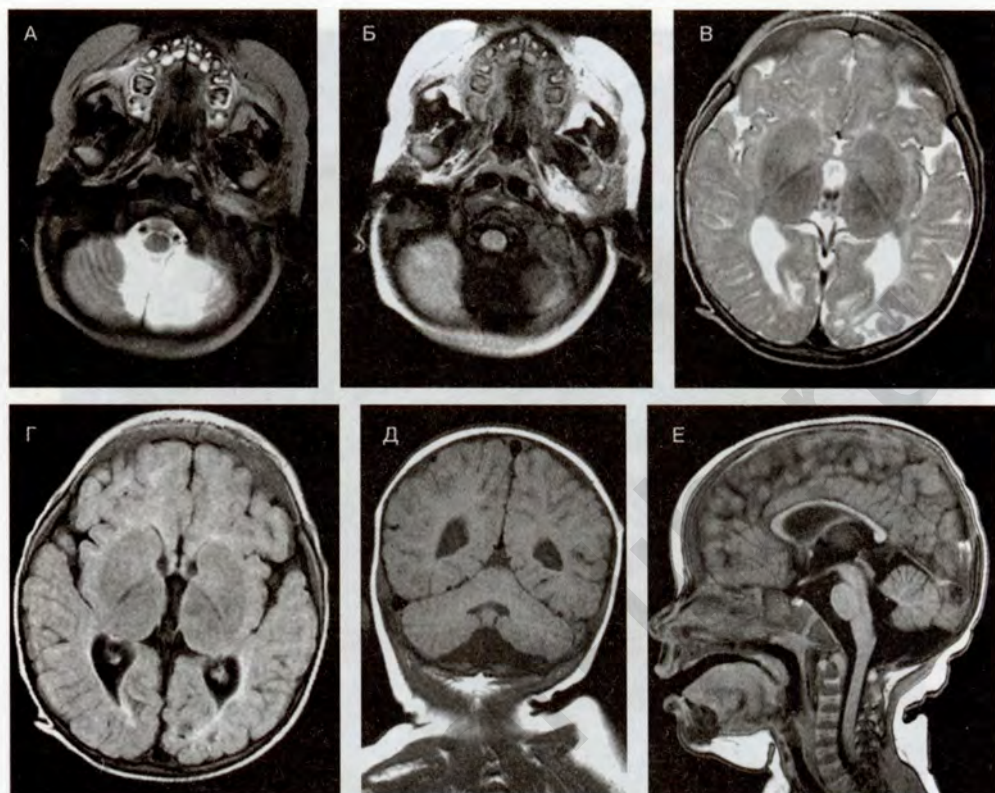


Рис. 54. МР-томограмма головного мозга ребенка с синдромом Денди-Уокера

Расширены: межполушарная щель, субарахноидальные конвекситальные пространства, борозды расширены и углублены. Смешанная компенсаторная гидроцефалия, гипоплазия/атрофия полушарий головного мозга. Стволовые структуры сформированы обычно, но уменьшены в объеме, также уменьшен объем полушарий и червя мозжечка. Большая затылочная цистерна расширена, кисты сосудистых сплетений боковых желудочков.

Принимая во внимание тяжесть врожденных дефектов головного мозга, можно было предположить, что они могли бы быть диагностированы пренатально или в крайнем случае в неонатальном периоде жизни. Действительно, собственный опыт на основе ретроспективного анализа данных НЦ АГиП показал, что целый спектр врожденных аномалий у плодов и новорожденных может быть диагностирован. Среди них:

- гипоплазия мозолистого тела и мозжечка,
- гипоплазия отдельных долей головного мозга,
- тотальная или субтотальная гипоплазия мозговых структур,
- аномалия Киари II,
- аномалия Денди-Уокера.

Наряду с этим диагностировались пороки развития вены Галена, различные формы гидроцефалии, пахигирия, порэнцефалия, менингоцеле, гетеротопии, сглаженность борозд и извилин и т.п.

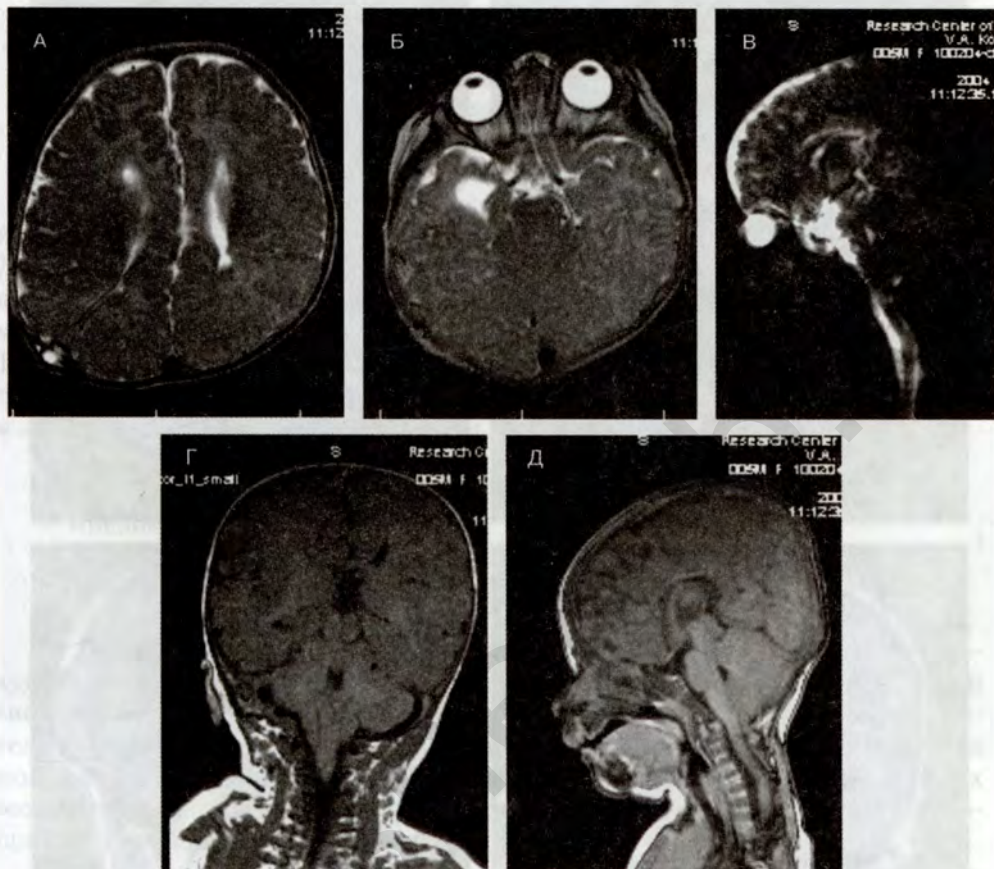


Рис. 55. МР-томограмма ребенка 6 месяцев с синдромом Киари II после вентрикулоперинеостомии

А, Б – аксиальные томограммы TSET₂, ВI – в заднем роге правого бокового желудочка определяется вентрикулоперитонеальный шунт, боковые желудочки (особенно правый) сужены (А). Субарахноидальные пространства переднего полюса правой височной доли и височный рог правого бокового желудочка умеренно расширены (Б), что обусловлено гипоплазией правой височной доли. Перивентрикулярное белое вещество неоднородно по структуре.

В, Г, Д – сагиттальная МР-миелограмма (В), коронарная (Г) и сагиттальная томограммы. SET₁, ВI – определяется расширение субарахноидальных пространств лобных и височных долей. Миндалины мозжечка асимметрично пролабируют в большое затылочное отверстие до уровня С3, оказывая сдавливающее воздействие на стволовые структуры и спинной мозг, что является причиной нарушения нормальной ликвородинамики. Обращает на себя внимание уменьшение объема почти всех базальных цистерн за исключением хиазм-селлярной и межжожковой. Мозолистое тело истончено и уменьшено в объеме.

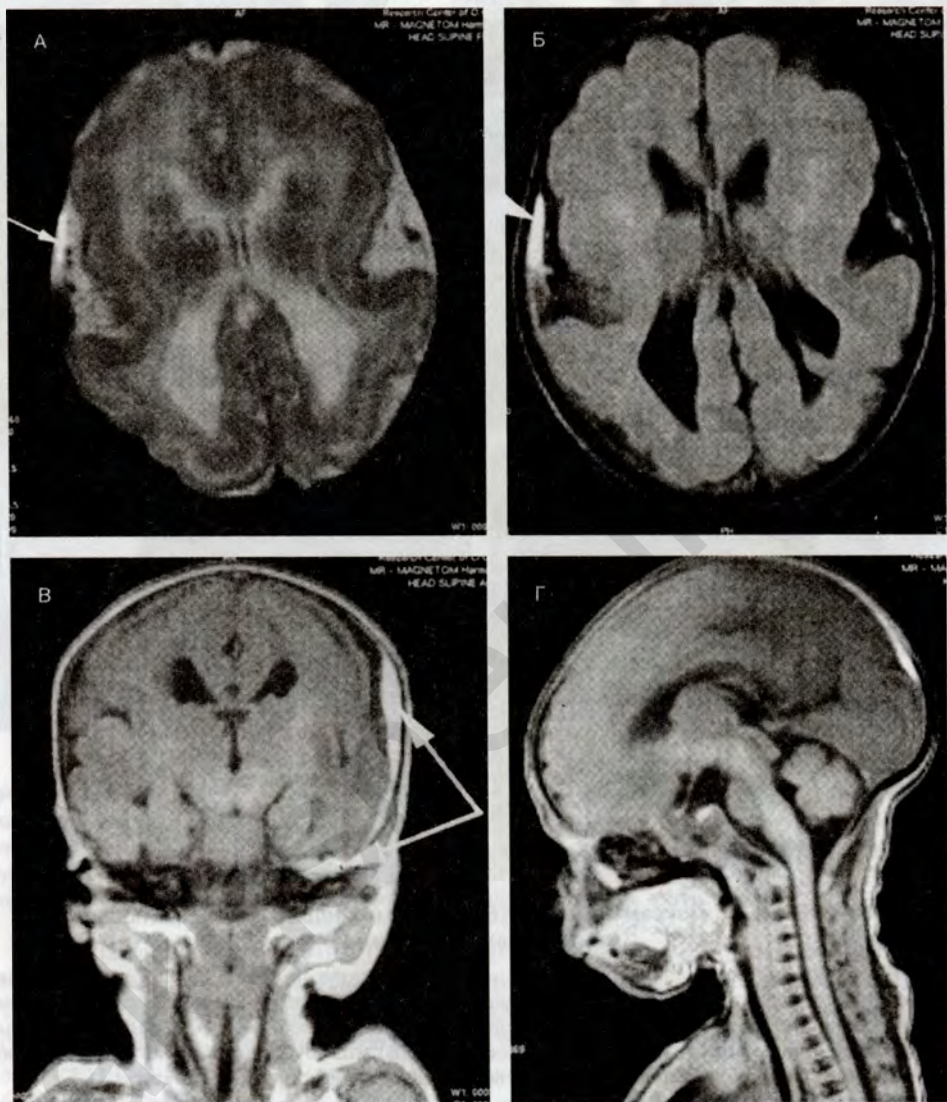


Рис. 56. МР-томограммы головного мозга новорожденного ребенка (1 неделя жизни) с врожденными дефектами гистогенеза и гипоксическими повреждениями

Нарушения гистогенеза, обусловленные нарушением миграции нервных клеток представлены диффузной гетеротопией серого вещества на T_2 - (А) и T_1 -взвешенных изображениях (В) в виде «удвоение» коры, а также пахигирией и микрогирией. Белыми стрелками отмечены субдуральные гематомы, возникшие в результате гипоксически-травматических воздействий.

Н.В. Эффективность существующих диагностических, лечебных и профилактических мероприятий могла бы быть более высокой, если бы в различных регионах страны существовала разветвленная сеть перинатальных центров. Доступность высококвалифицированной помощи для беременных и новорожденных высокого риска, позволила бы значительно облегчить своевременную диагностику врожденных дефектов нервной трубки и тем самым снизить инвалидность с детства.

Ретроспективный анализ результатов пренатального скрининга в НЦ АГиП «Росмедтехнологий» (проф. В.Н. Демидов и его сотрудники) за период с 2000 по 2005 год, проведенный Л.А. Петровой, показал, что грубые врожденные пороки развития, диагностируемые у плода, в 60 % случаев могут завершаться прерыванием беременности по информированному согласию с женщинами. Так, за 5-летний период в Центре с использованием ультразвукового скрининга были выявлены 164 плода и новорожденных только с врожденным пороком мозга. Пренатально эти дефекты были диагностированы у 106 (64 %):

- анэнцефалия [14],
- голопрозэнцефалия [6],
- миеломенингоцеле [5],
- *Spina bifida* [6],
- агенезия мозолистого тела [16],
- гидроцефалия [54] и др.

Беременность была прервана у части женщин и таким образом было предупреждено рождение 59 детей с грубой и необратимой патологией нервной системы. Ретроспективный анализ данных пренатальной диагностики свидетельствовал о том, что структура головного мозга и динамика его развития может быть прослежена (рис. 57, 58) на 17–18, 20–21, 22–23, 28–30 неделях гестации. На рисунках 59, 60, 61 представлены данные МРТ, демонстрирующие врожденные аномалии мозга у плодов разных сроков гестации.

Заслуживает внимание и то, что в случаях отказа от прерывания беременности или же при диагностике врожденных дефектов в неонатальном периоде родившимся новорожденным может быть оказана специализированная помощь. Так, 85 детей с врожденными пороками развития мозга (у 58 из них эти дефекты были диагностированы в неонатальном периоде) были переведены из роддома в соответствующие неврологические и нейрохирургические стационары для последующего обследования и лечения (рис. 62).

Оценивая возникающие в процессе репродукции проблемы, особенно остро понимаешь, что достижения и возможности перинатальной медицины должны быть не только достоянием медицинского персонала, но и женщин репродуктивного возраста.

Вступая в такой ответственный период жизни, женщина должна обладать комплексом необходимых медицинских знаний, позволяющих трезво оценить состояние своего здоровья и четко соблюдать все существующие рекомендации для благоприятного исхода беременности. Эти знания помогут ей в ответственный период жизни принять самостоятельное и обоснованное решение.

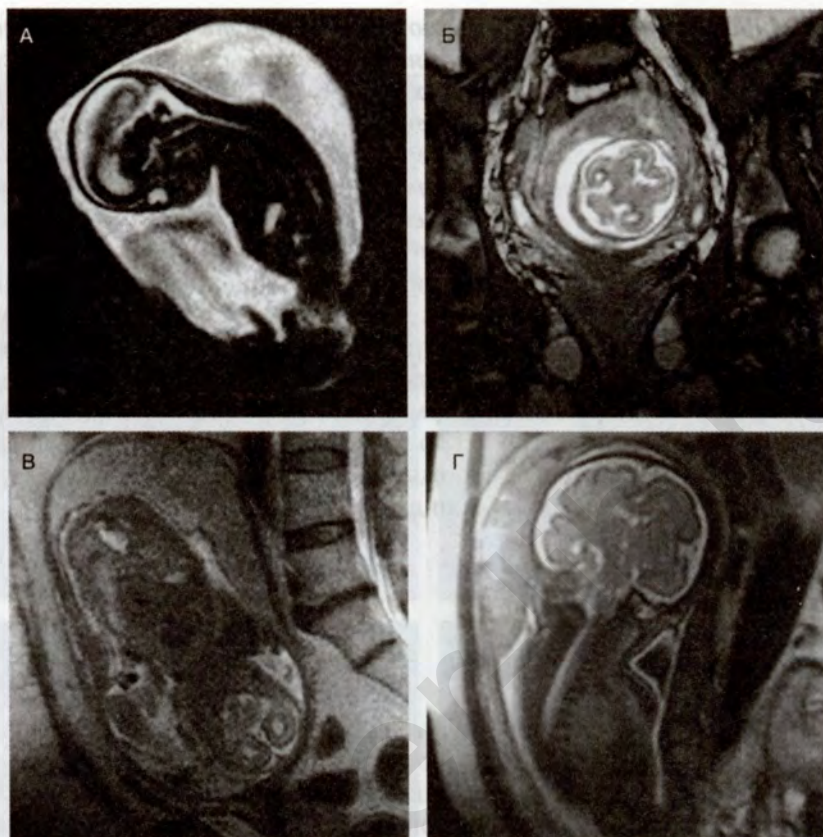


Рис. 57. МР-томограммы головного мозга плодов в разные сроки беременности

А — миелографическое (сильно T_2 -взвешенное) изображение в сагиттальной проекции головы плода на 17–18-й неделе гестации. Б — T_2 -взвешенное трансневральное изображение головы плода на 20–21-й неделе гестации. В — T_2 -взвешенное коронарное изображение головы плода на уровне мозжечка, полученное с помощью импульсной последовательности HASTE; 22–23 недели гестации. Г — T_2 -взвешенное коронарное изображение головы плода на уровне стволовых структур, полученное с помощью импульсной последовательности HASTE, на 28–29-й неделе гестации.

Н.В. Принятие решения о прерывании беременности сопряжено с большими психоэмоциональными трудностями и способствует возникновению стрессовых состояний. Однако отказ от прерывания беременности в ряде случаев оказывается совместим с решительным отказом от родившегося ребенка в условиях родильного дома.

Эффективность профилактики перинатальных заболеваний нервной системы в значительной степени зависит также от степени надежности взаимодействия педиатрической службы с акушерством. Процесс восстановления репродуктивной функции у женщин состоит из многих фрагментов одной цепи, ведущей к единой цели. Если каждый участник в реализации этого процесса действует только из своих эгоистических побуждений, тогда один из них

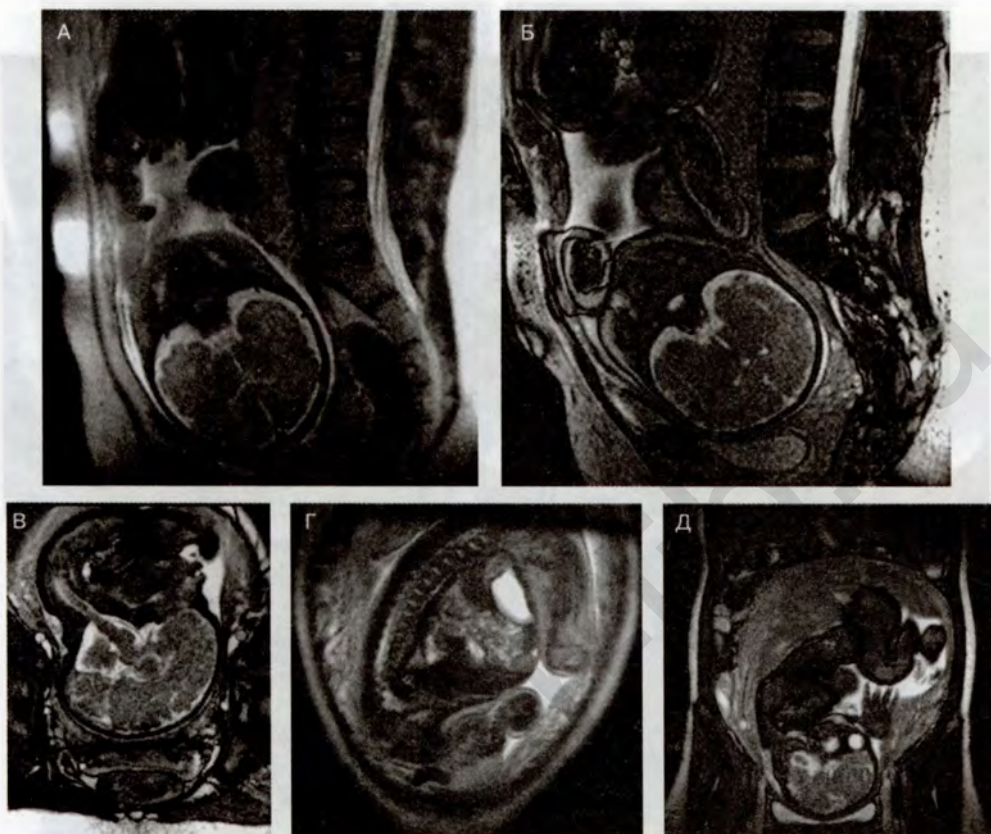


Рис. 58. МР-томограммы головного мозга плода на 32–39 неделях гестации (продолжение рис. 57)

А — T_2 -взвешенное коронарное изображение головы на уровне прецентральной борозды на 32–33-й неделе гестации. Б — аналогичное изображение головы плода на 36–37-й неделе гестации. В — HASS T_2 -взвешенное сагиттальное изображение фрагмента позвоночника и спинного мозга плода на 38–39-й неделе. Г — сагиттальное изображение фрагмента позвоночника и спинного мозга на 38–39-й неделе. Д — T_2 -взвешенное изображение плода в коронарной проекции, полученное с помощью импульсной последовательности True FISP.

оказывается удовлетворен тем, что смог преодолеть женское бесплодие, другой — снижением перинатальной смертности, а третий тем, что выписал ребенка домой живым. В идеале все участники этого процесса должны находиться в тесной взаимосвязи и объединены общим интересом — рождением не только живого, но и здорового ребенка. Сопоставляя основные показатели качества здоровья по данным родильных домов, педиатрических и неврологических отделений станет возможным понять причины роста инвалидности с детства.

Выписываемый домой новорожденный должен быть не только живым, но и иметь «сертификат качества здоровья», определяющий в значительной степени его дальнейший жизненный путь. Принимающий эстафету педиатр детской поликлиники должен знать особенности родившегося ре-



Рис. 59. МР-томограммы субэпендимальных образований теменной и затылочной долей левого полушария головного мозга плода 36–37 недели гестации

На T_2 -взвешенных True FISP аксиальной (А), HASTE сагиттальной (Б) и коронарной (B) проекциях наличие субэпендимального (внутри мозгового) мягкотканного объемного образования (помеченного стрелками) с неровными контурами и наличием по периферии умеренного геморрагического и кистозного компонента. Обвитие пуповины вокруг шеи, помеченное на (Б) и (B) стрелками.

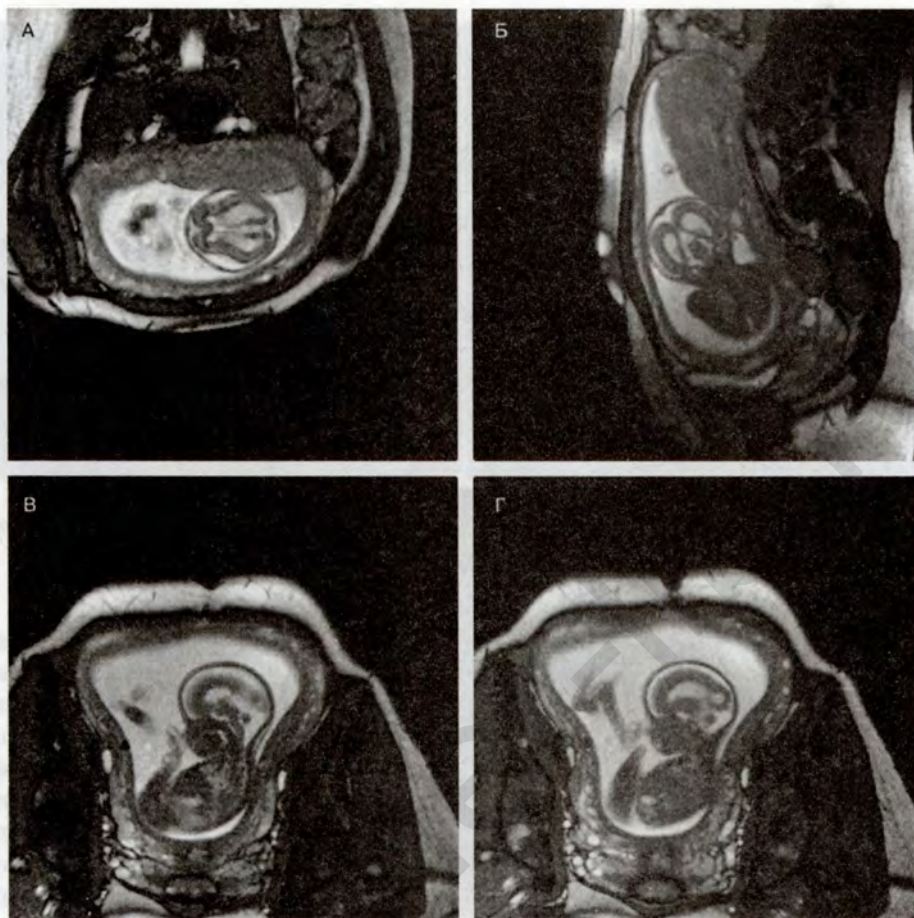


Рис. 60. МР-томограммы плода 22 недели гестации

В боковых желудочках отмечено наличие кист сосудистых сплетений, почти полностью выполняющих просвет желудочков.

Небольшой объем мозжечка, теменных и затылочных долей

бенка. В этом отношении большую роль могут сыграть региональные регистры, в которых сосредотачивается информация о детях с инвалидизирующими расстройствами [1].

Таким образом, при обобщении существующего опыта по использованию высоких технологий в репродуктивной и неонатальной медицине, возникает необходимость в принятии ряда мер. К ним можно отнести:

- создание четких критериев целесообразности стимуляции беременности у тяжело больных женщин с плохо корректируемой патологией, а также у женщин пожилого возраста, когда риск рождения неполноценного ребенка особенно велик.

- создание четких критериев целесообразности использования реанимационных мероприятий у новорожденных с экстремально низкой массой тела при

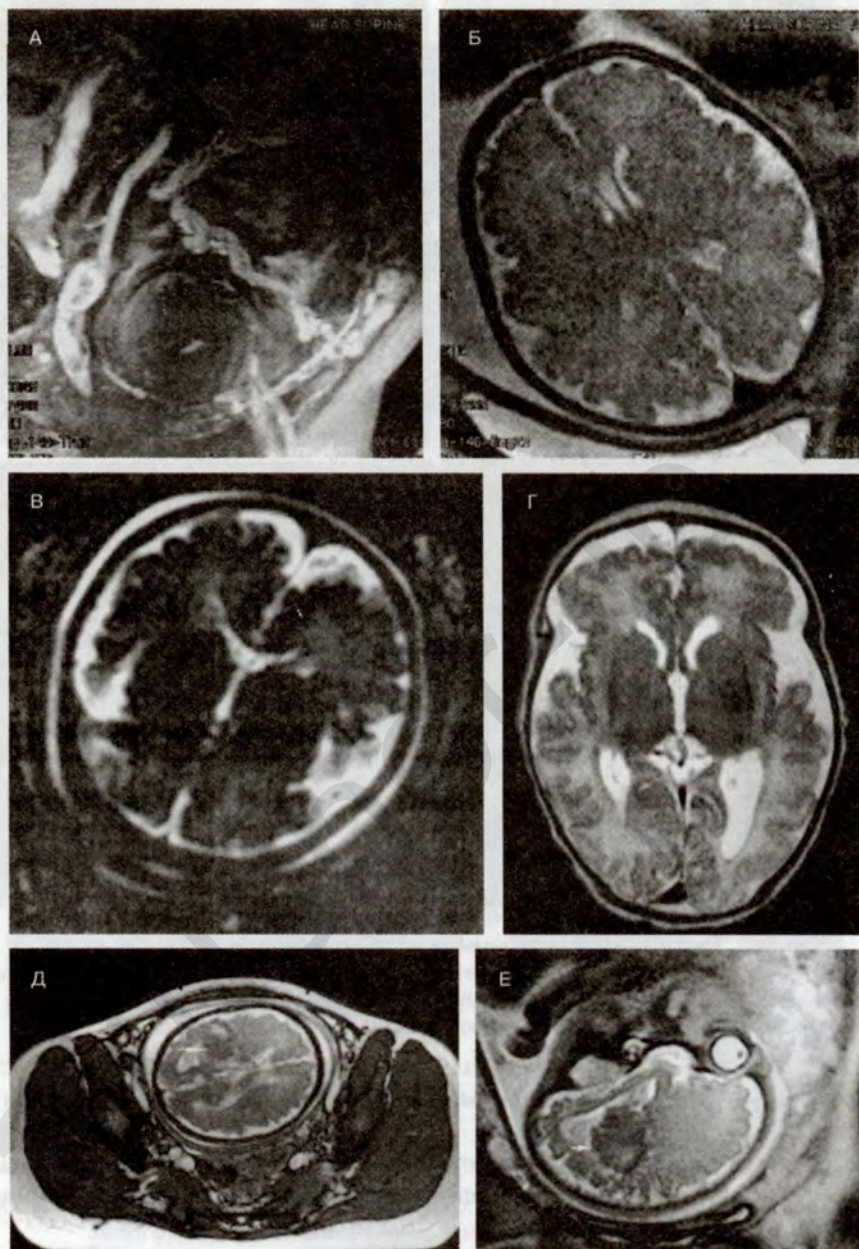


Рис. 61. Врожденные anomalies головного мозга плодов 35–37 недель гестации

А. Четко прослеживаются все три сосуда, формирующие пуповину. Б. Киста прозрачной перегородки. В. Гипоплазия головного мозга и смешанная гидроцефалия у плода 36–37 недели гестации. Г. Подтвержденный пренатальный диагноз гипоплазии головного мозга и смешанной гидроцефалии у новорожденного 3-го дня жизни. Д,Е. Объемное образование правого полушария головного мозга у плода 36–37 недель гестации.

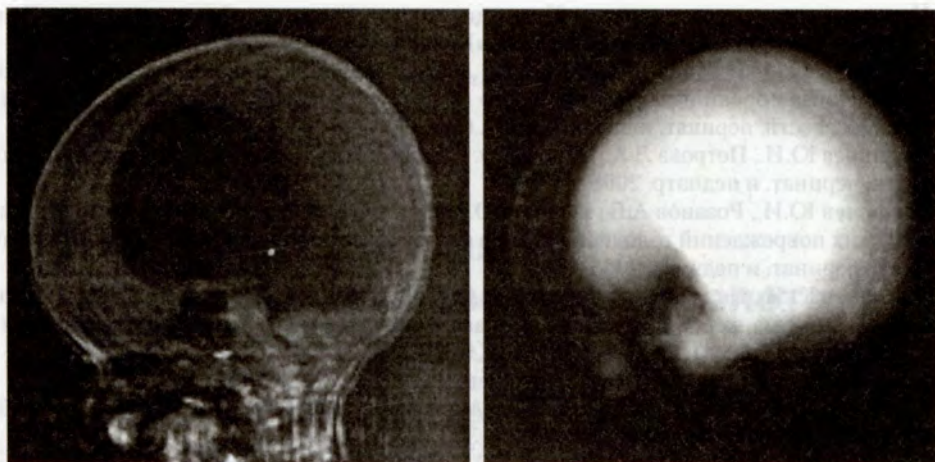


Рис. 62. МР-томограмма головного мозга новорожденного ребенка

Внутренняя гидроцефалия из-за окклюзии сильвиева водопровода. Боковые и третий желудочки увеличены в объеме, просвет сильвиева водопровода не определяется. Стволовые структуры и мозжечок оттеснены книзу, базальные цистерны сужены

рождении (от 500 до 1000 г). Существующие возможности интенсивной терапии и реанимации резко изменили представление о жизни и смерти. Возникающие при этом очередные мифы провоцируют такие ситуации, когда искусственная вентиляция легких и другие мероприятия продолжаются в течение 1–2–3 месяцев, врачи предпринимают огромные усилия, пытаясь удержать неуклонно ускользающую жизнь новорожденных с грубыми необратимыми изменениями не только ЦНС, но и других жизненно важных органов. Эти стремления понятны и соответствуют долгу врача, но сохраненная таким образом жизнь почти всегда сопряжена с тяжелой инвалидностью [28].

Литература к заключению

1. Зелинская Д.И., Кобринский Б.А. Автоматизированный регистр детей-инвалидов в системе учета и анализа состояния здоровья детей России. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1997, 3, 41–44.
2. Барашнев Ю.И. Перинатальная медицина и инвалидность с детства. Акуш. и гинек. 1991, 1, 12–16.
3. Барашнев Ю.И., Бубнова Н.И., Сорокина З.Х. и др. Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз. Вестн. перинат и педиатр. 1998, 4: 6–12.
4. Барашнев Ю.И. Новые технологии в репродуктивной и перинатальной медицине: потребность, эффективность, риск, этика и право. Рос. вестн. перинат. и педиатр. 2001, 1, 6–11.
5. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Волобуев А.И., Панов В.О. Инвалидность с детства: недифференцированная патология нервной системы и роль аномалий развития мозга. Рос. вестн. перинат. и педиатр. 2005, 3, 43–50.
6. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. Современные биомедицинские технологии в репродуктивной и перинатальной медицине: перспективы, морально-этические и правовые проблемы. Рос. вест. перинат. и педиатр., 2002, 6, 4–9.

7. Новорожденные высокого риска. Новые диагностические и лечебные технологии. Под Ред. В.И.Кулакова, Ю.И.Барашнева. М. «ГЭОТАР Медиа», 2006.
8. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Петрова Л.А., Волобуев А.И., Панов В.О., Куринов С.Б. Врожденные пороки развития головного мозга, выявленные у плодов и новорожденных. Рос. вестн. перинат. и педиатр. 2005, 6, 9–12.
9. Барашнев Ю.И., Петрова Л.А., Панов В.О. Синдром Гольденхара и его фенотипии. Рос. вестн. перинат. и педиатр. 2006, 2, 14–17.
10. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О., Волобуев А.И. Роль гипоксически-травматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства. Рос. вестн. перинат. и педиатр. 2006, 4, 41–46.
11. Барашнев Ю.И., Петрова Л.А., Бахарев В.А., Фанченко Н.Д., Каретникова Н.А. Поиски объективных маркеров пренатальной диагностики синдрома Дауна. Рос. вестн. перинат. и педиатр. 2004, 1, 30–33.
12. Синдром Дауна / под. Ред. Ю.И.Барашнева. М. «Триада-Х», 2007.
13. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Волобуев А.И., Панов В.О. и др. Синдром трисомии 13. Рос. вест. перинат. и педиатр. 2004, 4, 27–32.
14. Демидов В.Н., Бахарев В.А., Стыгар А.М. Ультразвуковая диагностика черепно- и спинномозговых грыж плода. Вопр. охр. мат. детст. 1986, 31:9; 34–36.
15. Ахадов Т.А., Панов В.О., Айххофар У. Магнитно-резонансная томография спинного мозга и позвоночника. М. ВИНТИ, 2000, 747ст.
16. Панов В.О., Волобуев А.И. Магнитно-резонансная томография в перинатальной неврологии. В кн. Перинатальная неврология – Ю.И.Барашнев, М. Триада-Х, 2001, 93–141.
17. Barrie Grossman S. Magnetic resonance imaging and computed tomography of the head and spine. 1995. 2nd ed.
18. Воеводин С.М. Эхографическая диагностика порока Арнольда-Киари у плода. Ультразв. диагн. в акуш., гинекол, педиатр. 1995, 1, 48–58.
19. Карташов О.Е. Случай пренатальной диагностики анэнцефалии в сочетании с омфалоцеле. Ультразв. диагн. 1996, 2, 54–55.
20. Levi S., Zhang W., Gradjean H., Cos T. Outcomes of eurofetus, a collaborative study of malformation ultrasound screening. Perinatal Medicine. Proceedings of the 5 World Congress. Barcelona, 2001.
21. Рябов И.И. Пренатальная ультразвуковая диагностика акрании во II триместре беременности в сочетании с полным рахисизом: избыточная передняя шейная складка. Пренат. диагн. 2002, 1, 3, 209–210.
22. Юсупов К.Ф., Анисимов В.И., Ибатуллин М.М., Михайлов И.М. Магнитно-резонансная томография в пренатальной диагностике аномалий развития центральной нервной системы плода. Пренат. диагн. 2003, 2, 3, 184–188.
23. Шевченко Е.А., Малюгина Е.И., Марченко Н.П., Морозова А.А. Возможности эхографии в пренатальной диагностике анэнцефалии и энцефалоцеле при скрининговом исследовании в 11–14 нед. беременности. Пренат. диагн. 2003, 2, 1, 23–26.
24. Волков А.Е. Пренатальная диагностика редких пороков центральной нервной системы. Пренат. диагн. 2005, 4, 3, 179–185.
25. Волков А.Е. Случай ранней ультразвуковой диагностики алобарной голопроэнцефалии. Пренат. диагн. 2005, 4, 2, 141–144.
26. Галкина О.Л., Серватович Н.В., Шмакова Н.В. и др. Случай ранней пренатальной диагностики алобарной голопроэнцефалии в сочетании с аринией – Пренат. диагн. 2007, 6, 2, 153–155.
27. Плотко И.С. Анализ эффективности ультразвукового скрининга беременных в Воронежской области (двухуровневая модель) на примере пренатальной диагностики анэнцефалии. Пренат. диагн. 2007, 6, 2, 110–113.
28. Барашнев Ю.И. Ключевые проблемы перинатальной неврологии. Акуш. и гинек. 2007, 5, 51–54.

Глава 4

Врожденные аномалии скелета у новорожденных

Среди всех врожденных пороков развития уродства скелета встречаются часто и видны невооруженным взглядом. Они включают более 200 редких нозологических форм, при которых в патологический процесс вовлекаются кости позвоночника, верхних и нижних конечностей, черепа, таза и пр. Большая часть этих костных заболеваний, обнаруживаемых уже при рождении, относится к группе эмбриопатий. В тех случаях, когда костные аномалии сочетаются с другими врожденными дефектами, смерть плода может наступать еще внутриутробно или же в первые часы и дни жизни. Среди выживших детей врожденные дефекты могут быть настолько грубыми, что из них формируется группа инвалидов с детства. В ряде случаев оказывается возможной коррекция аномалий с помощью ортопедической хирургии. Однако при всех обстоятельствах рождение ребенка с врожденными дефектами скелета всегда носит драматический характер как для самого ребенка, так и для его семьи.

Прежде чем перейти к описанию отдельных нозологических форм, мы считали необходимым дать краткую информацию об особенностях эмбриогенеза хрящевой и костной ткани, а также о критических периодах развития [1].

4.1. Особенности эмбриогенеза хрящевой и костной ткани

Соединительная ткань, к которой относятся кости и хрящ, возникает из мезенхимы зародыша. Из нее образуются клетки разных типов, обладающие различными функциями: фибробласты, хондробласты и остеобласты:

- фибробласты способствуют возникновению ретикулярной ткани, сухожилий, связок и рыхлой соединительной ткани,
 - хондробласты формируют хрящ,
 - остеобласты образуют кость.
- Все три типа клеток выделяют продукты, создающие внеклеточный матрикс, поэтому масса сухожилий, хрящи или кости не имеют клеточного строения. Живые клетки занимают полости, находящиеся в матриксе. Таким образом, **одним из главных принципов клеточной дифференцировки является секреция внеклеточных материалов – волокон и матрикса.**

Хрящ образуется хондробластами, что сопровождается гипертрофией цитоплазматических органелл недифференцированной мезенхимальной клетки и общим повышением ее метаболической активности. Функция этих органелл заключается в возникновении внеклеточного матрикса. Плотный эластический хрящ состоит в основном из гликопротеидов, которые химически довольно инертны и, таким образом, *выполняют роль стабильного компонента скелета*.

В процессе **образования** хряща группа хондробластов выделяет вокруг себя хрящевой матрикс. Когда хрящ затвердевает, хондробласты оказываются заключенными в полости и продолжают существовать как хондроциты постоянного хряща. Динамика развития такова, что на самых ранних стадиях эмбриогенеза клетки и волокна, часто не имеющие определенной ориентации, позднее формируют соединительную ткань. В ней проявляется определенная упорядоченность в ориентации волокон, а позднее хорошо выраженные пучки.

В отличие от хряща кость представляет собой твердое образование. Минеральный матрикс состоит в основном из неорганических ионов – Ca^{2+} , PO_4^{3-} , CO_3^{2-} , некоторого количества магния и других неорганических веществ. Органической составной частью кости является инертный белок оссеин (типа альбумина).

В процессе формирования скелета выделяют два основных отдела:

К первому, осевому скелету – относятся кости черепа, позвоночник и ребра. Кости осевого скелета окружают такие важные мягкие ткани, как головной и спинной мозг, которые они призваны защищать от повреждения. Очень важной особенностью следует признать то, что их образование находится в зависимости от индукционных воздействий со стороны развивающейся ЦНС зародыша. Их окончательные размеры и морфология представляют собой результат сочетания присущих им потенциалов и давления, оказываемого на них ростом подлежащих мягких тканей (головного и спинного мозга).

Ко второму отделу – скелету конечностей – относятся кости конечностей и их поясов. В отличие от костей черепа и позвоночника они представляют собой центральные структуры, окруженные связанными с ними мягкими тканями (мышцами).

Выделяют два основных способа образования кости, например, длинной кости. Сначала у зародыша образуется миниатюрная хрящевая модель – форма. Затем хрящ обызвествляется, а хрящевые клетки разрушаются. Остатки хрящевой модели служат тем каркасом, на котором откладывается истинная кость. Этот способ образования кости, начинающийся с хрящевой стадии, получил название *эндохондрального окостенения*.

Образование плоских костей черепа заключается в отложении костного матрикса костеобразующими клетками без предварительной хрящевой модели данной кости. Такой вид образования кости получил название *интрамембранного окостенения*.

Анализируя процесс образования скелета в ходе эмбриогенеза, следует отметить, что хрящ, возникающий из мезенхимы, во многих частях зародыша (кости конечностей, позвоночник, дыхательные пути и череп) в процессе дифференцировки секретирует коллаген и хондросульфат.

На ранних стадиях остеогенеза в процессе формирования кости участвуют клетки нескольких типов:

– *остеобласты*, секретирующие матрикс и в конечном итоге превращающиеся в окруженные этим матриксом *остеоциты* [2].

Дифференцировка кости сопровождается секрецией больших количеств межклеточного матрикса, состоящего из специализированных коллагеновых волокон и основного вещества. Они обладают ярко выраженной способностью к обезвещиванию, а не поглощению воды, как хрящевой матрикс.

Н.В. На всем протяжении эмбрионального и постнатального развития рост и поддержание кости основаны на чрезвычайно тонком равновесии между отложением новой и резорбцией образованной ранее костной ткани.

Каждая из более чем 200 костей развивается своим индивидуальным путем. Сначала образуется соединительная ткань или хрящевая масса. Затем, если образованию кости предшествует хрящевая модель, появляются локальные центры окостенения, местоположение и время появления которых различно для разных костей. Далее одновременно с ростом костей в длину происходит и их рост в толщину. Остеобласты в надкостнице диафиза продолжают откладывать слои плотной костной ткани на поверхности, увеличивая таким образом диаметр кости. Внутри кость становится полой благодаря деятельности клеток, растворяющих находящийся там хрящ и кость. Губчатая ткань в центре кости разрушается и замещается костным мозгом.

4.1.1. Развитие зародыша от 3-й до 4-й недели

Период между 21-м и 32-м днями после овуляции характеризуется прогрессирующей сегментацией и началом органогенеза. В это время завершаются ранние стадии развития сердца и устанавливается односторонний ток крови через сердце.

Если обратиться к рис. 1, то становится очевидным, что у зародыша 26 дней после овуляции длина достигает 3,5 мм, а число сомитов – 25 пар. Хорошо видны зачатки рук; зачатки ног только начинают развиваться. Появились три пары висцеральных дуг и четыре пары висцеральных карманов. Виден вырост щитовидной железы и ларинготрахеальная борозда. Нервные валики полностью сомкнулись и образовался первичный мозг. В нефротоме развиваются канальцы первичной почки. В возрасте около 31 дня после овуляции зародыш достигает 7,5 мм в длину. На этой стадии хорошо различимы плавникоподобные зачатки рук и ног. Каждый зачаток руки можно разделить на дистальный (или кистевой) и проксимальный (или плечевой) сегменты. В зачатке ноги дифференцировка выражена слабее. Хорошо различимы зачатки внутренних органов и систем. Разделение сердца на камеры почти завершено; на этой стадии сердце достигло такой степени развития, что оно уже играет определенную роль в поддержании жизни зародыша.

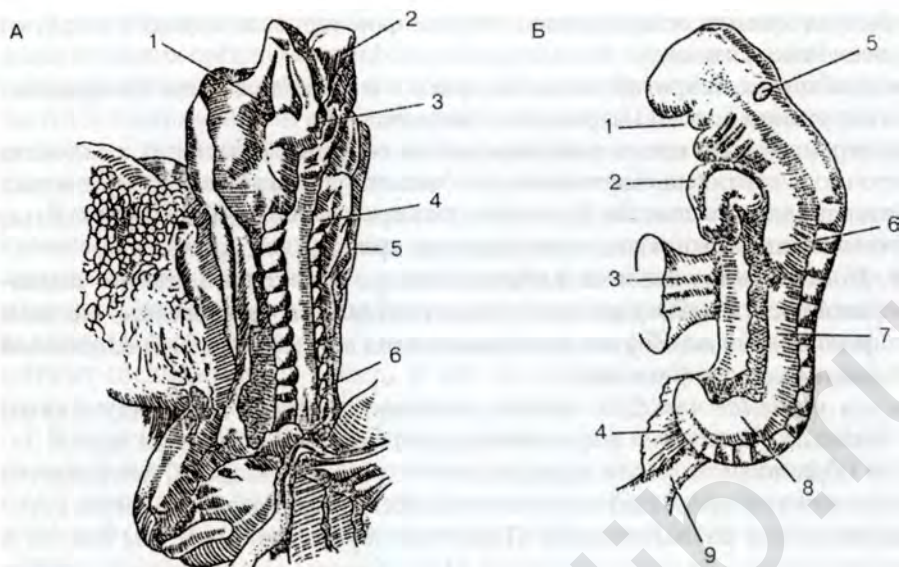


Рис. 1. Динамика развития скелета в раннем эмбриогенезе (по Н. Бодемер, 1971)

А. Человеческий зародыш в возрасте 3 недель: 1 – мандибулярная дуга, 2 – открытый мозг, 3 – нервный валик, 4 – 1-й сомит, 5 – амнион, 6 – 10-й сомит. Б. Человеческий зародыш в возрасте 26 дней: 1 – ротовая полость, 2 – луковичка аорты, 3 – желточный мешок, 4 – амнион, 5 – слуховой пузырек, 6 – зачаток руки, 7 – область тела, 8 – зачаток ноги, 9 – ножка зародыша.

Среди врожденных пороков развития особенно часто врач сталкивается с аномалиями костей конечностей. Динамика развития конечностей представлена в календаре (рис. 2).

Календарь эмбрионального развития конечностей (с 3-й по 8-ю недели гестации)

- **3-я неделя** внутриутробного развития – закладка конечностей в виде скопления мезенхимы.
- **4-я неделя** – образование выступов для верхних (нижние шейные и верхние грудные сегменты) и нижних конечностей (поясничные и крестцовые сегменты).
- **4–5-я недели** – выросты превращаются в пластинки, рост и дифференцировка компонентов конечностей (проксимальный и дистальный отделы).
- **5-я неделя** возникают мезенхимные закладки скелетных компонентов верхних и нижних конечностей.
- **6-я неделя** – преобразование пластинок в валик и разделение его продольными бороздками на 5 бугорков, представляющих собой зачатки пальцев.
- **7-я неделя** – происходит формирование зачатков многих более мелких костей рук и ног.
- **8-я неделя** – все главные части конечностей представлены хрящевыми закладками, появляются центры окостенения в длинных костях рук и ног, закладывается ключица.

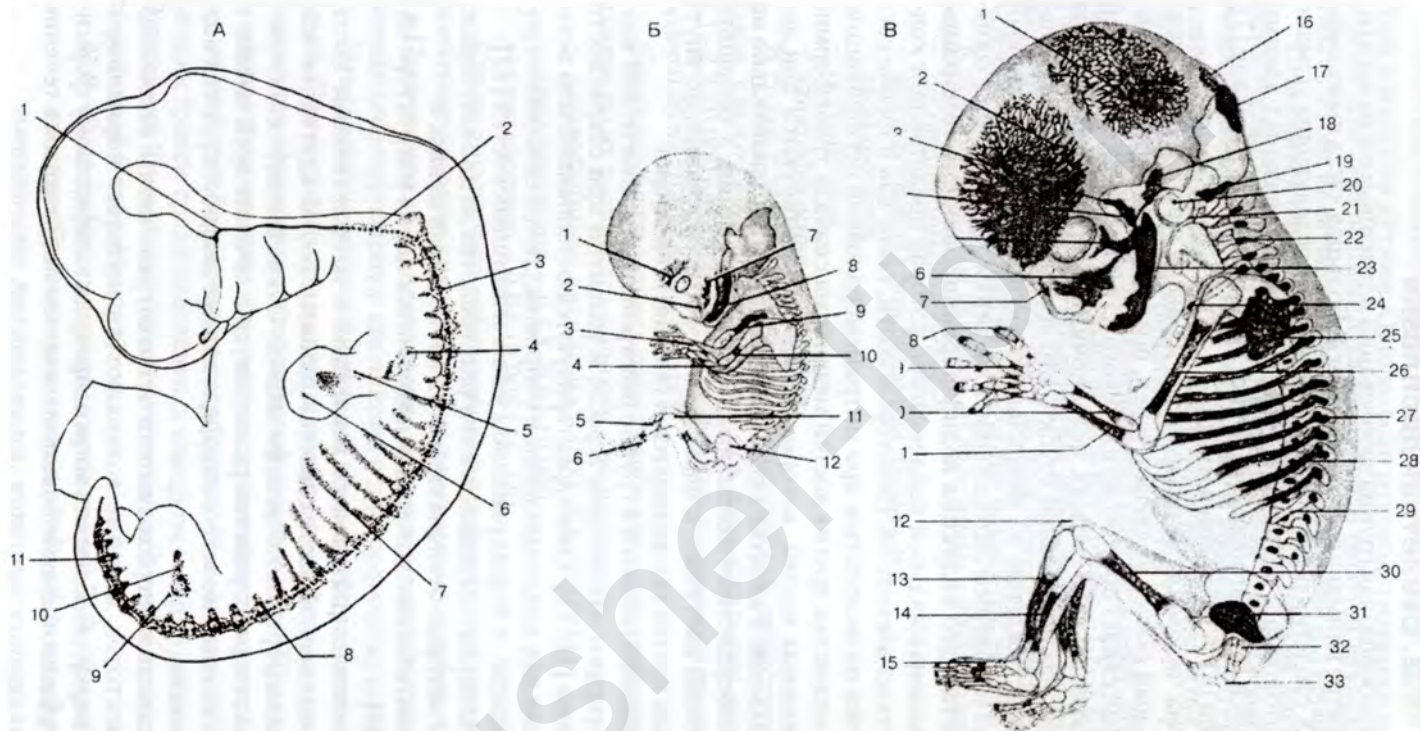


Рис. 2. Динамика закладки и развития скелета в процессе эмбриогенеза (по Б. Карлсону, 1983)

А — Закладка хрящевых зачатков человеческого зародыша длиной 9 мм (использованы многие работы, в основном Bardeen). 1 — хорда, 2 — затылочный комплекс, 3 — третий шейный позвонок, 4 — лопатка, 5 — скелет руки, 6 — кисть, 7 — седьмое ребро, 8 — первый поясничный позвонок, 9 — таз, 10 — скелет ноги, 11 — шейный крестцовый позвонок. Б — Человеческий зародыш длиной 23,5 мм (3-я неделя): 1 — лобная кость, 2 — верхняя челюсть, 3 — лучевая кость, 4 — локтевая кость, 5 — большая берцовая кость, 6 — малая берцовая кость, 8 — нижняя челюсть, 9 — ключица, 10 — плечевая кость, 11 — бедренная кость, 12 — подвздошная кость. В — Человеческий зародыш длиной 49 мм (10-я неделя): 1 — теменная кость, 2 — лобная кость, 3 — височное крыло клиновидной кости, 4–5 — скуловая дуга, 6 — верхняя челюсть, 7 — носовая кость, 8 — дистальная фаланга большого пальца, 9 — пястная кость, 10 — лучевая кость, 11 — локтевая кость, 12 — коленная чашечка, 13 — большая берцовая кость, 14 — малая берцовая кость, 15 — плюсневая кость, 16 — межтеменная кость, 17 — верхняя часть затылочной кости, 18 — височная кость, 19 — затылочная дуга, 20 — молоточек, 21 — барабанное кольцо, 22 — нервная дужка. 23 — нижняя челюсть, 24 — ключица, 25 — лопатка, 26 — плечевая кость, 27 — восьмое ребро, 28 — тело позвонка, 29 — двенадцатое ребро, 30 — бедренная кость, 31 — подвздошная кость, 32 — крестец, 33 — копчик.

4.2. Скелетная дисплазия

Эта большая и разнообразная группа заболеваний в течение многих десятилетий находится в центре внимания исследователей. Большая часть выполненных в 60–70–80 гг XX столетия работ создали основу для последующих успехов в этой области неонатологии и педиатрии. Эти достижения связаны с такими именами, как Mc Kusick [3], Maroteaux [4], Dent [5], Beighton [6], Warkany [7], Волков М.В., Меерсон [8] Wiedemann и мн. др.

Скелетная система человека подразделяется на аксиальный и подвешенный скелет. Аксиальный скелет включает череп, позвоночник, ребра и грудину, а аппендикулярный скелет состоит из плечевого и тазового поясов и костей конечностей. Части аксиального скелета, позвоночник и ребра, происходят из сомитов на обеих сторонах невральнoй трубки, в то время как краниофациальные кости имеют происхождение из нейрального гребня. Аппендикулярный скелет происходит из мезодермы латеральной пластинки. Самое раннее событие в развитии скелета – это **индукция недифференцированной мезенхимы** для формирования мезенхимальной конденсации, которая представляет контуры будущих скелетных элементов. Некоторые кости, такие как плоские кости черепа, развиваются из мезенхимы при интрамембранозной оссификации, в то время как у большинства других костей мезенхима сначала трансформируется в модели хрящевых костей, которые позже оссифицируются при энхондральной оссификации. **Развитие скелета начинается приблизительно на 3-й неделе гестации посредством мезенхимальной конденсации.** У большинства костей рост полный наступает к периоду полового созревания, но внутренняя реорганизация костей продолжается в течение всей жизни.

Скелетные дисплазии относятся к группе расстройств, в клинической картине которых преобладают отклонения в росте и развитии при сохранности как костей, так и хряща [10, 11]. Они характеризуются остеопенией или остеосклерозом, в то время как хондродисплазии сопровождаются снижением роста при поражении хряща, и формированием узких и длинных костей [12].

Исследователи склонны подразделять эти расстройства на две категории:

- *дисплазии*, при которых отклонения роста кости и/или хряща, и
- *остеодистрофии*, в основе которых имеются отклонения в структуре костей и/или хряща [13].

При этом в патологический процесс вовлекаются множественные кости аксиллярной и присоединенной части скелета и развитие костей идет путем как энхондральной, так и мембранозной оссификацией. Очень важной особенностью является то, что эти расстройства развиваются в течение всей жизни и объясняют тот факт, что многие остеохондродисплазии диагностируются позже в течение всей жизни.

Обращается внимание на необходимость четко отграничивать остеохондродисплазии от дизостозов, которые возникают в результате нормального хода бластогенеза в первые 6–8 недель жизни, приводя к дефектному формированию костей, и их фенотип не изменяется и остается постоянным в течение всей жизни.

Попытки классификации скелетных дисплазий предпринимаются многие годы и многими путями. Однако если руководствоваться наиболее распространенной классификацией Международной рабочей группы, опубликованной в 2002 г., то она включает 33 группы ахондроплазий и 3 группы дизостозов [14].

Становится очевидным, что целый ряд скелетных дисплазий встречаются относительно редко, но все они имеют значительное воздействие на заболеваемость и смертность во всех возрастах. Из более чем 200 скелетных дисплазий почти половина имеют настолько грубые изменения, что служат причиной летальности – 9 из 1000 перинатальных смертей [15].

Эпидемиологические исследования подтверждают, что скелетные дисплазии относятся к относительно редкой патологии – 1,1–7,6 на 10 000 родов [16]. Такой большой разброс объясняется объединением довольно больших групп пациентов как по возрасту, так и по включению мертворожденных и т.д. Показатель 7,6:10 000 основан на включении пациентов любого возраста [17].

К наиболее частым формам, включенным в этот анализ относятся:

- несовершенный остеогенез,
- множественная эпифизарная дисплазия,
- ахондрогенез,
- остеопетроз,
- танатоформная дисплазия.

В связи с тем что среди этих заболеваний существует много летальных форм, частота скелетных дисплазий в перинатальном периоде не превышает 2,1–2,3:10 000 родов, а частота летальных остеохондродисплазий составляет не более 0,95 на 10 000 родов [16, 18].

Среди опубликованных работ наиболее часто сообщаются скелетные дисплазии по их распространенности при рождении:

- танатоформная дисплазия – 0,09–0,6 :10 000,
- ахондроплазия – 0,13–0,64:10 000,
- ахондрогенез – 0,64:10 000 [16, 18].

Среди других часто обнаруживаемых дисплазий при рождении называют камптомелическую дисплазию, синдром короткого ребра – полидактилии типа I и II, точечную хондродисплазию, асфиксирующую торакальную дистрофию, спондиллоэпифизарную дисплазию и дистрофическую дисплазию [15, 16].

Этиология скелетных дисплазий весьма неопределенна – мультифакториальна. Считают, что при возникновении ахондроплазии и танатоформной карликовости играет роль повышенный возраст отца. Причиной формирования хондродисплазии пунктата, основное значение придается использованию матерью во время беременности варфарина. Несовершенный остеогенез больше распространен среди кавказцев, а хондроктодермальная дисплазия (болезнь Эллиса ван Кревельда) чаще отмечается в популяции амишей (секта меннонитов-радикалов Якоба Аммана).

Н.В. Скелетогенез, процесс происхождения, формирования и развития требует тесного взаимодействия между различными регуляторными механизмами, которые контролируют клеточную

детерминацию и дифференциацию, оркестровку генов, специфичных для костей, хрящей и других модификаторов, и влияние клетки на клетку и клеточно-матричные взаимодействия [19].

Следовательно, каждая хондродисплазия является результатом повреждения в каком-либо из механизмов при нормальном клеточном продукте или процессе, который изменяет результаты из-за дефектной хромосомы [20]. Тем не менее нет четкой корреляции между генетическим дефектом и клиническими фенотипами. Во всех случаях могут быть вовлечены и другие модулирующие факторы.

В ответ на быструю аккумуляцию знаний о генах и белках, ответственных за различные скелетные дисплазии, международная рабочая группа конституциональных расстройств костей добавила классификацию генетических расстройств скелета и подразделила их на следующие семь групп. В основе этого подразделения лежали современные представления о молекулярно-патологических этиологиях [21].

Группа 1. Дефекты во внеклеточных структурных белках при таких заболеваниях, как несовершенный остеогенез, ахондрогенез и множественная эпифизальная дисплазия.

Группа 2. Дефекты в метаболических путях при таких заболеваниях, как гипофосфатазия, инфантильный остеопетроз, хондродисплазия пунктата.

Группа 3. Дефекты в складывании и деградации макромолекул при таких заболеваниях, как пикнодизостоз и болезнь лизосомального накопления.

Группа 4. Дефекты в гормонах и механизмы спинальной трансдукции при таких заболеваниях, как ахондроплазия, танатоформная дисплазия, гипохондроплазия и гипофосфатемические рахиты.

Группа 5. Дефекты в ядерных белках и в факторах транскрипции при таких заболеваниях, как камптотелическая дисплазия и клейдокраниальная дисплазия.

Группа 6. Дефекты в онкогенах и генах супрессорах опухоли при множественных экзостозах.

Группа 7. Дефекты в процессах метаболизма РНК и ДНК при гипоплазии хряща и волос.

4.3. Классификация болезней скелета

Согласно современным представлениям, среди врожденных болезней скелета выделяются 5 групп:

1. Остеохондродисплазии, для которых свойственны аномалии роста и развития хряща или кости.

2. Дизостозы, проявляющиеся уродствами отдельных костей или их комбинацией.

3. Идиопатический остеолиз, при котором имеются множественные очаги фокальной резорбции кости.

4. Болезни скелета, ассоциируемые с хромосомными aberrациями.

5. Первичные метаболические болезни соединительной ткани.

В этой главе приводятся только те скелетные дисплазии, которые могут быть обнаружены в перинатальном периоде.

Скелетные дисплазии или остеохондродисплазии относятся к группе расстройств, для которых характерны отклонения в развитии и развитие при сохранении как костей, так и хряща [10, 11].

Остеодисплазии обычно сопровождаются остеопенией или остеосклерозом, в то время как хондродисплазии – сниженным ростом [12] при поражении хряща, узким и длинным ростом костей. Авторы неоднозначны в своих оценках, одни подразделяют эти нарушения на дисплазии (отклонения в росте костей или хряща), другие – на остеоидистрофии (отклонения в структуре костей и/или хряща [13]. В то же время признается, насколько важно разграничивать остеохондродисплазии от дизостозов, которые возникают в результате отклонений бластогенеза в первые 6–8 недель внутриутробной жизни, способствуя дефектному формированию костей [13]. Дети с дизостозами имеют региональные изменения костей, и их фенотип остается постоянным в течение всей жизни.

Скелетные дисплазии классифицируются в течение многих лет различными путями, но наиболее распространенная классификация исходит из Международной рабочей группы по классификации конституциональных расстройств скелета.

Последняя версия была опубликована в 2002 году и включает 33 группы остеохондродисплазий и 3 группы дизостозов [14].

Краткая характеристика скелетных дисплазий, исходящих из перинатального периода

1. Танатотрофическая дисплазия (А/Д, новые доминантные мутации в FGFR3 гене, спорадические). Фенотип: короткие конечности, маленькая грудная клетка с респираторной недостаточностью. Сочетанные изменения: большая голова с уплощенной носовой перегородкой, искривленные конечности, очень плоские тела позвонков. Летальный исход в перинатальном периоде. При очень редких случаях выживания в неонатальном периоде грубые задержки роста и развития.

2. Несовершенное костеобразование (А/Д, мутации в COL1A1 и COL1A2 генах). Для перинатального периода имеют значение четыре типа заболевания:

– **Тип I** – у 8 % новорожденных костные переломы при рождении, искривления длинных трубчатых костей, голубые склеры. Нелетальный тип, повторный риск рождения 50 %.

– **Тип II** – в большинстве случаев новая мутация, редко А/р тип наследования. Очень короткие длинные кости, множественные переломы, широкая мягкая феморальная кость, респираторная недостаточность, генерализованная гипоминерализация всех костей, четки на ребрах. Форма летальная в перинатальном периоде. Повторный риск рождения составляет 6–8 %. В редких случаях выживания потеря слуха, гиперподвижность суставов, дефектные зубы, нормальный интеллект.

– **Тип III:** (А/Д, редко А/р) – короткое туловище, множественные костные переломы, генерализованная гипоминерализация, респираторная недостаточность. В перинатальном периоде нелетальна. Ребенок может дожить до 8–10 лет, имея более 50 костных переломов, приводящих к грубым деформациям конечностей и инвалидности (рис. 3). Повторный риск рождения 50 %.

– **Тип IV:** (А/Д) костные переломы с рождения, укороченное туловище, нелетален в перинатальном периоде. Повторный риск рождения 50 %.

3. Ахондрогенез (А/р или спорадическая мутация в COL2A1 гене, снижение II типа коллагена). Короткие конечности, респираторная недостаточность, грубая микромелия, макроцефалия, водянка/кистозная гигрома, генерализованная гипоминерализация, костные переломы, летальная форма, большая часть мертворождений или смерть вскоре после рождения (рис. 4).

4. Камтомелическая дисплазия (А/Д, мутации в SOX9 гене в хромосоме 17q24), короткие конечности, респираторная недостаточность, клюшкоподобные ступни, короткие пальцы, расщепление твердого неба, пороки сердца, гидронефроз, генитальные отклонения (46XY у мальчиков представлен как фенотип девочки). Обычно летален. Очень низкий рост ребенка при нормальном росте родителей. Повторный риск рождения 50 %. У выживших детей грубая задержка роста и развития.

5. Синдром Жеппе (А/р) ризомелическая микромелия, короткие конечности, шарообразная грудь, респираторная недостаточность, хронический нефрит, летальная форма, риск повторного рождения 25 %. Прогрессирующая почечная и печеночная недостаточность, у выживших детей ретикулярная недостаточность.

6. Укороченная рибполидактилия синдром (А/р): короткие конечности, респираторная недостаточность, полидактилия рук и ног, порок сердца, поликистоз почек, изменения гениталий, аномалии ЦНС. Обычно летальная форма. Повторный риск рождения 25 %. Очень редко смерть наступает вскоре после рождения.

7. Дистрофическая дисплазия (А/р, мутации в сульфат-транспортном гене на хромосоме 5): короткие конечности, кифоз, клюшечная стопа, контрактуры суставов, расщепление твердого неба, микрогнатия, резкое отведение большого пальца. Вариации исхода, обычно форма нелетальная. Риск повторного рождения 25 %. Заболевание в большей своей части свойственно финской популяции.

8. Гипофосфатазия (перинатальная форма; А/р, мутации в щелочной фосфатазе гена в хромосоме 1р36.1). Тяжелая гипоминерализация костей, костные переломы, респираторная недостаточность. Очень низкий уровень щелочной фосфатазы в сыворотке. Ризомелические короткие конечности, голубые склеры, летальная форма. Повторный риск рождения 25 %. Инфантильная форма обнаруживается на 1-м месяце жизни или же 6 месяцев спустя после рождения и у взрослых.

9. Хондродисплазия пунктата (X-сцепленный рецессив, X-сцепленный доминант, А/Д). Короткое телосложение и короткие ноги, в пунктате: кальцифицированные или эпифизарные точки. Контрактуры суставов, уплощенная



Рис. 3. Изменения скелета при несовершенном костеобразовании. Системный остеопороз, следы переломов длинных трубчатых костей, деформации бедренных костей



Рис. 4. Ахондрогенез

Слева – мертворожденный ребенок, очень короткие конечности.
Справа – гидролическая голова, диспропорциональная размеру черепа (по Beighton, 1977).

носовая переносица, катаракты, судороги, гипоплазия дистальных фаланг, пороки сердца. Вариации исхода. Риск повторного рождения 20–50 % в зависимости от типа дисплазии. Чаще возникает у детей, матери которых во время беременности использовали варфарин, фенитоин, а также при материнской мальабсорбции витамина К.

10. Врожденная спондилоэпифизарная дисплазия (А/Д, мутации в COL2A1 гене). Короткое туловище и ноги, расщепление твердого неба, платиспондиллия, кифоз/сколиоз, дислокация бедер. Обычно летальная форма. Риск повторного рождения до 50 %. У оставшихся в живых риск поражения сетчатки.

11. Хондрэктодермальная дисплазия. Синдром Эллиса ван Кревелда (А/р, мутации гена в хромосоме 4). Акрomezомелия. Постаксиальная полидактилия, дефекты сердца в 50 %.

12. Ахондроплазия (А/Д, мутации в FGFR3 гене в хромосоме 4p16.3). Короткое туловище и короткие ноги (ризомелическая микромелия). Форма нелетальная. Риск повторного рождения 50 %. Гомозиготные дети, рожденные от родителей с ахондроплазией, имеют тяжелые состояния и высокую летальность в перинатальном периоде. 75 % случаев остаются не диагностированными в неонатальном периоде. Необходимо ДНК-тестирование.

4.4. Принципы дифференциальной диагностики остеохондродисплазий

В эту группу заболеваний входит целый ряд самостоятельных нозологических форм с разной степенью известности патогенетических механизмов их образования. Практическая целесообразность привела к условному делению этих заболеваний скелета на две группы: группу скелетных дисплазий без существенного вовлечения в патологический процесс позвоночника и группу заболеваний, которые сопровождаются повреждениями позвоночника [6].

Скелетные дисплазии без существенного вовлечения позвоночника

К этой группе относят:

1. Ахондроплазию
2. Гипохондроплазию*
3. Ахондрогенез (типы I, II)
4. Танатофорную карликовость
5. Асфиксическую дистрофию грудной клетки
6. Хондрэктодермальную дисплазию
7. Множественную эпифизарную дисплазию*
8. Хондродисплазию точечную
9. Хондродисплазию метафизарную (тип Янсена)*
10. Мезомелическую карликовость*
11. Кампомелическую карликовость

Из этой группы заболеваний следует особо выделить 8 нозологических форм (не помеченных *), т.к. их клиническая картина бывает специфичной и бросается в глаза при осмотре новорожденного. Кроме того, большая часть из них характеризуется повышенной летальностью во внутриутробном или раннем постнатальном периодах жизни. Фенотипически эти заболевания весьма схожи, хотя генетически представляют гетерогенную группу.

Ахондроплазия (болезнь Парро-Мари, хондродисплазия, фетальная хондродистрофия, хондродистрофическая карликовость, хондродистрофическая фетальная микромелия, несовершенный хондрогенез).

Основные признаки: непропорциональная карликовость, обусловленная укорочением проксимальных отделов конечностей (ризомелическая микромелия), пальцы кистей рук в виде трезубца. Череп крупных размеров, с большим выступающим затылком и лбом, повышенная разгибаемость суставов.

Рентгенологически: диспропорция мозговой и лицевой частей черепа, укорочение основания черепа, уменьшение затылочного отверстия, утолщение и укорочение трубчатых костей, развернутые крылья подвздошной кости и др.

Популяционная частота – 1:10 000 новорожденных. Warkany еще в 1971 г. высчитал, что в США существует около 5000 больных ахондроплазией. В Moore Clinic, Johns Hopkin Hospital, Baltimore, США было зарегистрировано 393 случая заболевания [22].

Тип наследования – аутосомно-доминантный

Ахондрогенез (типы I, II)

– **Ахондрогенез тип I** (Parenti-Fraccaro)

Дети с ахондрогенезом типа IA и IB обычно бывают мертворожденными или умирают вскоре после рождения (недоношенность и водянка плода).

Основные признаки: диспропорциональное телосложение, бочкообразное туловище, укороченная шея и конечности.

Рентгенологически: нарушения оссификации в костях черепа, позвоночника и таза. Короткие ребра часто имеют следы переломов (рис. 5).

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

– **Ахондрогенез тип II** (Langer-Saldino)

Дети с ахондрогенезом этого типа также чаще рождаются мертворожденными, раньше срока (недоношенность и водянка плода).

Основные признаки: диспропорциональное телосложение – крупная голова, укороченное туловище и шея (рис. 6).

Рентгенологически: нарушение процессов оссификации поясничных позвонков, крестца, лобковых костей, черепа и укорочение ребер.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный, мутация в гене COL2A1 с локализацией в 12q 13.11 – q 13.2.

Высказывается предположение о существовании III типа ахондрогенеза (тип Verma), при котором дополнительно обнаруживается микромелия, постаксиальная полидактилия и аномалии гениталий.

Танатофорная карликовость относится к одной из наиболее летальных форм дисплазий (рис. 7).

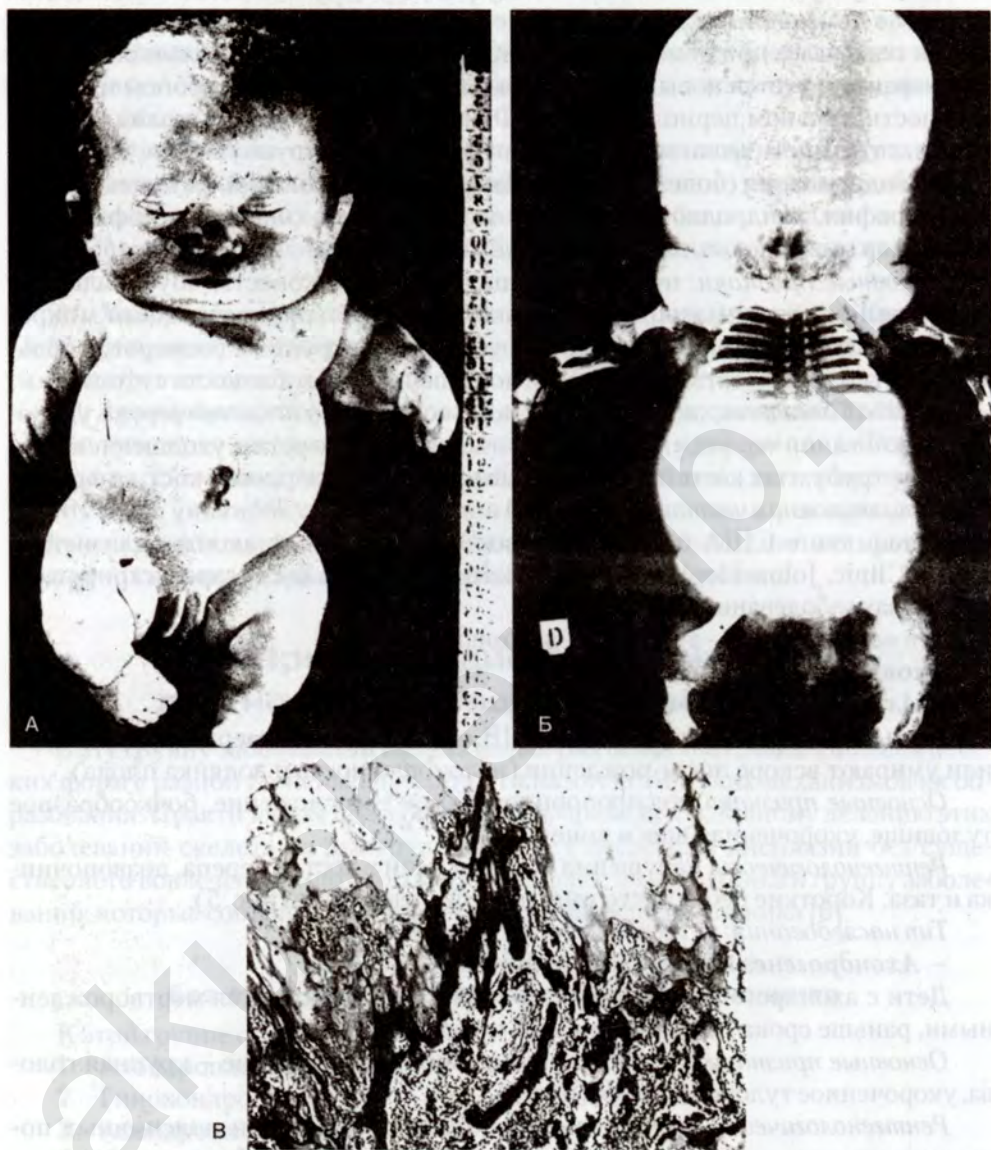


Рис. 5. Мертворожденный с ахондрогенезом

- А. Укороченные конечности, короткая шея, большая голова и живот (J. Legrand из Maroteaux, 1979).
 Б. Рентгенограмма дефектов оссификации во всех позвонках у мертворожденного ребенка.
 В. Хрящ при ахондрогенезе. Гипертрофия хондроцитов и неравномерность линии оссификации (V. Stanesku из Maroteaux, 1979).



Рис. 6. Синдром коротких ребер – полидактилия (тип I)
Описан впервые в 1972 г. R. Saldino и С. Noonan.

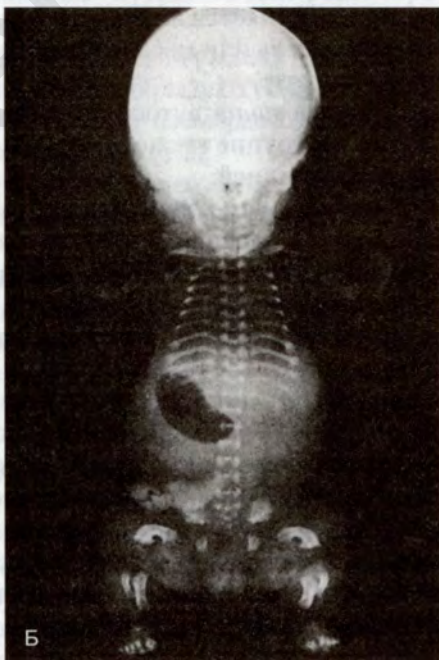


Рис. 7. Танатофорная карликовость

А. Ребенок с короткими конечностями, умерший спустя 6 часов после рождения.
Б. Рентгенография новорожденного (Cremin В., Beighton и др. 1974).

Основные признаки: диспропорциональное телосложение за счет укорочения конечностей при нормальной длине туловища. При этом у новорожденных обнаруживаются многочисленные кожные складки, узкая грудная клетка, короткие ребра, короткие и широкие кости таза и длинных трубчатых костей.

Рентгенологически: снижена высота тела позвонков, расширены межпозвоночные промежутки; узкая грудная клетка с короткими ребрами. Укороченные и расширенные длинные трубчатые кости со шпорообразным расширением метафизов. Бедренные кости имеют форму «телефонной трубки», кости кистей и стоп широкие. Эта форма карликовости диагностируется рентгенологически у плодов с 1971 г., а затем с помощью УЗИ – с 1972–73 гг.

Популяционная частота – 1:20 000 – 1:37 000.

Тип наследования – аутосомно-доминантный. Заболевание связано со свежими мутациями, придается значение повышенному возрасту отцов. Мутации в гене рецептора-3 – фактора роста фибробластов (FGR3), локализованного в 4p16.3.

Асфиксическая дистрофия грудной клетки (синдром *Jeune*), впервые описанный в 1955 г. Jeune, Begaud, Corron.

Основные признаки: диспропорциональное телосложение, деформация грудной клетки, укорочение конечностей, полидактилия, врожденный порок сердца.

Рентгенологически: короткие горизонтально расположенные ребра.

В неонатальном периоде нередко возникает респираторная недостаточность, присоединяется инфекция, что приводит к смерти. У детей, проживших несколько недель или месяцев, смерть наступает от почечной или печеночной недостаточности.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

К этой же группе также относятся два заболевания с укороченными ребрами и полидактилией:

– **Синдром коротких ребер – полидактилия (тип I)**. Описан в 1972 г. R.Saldino и C.Noonan [23]. Этот тип известен как хондродистрофия новорожденных с полидактилией или синдром Салдино-Нунана.

Основные признаки: микромелия, постаксиальная полидактилия, брахидактилия, узкая грудная клетка, сердечно-сосудистые аномалии, пороки почек и гениталий.

Рентгенологически: короткие горизонтальные ребра, укороченные длинные трубчатые кости, измененная форма метафизов, дефицит оксификации костей конечностей, таза, черепа и позвоночника.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный.

Дифференциальный диагноз проводится с асфиксической дистрофией грудной клетки новорожденных, с хондрэктодермальной дисплазией. Дети умирают в раннем неонатальном периоде от инфекции и респираторной недостаточности.

– **Синдром коротких ребер – полидактилия (тип II)**, описанный в 1971 г. Маевским и соавт. [24]. Большинство симптомов такие же, как при типе I. Отличие составляют лицевые аномалии: короткий, плоский нос, низко расположенные уши с деформированными раковинами, возможно расщепле-

ние верхней губы. Среди других пороков развития: гипоплазия легких, поликистоз почек. В большинстве случаев смерть наступает внутриутробно или же в неонатальном периоде от респираторной недостаточности.

Хондроэктодермальная дисплазия (тип Ellis van Creveld), впервые описанная в 1940 г. и диагностированная вскоре более чем в 120 случаях. В 1964 г. McKusick и соавт. диагностировали это заболевание в инбредном религиозном изоляте.

Основные признаки: у новорожденных заболевание существует под термином «диспропорциональная карликовость», в симптомокомплекс которого входят: акромелическая микромелия, постаксиальная полидактилия, низкий рост и укорочение конечностей за счет дистальных отделов (предплечий и голени). Наряду с этим отмечается суженная грудная клетка, сердечно-сосудистые аномалии (до 50 % случаев). Эти изменения служат причиной смерти в раннем постнатальном периоде.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный, ген локализован в хромосоме 4p16.

Хондродисплазия точечная. Группа фенотипически схожих, но генетически гетерогенных заболеваний. К ним относятся:

– **Метафизарная хондродисплазия** (тип Шмида).

Тип наследования: аутосомно-рецессивный, мутации в гене коллагена COL10A1.

– **Метафизарная дисплазия** (тип Янсена).

Тип наследования: аутосомно-доминантный, мутации в гене рецептора паратиреоидного гормона на хромосоме 3p22 – p21.1.

– **Точечная хондродисплазия** (тип Конради-Хюнермана).

Тип наследования: X-сцепленный доминант, преобладают больные женского пола. Мутации в гене дельта [8] – дельта [7] стерол-изомеразы энопамил-связанного протеина, кариотипированного в Xp11.23-p11.22.

Особого внимания заслуживают две формы заболеваний, одно из которых формируется внутриутробно, а другое характеризуется летальностью на 1-м году жизни. К ним относятся:

– **Метафизарная хондродисплазия** (тип Мак-Кьюсика), впервые описанная в 1965 г. Отставание в росте фиксируется еще у плода.

Основные признаки: короткие конечности, короткие и толстые пальцы.

Рентгенологически выявляют расширение метафизов в области коленных суставов, средних фаланг кистей и стоп.

Популяционная частота: 1: 23 000.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный. Ген RMRP картирован в 9p21-p12.

– **Хондродисплазия точечная** (ризомелический тип).

Основные признаки: низкий рост, укорочение конечностей за счет проксимальных отделов, пороки развития глаз (катаракта), нервной системы (микроцефалия), кожи (ихтиозоформная дисплазия) и др.

Рентгенологически: оссификация вентральной или дорсальной части позвонков, укорочение и деформация метафизов плечевой и бедренных костей. Заболевание сопровождается в раннем постнатальном периоде респираторными расстройствами и завершается смертью (рис. 8). Ризомелический тип точечной хондродистрофии относится к группе пероксисомных заболеваний. Высказывается



Рис. 8.

А. Точечная хондродистрофия у мертворожденного ребенка с плоским лицом, уплощенной носовой переносицей и изменениями кожи.

Б. Рентгенограмма скелета: очень четкие изменения эпифизов (Beighton и др. 1977).

предположение, что материнская терапия на ранних сроках беременности с использованием антикоагулянтных средств, варфарина и др. может способствовать возникновению фенокопий точечной хондродисплазии у плода.

Тип наследования – аутосомно-рецессивный, мутации в гене PEX7, расположенном в локусе 6q22-q24. Дифференциальный диагноз проводится с другими типами заболевания, с фетальным варфариновым синдромом и др.

Кампомелическая дисплазия или врожденное искривление конечностей, впервые описанное в 1971 г. Maroteaux с соавт.

Основные признаки: непропорциональная карликовость, искривление конечностей, гипоплазия лопаток, плоское лицо, запавшая переносица, узкая грудная клетка, микрогнатия.

Рентгенологически: искривление длинных трубчатых костей, маленькая грудная клетка в виде колокола. Большая часть новорожденных умирает из-за респираторной недостаточности.

Тип наследования: аутосомно-доминантный с локализацией гена в 17q24.3-q25.1, обусловлена гаплонедостаточностью SOX 9 гена.

– **Скелетные дисплазии со значительным вовлечением позвоночника.**

В эту группу входят заболевания, при которых **карликовость сочетается со спинальными аномалиями**. Большая часть заболеваний, несмотря на внешнее сходство, весьма гетерогенна.

К заболеваниям этой группы относятся:

1. Псевдохондроплазия
2. Спондилоэпифизарная дисплазия
3. Спондилометафизарная дисплазия
4. Синдром Шварца
5. Метатропная дисплазия
6. Синдром Книста
7. Диастрофическая карликовость
8. Синдром Диттве-Мельхиора-Клаусена
9. Парастрематическая дисплазия

Н.В. Большая часть практических проблем для детей этой группы связана со спинальными аномалиями: интенсивные и прогрессирующие деформации, приводящие к респираторным нарушениям или к сдавлению спинного мозга.

1. Псевдоахондроплазия, описанная впервые в 1959 г. Maroteaux и Lamy, клинически проявляется в нескольких вариантах, но диагностируется у детей первых лет жизни с задержкой роста – сочетание карликовости с эпифизарной дисплазией и ахондроплазией (нормальный размер туловища с резко укороченными конечностями). Первые жалобы (быстрая утомляемость и боли в нижних конечностях) появляются в 2–4-летнем возрасте и расцениваются как последствия рахита. В последующем появляется поясничный лордоз, контрактуры локтевых суставов, сколиоз, подвывих коленных и голеностопных суставов.

Рентгенологически костные изменения напоминают таковые при ахондроплазии.

Тип наследования: заболевания, входящие в эту группу, фенотипически схожи, но генетически гетерогенны. В связи с этим возможен аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный тип наследования.

Дифференциальный диагноз проводят с ахондроплазией, врожденной спондилометафизарной дисплазией и синдромом Мюркио (мукополисахаридоз IV типа).

2. Спондилоэпифизарная дисплазия, описанная Rubin в 1964 г., относится к врожденным заболеваниям. Однако при рождении у ребенка могут быть обнаружены лишь отдельные стигмы и только при рентгенологическом обследовании – спинальные и эпифизальные изменения, уплощение позвонков. Характерные клинические симптомы обнаруживаются в возрасте 1–2 лет: имеется сочетание задержки роста за счет укорочения туловища, диспропорциональное телосложение, поясничный лордоз, бочкообразная грудная клетка, «утиная» походка.

Популяционная частота: 0,9:100 000.

Тип наследования: аутосомно-доминантный, мутации в гене коллагена II типа (COL2A1) на хромосоме 12q13.11-q13.2.

Дифференциальный диагноз проводится с другими вариантами спондилоэпифизарных дисплазий, мукополисахаридозом IV типа.

3. Синдром Шварца-Джампеля-Аберфельда впервые описан в 1962 г. и в литературе известен как хондродистрофическая миотония. В симптомокомплекс входят: миотония, задержка роста, контрактуры суставов и блефарофимоз. Манифестация заболевания наступает в возрасте 1–2 лет.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный, мутации в гене перлекана, картированного в 1p36.1.

4. Метатропная дисплазия впервые описана в 1966 г. Maroteaux, Spranger и Weidemann. Первые признаки заболевания могут быть обнаружены у новорожденных: длинная и узкая грудная клетка, укороченные конечности, расщепление неба. Рентгенологические исследования, проведенные в неонатальном периоде, позволяют выявить расширенные промежутки между позвонками. Заболевание свойственен быстрый прогрессирующий характер. При этом в раннем возрасте фиксируется задержка роста, возникновение кифосколиоза, уплощение тел позвонков, гипоплазия вертельной области бедренной кости и метафизарных изменений.

зов трубчатых костей, деформация эпифизов и метафизов, дисплазия основания черепа.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный, в большинстве речь идет о спорадических случаях.

Дифференциальный диагноз: проводится с ахондроплазией, асфиксической дистрофией грудной клетки, синдромом Книста.

5. Синдром Книста впервые описан в 1952 г. Первые признаки заболевания могут быть обнаружены уже при рождении: укорочение и деформация конечностей, тугоподвижность суставов. Уже в раннем детстве в клинической картине отмечаются укороченное туловище, кифосколиоз и тугоподвижность суставов. В костях скелета выражены явления остеопороза. Длинные трубчатые кости укорочены и тонкие, эпифизы уменьшены и уплощены. Лицо имеет специфические черты: плоская, уплощенная переносица, широко расставленные выпуклые глаза, большой рот. Нередко сочетание с такими аномалиями как расщепление неба, пупочные и паховые грыжи, косолапость, миопия в сочетании с отслойкой сетчатки и глухота [25].

6. Диастрофическая карликовость или диастрофическая дисплазия – заболевание, описанное впервые M.Lamy и P.Maroteaux в 1960 г. Врожденный дефект обнаруживается при рождении, у ребенка оказываются укороченные конечности с выраженной их деформацией в дистальных отделах. Кисти рук маленькие, пальцы недоразвиты, суставы тугоподвижны. В нижних конечностях незначительные сгибательные контрактуры. Грубо выраженная эквиноварусная деформация стоп (до 50 % случаев), резкое ограничение отведения бедер.

В раннем постнатальном периоде четко обозначается микроцефалия, прогрессирующий сколиоз, кифоз, контрактуры тазобедренных суставов. Весьма характерным симптомом является воспаление ушных раковин, их уплощение и деформация в последующем.

Высказывается предположение, что в основе заболевания лежит нейромезодермальный дефект, при котором наряду с другими системами нарушается правильное развитие эпифизов и суставов.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный, ген SLC26A2 картирован в локусе 5q32-q33.1.

Дифференциальный диагноз проводится с артрогрипозом и ахондроплазией.

7. Синдром Диттве-Мельхиора-Клаусена описан в 1962 г. и в связи с редкостью изучен недостаточно. В частности, остается неясным, могут ли быть признаки болезни у новорожденного. Несомненно, что формирование основной клинической картины происходило в первые годы жизни: задержка роста, бочкообразная грудная клетка, поясничный гиперлордоз, тугоподвижность суставов, «утиная» походка. Микроцефалия обычно сочетается с умственной отсталостью.

Рентгенологически определяется платиспондилия, укорочение трубчатых костей с асимметричной оссификацией эпифизов и метафизов. Весьма часто заболевание расценивается как врожденный вывих бедра, спондилоэпифизарная дисплазия, остеохондродистрофия.

Тип наследования: аутосомно-рецессивный, ген DYM картирован в 18q12-q21.1.

Дифференциальный диагноз следует проводить с мукополисахаридозом, тип IV – со спондилоэпифизарными дисплазиями.



Рис. 9. Ребенок с парастрематической дисплазией

8. Парастрематическая дисплазия впервые описана L. O. Langer, D. Petersen, J. Spranger в 1970 г. По существующим публикациям первые признаки заболевания фиксируются вскоре после рождения: резкая карликовость, короткая шея, увеличенная в переднезаднем направлении грудная клетка, кифосколиоз, резко деформированные нижние конечности («скручивание конечностей» вокруг вертикальной оси, множественные контрактуры) (рис. 9).

Рентгенологически: длинные трубчатые кости резко укорочены и искривлены, эпифизы и метафизы асимметрично деформированы.

Тип наследования: аутосомно-доминантный или доминантный, сцепленный с X-хромосомой.

Заключение

Диагностика конкретных нозологических форм скелетных уродств у плода и новорожденных представляет собой чрезвычайно сложную задачу и возможность непреднамеренной ошибки. Это объясняется в одно и то же время весьма схожим фенотипом и довольно разнообразным сочетанием весьма схожих симптомов в симптомокомплексе. Сам же используемый термин «дисплазия» подразумевал ненормальное развитие плода или его роста. И акушерам и педиатрам нередко практически казалось невозможным разграничить одни формы от других и это приводило к необходимости пользоваться общим термином «скелетные уродства». Исключение представляли лишь отдельные формы, обладавшие специфичным набором признаков.

Было очевидным, что так называемые скелетные дисплазии чрезвычайно гетерогенны и в них обобщена большая группа разных по клиническим и этиопатогенетическим признакам. Из 125 известных клинических форм скелетных дисплазий к моменту рождения ребенка более или менее уверенно диагностировались у новорожденных только 50. К ним относились такие, например, заболевания, как танатофорическая карликовость, ахондроплазия, ахондрогенез и несовершенный остеогенез.

История изучения этой казалась бы однородной группы свидетельствует о неоднократных попытках предложить более или менее целесообразную классификацию скелетных дисплазий. Так, в 1977 г. на подкомитете Европейского общества детских радиологов в Париже была предложена адаптированная международная номенклатура конституциональных болезней костей. Однако, не прошло и 6 лет, как эта классификация подверглась ревизии и с 1983 г.

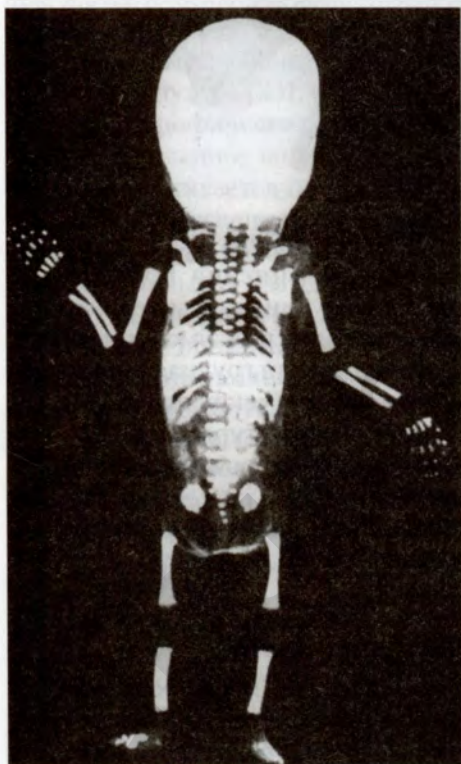


Рис. 10. Костная система плода 16 недель гестации

Использована специальная техника окраски, позволившая изучать ненормальное развитие скелета (проф. В. Cremin, Cape Town, цитирован по монографии Peter. Beighton «Inherited Disorders of the Skeleton», Churchill Livingstone, 1978).

используется другая классификация скелетных дисплазий, согласно которой выделялось 5 категорий:

1. **Остеохондродисплазия**, сопровождающаяся нарушениями роста и развития хряща или кости,
2. **Дизостозы**, объединявшие уродства отдельных костей или их комбинация,
3. **Идиопатический остеолитиз**, для которого были характерны болезни, сочетающиеся с множественной мультифокальной резорбцией кости,
4. **Болезни скелета**, ассоциируемые с хромосомными аномалиями,
5. **Первичные метаболические болезни**.

Ситуация с пренатальной и неонатальной диагностикой постепенно претерпевала изменения, что было обусловлено общераспространенным использованием ультразвукового сканирования, а затем компьютерной и магнитнорезонансной томографии. С расширением ультразвуковых программ происходило постоянное увеличение как числа, так и форм выявленных уродств скелета. Было предпринято планомерное исследование всех костей плода – задача не из легких (рис. 10).

При этом обращалось внимание на:

- длинные кости,
- кости грудины,

- кости рук и ног,
- кости черепа,
- кости позвоночника,
- кости таза.

Пытаясь решить эту сложную проблему своевременной диагностики скелетных аномалий разработчики пришли к необходимости создания алгоритма исследований. При этом возникала необходимость ответить на целый ряд вопросов:

- Как скелет развивается в норме?
- Существует ли пропорциональность в телосложении?
- Какой орган является пораженным при диспропорциональном телосложении (конечности, позвоночник, грудная клетка или существует комбинация изменений)?

Этим количество возникающих вопросов не ограничивается. Например, если диспропорция больше связана с конечностью, тогда требуется ответ на другие вопросы:

- Укорочение обусловлено проксимальной частью конечности (ризомелическое укорочение), средней части (мезомелическое укорочение) или дистальной частью (акромелическое укорочение)?
- Вид полидактилии (периаксиальная или постаксиальная), эктродактилии, клинодактилии, синдактилии?
- Существуют ли переломы костей?
- Есть ли кривизна костей?
- Деформированы ли суставы?
- Существует ли косолапость или косоруконость?
- Есть ли дислокация конечности (например, при синдроме Ларсена)?
- Существуют ли метафизальные изменения?
- Обнаруживается ли незрелость центров оссификации (например, при синдроме Эллиса ван Кревельда)?
- Есть ли признаки гипоплазии или отсутствия кости (например, радиальной, локтевой, лопаточной, большеберцовой, бедренной и пр.)?

Обнаружение этих костных изменений не так просто и требует большого количества сонографических исследований в совершенствовании диагностики уродств скелета.

Не менее сложные проблемы возникают при обнаружении диспропорций, связанных с поражением позвоночника. При этом необходимо также ответить на ряд не менее сложных вопросов:

- В чем причина укорочения позвоночника, какой его части (например, сакральная агенезия)?
- Является ли его укорочение за счет искривления (например, синдром Клиппеля-Феля)?
- Укорочены ли тела позвонков (например, при врожденной спондилоэпифизарной дисплазии)?
- Все ли части позвоночника одинаково оссифицированы (например, при ахондрогенезе I и II типа)?

– Существует ли платиспондилия (например, при танатофорической карликовости)?

– Нормален ли позвоночный канал?

– Какой тип менингомиелоцеле (задний, передний, боковой)?

В других ситуациях, когда диспропорциональное телосложение обусловлено поражением грудной клетки, возникают другие вопросы:

– Являются ли конечности уменьшенными (например, при танатофорической карликовости)?

– Является ли грудь удлиненной и узкой (например, синдром Jeune)?

– Являются ли ребра укороченными (синдром короткорреберной полидактилии)?

– Есть ли переломы ребер (например, несовершенное костеобразование, тип III)?

– Является ли неподвижной ключица?

– Существует ли аплазия или гипоплазия ключицы?

– Лопатка расценивается как нормальная или аномальная?

– Существует ли промежуток между ребрами (например, синдром Jarcho-Levine)?

Следует также иметь в виду, существуют ли у определенных форм скелетных дисплазий сочетанные аномалии (уши и их придатки, которые встречаются при метатрофической дисплазии), деформации лица (короткая верхняя губа, расщепление лица, микрогнатия, уплощенная переносица, гипертелоризм и гипотелоризм) и внутренние аномалии.

Врожденные пороки сердца являются очень частыми находками (например, при хондроктодермальной дисплазии – синдром Эллиса ван Кревелда). Аномалии мочевого тракта также нередко сочетаются с пороками скелета (например, синдром Роберта). Кишечный тракт бывает поражен при ахондрогенезе типа I или атрофии пищевода при VATER-ассоциации. Иногда аномалии скелета сочетаются с пороками развития мозга.

Исследователи рекомендуют также обращать внимание на аномалии черепа. Они могут встречаться в виде асимметрии, акроцефалии (при ахондродисплазии), краниостенозе (синдром акроцефалосиндактилии), при синдроме срединного расщепления, дефектах оксификации (несовершенного остеогенеза, тип II), при макро- и микроцефалии.

С помощью сонографии могут быть выявлены скелетные аномалии. Однако с внедрением МР-томографии эти возможности резко расширились.

В перечень постнатальных исследований следует включать:

– детальное исследование новорожденных и абортусов,

– радиографию скелета,

– хромосомный анализ,

– микроскопическое исследование хондрокостной системы,

– в отдельных случаях необходимо проведение специальных тестов: биохимический анализ, ДНК-тесты, определение энзиматической активности, культуры тканей. Во всех случаях необходима аутопсия [26, 27, 28, 29, 30].

Для разделения фенотипически сходных форм скелетных дисплазий может быть использован и «радиологический ключ» (Kumar, 2008), при котором принимаются во внимание специфические изменения костной ткани:

- **костная плотность**, свидетельствующая о генерализованном снижении минерализации (например, при несовершенном остеогенезе), или, наоборот, о повышенной минерализации или остеосклерозе (как, например, при остеопетрозе или склеротическом дизостозе),

- **изменения позвоночника**, сопровождающиеся прогрессирующим снижением межпозвоночного промежутка (например, при гипохондроплазии) или цервикальном кифозе (как при дистрофической дисплазии),

- **изменения конечностей** в виде укорочения (диастрофическая дисплазия), полидактилии (хондрэктодермальная дисплазия), контрактуры суставов (точечная хондродистрофия) и др.

- **черепно-мозговые симптомы**, в состав которых входят: расщепленное небо (кампомелическая дисплазия), катаракты, кистозные уши, голубые склеры и др.

Нелишним представляется воспользоваться своеобразными сочетанными изменениями скелета с другими уродствами – «клинические ключи» для большей ориентации в определении той группы заболеваний, которые имеют большее сходство.

Так, например, при целом ряде скелетных дисплазий вовсе отсутствуют другие пороки развития (несовершенный остеогенез, гипофосфатазия и др.). При других нозологических формах патологии скелета часто обнаруживаются и другие пороки развития (эктодермальная дисплазия, синдром коротких ребер и др.). Короткие конечности и нормальное туловище могут быть при ахондроплазии, хондрэктодермальной дисплазии и др. Короткое туловище и короткие конечности свойственны для гипофосфатазии, ахондрогенеза и пр.

Таким образом, в группу скелетных дисплазий, проистекающих из перинатального периода, входит значительное количество нозологических форм, чрезвычайно фенотипически сходных между собой. Большая часть из них оказывается летальной в перинатальном периоде. Клинический диагноз предусматривает тщательное изучение клинических проявлений и сочетаний симптомов. Большое значение придается радиологическим находкам, определению типа наследования и мутаций тех или иных генов [31, 32, 33, 34].

Комплекс лабораторных исследований, рекомендуемый при обследовании детей со скелетными дисплазиями

1. Радиологические исследования.
2. Биохимические исследования:
 - определение уровня в сыворотке крови кальция, фосфора и щелочной фосфатазы для оценки минерализации костей,
 - пероксисомальные тесты и профиль стерола,
 - гистопатологические исследования хрящевой и костной ткани,
 - проведение тестов для определения мутации в коллагеновых генах.

3. Генетические тесты:

- кариотипирование,
- молекулярная диагностика с изучением ДНК,
- изучение культуры фибробластов из кожной биопсии и плацентарных тканей.

4. Аутопсия желательна во всех случаях, заканчивающихся летальным исходом, который характерен для целого ряда костных дисплазий новорожденных:

- летальная карликовость,
- ахондрогенез (2-го типа),
- синдром Эллиса ван Кревельда,
- торакальная дисплазия (Жене),
- точечная хондродисплазия (Конради),
- метатропная карликовость,
- гипофосфатазия (тяжелый тип),
- врожденный несовершенный остеогенез.

Прогноз. Скелетные дисплазии часто классифицируют как летальные или нелетальные. Летальные формы чаще всего связаны ненормальным формированием грудной клетки и легочной гипоплазией. В других случаях причиной смерти может быть респираторная недостаточность из-за сдавления ствола мозга, стеноза большого затылочного отверстия или других тяжелых аномалий воздухопроводящих путей. Летальные дисплазии достаточно часто диагностируются пренатально – до 48–65 % (Baker, 1997). Основными критериями диагностики являются:

- ранняя тяжелая микромелия,
- длина феморальной кости,
- окружность грудной клетки,
- пульмонарная дисплазия и др.

В пренатальной диагностике в качестве экспертов должна принимать участие группа специалистов, включая неонатолога и генетика.

Литература к разделам 4.1–4.4

1. Карлсон Б. Основы эмбриологии по Пэттену. Том 1, 2. «Мир». 1983.
2. Бодмер Ч. Современная эмбриология. Изд. «Мир». 1968.
3. Mc Kusick B.A. Achondrogenesis, type B. In Mendelian inheritance in man. Sohns Hopkins Univ. Press. Baltimore, 1975.
4. Maroteaux P. Bone diseases of children. J.B. Lippincott company 1979.
5. Dent C.E., Normand I.C.S. Metaphyseal dysostosis type Schmid. Arch. Of diseases in childhood. 1964, 39, 444.
6. Beighton P. Inherited disorders of the skeleton. Churchill Livingstone, 1978, General ed. Alan E.H. Emery.
7. Warkany J. In congenital malformation: Notes and comments. Chicago: Year Book Medical Publisher, 1971.
8. Волков М.В., Меерсон Е.М., Негволова О.А. и др. Наследственные смешанные заболевания скелета. «Медицина», 1982.
9. Wiedemann H.R., Remagen W., Hienz H.A. Achondrogenesis within the scope of connately manifested generalised skeletal dysplasias. Zeitschrift für Kinderh. 1974, 116/4, 233.
10. Savarirayan R. R.D. I. Skeletal dysplasias. Adv. Pediatr. 2004, 51:209–29.

11. Baker E.R., Goldberg M.J. Diagnosis and management of skeletal dysplasias. *Semin. Perinatol.* 1994, 18 (4):283–91.
12. Mortiera G.R. The diagnosis of skeletal dysplasias: a multidisciplinary approach. *Eur. J. Radiol.* 2001, 40 (3): 161–7.
13. Offiach A.C., Hall C.M. Radiological diagnosis of the constitutional disorders of bone. As easy as A, B, C. *Pediatr. Radiol.* 2003, 39 (3): 153–61.
14. Hall C.M. International nosology and classification on constitutional disorders of bone. *Am. J. med. Genet.* 2002, 113 (1): 65–77.
15. Goncalves L., Jeanty P. Fetal biometry of skeletal dysplasias: a multicentric study. *J. Ultrasound. Med.* 1994, 13 (12): 977–85.
16. Rasmussen S.A., Bieber F.R., Benacerraf B.R. et al. Epidemiology of osteochondrodysplasias changing trends due to advances in prenatal diagnosis. *Am. J. Med. Genet.* 1996, 61(1):49–58.
17. Andersen P.E., Hauge M. Congenital generalised bone dysplasias: a clinical, radiological and epidemiological survey. *J. Med. Genet.* 1989, 26(1), 37–44.
18. Orioli I.M., Castilla E.E., Barbarossa-Neto J.G. The Birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. *J. Med. Genet.* 1986, 23(4):328–32.
19. Francomano C.A. HNC. Latest developments in skeletal dysplasia. *Am. J. Med. Genet.* 2001, 106:241–3.
20. Teele R.L. A guide to the recognition of skeletal disorders in the fetus. *Pediatr. Radiol.* 2006, 36(6): 473–84.
21. Superti-Furga A., Bonafe L., Rimoin D.L. Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. *Am. J. Med. Genet.* Winter, 2001, 106(4): 282–93.
22. Todorov A.B., Bolling D.R. A computerised file for studying growth development in achondroplasia-Birth defects: original article series, 1974, 10/9, 241.
23. Saldino R.M., Noonan C.D. Severe thoracic dystrophy with striking micromelia, abnormal osseous development, including the spine, and multiple visceral anomalies. *Am. J. of Roentgen. Radium Therapy and Nuclear Med.*, 1972, 114, 257.
24. Majewski F. et al. Polysyndactylie, verkürzte Gliedmassen und Genitalfaltbildungen: Kennzeichen eines selbständigen syndroms. *Zeitschrift für Kinderheilk.* 1971, 111, 118.
25. Барашнев Ю.И., Семьякина А.Н. и др. Синдром Книста у детей. *Вопр. охр. мат. дет.*, 1988, 70–75.
26. Meizner J., Bar-Ziv J. Prenatal ultrasonic diagnosis of short rib polydactyly syndrome type I. A case report. *J. Reprod. Med.* 1989, 34, 668.
27. Meizner J., Levy A., Carmi R., Simon T. Early prenatal ultrasonic diagnosis of thanatophoric dwarfism. *J.sr. J. Med. Sci.*, 1990, 26:287.
28. Menz E. Three dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology. In: K. Baka and D. Jurko (eds). *Three dimensional ultrasound in evaluation on fetal malformations*, London, 1997.
29. Meizner J. Fetal skeletal malformations revisited: steps in diagnostic approach. В кн. *Perinatal medicine, Barcelona (Spain), Semp.* 23–27, 2001, 326–332.
30. Beals R.K., Horton W. Skeletal dysplasias: an approach to diagnosis. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 1995, 3(3):174–81.
31. Kumar P. Skeletal dysplasias. В кн.: *Congenital malformations*. Ed. P. Kumar, B. Burton. Mc Hill Medical. New York, 2008, 283–321.
32. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. «Триада-Х», 2005.
33. Барашнев Ю.И., Бахарева В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. Путьеводитель по клинической генетике. «Триада-Х», 2004.
34. Новорожденные высокого риска. Новые диагностические и лечебные технологии. Под ред. В.И.Кулакова, Ю.И. Барашнева. «ГЭОТАР-Медиа», 2006.
35. Baker K.M., Olson D.S., Harding C.O.; et al. Long-term survival in typical thanatophoric dysplasia type I. *Am. Med. Genet.*, 1997, 70 (4):427 – 36.



Рис. 11. Брахидактилия при синдроме Дауна

4.5. Пороки развития пальцев кистей и стоп

При осмотре новорожденного могут быть обнаружены различные варианты аномального развития пальцев рук и ног. Среди них выделяют:

- **монодактилию** в виде одного пальца на стопе или кисти, возникновение которой связывают с амниотическими перетяжками.

- **брахидактилию** – короткопалость, связанную с укорочением метакarpальных костей (рис. 11).

- **камптодактилию** – сгибательная контрактура проксимальных межфаланговых суставов пальцев кисти.

- **макродактилию**, при которой обнаруживается чрезмерный рост пальцев.

- **молоткообразный палец стопы** характеризуется разгибанием проксимальной и сгибанием дистальных фаланг.

- **отклонение большого пальца наружи (*hallux valgus*)** обусловлено отклонением головки первой плюсневой кости кнутри в сочетании с деформацией стопы.

- **отклонение большого пальца стопы кнутри (*hallux varus*)**, когда он занимает перпендикулярное положение по отношению к продольной оси стопы.

Однако среди всех существующих аномалий развития пальцев кисти и стопы особо следует выделить такие две аномалии, как полидактилия и синдактилия. Они встречаются значительно чаще и нередко входят в симптомокомплекс врожденных синдромов.

Эмбриональное развитие пальцев кистей и стоп

Зачатки конечностей впервые появляются на 4-й неделе гестации. К 6-й неделе зародыш достигает приблизительно 12 мм. Руки начинают расти вен-

рально поперек груди, и в этих зачатках рук и ног заметно появление пальцев (рис. 12). В течение 5-й и до конца 8-й недели развитие зародыша характеризуется ростом и дифференцировкой систем органов. Между 6–8-й неделями зародыш имеет в длину 40 мм и весит около 5 г, он уже обнаруживает сходство с человеком. Конечности становятся длиннее, четко намечаются и формируются все их отделы. Хорошо развиты пальцы на руках. Развитие нижних конечностей несколько отстает от развития верхних конечностей. В возрасте 12 недель (вес 45 г, длина 87 мм) конечности становятся тоньше и длиннее, *пальцы очень хорошо дифференцированы*. На пальцах рук и ног начинают формироваться ногти в виде утолщений эпидермиса. Рефлекторный ответ пальцев на прикосновение свидетельствует о развитии мышц и нервов и установлении соответствующих нейронных связей [1].

Аномальное развитие пальцев может наступать на различных стадиях самого раннего эмбриогенеза. Потеря или модификация некоторых лиганд, рецепторов и факторов транскрипции могут быть в качестве причины различных аномалий конечностей [2,3]. В частности, возникновение полидактилии связывают с дефектом дупликации.



Рис. 12. Последовательность развития руки зародыша человека (по Scammon из Retzins). Длина зародыша от темени до крестца (С-R): А – 12 мм, Б – 15 мм, В – 17 мм, Г – 20 мм, Д – 25 мм, Е – 52 мм (Б. Карлсон, 1983).

4.5.1. Полидактилия

Увеличение количества пальцев на кистях и стопах (рис. 13). Их количество может достигать 8–12, чаще 6. Эта аномалия может носить как изолированный характер, так и входить в симптомокомплекс врожденных пороков. Она встречается у всех народов и рас, но доминирует в популяции черных – в мировой популяции она составляет 0,4–22,5:1000, среди белых (США) – 0,7–1,2:1000, а среди черных – 7–13,5:1000 [4,5]. При этом среди популяции черной расы преобладает постаксиальная изолированная полидактилия с преобладанием мужского пола.

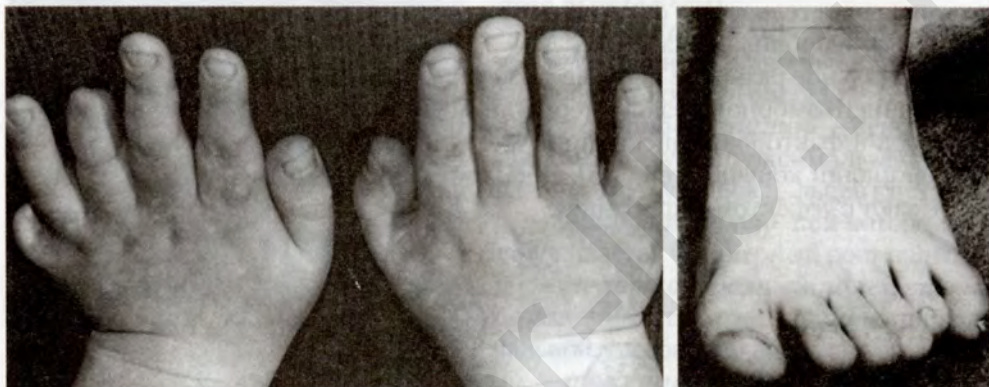


Рис. 13. Полидактилия кистей и стоп

Проведенное популяционное исследование в Китае показало повышенный риск врожденных аномалий пальцев после курения матерями во время беременности и при беременностях, протекавших на фоне плохо корригируемым инсулинзависимым сахарным диабетом [6, 7, 8].

Выделяют несколько типов полидактилии:

– **постаксиальная полидактилия** или полидактилия мизинца, при типе А – хорошо развитый палец сочленен с мизинцем непосредственно или же с помощью метакарпальной кости; при типе В – дополнительный палец имеет рудиментарный характер.

При анализе обширных наблюдений, включающих около 7000 случаев полидактилии, постаксиальная полидактилия составляла 80 % [9]. Преимущественно она обнаруживается на руках (76 % случаев изолированной постаксиальной полидактилии), а на ногах – только в 16 %. На руках и ногах она отмечается в 8 %. Постаксиальная полидактилия может быть изолированной или частью синдрома. Особенно часто этот тип полидактилии встречается на обеих конечностях при сочетании с другими врожденными дефектами.

– **преаксиальная полидактилия** или полидактилия I–IV пальцев проявляется в 4 вариантах:

– тип I – полидактилия большого пальца,

– тип II – полидактилия концевой фаланги большого пальца – «клюв утки»,

- тип III – полидактилия указательного пальца,
- тип IV (полисиндактилия) – сочетание преаксальной полидактилии с синдактилией.

Популяционная частота: 1:630–3300.

Тип наследования: аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью. При преаксальной полидактилии ген картирован в 7q36.

Эпидемиология различных типов полидактилии представлена в таблице 1 [10].

Таблица 1. Эпидемиология различных типов полидактилии

Тип полидактилии	Распространенность	Тип наследования	Комментарии
Постаксиальная	0,48–2,25: 1000 в мире в целом, США, белые – 0,7–1,2: 1000, США, черные – 7,0–13,5: 1000	Аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью	Обычно в 10 раз чаще у черных, соотношение мужчины/женщины 1,5:1
Преаксиальная			
Тип I	0,15–2,2: 1000	А/Д	Нет преобладания рас, мужчины > женщины
Тип II	1: 25 000	–	Возможно пренатальное воздействие гидантоина
Тип III	Очень редко	А/Д спорадически	–
Тип IV	1: 10 000	А/Д	–

Дифференциальная диагностика

Исследователи [9, 10] обращают внимание на то, что существует довольно большой перечень врожденных синдромов, сочетающихся с полидактилией:

Синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля (А/р): постаксиальная полидактилия, синдактилия, гипогонадизм, ретиальная дистрофия.

Синдром Карпентера (А/р): брахицефалия, гипопластическая верхняя и нижняя челюсть, помутнение роговицы, синдактилия, камптодактилия, дефекты сердца, крипторхизм, постаксиальная полидактилия.

Синдром Эллиса ван Кревелда (хондрозктодермальная дисплазия, А/р): укороченные дистальные конечности, полидактилия, гипоплазия ногтей, неонатальные зубы, дефект сердечной перегородки.

Фанкони панцитопенический синдром (А/р) – укороченное туловище, микроцефалия, аномалии глаз, дефекты верхних конечностей, панцитопения, коричневые пигментные пятна на коже, аномалии сердца и ЦНС.

Синдром Holt-Oram (А/Д): аномальные стопы и другие скелетные аномалии верхних конечностей, дефекты сердца, гипертелоризм, аномалии ребер.

Синдром Meckel-Gruber (А/р): окципитальное энцефалоцеле, микрофтальмия, аномалии гениталий, микроцефалия, крипторхизм, дефекты сердца.

Орально-фациально-дигитальный синдром, тип I (X-сцепленный доминант): дольчатый язык, уздечка и расщепление, гипопластический нос, аномальные пальцы, агенезия мозолистого тела.

Синдром Pallister-Hall (А/Д): IUGR*, гарматобластома, аномальные уши и пальцы, агенезия легких, синдактилия, полидактилия, аномалии ануса, неперфорированный анус.

Синдром укороченной риб-полидактилии, тип I (А/р): фокомелия, метафизарная дисплазия, постаксиальная полидактилия, синдактилия, дефекты сердца, атрезия ануса.

Синдром укороченной риб-полидактилии, тип II (А/р): укороченные ребра и конечности, расщепление губы и неба, гипоплазия легких, надгортанника и горла, пре-/постаксиальная полидактилия.

Синдром Smith-Lemli-Opitz (А/р): задержка роста, умственная отсталость, микроцефалия, синдактилия, аномальные гениталии.

Трисомия 13: голопроэнцефалия, микрофтальмия, циклопия, микроцефалия, расщепление губы и неба, дефекты сердца, IUGR, уродливые низко расположенные уши, аномалии гениталий.

Трисомия 18: IUGR*, низко расположенные уродливые уши, сжатые кисти рук, дефекты сердца, микроцефалия, аномалии гениталий.

Трисомия 21: гипотония, брахицефалия, укороченные пястные кости и фаланги, дефекты сердца, изменения кожи, гиперподвижность суставов, плоский профиль лица, эпикант (см. раздел 2.3.1. рис. 3).

Синдром Townes-Brocks (А/Д): аномальные уши и конечности, анальные уродства, микроцефалия, дефекты сердца, атрезия 12-перстной кишки, синдактилия.

В то же время следует принимать во внимание, что при многих врожденных уродствах большинства органов и систем может также обнаруживаться полидактилия [11]:

Таблица 2. Врожденные уродства, сочетающиеся с полидактилией

<ul style="list-style-type: none">– ассоциация с аномалией конечностей– синдактилия– гипоплазия или аплазия длинных костей– дистрофия ногтей– амелия– с аномалиями ЦНС– гидроцефалия– микроцефалия– spina bifida– с аномалиями сердца и сосудов– вентрикулярный септальный дефект– аортальный септальный дефект	<ul style="list-style-type: none">– с аномалиями желудочно-кишечного тракта– атрезия пищевода– атрезия 12-перстной кишки– перекрут– неперфорированный анус– дефект брюшной стенки– с аномалиями мочеполовой сферы– агенезия почек– поликистоз почек– гидронефроз– с другими пороками– диафрагмальная грыжа– расщепление губы и неба– анофтальмия– микротия
--	--

* IUGR – внутриутробная задержка роста.

Таким образом, в процессе дифференциальной диагностики рекомендуется:

1. Детальное изучение истории семьи и обследование ближайших родственников.
2. При клиническом обследовании целесообразно использовать компьютерную и магнитно-резонансную томографию для выявления других пороков органов и систем.
3. Кариотипирование.
4. Консультация хирурга для решения вопроса о возможности и целесообразности пластической коррекции [12,13,14].

Литература к разделу 4.5.1

1. Бодемер Ч. Современная эмбриология». «Мир». 1971.
2. Daluiski A., Yi Se. Lyons K.M. The molecular control of upper extremity development: implications for congenital hand anomalies. *J. hand. Surg. (Am)*, 2001, 26 (1):18–22.
3. Rayan G.M., Haaksme C.J., Tomasek I.J. et al. Basement membrane chondroitin sulfate proteoglycan and vascularization of developing mammalian limb bud. *J. hand. Surg. (am)*. 2000. 25 (1):150–8.
4. Boeing M., Paiva Lde C., Garcias Cdel et al. Epidemiology of polydactylies: a case-control study in the population of pelotas-RS J. *Pediatr. (Rio J.)*. 2001, 77 (2):148–52.
5. Zhou G.X., Dai L., Zhu L. et al. Epidemiological analysis of polydactylies in chinese perinatals-sichnan *DaXueBao Yi Xue Ban*: sep. 2004, 35(5):708–10.
6. Castilla E.E., da Graca Dutra M., Lugarinho da Fonseca R. et al. Hand and foot postaxial polydactyly two different traits. *Am. J. Med. Genet. Nov.* 1997, 73 (1):48–54.
7. Man L.X., Chang B. Maternal cigarette smoking during pregnancy increases the risk of having a child with congenital digital anomaly. *Plast. Reconstr. Surg.*, 2006, 117 (1):307–8.
8. Holmes L.B. Teratogen-induced limb defects. *Am. J. Med. Genet.* 2002, 112 (3): 297–303.
9. Castilla E.E., Lugarinho R., da Gracca Dutra M. et al. Associated anomalies in individuals with polydactyly. *Am. J. Med. Genet.* 1998, 80 (5): 459–65.
10. Castilla E.E., Lugarinho da Fonseca R et al. Epidemiological analysis of rare polydactylies. *Am. J. Med. Genet. Nov.* 1996, 65 (4):295–303.
11. Kumar P. Polydactyly: In.: *Congenital malformations*. Ed. P. Kumar, B.K. Burton. Mc Graw Hill Medical, New York, 2008, 285–291.
12. Watson B.T., Hennrikus W.L. Postaxial type-B polydactyly. Prevalence and treatment. *J. Bone Joint Surg. Jan.* 1997, 79(1):65–98.
13. Rayan G.M., Frey B. Ulnar polydactyly. *Plast reconstr. Surg.* 2001, 107 (6):1449–54.
14. Dodd J.K., Jones P.M., Chinn D.J. et al. Neonatal accessory digits: a survey of practice amongst paediatricians and hand surgeons in the United Kingdom. *Acta Paediatr.* 2004, 93(2):200–4.

4.5.2. Синдактилия

Синдактилия – аномалия развития, характеризуется тем, что два или более пальцев как бы сплелись. Ее связывают с неполной редукцией межпальцевых перегородок в процессе эмбрионального развития. Эта аномалия так же, как и полидактилия, может быть изолированной или входить в симптомокомплекс врожденных пороков развития (рис. 14).

Общая распространенность синдактилии составляет 3–5:10 000 родов. Частота изолированной синдактилии 1,3–2,2:10 000 [1, 2, 3]. Обращается внимание, что семейная синдактилия составляет приблизительно от 10 до 40 % из общего числа синдактилий [4]. Правая и левая стороны поражаются одинаково.

Ряд исследователей сообщают, что существует повышенный риск врожденных аномалий, включая синдактилию, от материнского курения сигарет во время беременности [5]. Темтаму и Mc Kusick (1978 г.) создали классификацию синдактилий, а Goldstein и соавт. [6] дополнили ее. Они выделили 8 типов синдактилий:

1. Синдактилия, тип I, которую называли зигодактилией и характеризовали ее как кожная синдактилия 3-го и 4-го пальцев руки или 2-го и 3-го пальцев ноги. В большинстве случаев речь шла об изолированной синдактилии.

2. Синдактилия, тип II, которая именуется как синполидактилия или полисиндактилия. Она характеризуется синдактилией 3-го и 4-го пальцев с частичной или полной дубликацией 3-го, 4-го или 5-го пальцев руки, слиянием 4-го и 5-го пальцев с частичной или полной дубликацией 3-го, 4-го или 5-го пальцев



Рис. 14. Варианты синдактилии пальцев стоп

руки; слиянием 4-го и 5-го пальцев с частичной или полной дубликацией 5-го пальца на ноге. Возможны также и другие сочетания.

3. Синдактилия, тип III – это редкий тип, он характеризуется билатеральным или унилатеральным кожным или костным слиянием 3–5-го пальцев. Средняя фаланга пятого пальца часто оказывается гипоплазированной или же отсутствует вовсе. Сходные аномалии описывают у больных с окулодентодигитальным синдромом.

4. Синдактилия, тип IV – этот вариант характеризуется сложным комплексом слияния всех пальцев.

– **IVa** (Наас-тип). Он наблюдается у больных с полной синдактилией всех пальцев рук, включая большой палец на одной или обеих руках с или без сочетания с полидактилией. Пятый палец не вовлекается.

– **IVb** – больные имеют сходные с IVa типом изменения, но также обнаруживают полное слияние всех пальцев на одной или обеих ногах с или без сочетания с полидактилией. Дети с синдромом Апера имеют тип IV синдактилии в сочетании с краниосиностазом.

5. Синдактилия, тип V, для которой свойственно слияние 4-го и 5-го метакarpального или метатарзального (одной или обеих частей) с образованием различных степеней синдактилии пальцев или ног. Сочетание с полидактилией может быть или не быть. У пораженных детей могут выявляться урогенитальные аномалии.

6. Синдактилия, тип VI – синдактилия VI типа, или полная синдактилия, описана как односторонняя синдактилия 2–5-го пальцев, которая может быть ошибкой для врожденного кругового стягивания.

7. Синдактилия, тип VII (Cepani-Lenz синдром), характеризуется нерегулярным синостозом всех костей рук и ног с или без слияния радиальной и ульнарной и большеберцовой и малоберцовой костей.

8. Синдактилия, тип VIII характеризуется слиянием 4-й и 5-й метакarpальных костей с отсутствием других аномалий.

Все эти типы изолированной синдактилии имеют аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью и различной экспрессией. Исключение составляет тип VIII, для которого свойственна аутосомно-рецессивная передача с различной экспрессивностью.

Синдактилия, как и полидактилия, часто входит в симптомокомплекс врожденных синдромов.

При обнаружении синдактилии, как и при полидактилии, рекомендуется:

1. Детальное клиническое обследование для выявления других пороков развития.

2. В тех случаях, когда синдактилия входит в симптомокомплекс врожденных аномалий, необходимо кариотипирование, компьютерная или магнитно-резонансная томография

3. Хирургическая коррекция синдактилии только при нарушениях функции рук или ног. Время оперативного вмешательства не ранее 18 месяцев жизни. Прогноз неблагоприятен в тех случаях, когда синдактилия входит в симптомокомплекс врожденных аномалий [7, 8, 9].

Таблица 3. Сочетание синдактилии с врожденными синдромами

- **Синдром Апера (А/Д):** краниосиностоз, агенезия мозолистого тела, среднелицевая гипоплазия, агенезия легких, пороки сердца, аномалии мочеполовой системы, атрезия пищевода и трахеоэзофагальная фистула.
- **Синдром Карпентера (А/р):** брахицефалия, гипоплазия верхней и нижней челюстей, помутнение роговицы, синдактилия, камптодактилия, дефекты сердца, крипторхизм, постаксиальная полидактилия.
- **ЕЕС-синдром (А/Д):** тонкая кожа, светлые и редкие волосы, расщелина губы без или с расщеплением неба, аномалии конечностей.
- **Синдром Фразера (А/Р):** криптофтальмоз, гипопластинчатые ногти, аномалии гениталий, ларингостеноз или атрезия, гипоплазия или агенезия почек, микроцефалия, расщепление губы.
- **Синдром Гольца (Х-сцепленный доминант или спорадический):** пойкилодерма с фокальной гипоплазией кожи, дистрофия ногтей и волос, синдактилия и другие аномалии рук/ног, колобома, дефекты сердца и почек.
- **Полисиндактилия с аномалиями черепа** или синдром цефалосиндактилии Грейга (А/Д; ген GLI3 картирован в 7p13): синдактилия, полидактилия и аномалии черепа (скафоцефалия, выступающие лобные бугры).
- **Синдром Холта-Орама (синдром сердце–конечности) – А/Д:** скелетные аномалии, в том числе верхних конечностей, сердечные аномалии, гипертелоризм, аномалии ребер, отсутствие *pectoralis major*.
- **Синдром окуло-денто-дигитальный (А/Д):** микрофтальмия, камптодактилия, глаукома, расщепление губы и неба.
- **Синдром орально-фациально-дигитальный (Х-сцепленный доминант):** множественные уздечки, срединное расщепление губы, неба, асимметрично укороченный палец, агенезия мозолистого тела, гетеротопия серого вещества головного мозга.
- **Синдром Пфайфера (А/Д):** краниосиностоз, брахицефалия, гипертелоризм, аномалия большого пальца стопы, атрезия хоан, гидроцефалия.
- **Поланд-последовательность** (тип наследования неизвестен): гипоплазия мышцы *pectoralis major*, аномалии почек и ребер, декстракардия, дефект редукции верхних конечностей.
- **Синдром Смита-Лемли-Опица (А/р):** задержка роста, микроцефалия, аномалии гениталий, агенезия почек и др.
- **Синдром триплоидии** (аномалии хромосом 69XXY или 46XX/69XXY): внутриутробная задержка роста, омфалоцеле, дефекты сердечно-сосудистой системы, гидроцефалия, голопроэнцефалия, аномалии мочевого системы.

Литература к разделу 4.5.2

1. Temtamy S.A., Mc Kusick V.A., Bergsma et al. The Genetics of hand malformations. New York, Alan R. Liss, Inc. 1978.
2. Castilla E.E., Paz J.E., Orioli-Parreires I.M. Syndactyly: frequency of specific types. Am. J. Med. Genet. 1980, 5(4):357–64.
3. Dai L., Zhou G.X., Zhu J., Mao M. et al. Epidemiological analysis of syndactyly in chinese perinatals. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2004, 39 (7):464–438.
4. Marks M.L., Whisler S.L., Clericuzio et al. A new form of long QT syndrome associated with syndactyly. J. Am. Coll. Cardiol. 1995, 25 (1): 59–64.
5. Man L.X., Chang B. Maternal cigarette smoking during pregnancy increases the risk of having a child with a congenital digital anomaly. Plast. Reconstr. Surg., 2006, 117(1):301–8.
6. Goldstein D.J., Kambouris M., Ward. R.E. Familial crossed polysyndactyly. Am. J. Med. Genet. 1994, 50 (3):215–23.

7. Marks M.L., Trippel D.L., Keating M.T. Long QT syndrome associated with syndactyly identified in females. *Am. L. Cvardiol.* 1995, 76(10):744–5.
8. Gasparini M., Lunati M., Calimberti P. et al. Images in cardiovascular medicine. Endocardial implantation of a cardioverter-defibrillator in a 13-month-old child affected by long QT syndrome and syndactyly. *Circulation*, 2004, 110 (23): e 525–27.
9. Dao K.D., Shin A.Y., Billings A. et al. Surgocal treatment of congenital syndactyly of the hand. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 2004, 12 (1):39–48.

4.6. Врожденные дефекты редукции конечностей

Врожденный порок развития конечностей представляет собой обширную, но разнообразную группу аномалий. Характерным признаком является врожденное отсутствие какой-либо части либо одной или более конечностей. Эти редкие, но весьма заметные дефекты, которые диагностируются как пренатально, так и в неонатальном периоде жизни (сразу же при рождении ребенка). Эти пороки разные по степени тяжести и нарушению функций приводят к разной степени инвалидности с детства. В течение многих лет предлагались разные системы классификаций. Однако до сих пор широко используется классификация, предложенная еще в 1961 г. Frantz и O'Rahilly [1]. Было предложено разделить все дефекты конечностей на терминальные или вставленные (или интерполированные). К терминальным дефектам относятся такие, где все элементы отсутствуют. К вставленным дефектам относят те, при которых отсутствуют проксимальные, средние сегменты конечности или часть дистальных сегментов. В то же время и те и другие дефекты конечностей могут подразделяться на поперечные либо параксиальные. При поперечном дефекте конечность поражается на всю ширину, а при параксиальном дефекте в патологический процесс вовлекается либо преаксиальная, либо постаксиальная часть конечности.

Спустя 30 лет в 1991 г. Организация международных стандартов и международное общество протезирования и ортопедии предложили новый вариант классификации, в которой все дефекты конечностей были подразделены либо на поперечные, либо на продольные, а отдельные кости как полностью или частично отсутствующие. При этом предлагалось использовать EUROCRAT – европейскую сеть, основанную на результатах популяционных исследований региональных регистров. Это позволило осуществить эпидемиологический надзор за врожденными дефектами развития. Каждый выявляемый дефект с редукцией конечностей предлагалось относить к одной из следующих шести категорий [2].

Категории врожденных дефектов конечностей

1. Терминальные поперечные – отсутствие всех дистальных структур пораженной конечности; проксимальные структуры при этом могут быть нормальными или дефектными. К этим врожденным дефектам относят следующие типы:

Эктродактилия: полное или частичное отсутствие всех фаланг, метакарпальных/метатарзальных отделов или же всей кисти/стопы (рис. 15).

Амелия: полное отсутствие конечности (рис. 16).



Рис. 15. Эктродактилия у новорожденных



Рис. 16. Врожденный дефект редукции конечностей

А. Ребенок с односторонней амелией. Б. Ребенок с меромелией – частичным отсутствием конечностей (по Dr. M. Edgerton, Abt. für plastische Chirurgie, University of Virginia).

2. Интеркалария, т.е. отсутствие или выраженная гипоплазия проксимальной части конечности с почти нормальной или же нормальной кистью или стопой.

3. Преаксиальная продольная; при которой отсутствует или гипоплазирована преаксиальная (ульнарно/тибиальная) части конечности.

4. Постаксиальная продольная характеризуется отсутствием или гипоплазией постаксиальной (ульнарно/тибиальная) части конечности.

5. Расщепленная кисть/стопа: продольный терминальный дефект лучей, часто связанный с синдактилией:

Типичная расщепленная кисть/стопа: имеется в виду конусовидная щель, суживающаяся и разделяющая кисть/стопу на две части; отсутствие или гипоплазия центрального луча (второго, третьего или четвертого пальцев рук/ног); фаланги или метакарпальные/метатарзальные части центральных лучей могут отсутствовать или быть редуцированы (рис. 18, 19).

Монодактилия: обнаруживается только один палец, а четыре отсутствуют либо на кисти, либо на стопе.

6. Множественный тип редуцированных дефектов, для которых характерны различные типы аномалий с редукцией конечностей на одной или разных конечностях (рис. 17).

Из этой группы врожденных дефектов редукции конечностей особое внимание привлекает эктродактилия или ЕЕС-синдром. Это объясняется тем, что в последние годы исследования позволили утверждать, что синдром относится к генетически детерминированным заболеваниям. Уменьшение числа пальцев с расщеплением кисти встречается довольно часто. Известны различные варианты порока, при котором расщепление может доходить до запястья и даже до предплечья. Внешне это напоминает вид клешни. При маргинальной эктродактилии отсутствует либо I



Рис. 17. Ребенок с дефектом редукции конечностей, связанной с приемом талидомида на ранних сроках беременности (Ellis and Mitchell. *Disease in Infancy and Childhood* – Churchill Livingstone, 1973).



Рис. 18. Врожденные дефекты редукции конечностей

А. Синдактилия руки. Б. Порок развития пальцев ног
(no Dr. M. Edgerton, Abt. fur plastische Chirurgie, University of Virginia).



Рис. 19. Дефект редукции конечностей

А — рудиментарные пальцы левой руки. Б — рудиментарные пальцы ног.

либо V палец с пястной костью. Нередко имеется сочетание с лучевой или локтевой косорукостью.

Наблюдение 1.

Новорожденная, доношенная девочка, рожденная молодой (21 год) и здоровой женщиной, беременность вторая (первый ребенок здоров), протекавшая с легким токсикозом в I триместре. Первое УЗИ на 33-й неделе гестации. Роды на 39-й неделе, самопроизвольные. Масса тела новорожденного 2940 г, длина 50 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. При рождении обращало на себя внимание: укороченное и «скрученное» левое предплечье, на обеих кистях по три пальца (отсутствие 1-го и 3-го пальцев), поперечная борозда на правой ладони, выпученные глаза, затрудненное носовое дыхание, гипертрофированный клитор (рис. 20). В процессе клинического исследования установлено:

- кариотип 46XX,
- по данным рентгенографии кости левого предплечья представлены лишь одной костью,
- частичная атрезия хоан,
- со стороны глаз, сердца и др. внутренних органов патологии не выявлено.

Результаты обследования головного мозга свидетельствовали об аномалиях его развития:

- по данным УЗИ: выраженная асимметрия полушарий за счет гетеротопий подкоркового серого вещества, нарушена дифференциация базальных ганглиев, гиперплазирована островковая доля слева. Эти находки расценивались как множественные стигмы нарушений нейrogenеза и формирования коры больших полушарий головного мозга.
- по данным МР-томографии (рис. 20, продолжение), выраженные признаки врожденного порока развития головного мозга: нарушенное формирование извилин левых лобных и островковой доли (микропахигрия, множественные участки гетеротопии), подкорковые структуры слева уменьшены, атипичные формы, двусторонние зоны глиоза в подкорковых структурах.

Эпидемиология и этиология синдрома ЕЕС изучена достаточно подробно. Общая распространенность дефектов с редукцией конечностей варьирует, по мнению ряда исследователей, в пределах 2,5–7,06 на 10 000 родов при регистрациях, основанных на популяционных исследованиях [3, 4, 5, 6, 7]. Анализ этих работ в какой-то мере объясняет такие широкие колебания популяционной частоты. Эти вариации могут быть связаны с использованием разной терминологии, включением в расчеты мертворожденных и абортивные случаи, разную степень значимости генетических и мультифакториальных влияний. Тем не менее эти исследования крайне важны. Так, при обследовании 3 млн новорожденных из Южной Америки [8] общая частота распространения дефектов с редукцией конечностей составила для живорожденных 4,91:10 000 и 26,73:10 000 для мертворожденных (!). Это якобы несоответствие показателей объясняется просто – 80 % таких мертворожденных помимо дефектов редукции конечностей имели еще и другие не менее грубые пороки развития. В качестве примеров часто фигурирует такое средство как талидомид, приводящий к трагедиям с 1960-х годов и до настоящего времени [3, 4]. Авторы единодушны в том, что дети с дефектами редукции конечностей чаще имеют низкий вес при рождении, более низкий гестационный возраст и задержку внутриутробного развития [5, 6, 7].

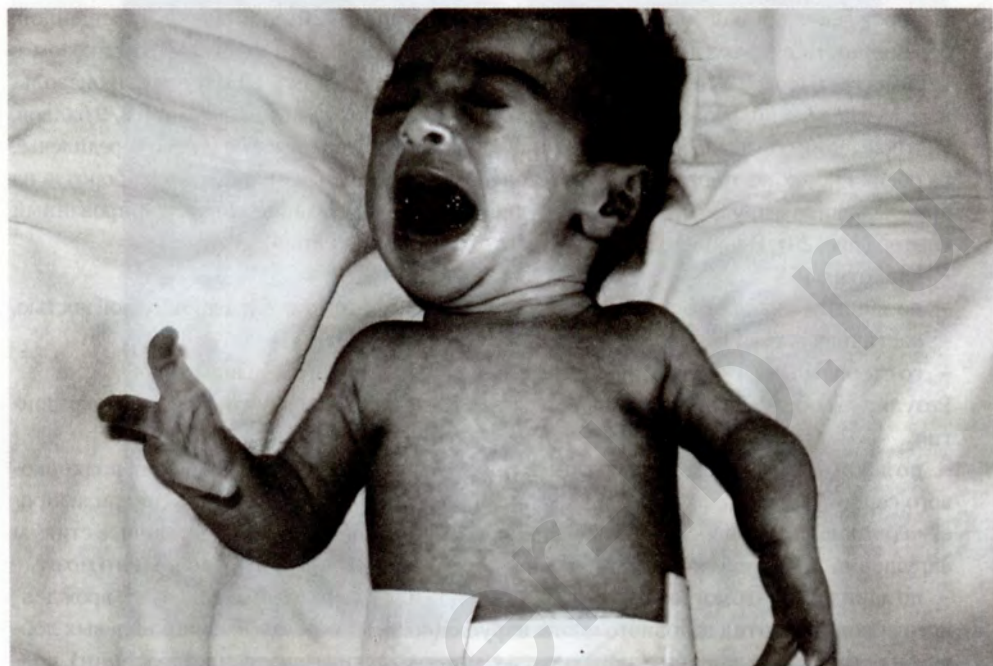


Рис. 20. Множественный тип дефектов редукции конечностей

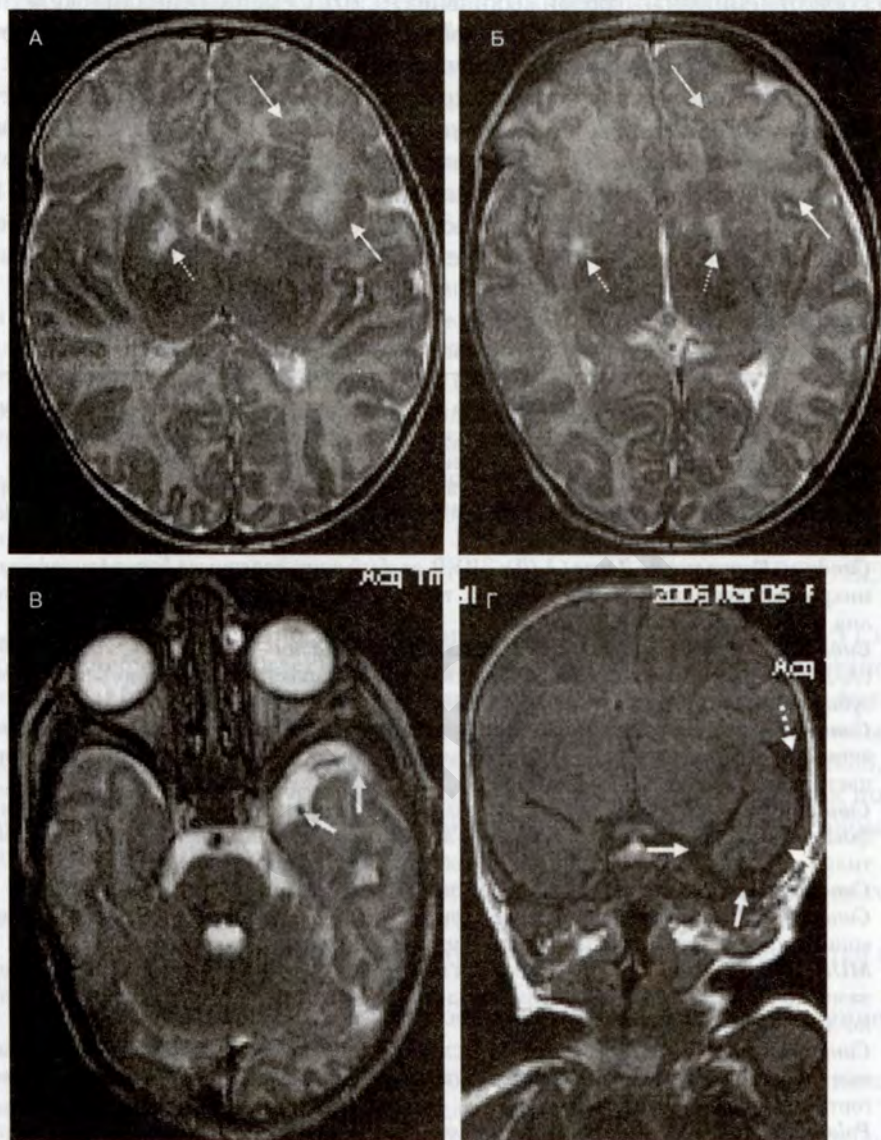


Рис. 20. (продолжение)

На T_2 -взвешенных аксиальных срезах (А, В) четко видны нарушения развития левой лобной доли – с микро- и пахигирией и гетеротопией серого вещества (сплошные тонкие стрелки). В подкорковых ядрах (А, Б) выявлены очаговые поражения (пунктирные тонкие стрелки). Левая височная доля уменьшена в объеме (В, Г), за счет чего возникло компенсаторное расширение субарахноидальных пространств височной доли (толстые сплошные стрелки) и левой Sylvиевой борозды слева (толстая пунктирная стрелка).

Причем беременность у матерей этих детей нередко сопровождается вагинальными кровотечениями и угрозой выкидыша [9, 10]. Семейный анализ скелетных аномалий среди родственников первой степени отягощен рождением детей (6,5–7,2 %) с дефектами редукции конечностей.

Не вызывает сомнения, что врожденные дефекты редукции конечностей представляют собой чрезвычайно разнообразную группу врожденных аномалий, которые обусловлены генетическими и тератогенными факторами (34 %), сосудистыми нарушениями (35 %). Неизвестные причины достигают 32 % [11]. О хромосомных отклонениях сообщалось в 6–13 % случаев, а нарушения одного гена были определены в 15–43 % случаев [6, 11, 12, 13].

Таблица 4. Синдромы, сочетающиеся с дефектами редукции конечностей

1. **Синдром Adams Oliver** (А/Д): задержка внутриутробного развития (ЗВУР), аплазия кожи, энцефалоцеле, микроцефалия, различные вариации по степени тяжести поперечных дефектов конечностей, расщепление губы и неба, дефекты сердца.
2. **CHILD-синдром** (X-сцепленный доминант): врожденная гемидисплазия, ихтиозiformная эритродермия, дефект конечностей, ЗВУР, дефекты сердца, агенезия почек, расщепление губы.
3. **Синдром Корнелия де Ланге** (А/Д): ЗВУР, слабый крик, сросшиеся брови (синофриз), микробрахицефалия, длинный фильтр, тонкая верхняя губа, микрогнатия, микромелия, фокомелия, крипторхизм.
4. **Синдром эктродактилии-эктодермальной дисплазии – расщелины губы и неба** (А/Д): светлая и тонкая кожа, редкие волосы, гипопластичные соски, аномальные зубы, аномалии твердого неба, крипторхизм, голопрозэнцефалия, агенезия почек.
5. **Синдром панцитопении Фанкони** (А/р): короткое телосложение, микроцефалия, аномалии глаз, радиальные дефекты верхних конечностей, панцитопения, коричневого цвета пятна на коже, аномалии ЦНС.
6. **Синдром Гольца** (X-сцепленный доминант и спорадические случаи): пойкилодерма с фокальной гипоплазией кожи, редкие и ломкие волосы, дистрофичные ногти, синдактилия и другие аномалии рук и ног, колобома глаз, дефекты сердца.
7. **Синдром Гербе** (А/р): дистальная редукция конечностей, короткое телосложение.
8. **Синдром Holt-Oram** (синдром сердце–конечности) – А/Д: скелетные аномалии верхних конечностей, дефекты сердца, узкие плечи, гипертелоризм, аномалии ребер.
9. **MURCS-ассоциация** (тип наследования неизвестен): аплазия мюллерова протока, аплазия почек, шейно-грудная дисплазия, дефекты верхних конечностей, глухота, черепно-лицевые аномалии.
10. **Синдром Nager** (А/Д, А/р в некоторых случаях): гипоплазия скуловой кости, радиальные аномалии конечностей, микрогнатия, аномалии ушей, расщепление губы, гипоплазия гортани или надгортанника.
11. **Poland-последовательность** (тип наследования неизвестен): гипоплазия большой грудной мышцы, аномалии почек, декстракардия, дефект редукции верхних конечностей.
12. **Роберт-SC-фокомелия** (А/р): гипомелия при дефектах редукции верхних и нижних конечностей, а также расщепление губы и неба, микроцефалия, грубая ЗВУР, крипторхизм, аномалии глаз.
13. **Тромбоцитопения (TAR-синдром)**: двустороннее отсутствие лучевых костей, переменные изменения нижних конечностей, тромбоцитопения, анемия, дефекты сердца.
14. **VACTERL-ассоциация** (неизвестный тип наследования): аномалии ребер, ануса, сердца, трахеи, пищевода, почек, конечностей, спинальная дисрафия, аномалии гениталий.

Заслуживает внимания повышенная распространенность дефектов при внутриутробных воздействиях материнского диабета, алкоголя, мизопростола, варфарина, фенитоина, вальпроиковой и ретиноиковой кислот. Тем не менее все эти предположения не имеют достоверных доказательств.

Исследователи последних лет утверждают, что синдром ЕЕС следует рассматривать как симптомокомплекс множественных врожденных пороков развития, включающих эктодермальную дисплазию, аномалии дистальных отделов конечностей, мочеполовой системы, расщелин губ и неба, офтальмопатологию, микроаномалии лица [14, 15, 16, 17, 18]. Об этом могут свидетельствовать данные, представленные в таблице 4 [19].

При обобщении представленных данных становится очевидным, что синдром ЕЕС следует рассматривать как врожденный синдром. Более того, согласно последним изысканиям, он считается генетически детерминированным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования и высокой пенетрантностью, достигающей 93–98 %. Экспрессивность патологии варьирует, спорадические случаи отмечаются большей степенью тяжести, чем семейные [14].

Этот синдром, впервые опубликованный в 1961 г., был вскоре описан и другими авторами. Со временем это привело к накоплению большой информации и относительно скоро – в 90-е годы XX столетия – была доказана не только его гетерогенность, но и выделены три генетических варианта: ЕЕС 1, ЕЕС 2 и ЕЕС 3 [20,21,22,23].

Ген синдрома ЕЕС 3 локализован на длинном плече хромосомы 3 (3q27). Продукт гена представляет собой белок – тумор протеин р63, являющийся гомологом одного из опухолевидных супрессоров. Известно более 20 мутаций гена р63. В то же время установлено, что генетически детерминированный дефект белка р63 обуславливает формирование, помимо синдрома ЕЕС 3, изолированной расщелины губы и неба, сочетание таких признаков, как пороки конечностей, эктодермальная дисплазия, расщелина губы и неба, аномалии молочных желез, слезного канала:

- синдром Рэппа-Ходжкина (Rapp-Hodgkin, ангидротическая эктодермальная дисплазия, расщепление губы и неба,
- синдром LMS (Limb-Mammary Syndrome) аномалии конечностей и молочной железы,
- синдром SHFM 4 (Split-Hand/Foot Malformation 4) – расщепление кистей, аномалии стоп,
- синдром ADULT (Acro-Dermato-Ungual-Loctimal-Tooth) – аномалии конечностей, кожи, ногтей, зубов, носослезного канала,
- синдром АЕС (Ankyloblepharon-Ectodermal Defects-Cleft Lip/Palat, или Хей-Уэллса (Hay-Wells) – анкилоблефарон-эктодермальная дисплазия, расщепление губы и неба [24,25,26].

Клиника дефектов редукции конечностей крайне полиморфна и по существу представляет собой сложный симптомокомплекс аномалий развития многих органов и систем [27]:

- **эктодермальная дисплазия** характерна для всех детей (сухость кожи, кератодермия (у 80 %), поражение волос и ногтей;

– **аномалии дистальных отделов конечностей.** Особенно часто обнаруживается тяжелый врожденный дефект кисти (расщепление кистей рук, дефект пальцев – эктродактилия), синдактилия, полидактилия, деформация пальцев, удвоение терминальных фаланг [28];

- **расщепление губы/или неба (80 %);**
- **пороки мочевого тракта и почек;**
- **офтальмопатология** (дистрофия роговицы);
- **аномалии слезных путей** и др.

Принимая во внимание особенности фенотипических проявлений, в процессе дифференциального диагноза возникают неизбежные трудности разграничения фенотипически схожих синдромов.

В процессе дифференциальной диагностики рекомендуется:

- детальное изучение семейной истории,
- комплексное клинико-лабораторное обследование не только дефектов конечностей, но и других уродств,
- тщательный акушерский анамнез матерей (предшествующие аборты, маточные кровотечения, физическая травма, действие тератогенов),
- пренатальная ультразвуковая диагностика и магнитно-резонансная томография с описанием локализации и тяжести костных дефектов,
- тщательное исследование с помощью томографии других пороков органов и систем,
- кариотипирование и др. [29,30].

Лечение дефектов редукции конечностей в основном хирургическое с учетом нормального психического уровня рекомендуется начинать не ранее 6 месяцев, при пороках верхних конечностей – около 12 месяцев жизни.

Прогноз этой группы пороков весьма variabelен. Для детей с дефектами редукции конечностей свойственна очень высокая перинатальная и ранняя детская смертность [4,12,31].

При медико-генетическом консультировании сообщается, что повторный риск рождения таких детей около 3 % [6,9].

Литература к разделу 4.6

1. Frantz C.H., Opahilly R. Congenital skeletal limb deficiencies. J. bone joint surg. 1961, Ч3А: 1202–24.
2. Lin S., Marshall E.G., Davidson G.K. et al. Evaluation of congenital limb reduction defects in upstate. New York. Teratology, 1993, 47 (2): 127–35.
3. Dillingham T.R., Pezzin I.E., Mac Kenzie E.J. Limb amputation and limb deficiency: epidemiology and recent trends in the United States-South. Med. J. 2002, 95(8): 875–83.
4. Evans J.A., Vitez M., Czeizel A. Congenital abnormalities associated with limb deficiency defects: a population study based on cases from the Hungarian congenital malformation Registry (1975–1984). Am. J. Med. Genet., 1994, 49 (1): 52–66.
5. Mcguirk C.K., Westgate M.N., Holmes L.B. Limb deficiencies in newborn infants. Pediatrics 2001, 108 (4):E64.
6. Stoll C., Calzolari E., Cornel M. et al. A study on limb reduction defects in six European regions. Ann. Genet. 1996, 39 (2):99–104.
7. Zhu J., Maiao L., Xu C., Wang Y. et al. Analisis of 822 infants with limb reduction defect in Chine. Hua, Xi Ke Da Xue Bao. 1996, 27 (4): 400–3.

8. Castilla E.E., Cavalcanti D.P., Dutra M.G. et al. Limb reduction defects in South America. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1995, 102(5):303–400.
9. Calzolari E., Manservigi D., Garani G.P. et al. Limb reduction defects in Emilia Romagna. Italy: epidemiological and genetic study in 173109 consecutive births. *J. Med. Genet.* 1990, 27 (6):353–7.
10. Contas N., Simopoulou S., Petraki Y. et al. Limb reduction defects-autopsy study. *Pediatr. Pathol.* 1993, 13 (1):29–5.
11. Mc Guirk C.K., Westgate M.N., Holmes L.B. Limb deficiencies in newborn infants. *Pediatr.* 2001, 108 (4): E:64.
12. Froster-Iskenins U.G., Baird P.A. Limb reduction defects in over one million consecutive live births. *Teratology*, 1989, 39(2): 127–35..
13. Tayel S.M., Fawzia M.M., Al-Naqeeb N.A. et al. A morpo-etiological description of congenital limb anomalies. *Ann. Saudi Med.* 2005, 25(3): 219–27.
14. Roelfsema N.M., Cobben J.M. The EEC syndrome, a literature study. *Clin. Dysmorph.* 1996, 5, 115–127.
15. Rodini E.S., Richieri-Costa A. EEC syndrome: report on 20 new patients, clinical and genetic considerations. *Am. L. Med. Genet.*, 1990, 37:42–53.
16. Nardi A.C., Ferreira U., Netto N.R. et al. Urinary tract involvement in EEC syndrome: a clinical study in 25 Brazilian patients. *Am. J. Med. Genet.* 1992, 44, 803–806.
17. Buss P.W., Hughes H.E., Clarke A. Twenty-four cases of the EEC syndrome: clinical presentation and management. *J. Med. Genet.* 1995, 32, 716–723.
18. De Smet L., Fryns J. Anal atresia and abdominal wall defect as unusual symptoms in EEC syndrome. *Genet. Counsl.* 1995, 6, 127–130.
19. Kumar P. Limb reduction, defects. In: *Congenital malformations*. Ed. Kumar, B. Burton, Mc Graw Hill Medical, New York, 2008, 229–307.
20. Rosselli D., Guilinetti R. Ectodermal dysplasia. *Br. J. Plast. Surg.* 1961, 14, 190–204.
21. Quimsiyeh M.B. EEC syndrome (ectrodactily, ectodermal dysplasia and cleft lip/palate) is on 7p11.2-q21.3. *Clin. Genet.*, 1992, 42, 101.
22. O'Quinn J.R., Hennekam R.C., Jarde L.B., Bamshad M. Syndrome ectrodactily with severe limb, ectodermal, urogenital, and palatal defects maps to chromosome 19. *Am. J. Hum. Genet.*, 1997, 61, A 289.
23. Celli J., Duijf P.H., Hamel B.C. et al. Heterozigous germline mutations in the p 53 homolog p63 are the case of EEC syndrome. *Cell.* 1999, 99, 143–153.
24. Mc Grath J. A., Duijf P.H., Doetsch V. et al. Hag-Wells syndrome is caused by heterozygous missens mutations in the SAM doman p63. *Hum. Mol. Genet.* 2001, 10:3:221–229.
25. Van Bokhoven H., Yamel B.C., Bamshad M. et al. P63 Gens mutations in lec syndrome, limbmanmary syndrome and isolated split handsplit foot malformation suggest a genotype-phenotype correlation. *Am. J. Hum. Genet.* 2001, 69:3:481–492.
26. Chah I, Harper J.I., Mellerio J.E., McCrath J.A. ADULT ectodermal dysplasia syndrome resulting from the missense mutation R298Q in the p63 gene. *Clin. Exp. Dermatol.* 2004, 29, 6:669–672.
27. Николаева Е.А., Харабадзе М.Н., Яблонская М.И., Новиков П.В. Диагностика синдрома эктродактилии-эктодермальной дисплазии—расщелины губы и неба. *Рос. вестн. перинатологии и педиатр.* 2007, 6, 45–49.
28. Fryns J.P., Legius E., Dereynmaeker A.M. et al. EEC syndrome without ectrodactily: report of two new families. *J. Med. Genet.* 1999, 27, 165–168.
29. Czeizel A.E., Vitez M., Kodaj I. et al. Causal study in Hungary 1975–1984. *Am. J. Med. Genet.* 1993, 46 (4):427–33.
30. Kozin S.H. – Upper-extremity congenital anomalies. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2003, 85, A(8):1564–76.
31. Froster U.G., Baird P.A. Upper limb deficiencies and associated malformations: a population-based stude. *Am. J. Med. Genet.* 1992, 44(6):767–84.

4.7. Артрогрипоз

Артрогрипоз – врожденный порок развития, характеризующийся пренатально возникшими контрактурами суставов с ограничением их подвижности [1, 2]. Обнаруживаемые при рождении изменения по мере роста и развития ребенка лишь усугубляются. К ним относятся: ротация плечевых суставов внутрь, разгибание локтевых и сгибание запястных суставов, эквиноварусная деформация.

В патологический процесс вовлекаются все конечности (рис. 21, 22).

До сих пор критерии постановки диагноза артрогрипоза, как это ни странно, представляют существенные трудности. Это объясняется тем, что этот диагноз широко используется, хотя очевидно, что врожденные контрактуры суставов входят в симптомокомплекс более чем 150 нозологических форм. При фенотипическом сходстве они являются генетически гетерогенными заболеваниями.

Множественные врожденные контрактуры входят в симптомокомплекс многих различных синдромов. Уродства ЦНС особенно часто сочетаются с дефектами скелета, почек, сердца и др. органов. Около половины всех детей, объединенных общим диагнозом артрогрипоз, могут иметь врожденные уродства [10]. В одних случаях имеется сочетание с аномалиями кранио-максиллярно-лицевой области (22 %). В других случаях (10 %) артрогрипоз сочетается с аномалиями верхних дыхательных путей и черепно-мозговых нервов [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 18]. Из 150 синдромов, в симптомокомплекс которых входит артрогрипоз, выделяют лишь несколько, которые могут обнаруживаться в неонатальном периоде [1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Среди них:

– **Синдром Antley-Bixler** (А/р): брахицефалия, краниосиностоз, среднелицевая гипоплазия, атрезия хоан, диспластичные уши и др.

Рис. 21. Новорожденный ребенок с множественной и грубой формой артрогрипоза



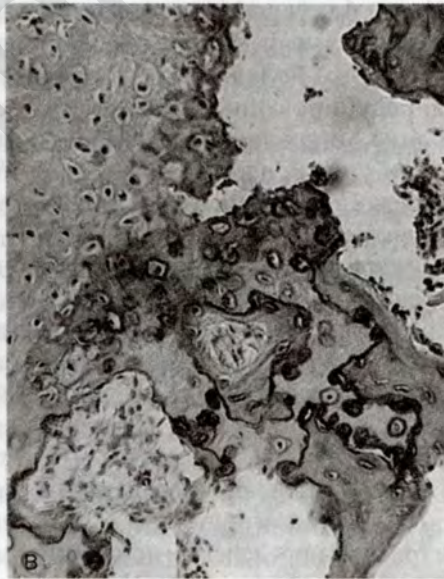


Рис. 22. Врожденный множественный артрогрипоз

А — новорожденный ребенок. Б — девочка с врожденным множественным артрогрипозом в возрасте 1 года 8 месяцев. В — морфологические изменения костной ткани. Отсутствует зона энхондрального окостенения, бесформенные балки имеют костно-хрящевое строение (биопсия, окраска гематоксилин-эозином)

– **Хондродисплазия точечная** (X-сцепленный доминант, X-сцепленный рецессив, А/р): задержка внутриутробного развития, катаракты, асимметричное укорочение конечностей, плоское лицо, при радиологическом исследовании скелета – кальцификация.

– **Синдром Корнелия де Ланге** (предполагается аутосомно-доминантное наследование, в большинстве случаев возникновение спорадическое). Почти в половине случаев мутации в гене NIPBL, картированном в 5p13,1; при X-сцепленной форме мутация гена SMC1L1, локализованного на Хр 11.22-p11.21); задержка внутриутробного роста, синофриз, микробрахицефалия, длинный фильтр, тонкая верхняя губа, микрогнатия, микромелия, крипторхизм.

– **Фетальный алкогольный синдром**: задержка внутриутробного роста, микроцефалия, гипоплазия челюсти, дефекты сердца, расщепление губы и неба и др.

– **FG-синдром** (X-сцепленный рецессив): гипертелоризм, атрезия ануса, измененная форма стоп, крипторхизм, краниосиностоз, расщепление губы и неба, дефекты сердца.

– **Дисплазия Книста**: задержка внутриутробного развития, толстые суставы с контрактурами, катаракты, трахеомалия, платиспондилия.

– **Летальный множественный птеригиум-синдром** (А/р, X-сцепленный рецессив): задержка внутриутробного развития, гипертелоризм, расщепление неба, аномальные уши, крипторхизм, диафрагмальная грыжа, микроцефалия.

– **Синдром Marden-Walker** (А/р): задержка внутриутробного роста, микроцефалия, блефарофимоз, амимичное лицо, расщепленное небо, агенезия мозолистого тела, дефекты сердца, крипторхизм.

– **Синдром Робертса** (А/р, мутации в гене ESCO 2 в локусе 8p21.1): гипомелия, редуцированные конечности (верхние и нижние), дефект срединной части лица, микроцефалия, аномалии глаз, крипторхизм.

– **Синдром Эдвардса** – *трисомия 18*: задержка внутриутробного роста, деформированные уши, сжатые пальцы рук, дефекты сердца и гениталий, микроцефалия и др.

– **Синдром Целльвегера** – церебро-гепато-ренальный синдром (А/р, гены картированы на хромосомах 1,22q 11.21, 1q22, 1p36.2, 12p13.3, 7q21-q22, 6q23-q24, 2p15): гипотония, судороги, глухота, пахимикрогирия, гетеротопии, катаракты, гепатомегалия, дефекты сердца, камптодактилия, крипторхизм и др.

Популяционная частота артгрипоза по сугубо приблизительным подсчетам составляет 1:3 000 – 1:12 000 живорожденных [6, 9]. Однако истинная частота остается неизвестной, что объясняется отсутствием данных о количестве дефектных среди выкидышей и мертворожденных. Широкое использование термина «артгрипоз» по отношению к генетически гетерогенной группе вызывают большие трудности не только в определении популяционной частоты, но и затрудняет понимание этиопатогенеза, прогноза клинического течения и др. Это послужило поводом попытаться упорядочить критерии диагностики. Такие цели были предприняты хирургами-ортопедами. Международная федерация обществ по хирургии предложила использовать этот термин при наличии ряда признаков. Среди которых принимается во внимание то, что клиническая картина является врожденной и обнаружи-

вается у ребенка при рождении. Вторым, не менее важным условием является отсутствие аномалий других органов и систем. Заболевание не прогрессирует после рождения; изменения, происходящие в процессе роста ребенка, носят вторичный характер и могут быть связаны с отсутствием движений (имеется в виду деформация суставов) или же временно ограничены предыдущими хирургическими вмешательствами. Более того, дети с артрогрипозом обычно имеют нормальный интеллект и неизмененную чувствительность.

Этиопатогенез артрогрипоза остается неясным, выдвигаемые различными исследователями гипотезы не имеют достаточно обоснованных аргументов. В качестве предполагаемых факторов называют врожденные нейрогенные, миогенные и соединительнотканые причины. В то же время не исключается роль тератогенных воздействий (внутриутробные вирусные инфекции, лекарственные препараты, курение сигарет во время беременности и др.) [11, 12, 13, 14, 15].

Одна из версий связана, естественно, с нарушением эмбриогенеза. Из эмбриологии известно, что развитие синовиальных суставов начинается около 6 недель гестации с формирования интерзоны, области конденсации мезенхимальных клеток в прехрящевых костях. В последующем эти мезенхимальные клетки дифференцируются в хондрогенные, которые и приводят к формированию суставного хряща, суставной капсулы с внутренней синовиальной оболочкой и внутрисуставными структурами. К 7-й неделе гестации завершается формирование анатомического строения суставов, а к 8-й – суставной полости. При отсутствии движений суставов (как следствие повреждающего агента) и происходит нарушение их нормального развития. Сглаживаются суставные поверхности, а полость заполняется фиброзной тканью, капсула уплощается. На этой основе якобы и наступает контрактура суставов и деформация конечностей.

Тип наследования не установлен, чаще всего речь идет о спорадических случаях. Высказываются предположения, что в одних случаях речь может идти об аутосомно-рецессивном, в других – об аутосомно-доминантном типе наследования.

Дифференциальный диагноз представляет значительные трудности в связи с наличием более 150 фенотипически схожих заболеваний. Однако выделяют особо: синдром Эдвардса, синдром множественных птеригигитов и диастрофическая дисплазия. В процессе обследования больных принимается во внимание так называемый дистальный артрогрипоз, при котором обнаруживаются врожденные контрактуры дистальных суставов верхних и нижних конечностей [11, 12, 16, 17]. Следует иметь в виду новую классификацию дистального артрогрипоза, включающую девять различных типов. Они характеризуются частыми контрактурами дистальных суставов, минимальным вовлечением проксимальных суставов и наследственными типами с аутосомно-доминантным типом наследования, со сниженной пенетрантностью и вариабельной экспрессивностью.

В процессе дифференциального диагноза рекомендуется совместное обсуждение результатов обследования с генетиками, неврологами, терапевтами и хирургами. При этом особое внимание обращается на семейную историю, акушерский анамнез матери и детальное клиническое обследование с использованием МР-томографии головного и спинного мозга, ЭЭГ, эхокардиографии и ультра-

звукового исследования в целях исключения аномалий других органов и систем. А также необходимо определение фосфокиназ, креатинина сыворотки, использование электромиографии, мышечной биопсии и др. [18, 19, 20].

В лечении артрогрипоза используется комплекс методов, включающих пассивное растяжение суставов, серийную мобилизацию или хирургическое вмешательство. Исход заболевания зависит от степени тяжести, от возраста ребенка к моменту лечения (чем раньше, тем лучше) и от тесного взаимодействия лечащего врача и родителей ребенка [7, 8, 21].

Литература к разделу 4.7

1. O'Flaherty P. Arthrogryposis multiplex congenita. Neonatal Netw. 2001, 20 (4):13–20.
2. Mennen U, van Heest A., Ezaki M.B. et al. Arthrogryposis multiplex congenita. J. Hand Surg. (Br) 2005, 30 (5):468–71.
3. Kumar P. Arthrogryposis. In.: Congenital malformations. Ed. Praven Kumar, Barbara K. Burton-Mc Graw Hill Medical, New York, 2008, 321–329.
4. Wynne-Davies R., Willians P.F., OrConnor J.C. The 1960-s epidemic of arthrogryposis multiplex congenita: a survey from the United Kingdom Australia and the United states of America. J. Bone Joint Surg. Br. 1981, 63-B (1):76–82.
5. Wong V. The spectrum of arthrogryposis in 33 chinese children. Brain Dev., 1997, 19(3):187–96
6. Silberstein E.P., Kakuas B.A. Arthrogriposis multiplex congenita in Western Australia. J. Paediatrica, Chid. Health 1998, 34 (6):518–23.
7. Smith D.W., Drennan J.C. Arthrogryposis wrist deformities: results of infantile serial casting. J. Pediatr. Orthop., 2002, 22(1):44–47.
8. Yan P.W., Chow W., Li Y.H., Leong J.C. Twenty-year follow-up of hip problems in arthrogryposis multiples congenita. J. Pediatr. Orthop., 2002, 22(3): 359–63.
9. Darin N., Kimber E., Kroksmark A.K. et al. Multiple congenital constarctures: birth prevalence, etiology and outcome. J. Pediatr. 2002, 140(1): 61–67.
10. Aroojis A.S., King M.M., Donohoe M. et al. Congenital vertical talus in arthrogryposis and other contractual syndromes. Clin. Orthop. Relat. Res. 2005 (434):26–32.
11. Hall J.G. Genetic aspects of arthrogryposis. Clin. Orthop. Relat. Res. 1985 (194): 44–53.
12. Hall J.G. Arthrogryposis multiplex congenita: etiology, genetics, classification, diagnostic approach and general aspects. J. Pediatr. Ortop. 13, 1997, 6(3): 159–166.
13. Charolliasis A., Lacroix C., Nouyrigat V. et al. Arthrogryposis and multicystic encephalopathy after fetal distress in the end stage of gestation. Neuropediatr. 2001, 32 (1). 40–52.
14. Eastham K.M., Mc Kiernan P.J., Milford D.V. et al. ARG syndrome: an expanding range of phenotypes. Arch. Dis. Child. 2001, 85 (5):415–420.
15. Philpot J., Counsell S., Bydder G. et al. Neonatal arthrogryposis and absct muscles: amuscle developmental gene defect&. Neuromuscul. Disord. 2001, 11(5):489–93.
16. Bamshad M., Jorde L.B., Carly J.C. A revised and extended classification of the distal arthrogryposis. Am. J. Med. Genet. 1996. 65(4): 277–81.
17. Beals R.K. The distal arthrogryposis: a new classification of peripheral contractures. Clin. Orthoped. Relat. 2005 (435):203–210.
18. Steinberg B., Nelson V.S., Feinberg S.E. et al. Incidence of maxillofacial involment in arthrogryposis multiplex congenita. J. Oral. Maxillafac. Surg. 1996, 54(8): 956–9.
19. Fedrizzi E., Botteon G., Inverno M. et al. Neurogenetic arthrogryposis multiplex congenita: clinical and MRI findings. Pediatr. Neurol. 1993, 9(5):343–348.
20. Bernstein R.M. Arthrogryposis and amyoplasia. J. Am. Acad. Ortop. Surg. 2002, 10(6):417–424.
21. Katie D., Anticevic D., Jukica M. Medical rehabilitation in arthrogryposis multiplex congenita in the first year of life. Lijec Vjesn. 2002, 124(1–2):23–6.

4.8. Синдром каудальной регрессии (первичный дефект в каудальном отделе позвоночника, синдром каудальной дисплазии, сиреномелия)

Основными симптомами являются:

- укорочение, сужение или атипичная конфигурация нижней части туловища, диспропорциональное телосложение (короткое туловище и чрезмерно длинные конечности),
- резкое недоразвитие и слияние нижних конечностей (сиреномелия), сужение и гипоплазия таза),
- аплазия наружных половых органов, агенезия почек, отсутствие мочеочников и мочевого пузыря, атрезия ануса и прямой кишки,
- параличи мышц тазового дна и сфинктеров с недержанием кала и мочи.

Первичный дефект в каудальном отделе позвоночника возникает примерно на 4-й неделе гестации [1, 2, 3, 4]. Синдром генетически гетерогенен и клинически может проявляться минимальными или грубыми аномалиями, несовместимыми с жизнью новорожденного [5].

Популяционная частота: 1: 60 000.

Тип наследования: не установлен, чаще речь идет о спорадических случаях. Предположительно высказываются мнения как в пользу аутосомно-рецессивного, так и аутосомно-доминантного типа наследования. У 15–25 % матерей детей с сиреномелией имеется инсулин-зависимый сахарный диабет.

Наблюдение 2.

Речь идет о женщине 43 лет и мужчине 49 лет, состоящих в повторном браке, имеющих здоровых детей от первых браков и общего ребенка 4 лет. Настоящая беременность пятая. Первая и вторая беременности завершились медицинскими абортми, третья и четвертая – рождением доношенных здоровых детей. Пятая беременность желанная, наступила самопроизвольно, в I и во II триместрах протекала без осложнений (!). На протяжении этого срока, в силу профессиональной деятельности, женщина работала с компьютером. До 32 недель в женской консультации не наблюдалась. При первом ультразвуковом исследовании в 32 нед. гестации в поликлиническом отделении ГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова «Росмедтехнологий» были диагностированы множественные аномалии развития плода: левая почка увеличена в размерах (5,1x3,7x5,7 см) с наличием множественных кист (от 0,8 до 3,5 см), мочевого пузыря и правая почка не определялись, околоплодные воды отсутствовали полностью. Фетоплацентарный и маточно-плацентарный кровотоки оставались в пределах нормы. Для уточнения диагноза, определения тактики пролонгирования желанной беременности, планирования объема и характера своевременной помощи новорожденному на 33-й неделе была проведена магнитно-резонансная томография (рис. 23). Дислокаций структур головного мозга не определялось. Желудочки, борозды, субарахноидальные конвекситальные пространства и цистерны головного мозга не были изменены. Правая почка и мочевого пузыря не визуализировались, а также определялась дистопированная мультикистозная почка слева. Принимая во внимание грубые пороки развития, несовместимые

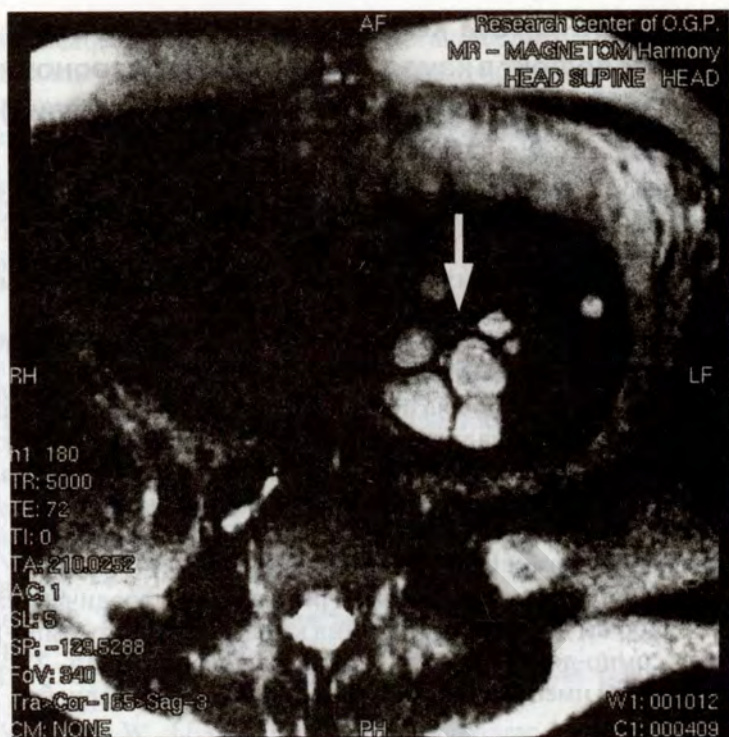


Рис. 23. МР-томография. Мультикистоз единственной дистопированной левой почки. Мочевой пузырь и правая почка не визуализируются (32–33 недели гестации)

с жизнью, женщина была родоразрешена досрочно на 36-й неделе путем операции кесарева сечения. Извлечен живой ребенок с массой тела 1955 г, длиной 45 см, проживший около 1 часа. Помимо аномалий, выявленных антенатально, новорожденный имел комплекс грубых пороков развития: сросшиеся нижние конечности, гипоплазированные стопы, сросшиеся в области плюсов, полное отсутствие половых органов и ануса, дисплазию крестца, костей таза и тазобедренных суставов (рис. 24). Диагностирован редкий порок – сиреномелия.

К сожалению, в литературе существует крайне мало сведений об этом пороке. Тем не менее предлагается гипотетическая схема его возникновения (рис. 25). Считают, что в основе лежит ранний клиновидный дефицит мезодермы задней оси, делающий невозможным слияние ранних зачатков конечностей у их фибулярных краев с отсутствием или неполным развитием лежащих между ними каудальных структур. Эмбриональный дефект, по всей вероятности, восходит к стадии первичной полоски (3–4-я недели развития) до возникновения аллантаоиса. Об этом свидетельствует отсутствие сосудов аллантаоиса.

Различные варианты порока часто именуют синдромом каудальной регрессии, предполагая, что в процессе эмбрионального развития существует определенная последовательность возникновения отдельных аномалий. Так, зарощенный анус может рассматриваться как малая степень тяжести этого дефекта.



Рис. 24. Новорожденный с синдромом каудальной регрессии

А — новорожденный ребенок. Б — МР-томография. Дисплазия крестца, костей таза и тазобедренных суставов. В — МР-томография. Частичное сращение головок бедренных костей (сплошная стрелка), гипоплазия стоп, частичное сращение плюсен (пунктирная стрелка).

Степень тяжести возрастает при сочетании зарощенного ануса с аномалиями нижних отделов позвоночника (в 40 % случаев), урологических дефектами (19 %), генитальными аномалиями (17 %), дефектами нижних конечностей (10 %) и др. У новорожденных с сиреномелией нередко обнаруживаются радиальная гипоплазия и атрезия пищевода с трахеально-эзофагальной фистулой, ренальная агенезия или дисплазия почек [7].

Пренатальная диагностика нередко затруднительна из-за положения плода в матке и отсутствия околоплодных вод.

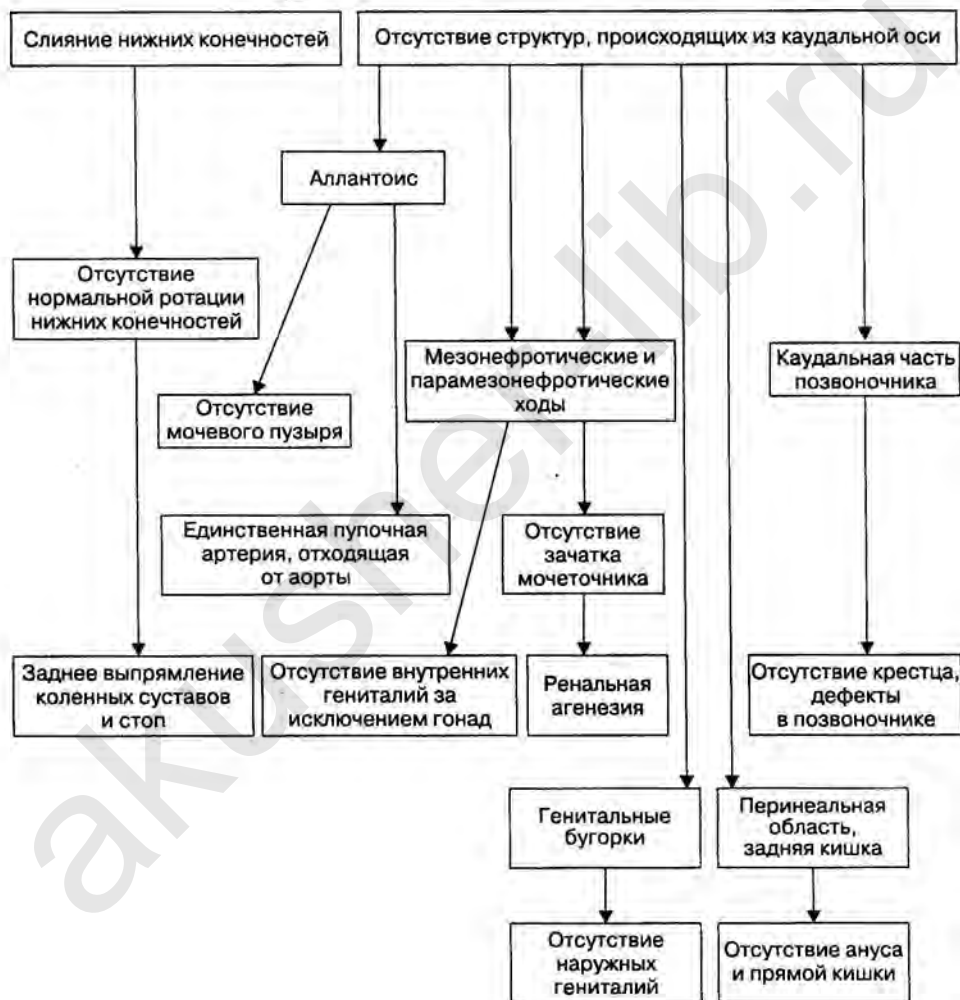
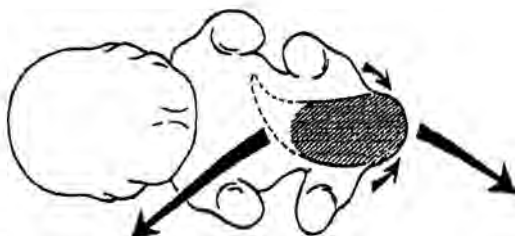


Рис. 25. Схема предполагаемого первичного дефекта в каудальной оси тела, формирующегося до 4-й недели гестации (Wiedemann и соавт., 1982)

Литература к разделу 4.8

1. Sharrard W.J.W. Paediatric orthopedics and fractures. Blackwell scientific pub. Oxfor, Edinnburg, 1971.
2. Wolf E. Les bases de la teratogenese experimentale des vertebres amniotes, de apres les resultats de methodes directs. Arch. Anal. Histol. Embriol. (Strasb.), 1936, 22, 1.
3. Duhamel B. From mermaid to anal imperforatis: the syndrome of caudal regression. Arch. Dis. Child. 1961, 36, 152..
4. Crawford M., Ismail S.R., Wigglesworth J.S. A monoplo sireniform monstre with dermatalyphic and cytogenic studies. J. Med. Genet. 1966, 3:212.
5. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е.Д., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М. «Практика». 1996.
6. Барашнев Ю.И., Петрова Л.А., Куринов С.Б. и др. Первичный дефект в каудальном отделе позвоночника или сиреномелия у новорожденного. Рос. вестн. перинат. и педиатр. 2005, 2, 22–25.
7. Wiedemann H.K., Grosse K.K., Dibberen H. An Atlas of characteristic syndromes. A visual aid to diagnosis. Wolfe medical publication LTD. Stuttgart, 1982.

4.9. Сросшиеся близнецы

Или неразделившиеся близнецы, которые возникают только при монохориальном, моноамниотическом типе двойни. Вероятность рождения таких близнецов 1:200 000 родов. В зависимости от места соединения выделяют 14 типов. Однако чаще (70 %) всего (рис. 26) соединение происходит на уровне грудной клетки [1, 2].

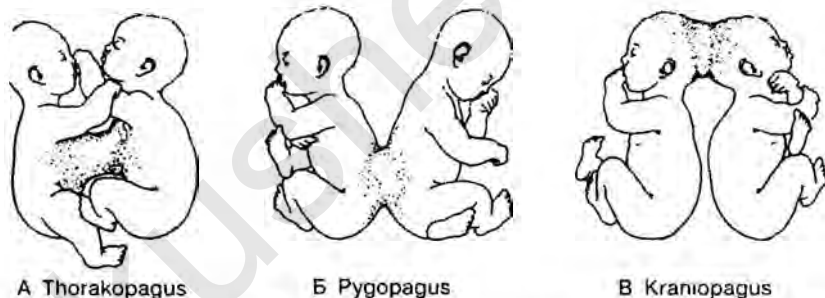


Рис. 26. Сросшиеся близнецы. Уродство, возникающее в результате неполного разделения зиготы на поздней стадии развития (Langman, 1976)

Типы сросшихся близнецов

1. Торокопаги (thorocopagus) – срастание тел в области грудной клетки (в 35–40 %). При этом всегда в патологический процесс вовлекается сердце. В случае общего сердца перспективы на долгую жизнь (как в случае хирургического разделения, так и без него) невелики.

2. Омфалопаги (omphalopagus) – срастание в нижней части грудной клетки. При этом сердце бывает не затронуто, но часто оказывается общая печень, пищеварительный тракт, диафрагма и другие органы (34 % случаев).

3. Ксифопаги (*xiphopagus*) – срастание хрящей грудной клетки.

4. Илиопаги (*iliopagus*) – срастание в позвоножных областях, спиной к спине, включая ягодицы (в 19 % случаев).

5. Цефалопаги (*cephalopagus*) – срастание головами и туловищами, обычно оказываются нежизнеспособными.

6. Краниопаги (*craniopagus*) – сросшиеся черепами, но имеющие отдельное туловище (2 %).

7. Паразитарные краниопаги: две сросшиеся головы с одним туловищем.

8. Дицефалы (*dicephalus*) – две головы, одно туловище и две, три или четыре руки (дицефал дибраххиус, трибрахиус и тетрабрахиус соответственно).

9. Ишиопаги (*ischiopagus*) – переднее соединение нижних частей тела и сросшиеся позвоночниками, развернутыми по отношению друг к другу на 180° (6 %). Возможен вариант, когда позвоночники не соединены, однако оба таза формируют одно большое кольцо, включающее два крестца и два лобковых симфиза.

10. Ишио-омфалопаги (*ischio-omphalopagus*) – близнецы соединены позвоночниками, сросшимися в форме буквы Y. При этом они имеют 4 руки и 2 или 3 ноги. При таком срастании хирургическое разделение невозможно, т.к. у близнецов общие репродуктивная и выделительная системы.

11. Парапаги (*parapagus*) – срастание боками, иногда с вовлечением в патологический процесс сердца (5 %).

12. Дипросопус (*diprosopus*) – одна голова с двумя лицами, расположенными бок о бок.

13. Пигопаги (*pigopagus*) – сросшиеся в области крестца.

14. Трицефалы – сросшиеся близнецы, у которых двойное или тройное срастание. При этом три близнеца имеют один торс и три головы.

Способы возникновения сросшихся близнецов указаны на рис. 27. На ранних стадиях дробления зародыш может разделиться на две части, которые в дальнейшем развиваются совершенно самостоятельно, образуя два отдельных плода. На поздней стадии развития внутренняя клеточная масса [1] может разделиться на две отдельные массы, заключенные в одну оболочку, создаваемую трофобластом [2]. Это наиболее обычный способ возникновения близнецов. Иногда зародыш разделяется не до конца, что приводит к развитию *сросшихся близнецов*, одна из разновидностей которых – сиамские близнецы (Б. Карлсон, 1983).

Исследователи утверждают, что возникновение сросшихся близнецов происходит в тех случаях, когда зигота не сумела разделиться до 8-го дня. Более того, чем позже эмбрион «решает» разделиться, тем больше будет общих органов у близнецов и тем хуже их прогноз – вплоть до образования «близнецов-паразитов». При этом близнец-паразит развивается лишь частично и представляет собой какую-нибудь часть тела (две ноги или две руки), растущую из «главного» близнеца. Известны и такие случаи, когда «внутренний недоразвитый близнец» находится внутри тела другого (см. Приложение).

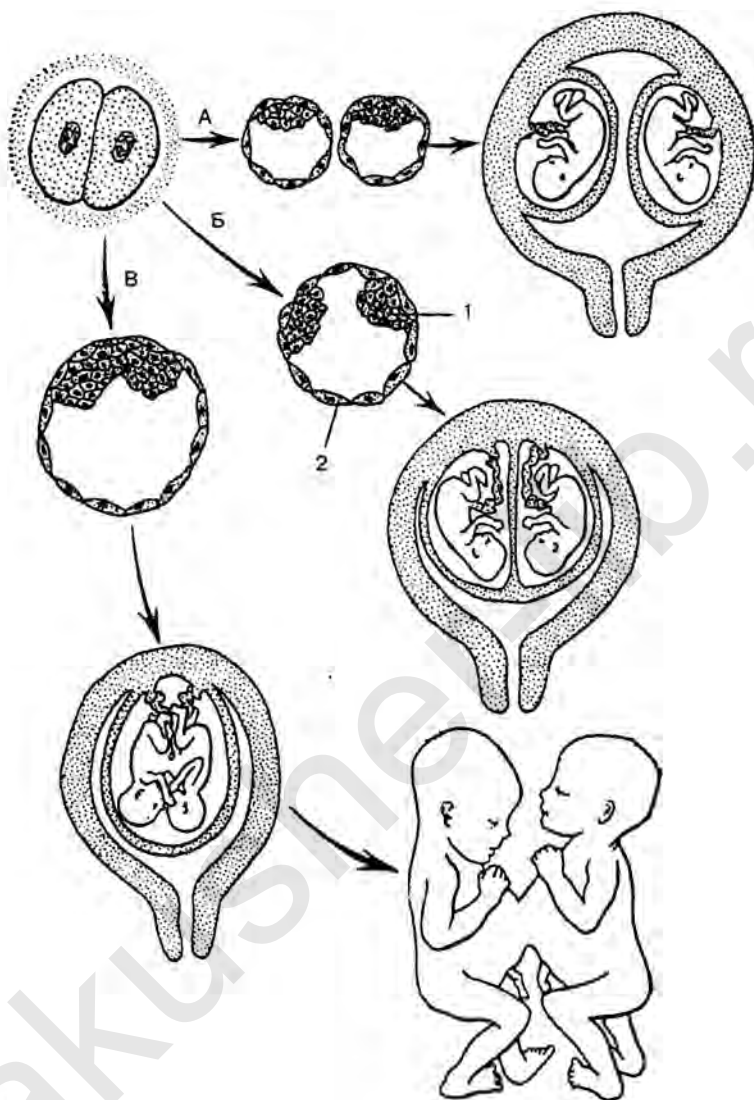


Рис. 27. Механизм возникновения нормальных и сросшихся близнецов
(Б. Карлсон, 1983)

А. На ранних стадиях дробления зародыш может разделиться на две части, которые в дальнейшем развиваются совершенно самостоятельно, образуя два отдельных плода.

Б. На более поздней стадии развития внутренняя клеточная масса (1) может разделиться на две отдельные массы, заключенные в одну оболочку, создаваемую трофобластом (2). Это наиболее обычный способ возникновения близнецов у человека.

В. Если внутренняя клеточная масса разделяется не полностью, то могут возникнуть сросшиеся близнецы.



Рис. 28. Сросшаяся двойня – торакоабдоминопаги, родившиеся на 36–37-й неделе гестации и умершие спустя 25 минут после рождения.

Наблюдение 3.

У молодых (по 23 года) и здоровых родителей, от первой беременности, протекавшей физиологично, родилась сросшаяся двойня – торакоабдоминолаги. Близнецы имели общее сердце и печень. Пренатальная диагностика была впервые проведена на 36–37 неделях гестации. Роды путем операции кесарева сечения на 37-й неделе. Несмотря на реанимационные мероприятия, девочки умерли спустя 25 минут (рис. 28).

Пренатальная диагностика сросшейся двойни. Как в отечественной, так и в зарубежной литературе существуют описания пренатальной диагностики этого уродства в I–II триместре беременности [6, 4, 1, 7, 8, 5]. Считается, что ранняя диагностика сросшихся близнецов (I триместр беременности) вполне реальна [3], если использовать комплексное трансвагинальное сканирование в режиме ЦДК.

Литература к разделу 4.9

1. Волков А.Е., Михельсон А.Ф., Рымашевский А.Н. и др. Случай ранней ультразвуковой диагностики неразделившихся близнецов-торакопагов. Пренатальная диагн. 2004, т.3, 3, 205–208.
2. Ромеро Р., Пилу Д., Дженти Ф. и др. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития. Перевод с англ. М. «Медицина» 1994.
3. Медведев М.В., Юдина Е.В. Дифференциальная ультразвуковая диагностика в акушерстве. М. «Видар». 1997.
4. Бондаренко Н.Н., Филиппчук А.Н. и др. Ультразвуковая пренатальная диагностика неразделившихся близнецов-торакоомфалопагов. Пренат. Диагн. 2002, т.1, 4, 303–304.
5. Николаев Л.Н., Рябов И.И., Алексеева Т.Л. Пренатальная ультразвуковая диагностика неразделившихся близнецов: аномалия количества сосудов единой пуповины. Эхография. 2003, т.4., 4, 438–440.
6. Spencer R. Conjoined Twins: developmental malformations and clinical implications. Johns Hopkins Univ. Pr. 2003.
7. Комарова И.В., Михальчук В.В., и др. Ультразвуковая пренатальная диагностика неразделившихся близнецов в I триместре беременности. Пренат. Диагн. 2004, 3, т.3, 209–211.
8. Блинов А.Ю., Каточкова И.М. Успешная антенатальная диагностика и последующее оперативное лечение неразделившихся близнецов-ксифалоомфалопагов. Пренат. Диагн. 2002, 1, 3, 213–214.

Заключение и обсуждение

Среди всех врожденных пороков развития уродства скелета встречаются особенно часто. Они включают более 200 редких нозологических форм, проявляющихся в виде пороков развития костей позвоночника, верхних и нижних конечностей, черепа, таза и др.

Большая часть этих заболеваний скелета, обнаруживаемых уже при рождении, относится к группе эмбриопатий разной этиологии.

В тех случаях, когда костные аномалии сочетаются с врожденными дефектами внутренних органов, смерть плода наступает еще внутриутробно или же в первые часы и дни жизни. Выжившие дети с грубыми врожденными дефектами формируют группу инвалидов с детства. В ряде случаев коррекция аномалий оказывается возможной с помощью ортопедической хирургии.

При всех обстоятельствах рождение ребенка с врожденными дефектами костей носит драматический характер как для самого ребенка, так и для его родителей.

Рождение ребенка с грубыми аномалиями скелета сразу порождает множество проблем: семейных, медицинских и социальных. В связи с этим **основным методом профилактики является своевременная пренатальная диагностика.** Однако из 125 известных форм скелетных дисплазий к моменту рождения могут быть диагностированы только 50 [1]. Это связано с тем, что скелетные дисплазии представляют собой фенотипически схожие, но генетически чрезвычайно гетерогенные группы. В принципе использование ультразвука может способствовать ранней пренатальной диагностике этих заболеваний. Программа ультразвукового скрининга может оказать большую помощь также в понимании эмбриологии развития плода. Однако **прогресс в этой области может быть достигнут лишь при использовании экспертного сотрудничества: радиолога, педиатра и генетика.** При этом должна быть составлена ультразвуковая характеристика всех костей плода: длинных костей, костей грудины, конечностей, черепа, позвоночника, таза [1]. Приближение к достоверному пренатальному диагнозу может произойти лишь при ответе на многие вопросы (см. раздел 4.5).

При выявлении скелетных дисплазий следует иметь в виду, что они часто сопровождаются аномалиями других органов и систем:

- лица (гипо- и гипертелоризм, расщепление лица, короткая верхняя губа, микрогнатия, уплощенная переносица),
- измененная форма ушей (при метатрофической дисплазии),
- врожденные пороки сердца (хондрэктодермальная дисплазия – синдром Эллиса ван Кревелда),
- аномалии мочевого пузыря (синдром коротко-реберной полидактилии типа II), пороки гениталий (синдром Роберта),
- аномалии желудочно-кишечного тракта (аноректальные аномалии при ахондрогенезе типа I или атрезия пищевода при VATER-ассоциации),
- аномалии черепа в виде асимметрий (синдром акроцефалии и синдактилии), краниосиностоза (синдром акроцефало-синдактилии), синдром срединного расщепления, дефекты оссификации (несовершенный остеогенез типа II), большие или малые размеры *foramen magnum*, макро- или микроцефалию.

При наличии такой большой генетически гетерогенной группы врожденных пороков развития скелета, **естественно, возникают трудности дифференциальной диагностики.** В связи с этим большое значение приобретают лабораторные исследования: определение в сыворотке крови кальция, фосфата и щелочной фосфатазы. Это помогает выяснить степень тяжести аномальной минерализации костей. Пероксисомальное тестирование и определение профиля стерола может помочь в оценке зернистости эпифизов. Гистопатологические исследования костно-хрящевой ткани может отчасти помочь в постановке диагноза в неясных случаях. Тесты, нацеленные на выявление мутаций в коллагеновых генах могут оказать существенную помощь при *osteogenesis imperfecta*.

Особое значение в процессе дифференциальной диагностики придается использованию МР-томографии [2, 3, 4, 5, 6].

Разнообразие клинических проявлений заболеваний костей и хрящей послужило поводом классифицировать их по группам и тем самым **унифицировать диагностику** и облегчить взаимопонимание исследователей.

Еще в 1977 г. подкомитет Европейского общества детской радиологии принял адаптированную к международной номенклатуре классификацию болезней скелета. Она была скорректирована в 1983 г. и с тех пор используется как классификация скелетных дисплазий [1], которая разделяет все скелетные заболевания на 5 категорий (см. раздел 4.5).

Благодаря аккумуляции знаний о роли генов и белков при возникновении различных скелетных дисплазий произошли существенные изменения в понимании их патогенеза. Международная рабочая группа по конституциональным болезням костей дополнила классификацию генетических болезней скелета, которая разделила эти болезни на семь групп. В основу этой классификации были положены новые представления о молекулярно-патогенетической этиологии [7, 8].

1-я группа: дефекты в метаболических путях при таких заболеваниях, как *osteogenesis imperfecta*, ахондрогенез и мультиэпифизарная дисплазия.

2-я группа: дефекты в метаболических путях при таких заболеваниях, как гипофосфатазия, инфантильный остеопетрозис и точечная хондродисплазия.

3-я группа: дефекты в образовании и деградации макромолекул при таких заболеваниях, как пикнодизостозы и лизосомальные болезни накопления.

4-я группа: дефекты в гормональной сфере и в механизмах сигнальной транскрипции при таких заболеваниях, как ахондроплазия, танатофорическая дисплазия, гипохондродисплазия и гипофосфатемический рахит.

5-я группа: дефекты в ядерных белках и в факторах транскрипции при таких заболеваниях, как кампомелическая дисплазия и кляйдокраниальная дисплазия.

6-я группа: дефекты в онкогенезе и генах супрессорах опухоли при таких заболеваниях, как синдром множественного экзостоза.

7-я группа: дефекты в РНК и ДНК, изменяющие метаболизм, при таком заболевании, как гипоплазия хряща и волос.

Ранее (пренатальная и неонатальная диагностика) выявление врожденных болезней костно-хрящевой системы облегчается, когда они имеются уже к моменту рождения. Однако существует целый ряд заболеваний этой группы, которые манифестируют значительно позже, в раннем детском возрасте (1–2 года жизни). К ним относятся такие болезни, как *osteogenesis imperfecta*, синдром Марфана, рахитоподобные заболевания и др. [9, 10].

Тем не менее в неонатальном периоде жизни иногда можно наблюдать полный симптомокомплекс или отдельные признаки этих болезней:

Osteogenesis imperfecta

Несовершенное костеобразование относится к той группе заболеваний, которое в течение многих лет, несмотря на яркую клинику, оставалось неясным по своему этиопатогенезу. Оно входило в группу болезней со сниженной плотностью костной ткани [11]. В этой группе помимо несовершенного остеогенеза были и другие нозологические формы: ювенильный идиопатический остеопороз, идиопатический остеолиз, гипофосфатазия, витамин D-резистентный рахит и псевдогипопаратирозидизм. В течение более 150 лет несовершенный остеогенез проходил под такими эпонимами, как болезни Лобштейна и Вролика [11, 12].

Основные клинические симптомы были настолько очевидны, что не представляли особых трудностей для диагностики. Повышенная ломкость костей

формировала определенную клиническую картину. Она складывалась из многочисленных переломов, деформаций скелета (искривление длинных трубчатых костей, сколиоза, бочкообразной или килевидной грудной клетки). Рентгенологическая картина демонстрировала грубые нарушения костных структур: локальный и системный остеопороз, зоны перестройки костной ткани, изменения структуры губчатого вещества, осевые деформации длинных трубчатых костей, замедление роста костей в длину, уплощение тела позвонков [13, 9]. Изменения, выявляемые при морфологическом исследовании, позволяли исследователям утверждать, что на первый план выступают явления *костной дисплазии* в виде сужения или отсутствия зон энхондрального окостенения, очагов пазушного рассасывания и резорбции, повышенного количества остеоцитов (рис. 29). Спустя много лет стало очевидным, что заболевание генетически гетерогенно и в его основе лежат изменения проколлагена – 1. К настоящему времени выделено 7 мутантных генов. Так, например, новый VII тип картирован на коротком плече хромосомы 3. При типе III глицин (Gly 511) замещает серотонин (SER) в коллагеновом гене COL1A1 или COL1A2, кодирующих I тип проколлагеновой

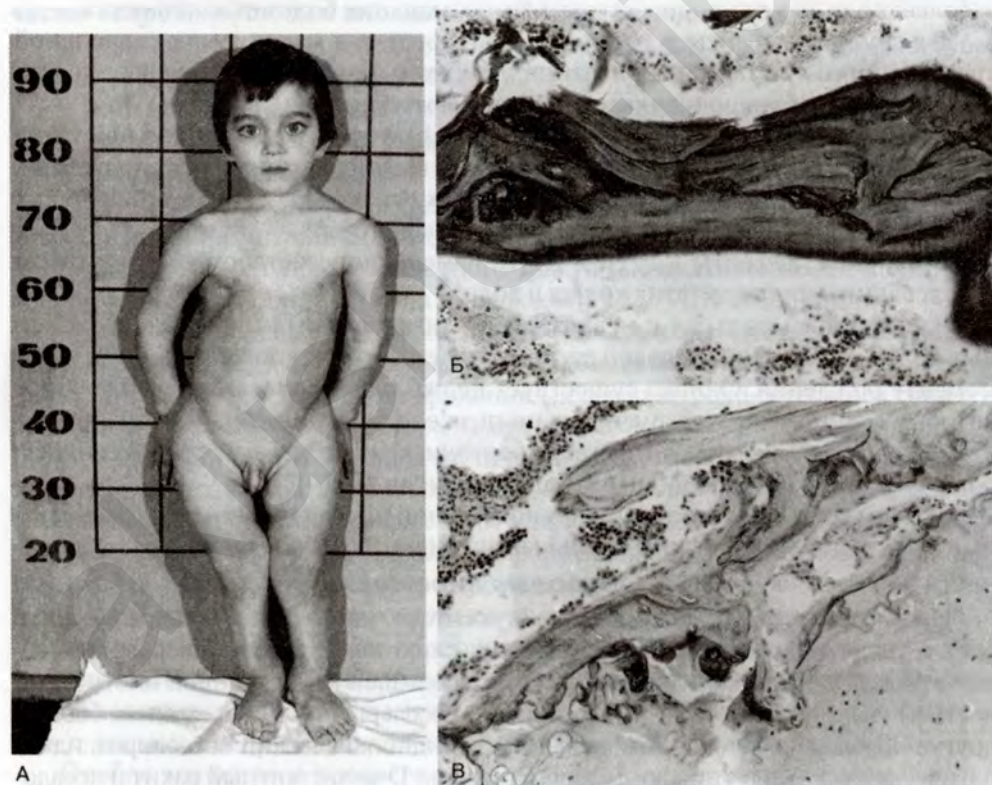


Рис. 29.

А. Ребенок с *osteogenesis imperfecta*. Деформации конечностей после многочисленных переломов. Б, В. Морфология костной ткани. Костная дисплазия. Большое количество остеоцитов с базофилией. Выражена гладкая резорбция костных тканей. Окраска гематоксилин-эозином x 120.

цепи. Увеличение интенсивности коллагенового метаболизма в III типе объясняют новой мутацией GS11S.

Естественно, для этой книги, посвященной эмбриофетопатиям, наибольший интерес представляет врожденный тип *osteogenesis imperfecta*, возникающий спорадически из-за новых доминантных мутаций. Болезнь проявляется внутриутробными переломами или переломами, возникающими сразу после рождения. У новорожденных отмечаются деформации и мягкость костей черепа, укороченные и деформированные за счет переломов конечности (рис. 30). Множественные переломы и внутричерепные кровоизлияния могут быть причиной мертворождений или смерти в неонатальном периоде [4].



Рис. 30. Врожденный тип *osteogenesis imperfecta*

А. Мертворожденный ребенок с *osteogenesis imperfecta*. Голубые склеры, слабая оссификация костей черепа, деформация конечностей (P.Beighton, 1978). Б. Летальный тип врожденного *osteogenesis imperfecta* (P.Maroteaux, 1979). В. Костные переломы у ребенка 3 лет при *osteogenesis imperfecta*.

В профилактике врожденного *osteogenesis imperfecta* большое значение при-
дается пренатальной диагностике [15, 16].

Синдром Марфана

Наследственное заболевание соединительной ткани.

Диагноз полного синдрома ставится при наличии следующих признаков:

- нарушение опорно-двигательного аппарата (сколиоз или кифосколиоз, вальгусные деформации нижних конечностей, измененная форма грудной клетки, арахнодактилия),
- нарушение зрения, подвывих хрусталика,
- сердечно-сосудистые расстройства (нарушение проводимости, формирование аневризмы аорты),



I-1, III-4, V-1 – болезнь Марфана
II-1 – серд.-сосуд. заболевания
II-2 – раковые заболевания
III-4 – тугоухость

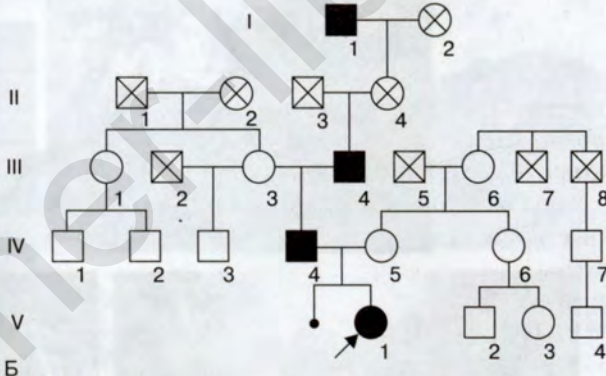


Рис. 31. Признаки, облегчающие диагностику синдрома Марфана у новорожденного

А. Новорожденный с арахнодактилией пальцев стоп и рук. Б. Особенности родословной ребенка с арахнодактилией. Черным цветом обозначены родственники больного (отец, дед, прадед) – аутосомно-доминантный тип наследования. В, Г. Арахнодактилия у отца ребенка.

- высокая экспрессия кислых гликоз-аминогликанов, особенности хондроитинсульфата,
- аутосомно-доминантный тип наследования.

Следует иметь в виду, что полный симптомокомплекс заболевания формируется постепенно. Чем старше ребенок, тем скорее можно ожидать формирование полного симптомокомплекса за счет прогрессивного течения патологического процесса.

У новорожденного основными признаками синдрома Марфана является арахнодактилия в сочетании с астеническим телосложением, своеобразным строением лицевого скелета («птичье» лицо, гипертелоризм, антимоноголоидный разрез глаз, низкое расположение ушных раковин, готическое небо). При наличии в семье больного родственника, страдающего синдромом Марфана, постановка диагноза упрощается (рис. 31).

Популяционная частота – 1–5:10 000. *Тип наследования* – аутосомно-доминантный с полной пенетрантностью и варьирующей экспрессивностью. 75 % всех случаев заболевания синдромом Марфана оказываются семейными, а 25 % связаны с мутациями *de novo*. Ген FBN1 (фибрилина 1) картирован в 15q21.1.

Дифференциальный диагноз: гомоцистинурия и др.

Обсуждая проблемы заболеваний хряща и костей у новорожденных следует иметь в виду, что многие из них сопровождаются **краниофациальными пороками развития**. Среди них:

- **Расщепление губы и неба**, которые могут сочетаться (рис. 32). Частота расщепления губы без расщепления неба в популяции встречается с частотой 1:1000 с колебаниями от 1:500 до 1:2500 [17]. Изолированное расщепление неба встречается с частотой 1:2500 [18]. Приблизительно 70 % случаев расщепления губы с/без расщепления неба встречаются как изолированные аномалии (несиндромные) и 30 % входит в симптомокомплекс хромосомных, тератогенных, наследственных болезней [19].

- **Микрогнатия или гипоплазия челюсти** представляет собой чрезвычайно вариабельную аномалию и может быть изолированной или входить в состав комплекса врожденных дефектов [20]. Более, чем 60 синдромов сопровождаются мандибулярной гипоплазией [21].

- **Асимметрии лица**, которые становятся очевидными вскоре после рожде-



Рис. 32. Грубые расщепления губы и неба в сочетании с микроцефалией у ребенка с трисомией 13–15 (Sharrard, 1971)

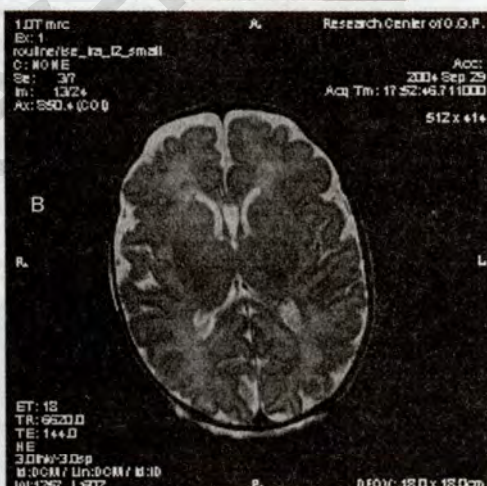
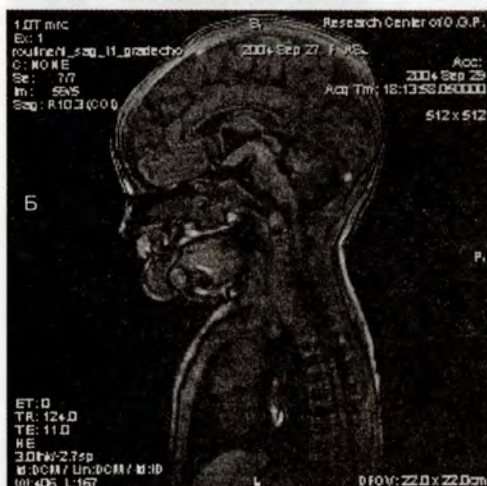


Рис. 33. Краниофациальные и церебральные пороки развития у новорожденного с тератомой носоглотки диагностированной на 19-й неделе гестации. Женщина от прерывания беременности отказалась.

А. Новорожденный с тератомой носоглотки. Б. МР-томография черепа новорожденного с тератомой носоглотки. В полости носоглотки многоузловое объемное образование неоднородное по структуре (с наличием кист и жировой ткани), частично проникающее в хоаны. Через дефект неба справа объемное образование проходит в ротовую полость и затем наружу в виде округлого мягкотного образования. В. МР-томография головного мозга. Тотальная гипоплазия полушарий мозга.

ния, особенно при крике, гримасах. Основной причиной асимметрии является врожденная гипоплазия мышц [22, 23]. Особо выделяется гемифациальная микросомия, которую связывают с недоразвитием лицевых костей или тканей на одной стороне. Эта патология часто входит в состав окуло-аурикуло-вертебрального спектра [24], который встречается с частотой 1:3000 – 1:5600 живорожденных [25, 26].

– **Аномалии ушей**, проявляющиеся изменением размеров структуры и расположения. Аномалии наружного уха в виде деформаций встречаются у 20 % всех новорожденных [27], а малые аномалии ушей обнаруживаются у 5–6 % живорожденных [28]. Эти аномалии отмечаются при более чем 100 генетических заболеваний и синдромах и у детей диабетических матерей [29].

– **Атрезия хоан** – врожденный дефект воздухоносных путей бывает односторонним (40–50 %) или двусторонним (50–60 %). Популяционная частота составляет 1:12 000 живорожденных [30]. Приблизительно 75 % детей с атрезией хоан сочетается с врожденными пороками развития.

Другая часть может быть обнаружена при аномалиях носа, расщеплении неба и синдромах краниосиностоза [31,32].

Краниофациальные изменения могут наступать и при тератоме носоглотки в сочетании с грубыми пороками головного мозга (рис. 33).

Таким образом, для обширной группы аномалий характерно:

– Фенотипическое сходство при генетическом разнообразии.
– Обнаружение даже небольших врожденных дефектов скелета всегда требует проведения полного комплексного клинического обследования для выявления других пороков развития.

– Очень сложен процесс дифференциальной диагностики и выявления конкретной нозологической формы заболевания. При этом используется широкий арсенал лабораторных методов, включающий ультразвуковое сканирование, МР-томографию, кариотипирование, тесты на выявление мутации генов, метаболические исследования и др.

– Большая роль принадлежит тщательно собранной и проанализированной родословной.

– В профилактике огромная роль принадлежит пренатальной диагностике.

Литература к заключению

1. Meizner I. Fetal skeletal malformations revisited: steps in diagnostic approach. In.: The prenatal medicine of the new millenium proceedings of the 5 world congress of perinatal medicine, Barcelonf, 2001, 326–333.
2. Mortier C.R. The diagnosis of skeletal dysplasias: a multidisciplinary approach. Eur. J. Radiol. 2001, 40(3): 161–167.
3. Offriach A.C., Hall C.M. Radiological diagnosis of the constitutional disorders of bone. As easy as A, B, C. Pediatr. Radiol. 2003, 33(3), 153–161.
4. Hall C.M. International nosology and classification of constitutional disorders of bone (2001). Am. J. Med. Genet., 2002, 113(1):65–67.
5. Goncalves L., Jeanty P. Fetal biometry of skeletal dysplasias: a multicentric study. J. ultrasound med. 1994, 13(2):977–985.
6. Imaging the central nervous system of the fetus and neonate. Ed. P.D. Griffiths, M.N.J. Paley, E.N. Whitby-Taylor, Francis New York, London, 2006.

7. Superti-Furga A., Bonafe L., Rimoin D.L. Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. *Am. J. Med. Genet.* Winter 2001, 106(4):282–93.
8. Kumar P. Skeletal malformations. Congenital malformations. Ed. P. Kumar, B.K. Burton. Mc Graw Hill Medical, New York 2008, 253–285.
9. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. Путеводитель по клинической генетике. «Триада-Х», 2006.
10. Новиков П.В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей. «Триада-Х», 2004.
11. Beighton P. Inherited disorders of the skeleton. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1978.
12. Maroteaux P. Bone diseases of children. J.B. Lippincott Company, 1979.
13. Барашнев Ю.И., Босин В.Ю., Новикова И.М. и др. Особенности поражения скелета при несовершенном костеобразовании у детей. *Вопр. охр. мат. и дет.* 1983, 11, 35–39.
14. Singer R.B., Ogston S.A., Paterson C.R. Mortality in various types of osteogenesis imperfecta. *J. Insur. Med.* 2001, v. 33, 3, 216–220.
15. Ries L., Fridman M., Barkai G. et al. Prenatal diagnosis a novel COL1A1 mutation in osteogenesis imperfecta type 1 carried through full term pregnancy. *Prenat. Diagn.* 2000, v.20, 11, 876–880.
16. Teng S.W., Guo W.Y., Sheu M.H., Wang P.H. Initial experience using magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis of osteogenesis imperfecta type II: a case report. *Clin. Imaging* 2003, v.27 1, 55–58.
17. Bender P.L. Genetics of cleft lip and palate. *J. Pediatr. Nurs.* 2000, 15, 242–9.
18. Natsume N., Kawai T., Kohama G. et al. Incidence of cleft lip or palate in 30338 japanes babies born between 1994 and 1995. *Br. J. Oral. Maxillfac. Surg.* 2000, 38, 605–609.
19. Prinzlace A., Anderson M., Pierrr-Robin sequence in Denmark: a retrospective population-based epidemiological study. *Cleft-palate Craniofac. J.*, 2004, 41:47–52.
20. Angle B. Cranifacial malformations. In.: Congenital malformations. Ed. P. Kumar, B. Burton. Mc Graw Hill Medical, New York, 2008, 93–125.
21. Singh D.J., Bartleft S.P. Congenital mandibular hypoplasia: analysis and classification. *J. Craniofac. Surg.* 2005, 16:291–300.
22. Nelson K.B., Eng G.D. Congenital hypoplasia of the depressoor anguli oris muscle: differentiation from congenital facial palsy. *J. Pediatr.* 1972, 81: 16–20.
23. Lahat E., Heyman E., Barkay A. et al. Asymmetric crying facies and associated congenital anomalies: prospective study and review of the literature. *J. Child. Neurol.* 2000, 15: 808–810.
24. Gorlin R. J. Cohen M.M., Hennecam R.C.M. Syndromes of the head and neck. 4-th. Ed. New York, Oxford University press, 2001, 790–9.
25. Grabb W.C. The first and second branchial arch syndrome. *Plast. Reconstr. Surg.* 1965, 36: 485–508.
26. Opitz J.M. Blastogenesis and the «primery field» in human development. In.: Opitz J.M., Paul N.W. eds. Blastogenesis. Normal and abnormal. New York Willey-Liss. 1993. 3–37.
27. Quesser-Luft A., Stolz G., Wiessel A. et al. Associations between renal malformations and abnormally formed ears: analysis of 32589 newborns and newborn fetus of the Mainz Congenital Birth Defect Monitoring System. In.: XXI David W. Smith Workshop on malformation and morphogenesis 60: San Diego, C.A. 2000.
28. Kugelhan A., Hadad B., Ben-Bavid J. et al. Preauricular tags and pits in the newborn: the role of hearing test. *Acta Paediatr.* 1997, 86, 170–2.
29. Sperber G.H. Craniofacial development: London. B.C. Decker, Inc. 2001:38.
30. Harris J., Robert E., Kallen B. Epidemiology of choanal atresia with special reference to the CHARGE association. *Pediatr.*, 1997, 99, 363–7.
31. Brown O.E., Pownell P., Manning S.C. Choanal atresia. A new anatomic classification and clinical management applications *Laryngoscope*, 1996, 106, 97–101.
32. Sharrad W.J.H. Paediatric Orthopaedics and fractures. Blackwell Scientific publ. Oxford and Edinburg, 1971.

Глава 5

Медико-генетическое консультирование

Значение системы охраны материнства и детства определяется ее ролью в сохранении здоровья женщины, снижении материнской и младенческой смертности. Система мер в области охраны репродуктивного здоровья женщин занимает ведущее место в решении демографических проблем современной России.

Проблема наследственной и врожденной патологии, прежде всего врожденных пороков развития, хромосомных и моногенных болезней, продолжает оставаться актуальной. За последнее десятилетие она приобрела серьезную социально-медицинскую значимость. Принимаемые лечебные и реабилитационные меры оказываются недостаточно эффективными. В системе здравоохранения многих стран мира и Российской Федерации профилактика этой патологии, базирующаяся на современных достижениях медицинской генетики, акушерства и перинатологии, стала иметь приоритетное направление.

Большинство наследственных заболеваний передаются из поколения в поколение, протекают тяжело и прогрессивно, практически неизлечимы. Единственная возможность уменьшить медицинский и социальный груз этой патологии – проведение профилактических мероприятий посредством медико-генетического консультирования (МГК). В настоящее время генетические консультации функционируют почти во всех регионах РФ.

В результате МГК больные и/или их родственники с риском наследственного заболевания получают сведения о его последствиях, вероятности развития или наследования, а также способах его предупреждения и лечения.

Социально-экономический прогресс повлек за собой принципиальное изменение репродуктивного поведения человека. Демографические проблемы в экономически развитых странах, в том числе и в Российской Федерации, ставят перед службой здравоохранения новые задачи. Резкое снижение паритета, повышение возраста первородящих, все расширяющееся применение вспомогательных репродуктивных технологий создают условия для сохранения (и возможно накопления) в популяции предрасположенности к наследственным и врожденным заболеваниям. В связи с этим возникает тенденция к получению и сохранению часто единственной беременности любой ценой и любыми методами. Увеличение продолжительности жизни детей с тяжелыми инвалидизирующими болезнями разной этиологии приводит к постоянному росту эконо-

мических затрат на их медицинское обслуживание и социальную адаптацию. Новые условия требуют создания и новых подходов к оценке состояния здоровья беременной и плода.

Ответом на эти требования явилось создание системы периконцепционной профилактики, пренатальной диагностики и понятия «плод как пациент».

Известно, что частота врожденной и наследственной патологии в популяции составляет в среднем 5 % от числа новорожденных детей. Моногенные заболевания встречаются у 5–14 детей, хромосомные болезни у 4–7 детей, врожденные пороки развития у 19–22 детей на 1000 новорожденных. В таблице 1 представлена частота встречаемости некоторых врожденных и наследственных заболеваний, а в таблице 2 приведены основные причины мертворождаемости в России.

В структуре перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных врожденная и наследственная патология занимает 2–3 место. Перинатальная смертность – это гибель плода, наступившая в период от 22 недель беременно-

Таблица 1. Частота встречаемости некоторой врожденной и наследственной патологии

Патология	Частота встречаемости
Генные болезни:	
– Муковисцидоз	1:2000
– Фенилкетонурия	1:3000
– Врожденная гиперплазия коры надпочечников – АГС	1:5000
– Врожденный гипотиреоз	1:4000
– Ахондроплазия	1:10000
– Поликистоз почек	1:11000
– Несовершенный остеогенез	1:50000
Хромосомные болезни:	
– синдром Дауна	1:700
Возраст матери: 35 лет	1:300
36–40 лет	1:100
>40 лет	1:40
– синдром Патау	1:7500
– синдром Эдвардса	1:8000
Врожденные пороки развития:	
– Пороки ЦНС	1:1000
– Расщелина губы и неба	1:1000
– Атрезия пищевода	1:3000
– Гастрошизис	1:5000
– Омфалоцеле	1:6000
– Атрезия кишечника	1:15000
– Крестцово-копчиковая тератома	1:40000

Таблица 2. Причины мертворождаемости в РФ в 2007 г.
(на 100 000 родившихся живыми и мертвыми)

Причина	Показатель
Родовая травма	2,68
Асфиксия	444,79
Инфекции	8,91
Врожденные аномалии	37,00
Прочие причины	20,17
Неустановленные причины смерти	22,86
Итого	536,41

сти до рождения, или новорожденного до 168 часов (7 суток) постнатальной жизни (ранний неонатальный период).

Показатель перинатальной смертности равен отношению суммы мертворожденных (антенатальная и интранатальная смертность) и смерти детей в раннем неонатальном периоде к числу детей, родившихся живыми и мертвыми, умноженному на 1000. Таким образом, показатель перинатальной смертности измеряется в промилле (‰).

Показатель перинатальной смертности в мире приблизительно равен 30 ‰, в экономически развитых странах – не превышает 5–10 ‰, в развивающихся странах он больше в 10 раз. В России за последнее десятилетие динамика изменений показателя перинатальной смертности характеризуется четкой тенденцией к снижению, и в 2008 году он составил 8,3 ‰ (табл. 3).

Значительное снижение показателя перинатальной смертности связано с внедрением в акушерскую практику новых методов диагностики, лечения и профилактики:

- широкое применение ультразвукового исследования;
- использование мониторингового наблюдения за состоянием плода;
- расширение показаний для кесарева сечения в интересах плода;
- усовершенствование методов реанимации и интенсивной помощи новорожденным;
- внедрение современных перинатальных технологий (в том числе пренатальной диагностики) и др.

Таблица 3. Динамика показателя перинатальной смертности в России
(данные Росстата)

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Перинатальная смертность (на 1000 родившихся живыми и мертвыми)	12,80	12,08	11,27	10,62	10,17	9,57	9,07	8,3
Мертворождаемость (на 1000 родившихся живыми и мертвыми)	6,60	6,40	6,08	5,79	5,68	5,33	5,32	5,0
Ранняя неонатальная смертность (на 1000 родившихся живыми)	6,20	5,68	5,19	4,83	4,49	4,24	3,75	3,3

Таблица 4. Основные причины перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных в РФ

Причина	Заболеваемость новорожденных в 2008 году (%)	Перинатальная смертность в 2007 году (%)
Внутриутробная гипоксия и асфиксия при родах		4,86
Врожденные аномалии	29,0	1,07
Респираторные заболевания	20,5	0,56
Внутриутробные инфекции		0,42
Родовая травма	1,03	0,15
Прочие причины		0,86

Общая заболеваемость новорожденных в Российской Федерации составляет около 52 %. Основные причины перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных приведены в таблице 4. Как видно из представленных данных, внутриутробная гипоксия и инфекции являются основными причинами заболеваемости и смертности плодов и новорожденных.

По мере оптимизации медицинской помощи беременным, роженицам и новорожденным показатель перинатальной смертности, обусловленный этими причинами, должен снизиться, в результате чего врожденная и наследственная патология станет доминирующей. Из всех новорожденных с врожденной и наследственной патологией около половины выживают, но имеют тяжелые хронически текущие формы заболевания, приводящие к инвалидизации. В среднем на 10 млн населения ежегодно рождается 3–3,5 тыс. детей с тяжелыми инвалидизирующими болезнями разной этиологии. С учетом средней продолжительности их жизни, в регионе с 10 млн населения на медицинском обслуживании и социальной помощи находится около 100 тыс. таких больных (табл. 5).

Таблица 5. Количество больных с инвалидизирующими наследственными и врожденными болезнями

Показатель	Значение показателя
Численность населения	10 000 000
Показатель рождаемости	8,5
Ежегодно рождается детей	85000
Частота рождений, %	
– с пороками развития	2,5
– с хромосомными болезнями	0,4
– с моногенными болезнями	0,7
Количество ежегодно рождающихся детей с тяжелыми инвалидизирующими болезнями разной этиологии	3060
Средняя продолжительность жизни больных	35 лет
Общее количество больных с тяжелыми наследственными и врожденными болезнями	110 000

5.1. Показания для медико-генетического консультирования

Основные показания для направления супружеских пар на МГК:

- наличие ребенка с наследственным заболеванием или врожденными пороками развития;
- наличие у одного из супругов хромосомной перестройки, наследственного заболевания или порока развития;
- кровнородственный брак;
- возраст будущей матери старше 35 лет;
- воздействие неблагоприятных факторов в ранние сроки беременности (инфекционные заболевания, особенно вирусной этиологии; массивная лекарственная терапия; рентгенодиагностические процедуры; производственные вредности);
- наличие самопроизвольных выкидышей, мертворождений неясного генеза, первичной аменореи; первичного бесплодия супругов (после исключения различной гинекологической патологии);
- неблагоприятное течение беременности (угроза прерывания, многоводие или маловодие, гипотрофия плода, изменения показателей сывороточных маркеров крови матери);
- наступление беременности в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий.

В идеале каждой супружеской паре необходимо пройти МГК еще во время планирования деторождения, и, безусловно, супруги должны это сделать после рождения у них больного ребенка.

МГК по прогнозу потомства можно разделить на проспективное и ретроспективное.

Проспективное консультирование – это наиболее эффективный вид профилактики наследственных болезней, позволяющий выявить риск рождения больного ребенка еще до наступления беременности или на ранних ее сроках у супругов, у которых ранее не было больных детей, но существует определенный риск их рождения, основанный на данных генеалогического исследования, анамнеза или течения настоящей беременности.

Ретроспективное консультирование – это консультирование относительно здоровья будущих детей после рождения в семье больного ребенка.

5.2. Выявление риска рождения больного ребенка

Основным условием для определения генетического риска рождения больного ребенка является постановка точного диагноза. Однако у значительного числа обратившихся за МГК больной ребенок к моменту ее проведения уже, как правило, умирает и сведения о результатах его обследования, в т. ч. патологоанатомического, отсутствуют. Кроме того, довольно часто женщины обращаются за

консультацией уже на поздних сроках беременности, когда что-либо предпринять по предупреждению рождения больного ребенка бывает довольно трудно.

МГК дает более точные результаты при наличии у женщины четкой и подробной медицинской документации, составленной не только во время беременности, но и до ее наступления. Это позволяет в случае необходимости провести дообследование, определив характер недостающих диагностических исследований и сроки их проведения и тем самым уточнить диагноз.

Вероятность генетического риска в пределах 5 % оценивается как низкая и не является для супругов противопоказанием к деторождению. В случае вероятности риска от 6 до 20 % рекомендации по планированию дальнейших беременностей зависят от тяжести медицинских и социальных последствий конкретного наследственного заболевания и от возможности проведения своевременной и полной пренатальной диагностики. Вероятность риска выше 20 % считается высокой и при отсутствии методов пренатальной диагностики соответствующей патологии дальнейшее деторождение в данной семье не рекомендуется.

5.3. Генез врожденных и наследственных заболеваний

Врожденные и наследственные заболевания могут быть обусловлены:

- хромосомными аномалиями;
- генными мутациями;
- мультифакториальным генезом.

5.3.1. Хромосомные аномалии

Набор хромосом, находящихся в ядре соматической клетки, называют кариотипом. Хромосомный набор (кариотип) человека состоит из 46 хромосом. Это впервые убедительно доказали шведские ученые Дж.Тюо и А. Леван в 1956 году. Хромосомный набор из 46 хромосом называют диплоидным (парным). В половых клетках человека хромосом вдвое меньше – 23, т.е. эти клетки гаплоидны. При оплодотворении диплоидность восстанавливается.

Хромосомы отличаются друг от друга по величине и положению центромеры. Каждая отдельная хромосома имеет точно такую же парную хромосому. 22 пары хромосом называются аутосомами. 23-я пара образована гомологичными у женщин и гетерологичными у мужчин хромосомами, которые определяют пол (половые хромосомы) и обозначаются как хромосомы X и Y. Нормальный женский кариотип – 46, XX; мужской – 46, XY.

Хромосомные синдромы (болезни) – это большая группа врожденных наследственных заболеваний, клинически характеризующихся множественными врожденными пороками развития и умственной отсталостью, возникающих в результате аномалии количества или (и) структуры хромосом человека. Клинические проявления при хромосомных нарушениях наблюдаются с рождения и не имеют прогрессивного течения, поэтому правильнее называть эти состояния синдромами, а не заболеваниями.

Хромосомные синдромы встречаются в среднем с частотой 1 на 250 новорожденных. Частота хромосомных аномалий у эмбрионов значительно выше – до 4 % и большая их часть прекращает свое развитие на ранних стадиях беременности, что приводит к самопроизвольным выкидышам. Среди самопроизвольных выкидышей в 1 триместре беременности около половины из них обусловлены хромосомными аномалиями. Во II триместре такие аномалии находят в 25–30 % наблюдений, а у плодов, погибших после 20 недель беременности, в 7 % случаев. Вероятность прерывания беременности и внутриутробной гибели плода зависит от хромосомы вовлеченной в перестройку, и типа аномалии.

5.3.1.1. Этиология и классификация

Этиологическими факторами хромосомной патологии являются все виды хромосомных мутаций и некоторые геномные мутации. В основе хромосомных синдромов лежат изменения хромосомного набора. Отклонения в хромосомном наборе могут состоять в изменении числа хромосом в клетке или в изменении структуры одной или нескольких хромосом вследствие хромосомных поломок (мутаций).

Геномные мутации характеризуются увеличением полного набора хромосом (полиплоидии) или изменением количества хромосом по одной из пар (анеуплоидии).

У человека обнаружено 3 типа изменений числа хромосом в клетке (геномных мутаций): тетраплоидия, триплоидия и анеуплоидия. Триплоидный и тетраплоидный кариотипы встречаются только в клетках плодов после самопроизвольных выкидышей. Из всех вариантов анеуплоидий встречаются только трисомии по аутосомам, полисомии по половым хромосомам и моносомия X.

Аномалии крупных хромосом обычно летальны. Трисомии 13-й и 18-й пар хромосом сублетальны. Достаточная жизнеспособность имеет место только при трисомии 21, аномалиях половых хромосом и частичных аутосомных трисомиях и моносомиях.

Хромосомные мутации обуславливают различные изменения структуры хромосом. У человека обнаружены все типы хромосомных мутаций – делеции, дупликации, инверсии, транслокации. Делеция означает отсутствие участка хромосомы, или частичную моносомию по этому участку. Дупликация – это избыток хромосомы, или частичная трисомия. Инверсия – это тип хромосомной мутации, при которой последовательность генов в участке хромосом изменена на обратную.

Транслокация – это перенос части или целой хромосомы на другую хромосому. Если транслокация является реципрокной (взаимной) без потери участков вовлеченных в нее хромосом, то она называется сбалансированной. Такая транслокация, как и инверсия, не вызывает патологии у носителя, но может передаваться по наследству в виде несбалансированной транслокации у потомства.

Транслокации между двумя акроцентрическими хромосомами называются робертсоновскими. В результате разрывов короткие плечи двух хромосом утрачиваются, а их длинные плечи сливаются. Вместо четырех хромосом из двух пар образуются три хромосомы, две из которых нормальные, а одна представлена

длинными плечами хромосом обеих пар. Таким образом, при анализе хромосомного набора в кариотипе носителя такой транслокации наблюдается 45, а не 46 хромосом. Носители робертсоновской транслокации, как правило, не имеют клинических проявлений, т.к. потеря коротких плеч акрацентрических хромосом обычно компенсирована функционированием других генов.

Если хромосомная аномалия возникает в зиготе или на ранних стадиях эмбриогенеза, то развивается организм с клетками разной хромосомной конституции. Такие формы хромосомных синдромов называют мозаичными. Для возникновения мозаичных форм, по клинической картине совпадающих с полными формами, необходимо иметь не менее 10 % клеток с аномальным набором.

Большинство случаев нерасхождения хромосом у человека проявляется спорадически. Поэтому можно предположить, что оно в определенной степени генетически детерминировано. Нельзя исключить и влияние индуцированного мутагенеза (ионизирующая радиация, химические мутагены, вирусы) на возникновение хромосомных aberrаций. Однако реально причины возникновения хромосомных и геномных мутаций в зародышевых клетках или на ранних стадиях развития эмбриона до сих пор не расшифрованы.

К биологическим факторам повышения риска нерасхождения хромосом относится возраст матери. Механизмы этого явления до конца не ясны. Риск рождения ребенка с хромосомным синдромом, обусловленным анеуплоидией, с возрастом постепенно повышается, особенно после 35 лет. Наиболее четко возрастная зависимость проявляется для трисомии 21 (синдром Дауна). Для анеуплоидий по половым хромосомам роль возраста матери либо совсем не имеет значения, либо она очень незначительна.

Цитогенетическое исследование супружеских пар позволяет выявить кариотипические факторы риска: анеуплоидию, робертсоновские транслокации, сбалансированные реципрокные транслокации, инверсии. Степень риска рождения больного ребенка у таких супружеских пар зависит от типа аномалии и может составлять от 1 до 100 %. Если у одного из родителей в робертсоновскую транслокацию вовлечены гомологичные хромосомы (13/13, 21/21 и др.), то здорового потомства у носителей таких перестроек быть не может. Беременности будут заканчиваться либо самопроизвольными выкидышами, либо рождением детей с хромосомными синдромами.

В определении степени риска рождения ребенка с хромосомным синдромом в настоящее время в большинстве случаев нет необходимости, т.к. существующие методы пренатальной цитогенетической диагностики позволили перейти от оценки риска к постановке точного диагноза у эмбриона или плода.

5.3.1.2. Основные клинические синдромы

Хромосомным синдромам свойственна значительная фенотипическая (клиническая) вариабельность. Однако имеется много клинических признаков, характерных для многих хромосомных синдромов. Почти все они сопровождаются множественными пороками развития, задержкой умственного развития различной степени, нарушением деятельности нервной, эндокринной и других систем, снижением генеративной функции. Отмечается физическое недоразви-

тие, задержка роста. Наблюдается четкое повышение смертности среди лиц с хромосомными аномалиями. В этом разделе будет дана краткая характеристика наиболее часто встречаемых хромосомных синдромов.

Синдром Дауна

Первое подробное описание этого своеобразного синдрома принадлежит Джону Лангдону Дауну (1866 г.), но только спустя почти 100 лет была установлена его этиология. В 1958 году Ж. Лежен обнаружил в хромосомном наборе человека с синдромом Дауна наличие добавочной акроцентрической хромосомы.

Синдром (болезнь) Дауна, трисомия 21 – самый распространенный хромосомный синдром, частота встречаемости составляет 1:700 – 1:800 среди новорожденных, соотношение полов 1:1.

Клиническая симптоматика синдрома Дауна хорошо известна и состоит из врожденной умственной отсталости, сочетающейся с рядом типичных аномалий строения и мышечной гипотонией.

К ведущим симптомам, характеризующим синдром Дауна, относятся: плоское лицо (90 %), монголоидный разрез глаз (80 %), эпикант (80 %), брахицефалия (80 %), гиперподвижность суставов (80 %), плоский затылок (78 %), короткие конечности (70 %), открытый рот (65 %), клинодактилия (65 %), аномалии зубов (65 %), аркообразное небо (58 %), диспластичные уши (43 %), короткий нос (49 %), короткая широкая шея (40 %), врожденные пороки сердца (40 %), поперечная ладонная складка (40 %), страбизм (30 %), пигментные пятна по краю радужки – пятна Брушфильда (20 %).

Все больные имеют умственную отсталость, редко доходящую до полной идиотии, но все же достаточно глубокой степени. Предполагают, что ключевая роль в возникновении умственной отсталости при синдроме Дауна принадлежит увеличению дозы гена фермента супероксиддисмутазы, локализованного на хромосоме 21.

Дети с синдромом Дауна рождаются в срок, обычно с умеренно выраженной гипоплазией. Многие симптомы хорошо заметны при рождении. Правильный диагноз ставится в родильном доме в 90 % наблюдений.

Окончательный диагноз синдрома Дауна можно поставить только после цитогенетического исследования (определение кариотипа). Цитогенетические варианты синдрома Дауна разнообразны. Наиболее распространена простая трисомная форма заболевания (94 %), транслокационная форма составляет 4 %, мозаичная – 2 %. В случае рождения в семье ребенка с синдромом Дауна необходимо кариологическое исследование родителей, т. к. почти 50 % транслокационных форм наследуется от родителей, носителей сбалансированной хромосомной перестройки. Остальные 50 % – это транслокации, возникшие *de novo*. Клиническая картина трисомной и транслокационной формы заболевания одинакова.

Частота рождения детей с синдромом Дауна зависит от возраста матери. Вероятность рождения ребенка с этим заболеванием повышается с увеличением возраста будущей матери: для женщин в возрасте до 35 лет популяционный риск составляет 1:700, старше 35 лет – 1:300 – 1:100, после 40 лет 1:100 – 1:40. При транслокационной форме синдрома Дауна возраст матери не имеет значения.

Женщины с синдромом Дауна фертильны и имеют очень высокий риск рождения ребенка с хромосомной аномалией. У больных мужчин способность к деторождению неизвестна.

Синдром Патау

Синдром Патау, трисомия 13 – встречается с частотой 1:7500 родившихся и имеет два цитогенетических варианта. В одних случаях речь идет о простой трисомии, в других – о робертсоновской транслокации. Простые трисомии встречаются в 8 раз чаще, чем транслокации. Соотношение полов приблизительно одинаково.

Клиническая симптоматика характерна. Дети с этим синдромом очень малого веса и роста, часто рождаются преждевременно. Они характеризуются множеством разнообразных аномалий строения. Наиболее типичными являются расщепление мягкого и твердого неба, дефекты глаз, микроцефалия и полидактилия. Характерным осложнением беременности при вынашивании плода с синдромом Патау является многоводие: оно встречается почти в 50 % наблюдений трисомии 13.

Чаще других встречаются такие пороки развития, как деформированные ушные раковины (80 %), врожденные пороки сердца (80 %), микрофтальмия (78 %), аринэнцефалия (63 %), различные аномалии почек (58 %), органов пищеварения (50 %) и половых органов.

Трисомная форма синдрома Патау клинически и патологоанатомически не отличается от транслокационной формы.

Продолжительность жизни невелика: 45 % детей погибает на 1-м месяце жизни, 70 % – к 6-му месяцу, менее 5 % детей доживают до возраста 3 лет. Решающим фактором диагностики синдрома Патау является определение кариотипа. Точный цитогенетический диагноз необходим для прогноза здоровья будущих детей.

Синдром Эдвардса

Синдром Эдвардса, трисомия 18, проявляется множественными врожденными пороками и задержкой психомоторного развития, встречается с частотой 1:8000 у живорожденных детей, чаще наблюдается у девочек (соотношение полов 3:1).

Синдром Эдвардса характеризуется крайне неблагоприятным перинатальным исходом, высокой летальностью. В 60 % случаев беременность при трисомии 18 заканчивается антенатальной или интранатальной гибелью плода. 30 % детей умирают на 1-м месяце жизни, 50 % – на 2-м, менее 10 % доживают до года.

Аномалии, характерные для синдрома Эдвардса, включают долихоцефалию, выступающий затылок, низко расположенные и деформированные уши, микрогнатию (все более 90 %). Кроме того, отмечаются врожденные пороки сердца (85 %), высокое небо (80 %), сгибательные деформации пальцев (80 %), пороки органов пищеварения, мочевой и половой системы.

Для синдрома Эдвардса характерно резкое пренатальное недоразвитие плода, наличие маленькой плаценты, одной артерии пуповины, новорожденные ма-

лоактивны. Хотя клинические проявления у таких детей очень вариабельны, в общем, форма головы, лица, аномалии конечностей типичны и схожи.

В 80 % случаев синдром Эдвардса встречается в виде простой трисомной формы. Мозаицизм выявляется приблизительно в 10 % наблюдений. Большинство остальных случаев, обусловленных транслокацией, как правило, спорадические.

Синдромы, обусловленные аномалиями половых хромосом

Хромосомные синдромы, обусловленные различными комбинациями дополнительных хромосом X или Y, а в случаях мозаицизма еще и комбинациями разных клонов. В основном встречаются полисомии XXX, XXУ, ХУУ.

Единственная форма моносомии у новорожденных – моносомия X. Мозаичные формы составляют приблизительно 25 %.

Синдром трисомии X (кариотип 47, XXX)

Частота трисомии X среди женщин составляет 1:1000. Женщины с трисомией X в основном имеют нормальное физическое и психическое развитие. Больные фертильны, не отмечается отклонений в половом развитии. Могут иметь здоровых детей с нормальным кариотипом, хотя риск хромосомных нарушений у потомства и самопроизвольных выкидышей повышен. У некоторых женщин отмечаются нарушения репродуктивной функции, встречаются аномалии развития половых органов. Чаще, чем в норме, встречаются умственная отсталость и психические заболевания. Умственная отсталость, обычно, не достигает высокой степени.

С увеличением числа дополнительных X-хромосом нарастает степень отклонений от нормы. У женщин с тетра- и пентасомией нередко встречаются отклонения в умственном развитии, черепно-лицевые дизморфии, аномалии зубов, скелета, половых органов.

Синдром Клайнфельтера (кариотип 47, ХХУ)

Частота синдрома Клайнфельтера составляет в среднем 1:500 среди новорожденных мальчиков. До периода полового созревания мальчики развиваются почти нормально, возможно небольшое отставание в психическом развитии. Клинические признаки заболевания начинают проявляться в период полового созревания. Больные высокого роста с непропорционально длинными конечностями, отличаются хрупким телосложением, в дальнейшем может развиваться ожирение. Вторичные половые признаки развиты слабо, наблюдается оволосение по женскому типу, гинекомастия, гипоплазия яичек и полового члена. Зрелые сперматозоиды находят лишь в редких случаях, обычно обнаруживают азооспермию, олигоспермию, как правило, больные бесплодны.

Синдром дисомии Y (кариотип 47, ХУУ)

Синдром встречается примерно у 1 из 1000 живорожденных мальчиков. Большинство мужчин имеют нормальное физическое и умственное развитие, рост выше среднего, отсутствует нарушение полового развития. Эти мужчины фертильны, их дети имеют нормальный кариотип. Возможны некоторые особенности поведения: они склонны к агрессивным и криминальным поступкам.

Синдром Шерешевского-Тернера (кариотип 45, X)

Частота синдрома среди новорожденных девочек равна 1:5000. Истинная моносомия X встречается в 50 % наблюдений среди больных с синдромом Шерешевского-Тернера, в 30–40 % – разнообразный мозаицизм, в остальных случаях – варианты делеций, изохромосом и кольцевых хромосом.

Диапазон клинических признаков заболевания зависит от соотношения клеточных клонов. Основные клинические симптомы: гипогонадизм (99 %), врожденные пороки развития и низкий рост (98 %). Внешний вид больных достаточно характерен: короткая шея с избытком кожи (71 %) и крыловидными складками (65 %), лимфатический отек конечностей (65 %), широкая грудная клетка (60 %), искривление голеней (56 %), низкий рост волос на шее (76 %). У больных имеется первичная аменорея и бесплодие, вместо матки, маточных труб, гонад определяются недифференцированные тяжи, но тем не менее 3 % из них менструируют и почти у 5 % развиты молочные железы.

Интеллект больных страдает редко. Отмечается своеобразный психический инфантилизм, эмоциональная лабильность. Рост у взрослых на 20–30 см ниже среднего.

Синдромы частичных анеуплоидий

Возникновение подобных клинических хромосомных синдромов определяется либо избытком (частичная трисомия), либо недостатком (частичная моносомия) генетического материала, либо одновременно тем и другим эффектом. В настоящее время известно около 100 таких синдромов. Частичные анеуплоидии вызывают резкие отклонения в развитии, обусловленные множественными пороками и умственной отсталостью. Большинство больных погибают в первые годы жизни.

Синдром Вольфа-Хиршхорна

Синдром обусловлен делецией сегмента короткого плеча хромосомы 4. Популяционная частота 1:100 000. Основными клиническими признаками заболевания являются микроцефалия, асимметрия черепа, эпикант, клювовидный нос, гипертелоризм, микрогнатия, крупные, низко расположенные, оттопыренные уши. Часто встречаются расщелины губы и неба, гемангиомы кожи лица, пороки сердца и почек, отмечается резкая задержка психомоторного развития, наблюдаются судороги. Жизнеспособность детей резко снижена, большинство умирает до 1 года, лишь незначительная часть доживает до юношеского возраста.

Большинство случаев заболевания возникает *de novo*.

Синдром кошачьего крика

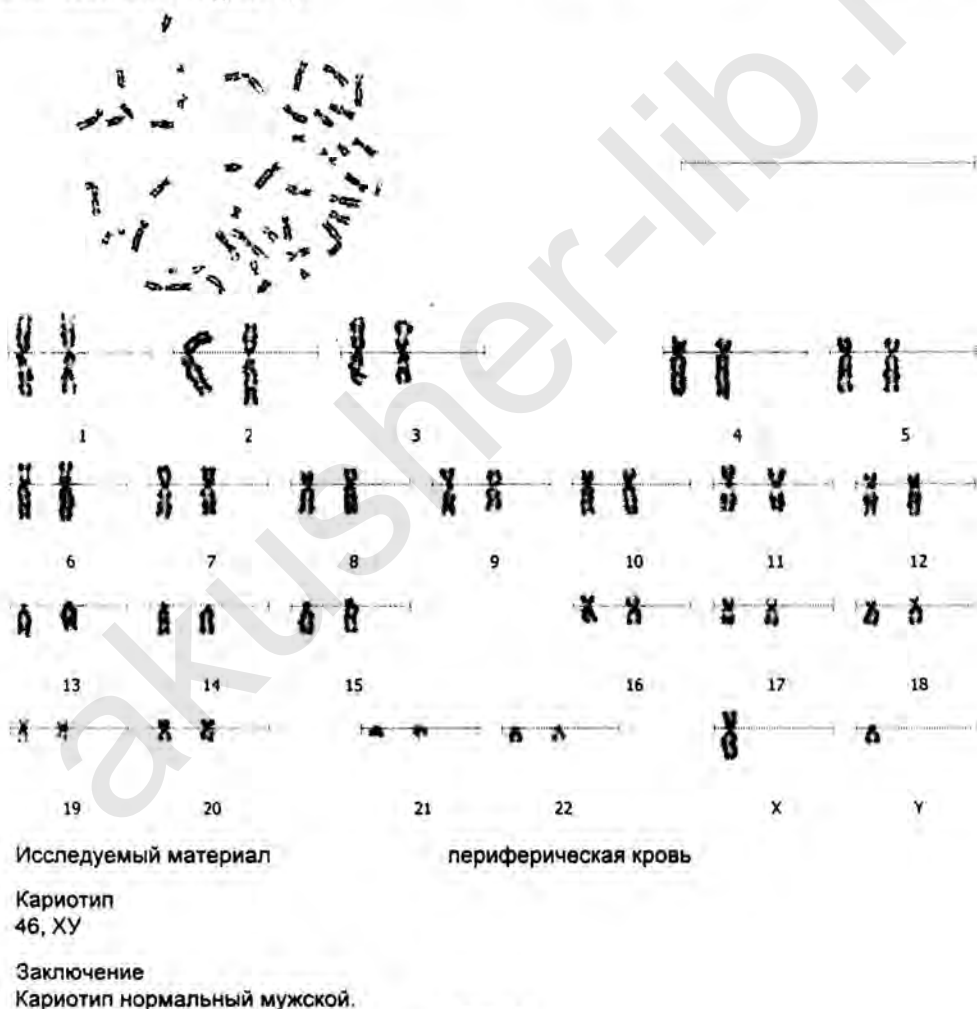
Свое название синдром получил из-за необычного, монотонного крика, напоминающего кошачье мяуканье, которое издают дети в раннем неонатальном периоде. Частота синдрома достаточно велика для делеционных синдромов – 1:45000. При цитогенетическом исследовании выявляется частичная моносомия по короткому плечу хромосомы 5. Синдром частичной моносомии хромосо-

мы 5 был первым описанным синдромом (Ж. Лежен, 1963), обусловленным хромосомной мутацией (делецией).

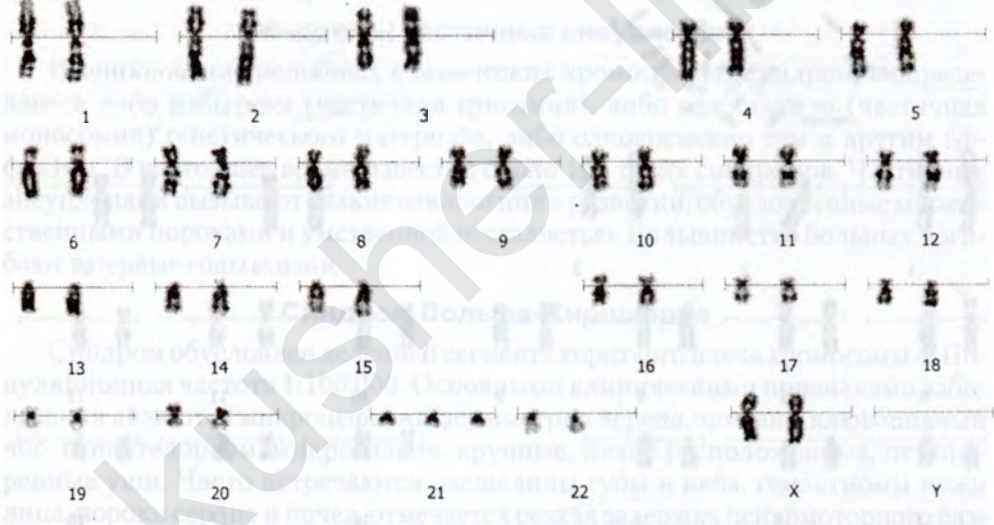
У больных детей отмечается круглое, лунообразное лицо, микроцефалия, асимметрия лица, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз, микрогнатия, косоглазие, аномалии гортани, тяжелая степень умственной отсталости.

Большинство больных погибают в первые годы жизни, около 10 % достигает 10-летнего возраста.

В качестве примеров приводим данные собственных результатов цитогенетического обследования периферической крови и материала абортусов, выполненных в лаборатории клинической генетики ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова «Росмедтехнологий», Москва, врачами цитогенетиками Т.В. Бугай и В.В. Мамоновой (рис. 1).



Частота синдрома среди новорожденных детей (в среднем) составляет 1:45000. При цитогенетическом исследовании выявлено увеличение количества хромосом 21-й пары. Впервые описан в 1961 году французскими учеными Давидом и Вейнманом. В настоящее время синдром встречается у 1:45000 новорожденных. При цитогенетическом исследовании выявлено увеличение количества хромосом 21-й пары. Впервые описан в 1961 году французскими учеными Давидом и Вейнманом. В настоящее время синдром встречается у 1:45000 новорожденных.



Исследуемый материал периферическая кровь

Кариотип
47, XX,+21

Заключение
Кариотип женский с трисомией 21.

Рис. 1. (продолжение)

Свое название синдром получил за характерного, монотонного крика, напоминающего кошачье мяуканье, которое издают дети в раннем neonatalном периоде. Частота синдрома достаточно велика для делеционных синдромов (1:45000). При цитогенетическом исследовании выявлено увеличение количества хромосом 21-й пары. Впервые описан в 1961 году французскими учеными Давидом и Вейнманом. В настоящее время синдром встречается у 1:45000 новорожденных.



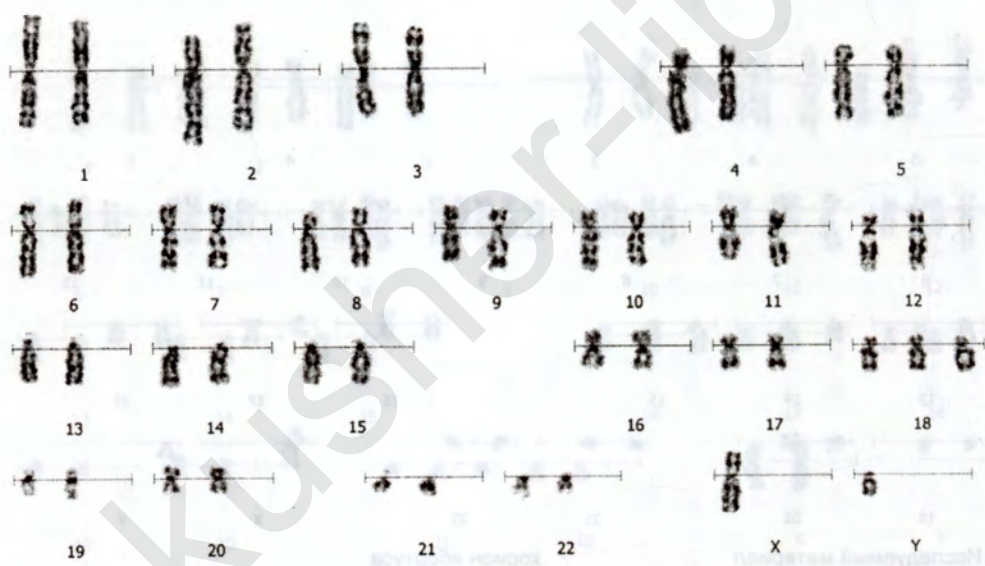
Исследуемый материал

хорион абортуса

Кариотип
48, XY, +7, +9

Заключение
Кариотип мужской с трисомией 7 и 9

Рис. 1. (продолжение)



Исследуемый материал

периферическая кровь

Кариотип
47, XY, +18

Заключение
Кариотип мужской с трисомией 18

Рис. 1. (продолжение)



Исследуемый материал

периферическая кровь

Кариотип

46,XY,t(4:15)(q11;q26) mat

Заключение

Кариотип мужской с реципрокной транслокацией с точками разрыва в 4q11 и 15q26 материнского происхождения.

Рис. 1. (продолжение)



Исследуемый материал

периферическая кровь

Кариотип

46, XX, der(13; 14)(q10; q10), +13

Заключение

Кариотип женский с трисомией 13 (транслокационная форма)

Рис. 1. (продолжение)



Исследуемый материал: периферическая кровь

Кариотип
 46,XX, der(14;21)(q10;q10), +21

Заключение
 Кариотип женский с трисомией 21, транслокационная форма.

Рис. 1. (продолжение)

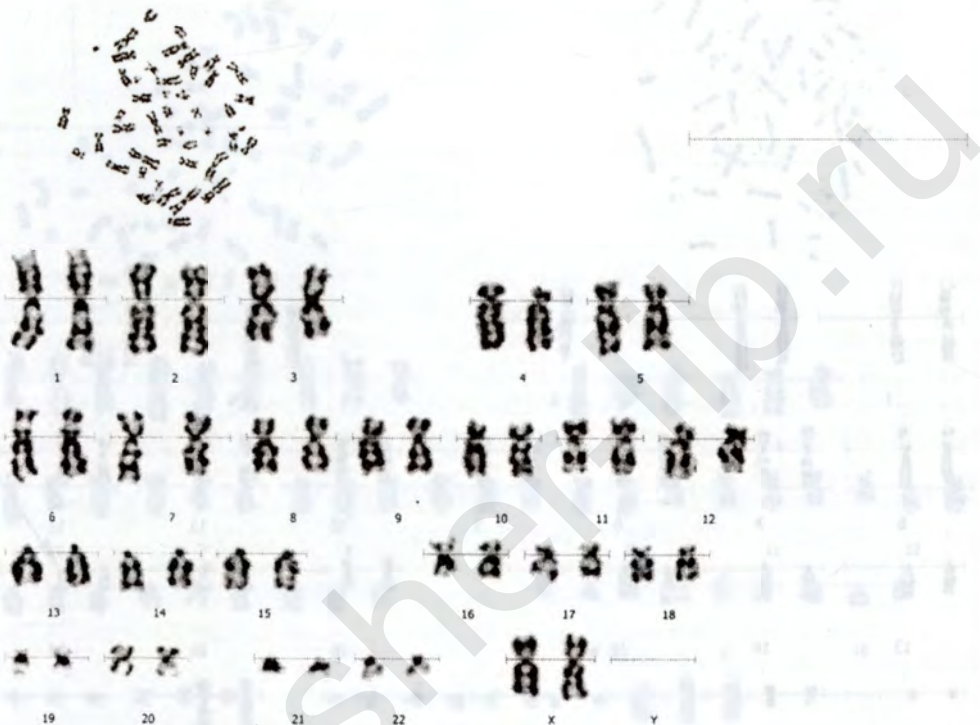


Исследуемый материал периферическая кровь

Кариотип
46, XX, t (1; 19) (p10; q10)

Кариотип женский с реципрокной транслокацией
между хромосомами 1 и 19 с точками разрывов 1 p10 и 19 q10.

Рис. 1. (продолжение)



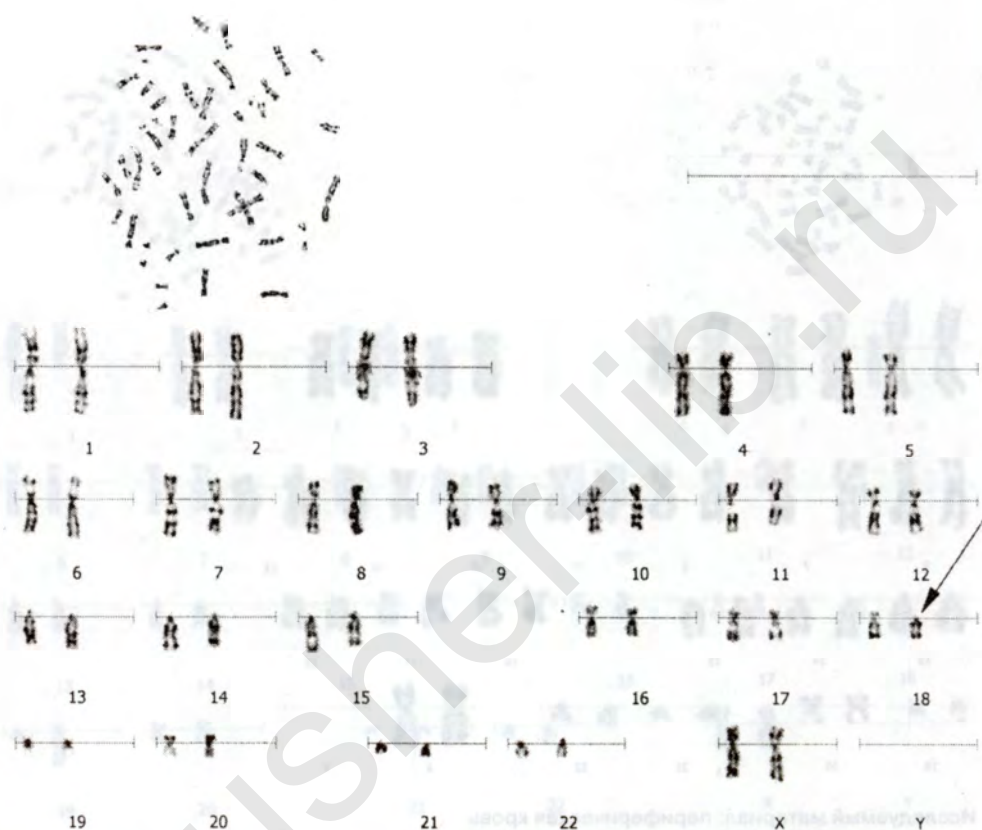
Исследуемый материал: периферическая кровь

Кариотип : 46,XX, del (4) (p15-- p ter)

Заключение

Кариотип женский с делецией короткого плеча хромосомы 4 с точкой разрыва p15.

Рис. 1. (продолжение)



Исследуемый материал

периферическая кровь

Кариотип
46, XX, del(18)(p11.2)

Заключение
Кариотип женский. Делеция короткого плеча хромосомы 18 с точкой разрыва p 11.2

Рис. 1. (продолжение)



Исследуемый материал

хорион абортуса

Кариотип
69, XXX

Заключение
Полная форма триплоидии хромосом

Рис. 1. (продолжение)

5.3.2. Моногенные заболевания

Вторую группу наследственных заболеваний составляют моногенные, то есть обусловленные патологией одного гена. Известно три типа моногенных заболеваний: доминантный, рецессивный и сцепленный с полом. Каждый из них имеет определенные характеристики.

Для доминантных заболеваний характерны:

1. Одинаковая частота поражения у лиц разного пола.
2. Наличие патологии у одного из родителей.
3. Передача заболевания из поколения в поколение, т.е. по вертикали, с частотой 50 %.

К этим заболеваниям относятся, например, ахондроплазия, болезнь Марфана, синдром Эллерса–Данлоса, нейрофиброматоз. Как правило, эти заболевания жизненно неопасны, имеют высокую проявляемость (пенетрантность), четкий тип наследования. Обычно диагноз и прогноз для потомства не вызывают особых трудностей. Оценка степени риска усложняется, если болезнь не прослеживается в родословной, а проявляется спорадически. В этих случаях она возникает впервые в семье, как правило, вследствие изменения (мутации) в половых клетках одного из родителей. Прогноз потомства в таких случаях при следующей беременности обычно благоприятный (рождение ребенка с ахондродисплазией у здоровых родителей не грозит им повторением у последующих детей).

Рецессивные заболевания характеризуются:

1. Одинаковой частотой поражения среди лиц разного пола.
2. Отсутствием болезни у родителей, являющихся, как правило, носителями патологического гена, находящегося в скрытом (гетерозиготном) состоянии.
3. Передачей заболевания от фенотипически здоровых родителей детям, т.е. по горизонтали, с частотой 25 %.
4. Увеличением частоты при кровнородственных браках.

Эти заболевания имеют тяжелое течение и высокую летальность. Примерами могут служить многочисленные энзимопатии (вызывающие тяжелые поражения ЦНС), фенилкетонурия, врожденная гиперплазия коры надпочечников (адреногенитальный синдром), гипотиреоз, муковисцидоз, некоторые наследственные заболевания кожи (буллезный эпидермолиз, ихтиозиформная эритродермия) и другие. Особенно часто эти заболевания возникают при кровнородственном браке, т.к. оба родителя имеют патологический ген, полученный ими от общего предка.

При сцепленных с полом заболеваниях:

1. Поражаются лица мужского пола.
2. Мать является внешне нормальной (гетерозиготной) носительницей патологического гена.
3. Заболевание передается 50 % сыновей, а 50 % дочерей будут являться гетерозиготными носительницами.
4. Больной отец не передает болезнь, но все его дочери будут носительницами патологического гена.

Примерами заболеваний этого типа являются: гемофилия, миопатия Дюшена, агаммаглобулинемия, некоторые формы гидроцефалии и др.

Далее представлен перечень наследственных заболеваний, диагностируемых методами ДНК-диагностики и биохимическими методами в Медико-генетическом научном центре РАМН.

Таблица 6.

№	Заболевания, диагностируемые методами ДНК-диагностики	OMIM
1	Абиотрофия сетчатки, тип Франческетти	248200
2	Адреногенитальный синдром*	201910
3	Азооспермия	415000
4	Альбинизм глазо-кожный	203100
5	Амавроз Лебера	602225
6	Арахнодактилия контрактурная врожденная	121050
7	Аритмогенная дисплазия/кардиомиопатия правого желудочка	107970
8	Атаксия - телеангиэктазия (синдром Луи-Барра)*	208900
9	Атоксия Фридрейха*	229300
10	Ахондроплазия*	100800
11	Болезнь Вильсона-Коновалова*	277900
12	Болезнь Галлервордена-Шпатца*	234200
13	Болезнь Герстманна-Штреусслера-Шейнкера*	137440
14	Болезнь Крейцфельда - Якоба*	123400
15	Болезнь Норри*	310600
16	Болезнь Унферрихта-Лундборга	254800
17	Болезнь Штаргардта	248200
18	Брахидактилия тип В	113000
19	Врожденная нечувствительность к боли с ангидрозом*	256800
20	Гемофилия*	306700, 306900
21	Гипер-IgM-синдром*	308230
22	Гиперкалиемический периодический паралич	170500
23	Гипертрофическая кардиомиопатия	115195
24	Гипокалиемический периодический паралич	170400
25	Глаукома врожденная*	231300
26	Глаукома ювенильная открытоугольная	137750
27	Дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот со средней длиной цепи (MCAD)	607008
28	Дилатационная кардиомиопатия	115200, 601154

29	Дистальная моторная нейропатия, тип V*	600794
30	Идиопатическая желудочковая тахикардия	603829
31	Ихтиоз ламеллярный*	242300
32	Катаракта зонулярная	116200, 601885
33	Липодистрофия	151660
34	Метгемоглобинемия	250800
35	Миотоническая дистрофия*	160900
36	Миофибриллярная десмин-зависимая миопатия	601419
37	Муковисцидоз*	219700
38	Мышечная дистрофия врожденная, мерозин-негативная*	607855
39	Мышечная дистрофия врожденная, тип 1С*	606612
40	Мышечная дистрофия поясноконечностная*	253600
41	Мышечная дистрофия, тип Фукуяма	607440
42	Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса*	310300, 181350
43	Нанизм MULIBRAY	253250
44	Нарушения детерминации пола	480000
45	Наследственная моторно-сенсорная нейропатия (болезнь Шарко-Мари-Тута)*	118200, 118210
46	Наследственная нейропатия с подверженностью параличу от сдавления	162500
47	Незаращение родничков	609597
48	Нейросенсорная несиндромальная тугоухость*	220290
49	Нефронофтиз	256100
50	Нормокалиемический периодический паралич	170600
51	Окулофарингеальная мышечная дистрофия*	164300
52	Остеопетроз рецессивный (мраморная болезнь костей)*	259700
53	Палочко-колбочковая дистрофия 2	120970
54	Периодическая болезнь*	249100
55	Поликистоз почек рецессивный*	263200
56	Прогрессирующая мышечная миодистрофия Дюшена-Беккера*	310200
57	Псевдоахондроплазия*	177170
58	Семейный медулярный рак щитовидной железы	155240
59	Сенсорная полинейропатия (врожденная нечувствительность к боли)*	608654, 201300
60	Синдром Аарскога-Скотта*	305400
61	Синдром Андерсена	170390

62	Синдром Апера*	101200
63	Синдром Арта*	301835
64	Синдром Барта*	302060
65	Синдром Бругада	601144
66	Синдром Ваарденбурга*	193500
67	Синдром Ваарденбурга–Шаха	277580
68	Синдром Вискотта–Олдрича*	301000
69	Синдром Грейга	175700
70	Синдрома Жильбера	143500
71	Синдром Жубера	213300
72	Синдром короткого интервала QT	609620
73	Синдром Коффина–Лоури*	303600
74	Синдром Криглера–Найара*	218800
75	Синдром Крузона*	123500
76	Синдром множественной эндокринной неоплазии второго типа (МЭН 2А и МЭН 2Б)	171400, 162300
77	Синдром некомпактного левого желудочка*	300183
78	Синдром Ниймегена*	251260
79	Синдром Нуана*	163950
80	Синдром Паллистера*	181450
81	Синдром ригидного позвоночника*	602771
82	Синдром Смита–Лемли–Опица*	270400
83	Синдром Стиклера, тип I	108300
84	Синдром тестикулярной феминизации*	300068
85	Синдром удлиненного интервала QT*	192500
86	Синдром Хиппеля–Линдау*	193300
87	Синдром Холта–Орама*	142900
88	Сколиоз с параличом зрения*	607313
89	Спинальная амиотрофия с параличом диафрагмы*	604320
90	Спинальная амиотрофия, типы I, II, III*	253300
91	Спинальная и бульбарная амиотрофия Кеннеди*	313200
92	Спиноцеребеллярная атаксия*	164400
93	Спонгиозформная энцефалопатия с нейropsychическими проявлениями*	606688
94	Спондилоэпифизарная дисплазия*	313400

95	Суперактивность фосфорибозилпирофосфат-синтетазы*	300661
96	Торсионная дистония	128100
97	Фатальная семейная инсомния (бессонница)*	600072
98	Фенилкетонурия*	261600
99	Хорея Гентингтона*	143100
100	Хориодермия*	303100
101	Хроническая гранулематозная болезнь*	306400
102	X-сцепленная агаммаглобулинемия*	300300
103	X-сцепленная пигментная ретинопатия*	312600
104	X-сцепленный лимфопролиферативный синдром*	308240
105	X-сцепленный моторный нистагм	310700
106	X-сцепленный тяжелый комбинированный иммунодефицит*	300400
107	Центронуклеонарная миопатия*	310400
108	Экзостозы множественные*	133700
109	Эктодермальная ангидротическая дисплазия*	305100
110	Эктодермальная гидротическая дисплазия	129500
111	Эритродермия врожденная ихтиозная (небуллезная)*	242100
112	Эритрокератодермия*	133200
113	Эритроцитоз рецессивный*	263400

* Возможна пренатальная диагностика.

Таблица 7.

№	Заболевания, диагностируемые биохимическим методом
1	Мукополисахаридозы, типы I, II, IIIA, IIIB, IIICV, IVA, IVB, VI, VII
2	Болезнь Фабри
3	Болезнь Вольмана
4	Муколипидозы, типы II, III
5	Альфа- и бета-маннозидоз
6	Gm1-ганглиозидоз
7	Болезнь Тея–Сакса
8	Фукозидоз
9	Болезнь Нимана–Пика, типы А, В, С.
10	Болезнь Гоше
11	Болезнь Помпе
12	Болезнь Краббе

13	Метахроматическая лейкодистофия
14	Нейрональный цероидный липофусциноз, типы I, II, III
15	Галактоземия 1-го типа
16	Недостаточность биотинидазы
17	Недостаточность глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы
18	Недостаточность среднецепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот
19	Недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот
20	Недостаточность альфа 1-антитрипсина
21	Гликогенозы, типы Ia, III, V, VI
22	Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа
23	Фруктоземия
24	Синдром MELAS
25	Синдром NARP
26	Синдром MERRF
27	Синдром Ли
28	Синдром Кернса–Сейра
29	Болезнь Вильсона–Коновалова
30	Болезнь Канавана
31	Синдром Криглера–Найара
32	Атрофия зрительных нервов Лебера
33	Недостаточность сапозина С
34	Некетотическая гиперглицинемия
35	Синдром Цельвсгера
36	Болезнь Рефсума
37	Синдром Смита–Лемли–Опица
38	Органические ацидурии, типы I, II
39	Болезнь Зандхофа
40	Синдром СРЕО
41	Гомоцистинурия
42	Болезнь Галлервордена–Шпаца
43	Болезнь Альперса
44	Болезнь Шиндлера
45	Болезнь Канзаки
46	Недостаточность аденилсукцинатлиазы («пуриновый аутизм»)

5.3.3. Мультифакториальные заболевания

Мультифакториальные заболевания возникают вследствие взаимодействия одного или нескольких генов и факторов внешней среды. В одних случаях превалирует наследственный, в других – средовой компонент.

Среди факторов внешней среды, которые могут оказать неблагоприятное влияние на плод, особенно в первом триместре беременности, следует выделить различные химические соединения, ионизирующую радиацию, лекарственные препараты (антибластические, некоторые антибиотики и т.д.), вирусные заболевания (например, краснуха). После приема цитостатических препаратов необходимо тщательное предохранение от беременности. Следует обращать внимание на состояние эндокринных органов женщины. Гиперфункция яичников, поздняя овуляция могут стать причинами появления нестабильности наследственного аппарата гамет. Генетическую опасность ионизирующей радиации для человека оценить очень трудно, поэтому все манипуляции, при которых происходит облучение гонад, нужно проводить по строгим показаниям. Особенно нежелательны эти исследования (урография, гистеросальпингография) во время беременности.

Мультифакториальные заболевания характеризуются следующим: 1) чем реже патология встречается в данной группе населения, тем больше риск проявления ее среди родственников больного; 2) риск для потомства заметно увеличивается в тех семьях, где имеется уже два и более пораженных члена семьи; 3) чем тяжелее степень поражения больного, тем выше риск для его родственников; 4) частота выше в кровнородственных семьях; 5) более высокий риск поражения могут иметь лица, принадлежащие к наиболее уязвимому полу в данной семье. Генетический риск спорадического проявления такой патологии в потомстве обычно не превышает 5 %, но он значительно возрастает (в 2–4 раза), если болен один из родителей или несколько членов семьи. К мультифакториальным заболеваниям относятся изолированные пороки развития (анэнцефалия, расщелины и грыжи головного и спинного мозга, микроцефалия, гидроцефалия, пороки сердца и др.), нервные и психические заболевания (шизофрения, эпилепсия), псориаз, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, диабет и др.

5.4. Методы медико-генетических обследований

При прогнозе потомства используются следующие основные методы медико-генетического обследования пациента и его родственников:

- клинико-генеалогический,
- цитогенетический,
- биохимический,
- иммунологический,
- молекулярно-генетический (ДНК-анализ).

5.4.1. Клинико-генеалогический метод

Клинико-генеалогический метод является обязательным. Все другие методы используются строго по показаниям – в зависимости от клинической картины заболевания, цели обращения пациентов и их индивидуальных особенностей.

Клинико-генеалогический метод, или метод сбора и анализа родословной, позволяет:

- получить необходимую информацию для постановки диагноза;
- установить наследственный характер заболевания, уточнить его форму и тип передачи.

Для установления наследственного характера патологии требуется тщательный сбор сведений о родственниках больного (не менее 3 поколений), полное клиническое и специальное лабораторное и инструментальное обследование определенного круга лиц из родословной для выявления гетерозиготных носителей патологического гена, что имеет значение при аутосомно-рецессивных и сцепленных с полом заболеваниям.

5.4.2. Лабораторные методы диагностики хромосомной патологии

В широкой практической деятельности для диагностики хромосомной патологии обычно используется традиционный метод цитогенетического анализа, основанный на специальном окрашивании хромосом и позволяющий определить число и структуру этих хромосом.

Кроме этого классического метода диагностики существуют другие специальные методы (FISH-метод, ПЦР), с помощью которых можно установить наличие отдельных хромосом и, таким образом, либо увеличить пропускную способность исследований (скрининг), либо уточнить диагноз.

5.4.2.1. Цитогенетический метод

Достоверная диагностика хромосомных болезней возможна лишь после проведения цитогенетического анализа. Цитогенетические методы предназначены для изучения структуры хромосомного набора или отдельных хромосом. Наиболее распространенным методом в цитогенетике человека является световая микроскопия, включая люминесцентную микроскопию.

Объектом цитогенетических исследований могут быть делящиеся соматические, мейотические и интерфазные клетки. Каждый из этих объектов имеет свои преимущества и недостатки. Подавляющее число цитогенетических исследований выполняется на соматических клетках.

Следует отметить, что цитогенетический метод применяется не только для диагностики хромосомных болезней, но и используется для других целей – выявления феномена ломкости хромосом (например, при болезни Блума, анемии Фанкони, синдромах Луи-Барра, хрупкой X-хромосомы и др.); диагностики онкологических заболеваний; картирования хромосом и др.

Главным условием цитогенетической диагностики является выявление делящихся клеток. Клетки, получаемые из костного мозга, ткани семенника, хориона, обладают достаточной митотической активностью, и поэтому возможно проводить исследование спонтанно делящихся клеток без предварительного их культивирования. Это так называемый прямой метод исследования. Основным недостатком этого метода может явиться наличие небольшого числа митозов, которые пригодны для исследования.

Более информативным является исследование на культуре клеток. Культуры клеток можно получить из кусочков кожи, костного мозга, эмбриональных тканей, хориона, клеток амниотической жидкости, лимфоцитов периферической крови.

Культура лимфоцитов периферической крови является наиболее удобным объектом для исследования хромосом. Материалом для исследования хромосом служит периферическая кровь в количестве 3–5 мл, из которой выделяют лимфоциты. Для стимуляции митозов в этих клетках применяется питательная среда с фитогемагглютинином (ФГА). Клетки крови культивируют при 37°C в течение 2–3 суток, затем для остановки клеточного деления на стадии метафазы вводят колхицин, проводят гипотонизацию клеток и клеточную суспензию фиксируют смесью метанола и уксусной кислоты (3:1). Далее суспензию раскапывают на чистое предметное стекло, высушивают и окрашивают красителем Гимза, который дает интенсивное сплошное (гомогенное) окрашивание (рутинная окраска).

Рутинный метод окрашивания хромосом применяют для определения количества хромосом в препарате и выявления геномных мутаций и анеуплоидий. В настоящее время сплошное окрашивание применяют в основном для выявления количественных аномалий кариотипа, а также специфического сайта ломкости при синдроме хрупкой Х-хромосомы. Рутинный метод окраски не позволяет выявлять структурные перестройки хромосом.

Линейная исчерченность хромосом (дифференцированная окраска) выявляется при воздействии на них некоторых солевых растворов с определенным рН и температурными режимами и последующей окраски флюоресцирующими (Q-окраска) или основными красителями типа раствора Гимзы (G- и R-окраска).

В результате дифференцированной окраски хромосомы приобретают поперечную исчерченность. Расположение и толщина темных и светлых полос строго индивидуальны для каждой хромосомы. Это позволяет проводить их точную идентификацию и выявлять структурные перестройки.

Применяются и другие методы окраски тех или иных районов хромосом, но они используются реже вследствие их сложности или узкой специфичности.

Для адекватного выявления хромосомных аномалий необходимо проанализировать не менее 30 метафазных пластинок. Если предполагается мозаицизм по хромосомным аномалиям, количество анализируемых метафазных пластинок должно быть увеличено. Учитывая, что в различных клетках организма количество нормальных и аномальных клонов может различаться, для выявления мозаицизма может потребоваться анализ нескольких тканей, например, клеток крови, фибробластов, половых желез.

Для диагностических целей можно готовить препараты из хориона, костного мозга, семенников, культуры фибробластов кожи, клеток амниотической жидкости. Методики для каждого объекта имеют свою специфику, но общий принцип сохраняется: накопление метафаз, гипотонизация, фиксация, расщепывание на предметное стекло.

Такой метод диагностики хромосомных болезней называется традиционным методом цитогенетического анализа. Этот классический тип диагностики позволяет судить о кариотипе – числе и структуре хромосом человека.

Определение кариотипа по клеткам периферической крови показано:

- детям с множественными врожденными пороками развития или умственной отсталостью;
- родителям, дети которых имели множественные врожденные пороки развития или установленный хромосомный синдром;
- родственникам детородного возраста в случае выявления структурной перестройки у пациента;
- женщинам, страдающим невынашиванием беременности, имеющим в анамнезе мертворожденных или умерших от неясных причин детей в раннем детском возрасте;
- лицам с первичной аменореей или нарушением половой дифференцировки.

Таким образом, исследование кариотипа применяется в тех случаях, когда хромосомная аномалия может предполагаться как наиболее вероятный этиологический фактор патологии в семье.

Использование традиционного цитогенетического метода в ряде случаев не позволяет идентифицировать все имеющиеся хромосомные перестройки, особенно если в них вовлечены более двух хромосом или они захватывают очень мелкий по размеру участок. Для этих целей разработаны высокоинформативные молекулярно-цитогенетические методы, основной из которых – флюоресцентная гибридизация *in situ* (FISH-метод).

5.4.2.2. Метод флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH-метод)

FISH-метод предназначен для определения хромосомных нарушений в различном биологическом материале. Для исследования этим методом не требуется получения большого количества материала, выделения ДНК из клеток, использования радиоактивных изотопов. Метод позволяет анализировать хромосомы на всех стадиях клеточного цикла, в том числе в интерфазе, т. е. обходиться без предварительного культивирования клеток и получения метафазных пластинок.

Принцип метода основан на специфической гибридизации определенных участков хромосом с флюоресцентно-мечеными зондами. По флюоресценции зондов можно определить структурные перестройки хромосом и выявить число копий хромосом в интерфазных ядрах. Применяя два разных красителя, например, флюоресцин (желто-зеленый) и родамин (красный), можно одновременно визуализировать две разные хромосомы (например, хромосомы X и Y), наблюдаемые в микроскопе в виде характерных светящихся точек.

В настоящее время с усовершенствованием FISH-метода появилась возможность одновременно определять наличие нескольких хромосом, обычно это хромосомы 13, 16, 18, 21, X и Y (FISH-метод).

FISH-метод позволяет быстро получить результаты анализа в тех случаях, когда клетки различного биологического материала плохо культивируются *in vitro*, либо когда их мало. FISH-метод используют в преимплантационной диагностике в рамках программы ЭКО и ПЭ, ИКСИ.

Основные показания для применения FISH-метода:

- пациентам, в кариотипе которых при цитогенетическом исследовании обнаружены дериваты неизвестных хромосом или имеется небольшой процент мозаицизма по известным хромосомам;
- исследование клеток хориона, амниотической жидкости и материала спонтанных аборт, когда невозможно определить кариотип цитогенетическим методом;
- исследование сперматозоидов у пациентов, в спермограмме которых обнаружена патология сперматозоидов;
- яйцеклетки и бластомеры эмбрионов, полученные в программе ЭКО и ПЭ, ИКСИ.

Основным недостатком метода является то, что он не позволяет изучить полный набор хромосом.

5.4.3. Биохимические методы

Биохимические исследования проводятся для определения характера наследственного дефекта, уточнения типа заболевания и выявления носителей патологического гена. Предположить наличие у больного наследственного дефекта обмена можно при наличии умственной отсталости (изолированной или в сочетании с патологией других органов и систем) или различных нарушений психического статуса; нарушений физического развития у детей; судорог, мышечной гипотонии и гипертонии; нарушений походки и координации; гипо- и гиперпигментации, фоточувствительности; желтухи; непереносимости отдельных пищевых продуктов и лекарственных препаратов; нарушении пищеварения (частая рвота, диарея, потеря аппетита, жирный стул, гепато- и спленомегалия, гингивиты); необычном запахе и цвете мочи; гемолитической анемии.

5.4.4. Иммунологические методы

Иммуногенетические методы применяют для обследования пациентов и их родственников при подозрении на иммунодефицитные заболевания (агаммаглобулинемия, атаксия-телеангиэктазия и др.), при подозрении на антигенную несовместимость матери и плода, при необходимости изучения генетических маркеров для определения наследственного предрасположения к болезни.

Особое значение при исследовании заболеваний с наследственным компонентом приобрело в последние годы определение HLA-антигенов лейкоцитов крови. Система HLA расположена на коротком плече 6-й хромосомы, включает 3 класса генов, каждый из которых состоит из локусов, кодирующих

целье серии аллельных генов. Антигены I класса – локусы A, B и C определяются серологически, микролимфоцитотоксическим тестом на лимфоцитах крови. Антигены II класса – DR, DQ и другие определяются с помощью молекулярно-генетических исследований. Наследование генов HLA происходит по кодоминантному типу. У потомства в одинаковой степени экспрессируются HLA-аллели, полученные от каждого родителя. Комбинации аллелей из разных локусов на одной хромосоме наследуются блоком и называются HLA-гаплотипом. Характерной особенностью системы HLA является наличие различий популяций по HLA генетическому профилю. В связи с этим в разных популяциях могут выявляться разные HLA-маркеры одной и той же болезни.

Выделяют 2 вида связи HLA с заболеваниями: генетическая сцепленность и генетическая ассоциация.

Генетическая сцепленность подразумевает истинное сцепление гена или его мутантных аллелей с комплексом HLA. При этом всякий раз с передачей антигенов HLA передается мутантный аллель. Врожденная гиперплазия коры надпочечников, обусловленная недостаточностью 21-гидроксилазы (ВГКН-21) сцеплена с комплексом HLA. Все больные в семье имеют одинаковые гаплотипы HLA, у здоровых родственников – гетерозиготных носителей мутантного аллеля, один из 2 гаплотипов HLA идентичен больному.

Наследственное предрасположение к патологии связано с изучением профиля HLA в семьях, принадлежащих к одной популяции. Обнаружение положительно или отрицательно ассоциированных антигенов HLA с патологией, вычисление генетического риска используется для проспективного медико-генетического консультирования.

Определение роли иммунологических факторов в генезе привычного невынашивания беременности осуществляется путем поиска идентичных антигенов в фенотипах HLA у супругов. Степень совместимости по HLA супругов может отражаться на течении беременности. Полное несовпадение HLA-фенотипов мужа и жены благоприятно для развития беременности. В HLA-фенотипах супружеских пар с привычным невынашиванием неясного генеза чаще встречаются одинаковые антигены по сравнению с парами, где беременность развивается нормально.

5.4.5. Молекулярно-генетический метод

В настоящее время успешно развивается молекулярно-генетический метод исследования (ДНК-зондовая диагностика). Этот метод является весьма перспективным в связи с возможностью высокоинформативной и быстрой диагностики большой группы заболеваний. Он позволяет также выявить гетерозиготное носительство, что важно при проведении пренатальной диагностики таких заболеваний как гемофилия, миопатия Дюшена, хорея Гентингтона, врожденная гиперплазия коры надпочечников, муковисцидоз, а также при некоторых хромосомных нарушениях.

Основным методом ДНК-диагностики для идентификации мутации или молекулярного маркирования мутантных хромосом является полимеразная цепная реакция (ПЦР) синтеза ДНК. Метод позволяет избирательно синтезировать (амплифицировать) *in vitro* относительно небольшие участки ДНК, длиной от некоторых десятков до нескольких тысяч пар нуклеотидов. Необходимым условием для проведения ПЦР является данная нуклеотидной последовательности амплифицируемой области ДНК.

Метод ПЦР (предложен в 1983 году К. Муллисом) стал одним из основных в молекулярной диагностике наследственных болезней. Существуют два основных подхода этой диагностики:

- прямая диагностика, основанная на непосредственной идентификации мутаций в определенном гене;
- косвенная диагностика (или непрямая), в основе которой лежит маркирование мутантного гена с помощью молекулярных маркеров.

5.5. Периконцепционная профилактика

Для снижения риска рождения больных детей целесообразно проводить так называемую периконцепционную профилактику, включающую:

- МГК, изучение родословной, определение кариотипа и антигенов HLA у супругов.
- Диагностику носительства вирусной и бактериальной инфекции, лечение по показаниям.
- Исключение профессиональных вредностей.
- Дието- и витаминотерапию, прием фолиевой кислоты (до 4 мг в сутки).

Периконцепционная профилактика направлена на обеспечение оптимальных условий для созревания зародышевых клеток, их оплодотворения и образования зиготы, ее имплантации и раннего развития плода.

Такая профилактика эффективна за 3 мес. до зачатия и в ранние сроки развития эмбриона и плода (до 12 нед.). Предполагается, что подготовка организма отца и матери (витаминизация, антиоксидантная терапия, повышение иммунитета, отсутствие стрессов и др.) до зачатия и соблюдение данных условий матерью на ранних стадиях развития эмбриона способствуют уменьшению частоты врожденных пороков развития мультифакториальной природы, в первую очередь нарушений со стороны центральной нервной системы.

Показаниями для периконцепционной профилактики являются:

- наличие риска в семье по ВПР,
- привычное невынашивание, имевшее место мертворождение, рождение детей с гипотрофией, малым весом,
- эндокринопатии,
- хроническая соматическая патология у одного из супругов,
- работа одного из супругов в условиях контакта с производственными вредностями.

5.6. Диагностика инфекций

Н.Д. Фанченко

За последние годы удельный вес инфекционных болезней неуклонно возрастает. Чаще встречаются заболевания, вызываемые условно-патогенными возбудителями на фоне иммунодефицитных состояний.

Среди этих заболеваний следует выделить группу, тесно связанную с репродуктивной системой. Эта группа заболеваний (TORCH-инфекции) включает токсоплазмоз (*Toxoplasmos*); краснуху (*Rubella*); цитомегаловирусную (CMV) и герпетическую (HSV) инфекции.

Диагностика и лечение этих инфекций играет решающую роль в проведении периконцепционной профилактики.

Токсоплазмоз

Токсоплазмоз (*Toxoplasmos*) – зоонозное, паразитарное заболевание, характеризующееся большим разнообразием клинических проявлений (от бессимптомного носительства до летальных форм) и поражением главным образом нервной системы, лимфатических узлов, мышц, миокарда, глаз, печени и селезенки. Заражение чаще всего происходит алиментарным путем. При остром токсоплазмозе у беременных возможна трансплацентарная передача возбудителя.

Возбудитель токсоплазмоза – *Toxoplasma gondii* – обладает низкой патогенностью (является условным патогеном) и в большинстве случаев при попадании в организм человека не вызывает у него развития манифестного выраженного процесса, т.е. инфицирование реализуется в хроническое носительство паразита. Клинические проявления у взрослых (лимфоаденопатия, очаговый хориоретинит, синдром интоксикации) чаще всего связаны с наличием первичного или вторичного иммунодефицитного состояния (СПИД, пересадка органов, химиотерапия и т.д.).

Лабораторная диагностика токсоплазмоза основана только на определении специфических антител, так как антиген *Toxoplasma gondii* присутствует в крови очень непродолжительное время. При попадании возбудителя в организм человека в течение 7–14 дней начинается первичный иммунный ответ – выработка IgM-антител. Максимальный уровень IgM-антител достигается к 20-му дню от начала заболевания. Полное их исчезновение в большинстве случаев происходит в течение 3–4 месяцев. В этот же период в крови отмечаются максимальные значения IgG-антител. После выздоровления происходит постепенное снижение титра IgG-антител до определенного уровня, который сохраняется пожизненно и свидетельствует о наличии устойчивого иммунитета.

При определении IgG- и IgM-антител к токсоплазме в сыворотке крови возможны следующие варианты результатов:

1. +IgG, -IgM – до 30 % взрослого населения, свидетельствует о бессимптомном здоровом носительстве. Данное сочетание антител в крови беременных женщин не представляет угрозы для плода.

2. -IgG, +IgM или +IgG, +IgM – первичное инфицирование, острое или субклиническое течение. Во время беременности данная ситуация указывает на возможность внутриутробного инфицирования. В сомнительных случаях необходимо повторить анализ через 7–14 дней для подтверждения сероконверсии.

3. -IgG, -IgM – отсутствие инфицирования. Беременные женщины с таким результатом должны быть включены в группу риска и обследоваться каждый триместр. Вероятность врожденного токсоплазмоза составляет 1 на 1000–3500 родившихся детей. Это возможно при свежем случае инфицирования менее чем за 6 месяцев до наступления беременности и во время беременности.

По данным нашего Центра до 5–7 % женщин заражаются во время беременности. Риск внутриутробного заражения плода увеличивается от 17 % в первом триместре до 80 % в третьем триместре в случае острого токсоплазмоза беременной (табл. 8). Тяжесть поражения плода находится в зависимости от срока инфицирования (стадии внутриутробного развития).

Таблица 8. Зависимость тяжести поражения плода от срока инфицирования в случае острого токсоплазмоза у беременных

Срок беременности (недели)	Риск заражения (%)	Исход
0–8	17	Тяжелые аномалии развития, внутриутробная гибель плода.
8–18	25	Поражение ЦНС (гидроцефалия, кальцификаты в ткани мозга), печени, хориоретинит, судорожный синдром
18–24	65	Нарушения функций различных органов (желтуха, гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения, эритробластоз). Субклинические проявления болезни с манифестацией через несколько лет (глухота, хориоретинит)
24–40	80	

Как видно из таблицы, опасность для плода значительно выше при заболевании матери острым токсоплазмозом на ранних сроках беременности. С другой стороны, плацентарный барьер более проходим для *Toxoplasma gondii* на поздних сроках гестации. Наиболее тяжелые последствия возникают при заражении до 24 недель. При подтверждении первичного инфицирования матери в первые 8 недель рекомендуется прерывание беременности. В более поздние сроки необходимы дополнительные исследования (ультразвуковое исследование, забор пуповинной крови плода путем кордоцентеза с целью определения специфических антител IgM-класса) для выработки тактики лечения и решения вопроса о возможном прерывании беременности.

Краснуха

Краснуха (*Rubella*) – острое инфекционное заболевание, чистый антропоноз, рекордсмен по риску и частоте аномалий развития при внутриутробном инфицировании. Трансплацентарная передача вируса от больной матери плоду может приводить к тяжелым и разнообразным патологическим изменениям плода. За последние 20 лет заболеваемость краснухой возросла в 2 раза.

Возбудитель заболевания – вирус краснухи. Заражение происходит воздушно-капельным путем от больного человека или вирусоносителя. Доказан внутриутробный путь передачи от матери плоду. Для краснухи характерна зимне-весенняя сезонность (до 80 % случаев). Наиболее часто болеют дети 2–9 лет. Заболевание протекает у них с выраженными клиническими симптомами, тогда как у взрослых наблюдается преимущественно бессимптомное, атипичное течение. В 60 % случаев наблюдается малосимптомная форма.

Особая роль отводится лабораторной диагностике краснухи, в частности, определению уровня специфических антител. Для установления диагноза определяются IgM-антитела в сыворотке крови, максимальный титр которых наблюдается через 2–3 недели от начала заболевания, а полное их исчезновение происходит через 1–3 месяца. IgG-антитела определяются с 7-го дня заболевания, максимальный титр – на 21-й день. Затем происходит снижение титра до определенного уровня, свидетельствующего об устойчивом иммунитете. Возможны следующие сочетания IgG- и IgM-антитела в сыворотке крови:

1. +IgG, -IgM – свидетельствует о перенесенном заболевании и устойчивом иммунитете. Иммуитет вырабатывается в результате перенесенных клинически выраженных и бессимптомных форм. Иммуитет после перенесенной краснухи не такой прочный, как считали ранее, так как взрослые иногда заболевают краснухой (5 % случаев), несмотря на то что болели в детстве. В таком случае в сыворотке крови наблюдается прирост вируснейтрализующих антител (IgG).

2. -IgG, +IgM или +IgG, +IgM – первичное инфицирование, острая форма или бессимптомное течение, которое наблюдается в 30 % случаев. В данной ситуации велика опасность внутриутробного инфицирования. При заражении в первом триместре рекомендуется прерывание беременности. В сомнительных случаях анализ необходимо повторить через 7–14 дней для подтверждения сероконверсии.

3. -IgG, -IgM – отсутствие иммунитета. 10–20 % женщин детородного возраста не имеют иммунитета к вирусу краснухи. Поэтому необходимо обследовать женщин до беременности и при отсутствии иммунитета рекомендовать вакцинацию. Беременные женщины, не имеющие IgG-антител к вирусу краснухи, включаются в группу риска и обследуются каждый триместр.

Обследование беременных при контакте ее с больным краснухой должно проводиться как можно раньше (в первые дни после контакта) с целью установления иммунного статуса женщины на момент возможного заражения. Возникновение стертой формы краснухи у беременных следует подозревать во всех случаях, если после контакта с больным краснухой спустя 15–21 день появляется даже незначительный катар верхних дыхательных путей.

Самые серьезные поражения возникают при заражении плода в ранние сроки беременности, особенно в начале первого триместра, когда идет процесс формирования жизненно важных органов (табл. 9).

Таким образом, чем раньше произошло заражение плода, тем шире диапазон возникающих пороков развития.

Таблица 9. Зависимость тяжести поражения плода от срока инфицирования в случае острой краснухи у беременных

Срок беременности (недели)	Риск заражения (%)	Исход
0–12	80–90	– 20% случаев — внутриутробная гибель плода, самопроизвольное прерывание беременности. – 80% случаев — врожденные аномалии развития, триада Грегга (поражение зрительного, слухового анализатора и сердечно-сосудистой системы плода), пороки развития скелета, ЦНС.
12–16	50	Глухота, отставание в умственном развитии, дефекты скелета.
16–40	30–35	Заболевания различных органов (желтуха, гепатоспленомегалия, анемия, тромбоцитопения, пневмония, миокардит). Субклинические проявления болезни с манифестацией в раннем постнатальном периоде.

Для подтверждения диагноза врожденной краснухи можно исследовать кровь плода, полученную с помощью кордоцентеза, на наличие специфических IgM-антител. Данные антитела могут определяться в сыворотке крови плода с 23-й недели гестации и сохраняться в крови инфицированного ребенка в течение 6–12 месяцев после рождения. Иммуитет после врожденной краснухи менее стоек, так как формирование иммунитета происходит в условиях незрелой иммунной системы плода.

Для профилактики краснушной инфекции рекомендуется проведение вакцинации всех детей до двух лет и ревакцинация девочек в 12–14 лет для обеспечения иммунитета к вирусу краснухи в детородном возрасте, а также вакцинация женщин детородного возраста, не имеющих иммунитета. Оценка эффективности вакцинации осуществляется с помощью определения в сыворотке крови специфических антител к вирусу краснухи IgG-класса.

Цитомегаловирусная инфекция

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) – повсеместно распространенное вирусное заболевание с преимущественно латентным течением у взрослых и необычайно широким спектром клинико-патогенетических проявлений, характеризуется трансплацентарной передачей и внутриутробным поражением плода (занимает первое место по абсолютному количеству внутриутробного инфицирования).

ЦМВИ относится к оппортунистическим инфекциям, клинические проявления которых становятся возможными только в условиях первичного или вторичного иммунодефицитного состояния (ВИЧ-инфекция, трансплантация, гемотрансфузия и т.д.), а также при физиологическом иммунодефиците во время беременности.

В ряду инфекционных заболеваний ЦМВИ занимает особое положение по частоте вирусносительства и преобладанию субклинических форм над острыми, клинически выраженными вариантами, когда речь идет о ЦМВ-заболе-

вании. До 90 % взрослого населения инфицированы ЦМВ, а при рождении 1–2 % детей экскретируют ЦМВ с мочой.

ЦМВ относится к семейству герпесвирусов наряду с вирусом простого герпеса I и II типов, вирусом опоясывающего лишая и вирусом Эпштейна-Барра. Общей их чертой является прежде всего способность персистировать в организме человека с нерегулярной продукцией вирусных частиц и обострениями хронической инфекции.

Источником возбудителя является хронический носитель ЦМВ или больные с различными вариантами ЦМВИ. Передача возбудителя происходит через биологические жидкости и выделения (кровь, слюну, мочу, грудное молоко и т.д.), при переливании крови и пересадке органов, возможно заражение плода трансплацентарно или во время родов. Восприимчивым объектом являются лица, не встречавшиеся с вирусом в прошлом. Клиническая диагностика ЦМВИ затруднена в связи с выраженным полиморфизмом данного заболевания. Лабораторная диагностика ЦМВИ основана на определении специфических антител в сыворотке крови и других биологических жидкостях наряду с различными методами определения ДНК вируса. Наличие в крови специфических антител IgG- и IgM-класса зависит от формы и стадии ЦМВИ (табл.10).

Таблица 10. Сочетание различных показателей ЦМВИ в зависимости от формы и стадии заболевания

	Первичная инфекция (актив. стадия)	Латентная форма (неактив. стадия)	Активная форма		
			Персистир. форма	Реактивация	Суперинфекция
1.Заражение ЦМВ	+	–	–	–	+
2.Реактивация ЦМВ	–	–	+	+	–
3.Клинические симптомы	±	–	–	±	±
4. IgG-антитела	±	+	+	+	+
5. IgM- антитела	+	–	±	±	+
6.Выделение ДНК вируса	+	±	+	+	+
7.Риск вертикальной передачи от матери к плоду (в баллах)	5	1	4	3	2

ЦМВ не выводится из организма полностью. При первичном инфицировании сначала возрастает титр IgM-антител, а затем IgG. Через 3–4 месяца IgM-антитела исчезают, но при обострении ЦМВИ возможно незначительное и кратковременное увеличение их уровня (до 30 % случаев), в то время как рост титра IgG-антител во время реактивации инфекции более значительный.

Возможны следующие варианты сочетания IgG и IgM при ЦМВИ:

1. -IgG, -IgM – отсутствие инфицирования. Наблюдается у 5–10 % взрослого населения. Беременные женщины, не имеющие IgG-антител к ЦМВ, включаются в группу риска и обследуются каждый триместр.

2. \pm IgG, \pm IgM – первичное инфицирование. Первичная ЦМВИ, включающая у беременных в 1–4 % случаев, сопровождается большим риском заражения плода, чем реактивированная.

3. \pm IgG, \pm IgM – персистирующая инфекция, реактивация. Можно рассматривать как косвенный признак вирусемии и обострения инфекции. В данном случае во время беременности риск заражения плода составляет 0,5–2,5 %. В большинстве случаев ЦМВИ протекает бессимптомно, и при этом в анамнезе женщины имеются сведения о неблагоприятных исходах беременностей: выкидыши, мертворождения, рождение детей с пороками развития. Женщины с таким анамнезом подлежат обследованию до беременности.

4. \pm IgG, -IgM – инфицированность, состояние ремиссии. Установлено, что наличие специфических IgG против ЦМВ в крови пациента указывает скорее на его инфицированность, чем на защищенность от инфекции. Данная ситуация не представляет непосредственной опасности для плода, но так как во время беременности развивается состояние физиологического иммунодефицита, в группу риска должны быть включены и серопозитивные и серонегативные женщины (возможно и первичное инфицирование, и обострение ЦМВИ). При необходимости обследуют обоих супругов.

Характер поражения плода зависит от сроков инфицирования. Заражение в ранние сроки беременности приводит в ряде случаев к гибели плода, выкидышам, мертворождению, рождению детей с пороками развития (дисплазии легочного ствола и аорты, дефекты сердечно-сосудистой системы, микроцефалия, атрезия пищевода, гипоплазия почек, легких и др.). При заражении в более поздние сроки беременности пороки развития не формируются. С первых дней жизни ребенка выявляются симптомы заболевания (желтуха, гепатоспленомегалия, геморрагический синдром, гидроцефалия, пневмония, нефрит, энтерит и др.). Острая ЦМВИ носит генерализованный характер и часто приводит к гибели ребенка.

Вирус может быть передан ребенку при прохождении через инфицированные родовые пути, при заглатывании околоплодных вод. Клинические проявления в данном случае менее стойкие и могут иметь серьезные последствия в основном у недоношенных детей, но заболевание носит длительный и рецидивирующий характер.

Диагностика внутриутробного инфицирования также осуществляется с помощью определения специфических антител IgM-класса в сыворотке крови плода и новорожденного.

Герпесвирусная инфекция

Герпетическая инфекция – вирусное заболевание, характеризующееся высыпаниями на коже и слизистых, передающееся преимущественно контактным путем; возможна также воздушно-капельная и трансплацентарная передача. Возбудитель – вирус простого герпеса (ВПГ). Выделяют два основных штамма этого вируса: ВПГ-1 – возбудитель герпетической инфекции внегенитальной локализации, ВПГ-2 – генитальной локализации.

ВПГ-инфекция (ВПГИ) широко распространена. Инфицировано до 90 % взрослого населения, в то время как болеют только 10–20 %. ВПГ-2 инфекция

занимает 3-е место по частоте встречаемости среди заболеваний, передающихся половым путем, после гонореи и негонококкового уретрита, является причиной кольпитов, эндометритов, бесплодия, преждевременных родов и т.д. Инфицирование плода возможно трансплацентарно (5 % случаев) и во время родов (90 % случаев). Заболеваемость неонатальным герпесом за последние 30 лет возросла в 40–50 раз. ВПГ может поражать сперматозоиды, нарушать сперматогенез и приводить к бесплодию у мужчин.

Проникая через кожу или слизистые оболочки, ВПГ попадает в кровь, лимфатические узлы и нервные ганглии, в которых может находиться в латентном состоянии. При первичном инфицировании в течение 2 недель в сыворотке крови начинают появляться IgM-антитела к ВПГ-1 или ВПГ-2, а несколько позднее наблюдается рост титра IgG-антител. Исчезают IgM-антитела через 2–3 месяца, но во время обострения ВПГИ возможно кратковременное увеличение их уровня. IgG-антитела сохраняются в течение всей жизни на определенном уровне с колебаниями во время обострений и способствуют предупреждению или смягчению течения заболевания. Возможен пассивный трансплацентарный перенос IgG-антител от матери к плоду.

В большинстве случаев клинические признаки первичной ВПГИ или ее рецидивов возникают при снижении реактивности организма, ослаблении иммунитета (оппортунистическая инфекция). Чаще всего проявлению ВПГИ способствуют переохлаждение, травмы, сопутствующие заболевания (грипп, пневмонии, болезни крови и т.д.). Состояние макроорганизма во многом определяет особенности клинического течения ВПГИ – развитие локальных и генерализованных форм или вирусного носительства.

Лабораторная диагностика ВПГИ включает в себя определение специфических антител к ВПГ в сыворотке крови наряду с определением антигена ВПГ в клетках крови, осадка мочи, слюны. Так как ВПГ-1 и ВПГ-2 имеют общие антигенные детерминанты, раздельное определение антител возможно только с помощью моноклональных антител. Поэтому для скрининговых обследований удобнее определять суммарные IgG к ВПГ-1 и ВПГ-2 и суммарные IgM-антитела. При постановке диагноза необходимо сочетать лабораторные данные и клинические симптомы.

Возможны следующие варианты при определении специфических антител к ВПГ-1,2:

1. -IgG, -IgM – отсутствие инфицирования. Наблюдается у 5–10 % взрослого населения. Беременные женщины, не имеющие IgG-антител к ВПГ-1,2 включаются в группу риска и обследуются каждый триместр.

2. ±IgG, +IgM – первичное инфицирование. Клинические симптомы являются в 33 % случаев. Возможна трансплацентарная передача. Риск заражения ребенка во время родов – 50–70 %. ВПГ передается через плаценту в 10 раз реже, чем ЦМВ.

3. +IgG, ±IgM – персистирующая инфекция, реактивация. Как и при ЦМВИ, можно рассматривать как косвенный признак вирусемии и обострения инфекции. В данном случае во время беременности риск заражения плода составляет 5 %. В большинстве случаев ВПГИ имеет атипичное течение, и при

этом в анамнезе женщины имеются сведения о неблагоприятных исходах беременностей: выкидыши, мертворождения, рождение детей с пороками развития. Женщины с таким анамнезом подлежат обследованию до беременности.

4. +IgG, -IgM – инфицированность, состояние ремиссии. Наличие специфических IgG против ВПГ-1,2 в крови пациента указывает скорее на его инфицированность, чем на защищенность от инфекции. Данная ситуация не представляет непосредственной опасности для плода, но так как во время беременности развивается состояние физиологического иммунодефицита, в группу риска должны быть включены и серопозитивные и серонегативные женщины (возможно и первичное инфицирование, и обострение ВПГИ). При необходимости обследуют обоих супругов.

Заражение ВПГ в первые 20 недель беременности часто приводит к спонтанному аборт, а в последние недели – к преждевременным родам, либо к врожденному герпесу. Врожденный герпес характеризуется желтухой, гепатоспленомегалией, аномалиями развития ЦНС.

Чаще всего заражение происходит во время родов. Максимальный риск наличия ВПГ в родовых путях – рецидив за 6–8 недель и менее перед родами. Инкубационный период составляет 2–14 суток. Неонатальный герпес проявляется везикулами на кожных покровах, конъюнктивитом, неврологическими симптомами, герпетическим энцефалитом. Летальность при генерализованной ВПГИ – до 75 %. Для диагностики используют определение суммарных антител к ВПГ-1,2 в крови новорожденного в динамике в течение первых 3–4 недель жизни. В случае обнаружения IgM-антител можно предположить инфицирование ВПГ-1 или ВПГ-2.

Как упоминалось выше, для диагностики TORCH-инфекций одновременно используются как определение специфических антител (ИФА), так и измерение концентрации антигена (ПЦР) в биологическом материале. Следует отметить, что эффективность ПЦР-диагностики значима только в остром периоде заболевания (при наличии возбудителя в доступном биоматериале), в то время как определение антител (IgG, IgM) позволяет оценить заболевание в анамнезе и состояние иммунного ответа на заражение на момент исследования.

Заключение

Успех в профилактике врожденных и наследственных заболеваний у детей в значительной мере зависит от информированности лиц, вступающих в брачные отношения. Знание собственной родословной, наличие сведений о состоянии здоровья своих ближайших и отдаленных родственниках, а также чувство ответственности за состояние здоровья своих детей служат стимулом самостоятельного решения о необходимости добрачного медико-генетического консультирования и определения степени возможности риска для будущего потомства.

Глава 6

Пренатальная диагностика

Пренатальная диагностика является наиболее эффективным средством профилактики наследственной патологии, позволяет отойти от вероятностного прогноза и однозначно решить вопрос о возможном поражении плода. Выявление аномального плода и последующее прерывание беременности позволяют многим женщинам, у которых велик риск рождения тяжелобольного ребенка, решиться на повторную беременность.

6.1. Диагностика врожденной и наследственной патологии у плода

Пренатальная диагностика, т.е. достоверная диагностика болезней плода, – сравнительно новое направление акушерства и перинатологии, возникшее в 70-е годы XX столетия на стыке клинической медицины и таких фундаментальных наук, как генетика, молекулярная биология, биохимия, цитогенетика и др. Методы выявления наиболее часто встречающихся заболеваний разрабатывались в нашей стране В.А. Бахаревым, И.С. Розовским, В.С. Барановым и др. К ним относятся определение кариотипа плода путем культивирования клеток амниотической жидкости, ворсин хориона и крови, фетоскопия и фетоамниография. Большая роль принадлежит ультразвуковой диагностике врожденной патологии плода. Этот раздел пренатальной диагностики разрабатывали В.Н. Демидов и его сотрудники.

Использование указанных методов обеспечивает выявление на ранних сроках беременности (I–II триместры) нарушений развития эмбриона и плода, диагностику хромосомных заболеваний, болезней обмена, пороков центральной нервной системы, гемоглобинопатий, заболеваний, сцепленных с полом, дефектов развития пищевода и желудочно-кишечного тракта, некоторых пороков развития костной системы.

Методы, применяемые в пренатальной диагностике, можно разделить на непрямые, когда объектом исследования является беременная женщина, и прямые, когда исследуется плод. Последние бывают инвазивными (оперативными) и неинвазивными.

Основное назначение непрямых методов – выявление женщин «группы риска» для дальнейшего обследования и применения инвазивных методов

пренатальной диагностики, которые дают полную информацию о кариотипе плода, о его биохимических и генотипических особенностях на основании исследования плода и его провизорных органов (хорион, плацента).

Для этой цели разработаны и в настоящее время широко применяются различные инвазивные методы, позволяющие получить необходимый материал плодового происхождения на любом сроке беременности и даже в доимплантационном периоде.

1. Непрямые методы (обследование беременной)
 - 1.1. Акушерско-гинекологические
 - 1.2. Генетические (генеалогическое, цитогенетическое, молекулярно-биологические др.)
 - 1.3. Бактериологические, серологические
 - 1.4. Биохимические (скринирующие тесты в I и II триместрах беременности – ХГЧ, РАРР-А, АФП, эстриол и др.)
2. Прямые методы
 - 2.1. Неинвазивные (ультразвуковое исследование, электрокардиокография, магнитно-резонансная томография и др.)
 - 2.2. Инвазивные
 - 2.2.1. Биопсия хориона
 - трансцервикальная
 - трансабдоминальная
 - 2.2.2. Амниоцентез трансабдоминальный
 - 2.2.3. Плацентоцентез
 - 2.2.4. Кордоцентез
 - 2.2.5. Фетоскопия
 - 2.2.6. Биопсия тканей плода (кожа, мышцы и др.)
 - 2.2.7. Преимплантационная диагностика

Использование только этих технологий дает возможность снизить число рождений детей с наследственной и врожденной патологией плода приблизительно на 30 %. Следует подчеркнуть, что эффективность таких исследований пропорциональна полноте охвата ими беременных. При полном охвате можно снизить частоту хромосомной патологии на 40–45 %, дефектов нервной трубки – на 85–90 %.

6.2. Ультразвуковое исследование

Особое место в пренатальной диагностике занимает ультразвуковое исследование. Анализ врожденных пороков развития плода, диагностированных с помощью ультразвукового исследования во время беременности, показал четкую зависимость между характером порока и сроком его выявления (табл. 1).

Ряд врожденных пороков развития плода можно диагностировать с помощью ультразвукового исследования уже в конце I – начале II триместров беременности.

Точность диагностики этих пороков развития во II триместре беременности приближается к 100 %.

Таблица 1. Стандарты эхографического исследования во время беременности
(Проф. В.Н. Демидов, проф. Е.П. Затицян, д.м.н. А.М. Стыгар,
к.м.н. О.Е. Озерова, к.м.н. С.М. Воеводин)
ФГУ «НЦАГИП им. В.И. Кулакова «Росмедтехнологий», Москва

Ранние сроки беременности I триместр (5–12 нед.)

В указанные сроки наиболее целесообразным является применение влагалищных датчиков. При их отсутствии проводится трансабдоминальное исследование с наполненным мочевым пузырем. Информативность трансабдоминального сканирования значительно ниже трансвагинального, что приводит к более поздним срокам выявления структур плодного яйца и эмбриона. Трансабдоминальное сканирование в большей степени зависит от факторов, оказывающих неблагоприятное влияние на качество получаемой информации.

Идентифицируемые органы и структуры.

Плодное яйцо: его наличие и соответствие сроку беременности, количество.

Миометрий: толщина, особенности структуры

Децидуальная оболочка*: толщина, особенности структуры.

Хорион: толщина локализация.

Желточный мешок: наличие.

Эмбрион: наличие, количество, сердечная деятельность, двигательная активность, его соответствие сроку беременности.

Диагностируемая патология.

Неразвивающаяся беременность: анэмбриония, гибель эмбриона

Пузырный занос

Предлежание, отслойка* хориона

Внематочная беременность: шеечная, интерстициальная, трубная*, яичниковая*.

Грубые аномалии развития эмбриона* (после 11–12 нед.).

Патология матки: повышенный тонус, миома, аномалии развития, синехии.

Патология яичников: кисты, опухоли.

Пороки эмбриона.

Грубые пороки ЦНС: анэнцефалия, экзэнцефалия, инниоцефалия, гидроцефалия, порэнцефалия, голопроэнцефалия.

Множественные пороки.

Обструкция уретры.

Лимфатический отек.

Тератома.

Аплазия костей носа.

Акардия.

Эктопия сердца.

Грубые пороки сердца.

Гастрошизис.

Омфалоцеле.

Аномалия развития стебля.

Редукционные пороки конечностей.

Ахондрогенез I типа.

Синдром каудальной регрессии (сиреномелия).

Неразделившиеся эмбрионы.

Универсальный отек.

Продолжительность исследования – 15–20 минут.

Используемые датчики: 3,5 Мгц, 5,0 Мгц, 6,0 Мгц.

Протокол ультразвукового исследования в ранние сроки беременности оформляется в произвольной форме с указанием характера выявленной патологии.

II триместр беременности (13–27 нед.)

В указанные сроки ультразвуковое исследование позволяет установить:

Количество плодов.

Положение плода в матке: продольное, поперечное, неустойчивое.

Предлежание: головное, тазовое.

Сердечная деятельность: определяется, не определяется.

Плацента: локализация, толщина.

Количество вод: нормальное, уменьшенное, увеличенное.

Состояние шейки: длина закрытой части (норма 3–5 см.).

Состояние плода: идентификация его отдельных органов и систем.

Биометрия плода: БПР, ЛЗР, бедро, плечо, диаметр живота, мозжечок, стопа.

Идентифицируемые органы плода.

Голова:

Кости свода черепа: форма черепа, ровность контуров, наличие костных дефектов*.

Головной мозг: желудочки (боковые, III желудочек*), сосудистые сплетения, субарахноидальные пространства и цистерны*, полость прозрачной перегородки*, зрительные бугры*, мозжечок, борозды и извилины больших полушарий*.

Лицо: нос*, глазницы, глазные яблоки, губы*, верхняя и нижняя челюсть*, язык*, ушные раковины*.

Шея.

Грудная клетка:

Сердце: положение в грудной клетке, размеры сердца по отношению к диаметру грудной клетки*, наличие 4 камер, магистральные сосуды и их отхождение*, ритм и частота сердечных сокращений.

Легкие: структура.

Брюшная полость:

Стенки: диафрагма*, передняя брюшная стенка.

Внутренние органы: печень, желчный пузырь*, желудок, недифференцированный кишечник, селезенка, почки*, мочевой пузырь, надпочечники*.

Скелет:

Позвоночник: целостность.

Ребра: наличие.

Конечности: наличие, особенности трубчатых костей, кисти*, стопы*, форма суставов*.

Продолжительность исследования при наличии нормального плода – 30 минут (при многоплодной беременности время исследования увеличивается на 10–15 минут).

Диагностируемая патология плода.

Голова:

Анэнцефалия, экзэнцефалия – 11–16 нед.

Черепно-мозговые грыжи* – 16–20 нед.

Синдром Денди-Уокера* – 16–30 нед.

Синдром Арнольда–Киари, Spina bifida* – 16–30 нед.

Лобарная голопроэнцефалия – 16–28 нед.

Гидроцефалия – 18–40 нед.

Порэнцефалия* – 18–40 нед.

Гидроанэнцефалия – 20–40 нед.

Арахноидальные кисты*, опухоли* – 26–40 нед.

Сосудистые мальформации* – 25–30 нед.

Лицо:

- Анофтальмия* – 14–20 нед.
- Выраженная микрофтальмия* – 16–40 нед.
- Расщепление верхней губы и неба* – 23–30 нед.
- Этмоцефалия и цебоцефалия* – 12–20 нед.
- Макроглоссия* – 20–40 нед.
- Опухоли и кисты* – 20–40 нед.
- Срединная расщелина лица – 20–25 нед.
- Боковые расщелины лица* – 25–30 нед.

Шея:

- Лимфангиома – 13–25 нед.
- Тератома – 20–30 нед.

Грудная клетка

Сердце:

- Эктопия сердца – 14–26 нед.
- Атрезия легочной артерии* – 16–20 нед.
- Гипоплазия одного из желудочков* – 27–28 нед.
- Общий (более 4 мм) дефект межжелудочковой перегородки* – 22–28 нед.
- Общий желудочек сердца*, трехкамерное сердце*, общее предсердие* – 24–35 нед.
- Косвенные признаки патологии сердца: выраженная кардиомегалия, аномально малые или большие размеры одной из камер сердца*, гидроперикард*, выраженная гипертрофия миокарда*, нарушение ритма – 13–40 нед.

Легкие:

- Кистозный аденоматоз легкого* – 25–28 нед.
- Гидроторакс* – 25–30 нед.
- Гипоплазия легкого* – 28–32 нед.

Брюшная полость:

- Омфалоцеле*, гастрошизис*, аномалия развития стебля – 13–25 нед.
- Диафрагмальная*, паховая грыжа* – 25–30 нед.
- Обструкция 12-перстной кишки, агенезия желудка – 20–25 нед.
- Атрезия тонкого кишечника* – 26–30 нед.
- Мекониевый илеус* – 25–30 нед.
- Новообразования*(более 4 см.) – 25–30 нед.
- Перенесенный перитонит* – 25–30 нед.

Мочеполовая система:

- Агенезия почки двусторонняя – 14–16 нед.
- Агенезия почки односторонняя – 28–30 нед.
- Солитарная киста*, кистозная дисплазия* – 25–30 нед.
- Полникстоз почек*, мультикистоз почки – 20–25 нед.
- Пиелоэктазия*, гидронефроз*, расширение мочеточника* – 22–30 нед.
- Агенезия мочевого пузыря – 16–18 нед.
- Мегацистис – 20–25 нед.
- Синдром prune belly – 15–20 нед.
- Дистопия почек – 24–28 нед.

Скелет:

- Редукционные пороки крупных костей: амелия*, фокомелия*, гемимелия*, сиреномелия, ампутация костей* и стоп* – 18–24 нед.
- Косолапость* – 24–32 нед.

Системные пороки скелета:

- Ахондроплазия* – 25–30 нед.
- Кампомеллическая дисплазия* – 25–30 нед.
- Ахондрогенез – 20–25 нед.
- Несовершенный остеогенез 2 и 3* типа – 25–30 нед.
- Неразделившиеся близнецы* – 10–14 нед.
- Аморфный плод* – 12–15 нед.

Лимфангиома различной локализации – 20–25 нед.

Тератома крестцово-копчиковая, шейная – 25–28 нед.

III триместр беременности (28–40 нед.)

В указанные сроки осуществляется более четкая идентификация органов, выявляемых во II триместре беременности. Кроме того становится возможной визуализация органов, имеющих малые анатомические размеры.

Идентифицируемые органы плода.

Толстый кишечник

Надпочечники *

Лопатки, ключицы, кости таза, мелкие кости кисти* и стопы*

В III триместре беременности осуществляется более надежная диагностика большинства пороков, выявляемых во II триместре беременности. Кроме того, только в III триместре можно диагностировать пороки развития следующих органов:

Голова:

- Лиссэнцефалия* – 33–38 нед.
- Макроцефалия – 32–35 нед.

Грудная клетка:

- Атриовентрикулярный септальный дефект* – 28–32 нед.
- Киста легкого – 30 нед.
- Гипоплазия легких* – 28–32 нед.

Брюшная полость:

- Атрезия толстого кишечника – 30–32 нед.
- Неперфорированный анус* – 32–34 нед.
- Острая непроходимость кишечника – 34–37 нед.
- Диафрагмальная грыжа* – 30–32 нед.

Мочеполовая система:

- Удвоение почки*, галетообразная почка*, i-образная почка* – 32–35 нед.
- Опухоль Вильямса* – 30 нед.
- Уретероцеле* – 30 нед.
- Водянка оболочек яичка – 32–35 нед.
- Пахово-мошоночные грыжи – 30–35 нед.
- Кисты и опухоли яичников – 29–36 нед.

Скелет:

- Мелкие пороки кисти и стопы* – 28–35 нед.
- Грубые деформации позвоночника* – 28–35 нед.

Продолжительность исследования при наличии патологии развития плода во II–III триместрах – 20–50 минут.

Датчики частотой 3,5 МГц, 5,0 МГц, 6,0 МГц, в том числе вагинальные. При наличии соответствующей аппаратуры – доплеровское картирование.

При наличии оптимальных условий ультразвукового исследования.

Протокол ультразвукового исследования плода во II и III триместрах беременности представлен на рис. 1.

ФИО.

Дата исследования

Возраст

Дата менструации:

Предполагаемый срок бер-ти нед. дн.

ДАнные ФЕТОМЕТРИИ:

Бипариетальный размер головы -	xxx см.	Лобно-затылочный размер головы -	xxx см.
Средний диаметр живота -	xxx см.	Мозжечок -	xxx см.
Средн. поперечный диам. сердца -	xxx см.	Длина носовой кости -	xxx см.
Длина плечевой кости: правой -	xxx см.	левой -	xxx см.
Длина локтевой кости: правой -	xxx см.	левой -	xxx см.
Длина бедренной кости: правой -	xxx см.	левой -	xxx см.
Длина берцово-костной: правой -	xxx см.	левой -	xxx см.
Длина стопы: правой -	xxx см.	левой -	xxx см.

<u>Желудочки мозга -</u>
<u>Полость прозр. перегород. -</u>
<u>Носогубный треугольник -</u>
<u>Мозговая часть черепа -</u>
<u>Грудная клетка -</u>
<u>Сердце -</u>
<u>Печень -</u>
<u>Кишечник -</u>
<u>Почки и мочеточники -</u>

АНАТОМИЯ ПЛОДА:

<u>Большая цистерна -</u>
<u>Профиль лица -</u>
<u>Глазницы -</u>
<u>Позвоночник -</u>
<u>Легкие -</u>
<u>Желчный пузырь -</u>
<u>Желудок -</u>
<u>Селезенка -</u>
<u>Мочевой пузырь -</u>

ПЛАЦЕНТА, ПУПОВИНА, ОКОЛОПЛОДНЫЕ ВОДЫ:

Плацента расположена. Толщина - 0 см. степень зрелости.

Околоплодные воды -

Пуповина

Область придатков матки без особенностей

Визуализация органов и структур плода удовлетворительная

Расчетные показатели:

масса плода - xxx грамм.

рост плода - xxx см.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Имеется один плод, предлежание плода.

Патологии со стороны плода не выявлено*.

ФИО. врача

* Точность УЗИ-диагностики пороков развития плода составляет 95%.

Рис. 1. Протокол ультразвукового исследования плода во II и III триместрах беременности

Эффективность диагностики расщелин лица составляет 77 %, агенезии почек – 73 %, пороков развития легких – 64 %. Наибольшую трудность представляет диагностика пороков сердца – 39 % и атрезии пищевода – 40 %.

Для своевременной диагностики врожденных пороков развития плода ультразвуковое обследование проводят всем беременным не менее 3 раз в течение беременности, а по показаниям (анамнез или подозрение на порок развития плода) – через каждые 3–4 нед., с тщательным исследованием всех органов и систем плода.

– *Первое УЗИ* проводится на 10–14 нед. беременности. В эти сроки оценивается толщина воротникового пространства и наличие носовых костей плода. Кроме того, можно обнаружить грубые дефекты развития, перечисленные выше.

– *Второе УЗИ* проводится в 20–24 нед. В этот срок достигается максимальная эффективность УЗИ в выявлении ВПР разной природы – до 8–85 %. Помимо выявления ВПР при проведении УЗИ оценивается наличие экзогенных маркеров хромосомных болезней.

– *Третье УЗИ* проводится в 32–34 нед с целью обнаружения ВПР с поздним проявлением и функциональной оценкой состояния плода. На этом этапе принимается тактика предстоящего родоразрешения.

6.2.1. Ультразвуковые маркеры хромосомной патологии у плода в I и II триместрах беременности

К маркерам хромосомной патологии у плода в I триместре беременности относятся толщина воротникового пространства и исследование носовых костей плода.

Толщина воротникового пространства (ТВП) представляет собой максимальную величину образования между мягкими тканями и кожей плода, окружающими шейный отдел плода (рис. 2). Она бывает у плодов как с нормальным, так и с патологическим кариотипом. Образование обычно самостоятельно исчезает во II триместре беременности.

С помощью ультразвукового скрининга в 10–14 нед. беременности при выявлении ТВП у плода можно учитывать до 85 % плодов с хромосомной патологией, при частоте ложноположительных результатов 4,5 %. Положительным результатом скрининга считается значение ТВП более 2,5 или 3,0 мм, что зависит от срока беременности (10 или 13 нед. беременности).

Отсутствие визуализации носовых костей может свидетельствовать о наличии у плода синдрома Дауна (рис. 3). Согласно данным литературы, у пациенток с высоким риском рождения плода с хромосомной патологией было установлено, что отсутствие носовых костей у плода с синдромом Дауна отмечено в 60 % наблюдений и у 0,6 % плодов с нормальным кариотипом.

Наличие ТВП или отсутствие носовых костей у плода может служить показанием для проведения инвазивной пренатальной диагностики.

Во II триместре беременности маркерами хромосомной патологии у плода являются: вентриколомегалия, кистозная гигрома, избыточная шейная складка.



Рис. 2. Толщина воротникового пространства (шейная складка плода)

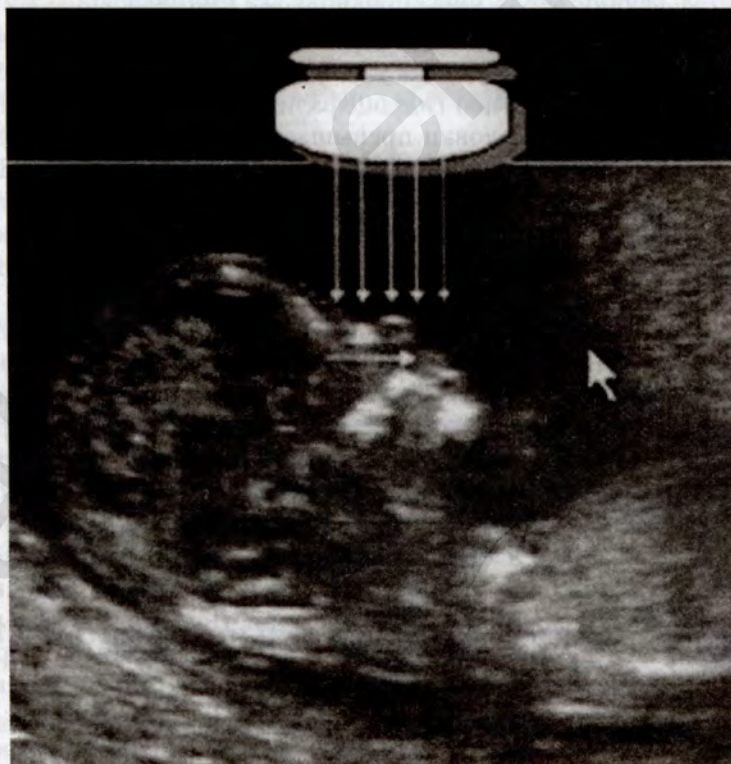


Рис. 3. Кости носа плода

врожденные пороки сердца и мочевыделительной системы, диафрагмальная грыжа, атрезия двенадцатиперстной кишки, омфалоцеле, гиперэхогенный кишечник, расщелины лица, микрогнатия, маловодие, многоводие, отек плода, два сосуда (единственная артерия) пуповины, задержка внутриутробного развития плода.

Выявление любого из вышеперечисленных маркеров – это показание для проведения амниоцентеза или кордоцентеза.

6.2.2. Диагностика врожденных пороков развития

Проведенные нами исследования показали, что точность диагностики врожденных пороков развития во всей популяции составляет 87 %, в группе повышенного риска – 90 %. Ложноотрицательные результаты в основном обусловлены проведением исследования до появления видимых анатомических изменений, наличием небольших пороков развития (чаще всего сердца, лицевой части черепа, дистальных отделов конечностей), положением плода, затрудняющим визуализацию его отдельных органов или частей, недостаточным тщательным проведением исследования.

По данным литературы, общее число ложноотрицательных результатов равно – 8,5 %, а ложноположительных – 5,3 %. Специфичность метода составляет – 94,7 %, а чувствительность – 91,5 %.

При гидроцефалии наблюдается увеличение размеров головки плода по сравнению с размерами его туловища в сопоставлении с предполагаемым сроком беременности. Отмечается также увеличение скорости ее роста при динамическом наблюдении. Диагноз гидроцефалии не вызывает сомнения, если бипариетальный диаметр головки превышает 11 см. Однако иногда может встречаться так называемая скрытая гидроцефалия, т.е. не сопровождающаяся заметным увеличением размеров головки плода. В этих случаях особое внимание следует обращать на боковые желудочки и рога боковых желудочков мозга. Увеличение этих структур мозга также свидетельствует о наличии гидроцефалии.

Микроцефалия является пороком центральной нервной системы, выявление которого даже в III триместре беременности представляет значительные трудности. Это связано с выраженными индивидуальными особенностями размеров головки плода. Наиболее надежным диагностическим признаком микроцефалии является отставание бипариетального размера по сравнению со средней теоретической величиной, характерной для данного срока беременности, более чем на 4,5 недели при одновременном отсутствии отставания в размерах грудной клетки и живота плода. Резко выраженное снижение или почти полное прекращение роста бипариетального размера головки плода также свидетельствуют о наличии микроцефалии. Помимо величины бипариетального размера следует учитывать лобнозатылочный размер и окружность головки, которые в совокупности позволяют дать более объективную оценку состояния плода.

Мозговые грыжи наблюдаются в различных местах черепа, однако наиболее часто и особенно крупные дефекты встречаются в области затылка. На

эхограммах при наличии этой патологии выявляются округлой или овальной формы образования, интимно связанные с черепом плода.

Небольшое расщепление позвоночника (*Spina bifida*) обнаруживается с трудом. При использовании ультразвукового метода исследования в основном диагностируются значительные дефекты позвоночника, сопровождающиеся выпячиванием наружу твердой мозговой оболочки.

Среди пороков сердца наименьшие трудности возникают в диагностике аномалий расположения сердца и кардиомегалии. Определенную трудность представляет диагностика дефектов перегородки сердца и клапанов у плода.

С помощью эхографии возможно диагностировать значительные дефекты диафрагмы и передней брюшной стенки плода по изменению положения сердца и кишечника и проникновению других органов брюшной полости в грыжевой мешок.

Применение ультразвукового исследования позволяет осуществить диагностику некоторых пороков развития почек, в частности, атрезию, поликистоз и гидронефроз почек.

Возможна диагностика ряда скелетных дисплазий. В настоящее время определены нормативные параметры длины конечностей плода в различные сроки беременности. Укорочение размеров конечностей может быть обусловлено такими заболеваниями как ахондроплазия, ахондрогенез, летальная карликовость, несовершенный остеогенез и другие.

Ультразвуковой метод исследования позволяет диагностировать сросшиеся двойни, опухоли мягких тканей типа крестцово-копчиковых тератом, опухоли яичников у плода.

Наличие грубых, несовместимых с жизнью анатомических пороков развития, выявленных с помощью эхографии в I или II триместрах беременности, является основным для прерывания данной беременности по медицинским показаниям. В то же время наличие пороков развития, которые совместимы с жизнью и в постнатальном периоде могут быть успешно скорректированы, требует сохранения беременности с определением тактики родоразрешения.

К числу последних относятся такие заболевания или пороки развития, как киста яичников, омфалоцеле, гастрошизис, диафрагмальная грыжа, атрезии кишечника и пищевода, односторонние пороки почек и другие.

В настоящее время на базе одного учреждения ФГУ «НЦАГиП им. В.И. Кулакова «Росмедтехнологий» проводятся: внутриутробная диагностика и лечение, ведение беременности и родоразрешение, оперативное лечение новорожденного и его выхаживание.

6.3. Скрининг сывороточных маркеров крови беременной

Скрининг сывороточных маркеров применяется для выявления беременных групп высокого риска по рождению детей с хромосомной патологией (синдромы Дауна и Эдвардса) и пороками развития невральной трубки.

Основными сывороточными маркерами во II триместре беременности являются хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), альфа-фетопротеин (АФП), неконъюгированный (свободный) эстриол (ЕЗ), в I триместре – плазменный белок, ассоциированный с беременностью (РАРР-А) и свободная β -субъединица хорионического гонадотропина (β -ХГ). Они продуцируются клетками плода или плаценты и поступают в кровоток матери. Их концентрация зависит от срока беременности и состояния плода.

Оптимальным сроком проведения скрининга во II триместре беременности являются 17–21 нед., в I триместре – 10–12 нед.

6.3.1. Скрининг во II триместре беременности

Первым маркером наличия 21-трисомии стал α -фетопротеин (АФП), который с 1972 года использовался для выявления дефектов нервной трубки. Наличие большого плода примерно в 50 % случаев сопровождается достоверным снижением концентрации АФП в крови матери. Затем было показано, что одновременное определение АФП, хорионического гонадотропина (ХГЧ) и свободного эстриола повышает эффективность скрининга на 10–20 %. В настоящее время тройной тест стал общепринятым.

Хорионический гонадотропин человека

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) представляет собой классический гормон беременности. Молекула ХГЧ состоит из двух субъединиц – α и β , которые различаются по аминокислотному составу. α -субъединица (α -цепь) ХГЧ имеет ту же структуру, что и α -цепи лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) и тиреотропного (ТТГ) гормонов. β -субъединица ХГЧ отличается от аналогичных структур ФСГ, ЛГ и ТТГ, чем и обеспечивается специфическая биологическая активность этого гормона. Помимо двух субъединиц нативная молекула ХГЧ содержит углеводные компоненты, которые представлены галактозой, маннозой и сиаловой кислотой.

Синтез ХГЧ осуществляется клетками синцитиотрофобласта. Было показано, однако, что клетки зиготы на стадии восьми бластомеров уже способны к синтезу ХГЧ. Поскольку биологическая активность ХГЧ имитирует активность двух гонадотропинов – ЛГ и ФСГ, ХГЧ стимулирует персистенцию желтого тела и синтез половых гормонов. Ко времени достижения зиготой (бластоцистой) полости матки синтезируется такое количество ХГЧ, которое необходимо для предотвращения атрезии желтого тела.

С появлением технологии экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и созданием высокоспецифичных методов определения ХГЧ стало возможным проследить сроки появления ХГЧ в крови женщины после переноса эмбриона в полость матки. Уже через 4–5 дней после переноса в крови определяется ХГЧ. При физиологическом развитии эмбриона уровень ХГЧ в крови матери удваивается каждые два дня (показатель нормального течения ранней беременности). Именно на этой стадии происходит основная селекция жизнеспособных эмбрионов. Те эмбрионы, которые активно синтезируют ХГЧ, сохраняются, т.к. в этих условиях гормоны активно функционирующего желтого тела вызывают прекращение цик-

лической активности яичников и обеспечивают адекватную трансформацию эндометрия. Недостаточный синтез ХГЧ приводит к атрезии желтого тела и к наступлению менструации, в результате чего эмбрион не имплантируется.

Активный синтез ХГЧ продолжается до 9–10 нед. беременности, т.е. до времени окончательного формирования плаценты. Затем уровень гормона в крови и соответственно в моче снижается и остается постоянным до конца беременности (табл. 2). Следует учитывать, что ряд препаратов (синтетические гестагены), широко применяемых для лечения невынашивания, вызывают активацию синтеза ХГЧ. При многоплодной беременности содержание ХГЧ в крови увеличивается.

Таблица 2. Содержание ХГЧ в сыворотке крови в динамике физиологической беременности

Срок беременности	Медиана, МЕ/л	Нормативные пределы МЕ/л
1–2	150	50–300
3–4	2000	1500–5000
4–5	20000	10000–30000
5–6	50000	20000–100000
6–7	100000	50000–200000
7–8	70000	20000–200000
8–9	65000	20000–100000
9–10	60000	20000–95000
10–11	55000	20000–95000
11–12	45000	20000–90000
13–14	35000	15000–60000
15–25	22000	10000–35000
26–37	28000	10000–60000

Уровень ХГЧ при трисомии хромосомы 21 (синдром Дауна) у плода обычно повышается, а при трисомии хромосомы 18 (синдром Эдвардса) – снижен.

Определение ХГЧ в сыворотке крови (или в моче) может быть использовано для:

- ранней диагностики беременности,
- состояния плода,
- выявления эктопической беременности,
- пренатальной диагностики.

Альфа-фетопротеин

Альфа-фетопротеин представляет собой гликопротеин с молекулярной массой 65 кДа. АФП – эмбриональный белок и составляет около 30 % плазменных белков плода. Физиологическая роль АФП до конца не изучена.

Синтез АФП у плода начинается с 5-й нед. гестации в желточном мешке, печени и желудочно-кишечном тракте. В кровь беременной этот белок поступает через плаценту и непосредственно из амниотической жидкости. Обмен АФП между плодом и околоплодными водами и его проникновение в кровь беременной зависят от состояния почек и желудочно-кишечного тракта плода, а также от проницаемости плацентарного барьера. Содержание АФП в крови беременной начинает нарастать с 10-й нед. гестации, максимальная концентрация определяется в 32–34 нед., после чего его содержание снижается (табл. 3).

В качестве маркера грубых пороков развития нервной трубки, желудочно-кишечного тракта и почек плода АФП используется в скринирующих программах. Наибольшее диагностическое значение с целью выявления ВПР имеет определение его содержания в 16–18 нед. беременности.

АФП является универсальным неспецифическим маркером состояния плода. В 80–95 % случаев изменения его уровня связаны с наличием акушерской патологии у матери. Поэтому определение АФП во второй половине бере-

Таблица 3. Содержание АФП в сыворотке крови в динамике физиологической беременности

Срок беременности, недели	Медиана Ед/мл	Нормативные пределы Ед/мл
От 0 до 12		<15
13	19	15–25
14	24	15–30
15	29	15–60
16	33	17–65
17	38	19–75
18	43	22–85
19	48	25–95
20	53	27–105
21	58	32–110
22	63	37–115
23	68	42–120
24	73	47–125
25	78	52–130
26	83	57–135
27	88	62–140
28	93	67–145
29	98	72–150
30	103	77–155
31–32	140	100–250

менности может проводиться в комплексе с плацентарными гормонами с целью оценки функционального состояния фетоплацентарной системы.

Повышение содержания альфа-фетопротеина в сыворотке крови беременных позволяет выделить женщин группы риска по рождению плода с открытыми пороками развития центральной нервной системы.

Снижение содержания альфа-фетопротеина в сыворотке матери может свидетельствовать о наличии у плода синдрома Дауна. В настоящее время нет убедительных данных, объясняющих снижение уровня АФП в крови матери при синдроме Дауна у плода. Вероятно, это связано с нарушением транспорта АФП через плаценту. Ввиду малой чувствительности метода определение АФП в I триместре беременности как скринирующего теста определения хромосомной патологии не проводится.

Неконъюгированный эстриол

Неконъюгированный эстриол – стероидный гормон с молекулярной массой 288 Да, активно синтезируемый фетоплацентарным комплексом. Субстратом для синтеза эстриола служит дегидроэпиандростерон, вырабатываемый надпочечниками плода.

Таблица 4. Содержание эстриола в периферической крови во время беременности

Срок беременности (недели)	Уровень эстриола в крови (нмоль/л)	
	Медиана	Нормативный параметр
6–7	1,2	0,6–2,5
8–9	1,6	0,8–3,5
10–12	4,0	2,3–8,5
13–14	8,0	5,7–15,0
15–16	10,0	5,4–21,0
17–18	12,0	6,6–25,0
19–20	15,0	7,5–28,0
21–22	24,0	12,0–41,0
23–24	28,0	18,2–51,0
25–26	31,0	20,0–60,0
27–28	32,0	21,0–63,5
29–30	35,0	20,0–68,0
31–32	38,0	19,5–70,0
33–34	43,0	23,0–81,0
35–36	52,0	25,0–101,0
37–38	64,0	30,0–112,0
39–40	65,0	35,0–111,0

Фетальная зона коры надпочечника плода начинает функционировать одновременно с дефинитивной, но основной ее продукт – сульфат дегидроэпиандростерона (ДГА-S). ДГА-S попадает или в плаценту и там превращается в свободный ДГА, из которого затем образуется эстриол, или в печень плода, где гидроксيليруется с образованием 16 α H-ДГА-S. В плаценте это соединение превращается в эстриол, который затем переходит в кровь матери. Эстриол обладает слабой эстрогенной активностью, и его биологическая роль заключается во взаимодействии со структурами матки. Как правило, содержание эстриола в крови матери коррелируется с активностью надпочечников плода, т.к. сульфатная активность плаценты снижается очень редко.

При нормально развивающейся беременности продукция эстриола повышается в соответствии с увеличением срока беременности и ростом плода (табл. 4). При наличии у плода синдрома Дауна уровень неконъюгированного эстриола в крови матери понижен.

17-гидроксипрогестерон

Дополнительным маркером, включенным в метод пренатальной диагностики наследственной патологии, является 17-гидроксипрогестерон (17ОП).

В норме этот стероид служит субстратом для синтеза кортизола в надпочечниках. При врожденной гиперплазии коры подпочечников (ВГКН, или АГС) происходят мутации генов, ответственных за определенные этапы стероидогенеза. Чаще всего мутации затрагивают ген, ответственный за синтез фермента 21-гидроксилазы. В результате синтез кортизола резко снижается, и поэтому в крови плода, амниотической жидкости и крови матери возрастает концентрация 17ОП. Таким образом, 17-ОП представляет собой патогенетический маркер ВГКН.

При физиологической беременности уровень 17ОП в периферической крови матери во II и III триместрах не превышает 14 нмоль/л (табл. 5).

Таблица 5. Содержание 17ОП в крови при физиологической беременности

Гормон	I триместр	II триместр	III триместр
17ОП	2,8–4,3 нмоль/л	6,1–14,1 нмоль/л	6,1–14 нмоль/л

При поражении плода (заболевании ВГКН) уже в I триместре отмечается повышение уровня 17ОП в крови матери до 12 нмоль/л и выше. Во втором триместре эти величины возрастают до 20-35 нмоль/л. Еще более выраженным это увеличение отмечается в амниотической жидкости (до 35 и 50 нмоль/л соответственно во II и III триместрах).

При мягких формах ВГКН повышение концентрации 17ОП в крови матери и в амниотической жидкости менее выражено.

Таким образом, включение 17ОП в схему обследования беременных женщин позволяет своевременно диагностировать ВГКН и вовремя начать терапию этого заболевания у новорожденного.

6.3.2. Скрининг в I триместре беременности

В последние годы сформировался алгоритм пренатального скрининга в I триместре, включающий ультразвуковое исследование с обязательным измерением толщины воротникового пространства и длины костей носа у плода, и определение уровней свободной β -субъединицы ХГЧ и РАРР-А в сыворотке крови беременной в 10–14 нед. беременности.

Начиная с 6–8 дней после зачатия, в крови беременной женщины появляются как интактные молекулы ХГЧ, так и обе свободные субъединицы. Показано, что при ряде хромосомных нарушений (прежде всего при синдроме Дауна) концентрация свободной β -субъединицы ХГЧ в сыворотке крови матери существенно повышается как в I, так и во II триместре.

Плацентарный протеин, ассоциированный с беременностью (РАРР-А), секретируется тканью трофобласта в форме тетрагетеромера двух субъединиц РАРР-А и двух молекул основного эозинофильного белка. Гены, кодирующие синтез этих соединений, расположены на хромосомах 9 и 11. При неосложненной беременности уровень РАРР-А в крови прогрессивно увеличивается. При беременности плодом с синдромом Дауна в I триместре содержание РАРР-А в сыворотке крови достоверно снижено, но возвращается к норме во II триместре.

Нормативные показатели содержания свободной β -субъединицы ХГЧ и РАРР-А в сыворотке крови беременных в зависимости от срока беременности представлены в таблице 6.

Пренатальный скрининг в I триместре, включающий измерение толщины воротникового пространства и определение уровня сывороточных маркеров,

Таблица 6. Содержание свободной β -субъединицы ХГЧ и РАРР-А в периферической крови во время беременности (приведены значения медиан)

Срок беременности (недели)	Свободная β -субъединица ХГЧ (МЕ/л)	РАРР-А (мМЕ/л)
9	96	471
10	70,3	812
11	53,8	1233
12	43,4	2123
13	36,4	3152
14	23,1	
15	19,0	
16	15,4	
17	13,0	
18	10,8	
19	8,9	
20	8,0	
21	7,5	

обладает достаточно высокой чувствительностью – 75–85 %. Дополнительно в 2001 году было предложено включить в обследование ультразвуковую оценку формирования костей носа. Согласно полученным данным, на 11–14 нед. беременности кости носа сформированы у 99,5 % здоровых плодов и только у 25 % плодов с трисомией – 21. При этом у больных плодов увеличение воротникового пространства и отсутствие косточек носа не всегда отмечалось одновременно.

Следует отметить, что ультразвуковое обследование беременных в I триместре для измерения толщины воротникового пространства и выявления костей носа у плодов представляет определенные трудности. Примерно в 20 % случаев эти измерения затруднены из-за положения плода и матки.

В последние годы было предложено несколько новых сывороточных белков в качестве маркеров хромосомной патологии плода и предикторов акушерских осложнений. Актуальность проблем раннего выявления патологии беременности и снижения частоты ложноположительных результатов пренатального биохимического скрининга обуславливают стабильный интерес к проблеме поиска новых сывороточных маркеров, подбора их оптимальных комбинаций и определения адекватных сроков проведения обследования. Так, к числу таких новых маркеров, проходящих в настоящее время пилотные испытания, относятся ингибин А (ингА), трофобластический бета-гликопротеид (ТБГ или SP1) и белок АДАМ-12 (A disintegrin and metalloprotease).

6.3.3. Сравнительная оценка эффективности скрининговых диагностических программ

Широкое внедрение пренатального скрининга синдрома Дауна в диагностическую практику многих стран позволило четко определить требования к его проведению и оценить эффективность выявления больных плодов в I и II триместрах беременности. Было показано, что ультразвуковое обследование в I триместре должно проводиться специалистами, прошедшими дополнительную подготовку. Срок беременности должен определяться с точностью до дней.

Количественное содержание маркеров может меняться в различных популяциях и этнических группах населения и зависит от метода определения. Поэтому индивидуальные уровни маркеров у беременных следует оценивать с помощью показателя МоМ (Multiple of Median). Этот показатель представляет собой отношение индивидуального значения маркера к медиане соответствующего нормативного ряда, установленной для определенной популяции.

В I триместре при наличии синдрома Дауна концентрация свободной β -субъединицы ХГЧ увеличена, а содержание PAPP-A снижено по сравнению с нормой. Во II триместре при синдроме Дауна, как правило, содержание АФП и неконъюгированного эстриола снижается, а концентрация ХГЧ увеличивается.

Используемые сывороточные маркеры не являются специфичными для синдрома Дауна, поэтому не все случаи этого заболевания у плода сопровождаются подобными отклонениями уровней маркеров. Кроме того, эти изменения могут наблюдаться и при других патологических состояниях плода.

Определенными преимуществами скрининга в I триместре являются:

- раннее выявление больных плодов;
- более полное выявление патологии;
- меньший процент ложноотрицательных результатов;
- более раннее прерывание беременности.

Определение перечисленных выше маркеров позволяет оценить особенности течения беременности (табл. 7). Низкий уровень РАРР-А в сроках 9–14 нед. беременности может указывать на гипотрофию плода, возможность преждевременных родов, развития преэклампсии.

Таблица 7. Информативность сывороточных маркеров во II триместре беременности

АФП	ХГЧ	ЕЗ	17-ОП	Предположительный диагноз
N	N	N	↑↑	АГС
↑↑↑	↑↑↑	N	N	открытые пороки ЦНС
↓↓	↑↑	↓↓	N	синдром Дауна
↑↑↑	N	N	N	в/у гибель плода
↑↑	↑	N	N	угроза прерывания
N	↑↑	N	N	результат приема гестагенов в I триместре
N	↑↑↑	N	N	результат приема гестагенов в II триместре
↓	↓	↓	N	фетоплацентарная недостаточность (ФПН)
↓↓	↓↓	↓↓	↓	тяжелая форма ФПН
↑	↑	↑	↑	крупный плод

Кроме того, следует подчеркнуть, что указанные выше показатели достигаются при популяционном обследовании здоровых женщин с одноплодной беременностью.

Скрининг на наличие синдрома Дауна в I триместре, к сожалению, затруднен у пациенток, у которых беременность наступила с помощью программы ЭКО и ПЭ. Развитие большого пула фолликулов, формирование множества желтых тел и достаточно частое наступление многоплодной беременности приводит к непредсказуемым изменениям продукции не только половых гормонов, но и основных плацентарных белков, включая ХГЧ и РАРР-А.

У таких пациенток нормализация уровня маркеров в крови наступает, как правило, к 16-й нед. беременности, в связи с чем целесообразно проведение скрининга во II триместре. Его чувствительность (при одноплодной беременности) составляет 65 % при определении ХГЧ и АФП, 70 % – при определении ХГЧ, АФП и свободного эстриола, 75 % – при определении ХГЧ, АФП, свободного эстриола и ингибина А, при 5–6 % ложноположительных результатов. В I триместре чувствительность биохимического скрининга повышается до 88–90 %.

При многоплодной беременности пренатальный скрининг затруднен, т.к. определение уровня маркеров в крови матери не позволяет оценить состояние каждого из плодов.

Patient Report Prenatal

11/20/2009

PATIENT

Patient ID: 1863
 Name:
 Date of Birth: 7/30/1985 24 years 10 months
 Phone:

Ethnic group: Caucasian
 Address:

REQUESTOR

Code:
 Name:
 Facility:
 Phone:

Address:

 Fax:

PREGNANCY DETAILS

Sample ID: 1863
 Sample Date: 11/19/2009
 Date Received: 11/20/2009

 Diabetic: No
 Smoking: Not stated
 Previous Downs: No
 Previous Edwards: No
 Previous NTD: No
 Prior Amnio / CVS: No
 Family History NTD: No
 Family History Downs: No

Gestational Age at Sample Date: 10 Weeks 3 Days (from U/S scan data)
 LMP Date: 9/10/2009
 Ultra Scan Date: 11/19/2009
 CRL (mm): 35
 BPD (mm):
 Estim. delivery date: 6/14/2010

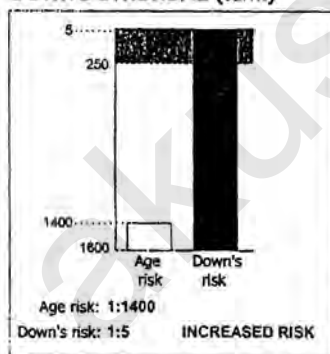
 Weight (kg): 52
 Twins: No
 Triplets or more: No
 Bleeding: No

Notes:

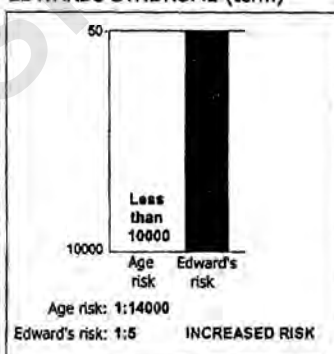
RESULTS

Test:	Concentration:	MoM:	Corrected MoM:	Median:
HCGb	21.70 ng/mL	0.37	0.33	59.47
NT	3.00 mm	3.51	3.51	0.86
PAPP-A	476.80 mU/L	0.58	0.46	821.55

DOWN'S SYNDROME (term)



EDWARDS SYNDROME (term)

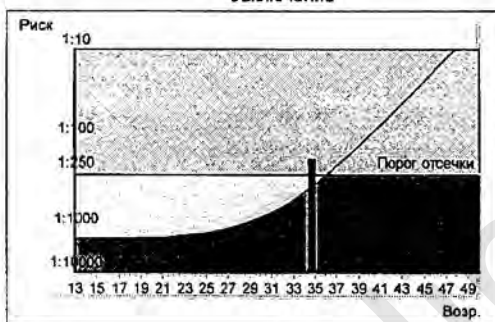


PLEASE NOTE: The cut off risk level used for Down's syndrome is 1 in 250 and for Edward's syndrome is 1 in 50. This interpretation assumes that patient and specimen details are correct. All increased risk cases based on LMP dates should have their gestational ages confirmed by ultrasound before further action.

Рис. 4а. Данные компьютерной программы LifeCycle2.2. (PerkinElmer)

PRISCA 4		TYPOLOG Software	
Лицензия: ГУ НЦ АГИП РАМН Лаб. клинической генетики 117997, Москва, ГСП-7, ул. Академика Опарина, д. 4 Тел: 438-24-10			
Результат для: xx		Номер образца	Дата отчета 23/05/09
Направляющ. врач			

Заключение



Данные о пациенте		Риски на дату забора пробы	
Возраст на дату забора	34,7	Биохимический риск для Тр.21	1:167
Неделя	19 + 0	Возр. риск:	1:347
Вес	83 кг	Риск дефекта нервной трубки	<1:10000

Для пациентки xx, дата рождения 27.02.1975, был выполнен тест Prisca 17.11.2009. Тестирование произведено на Трисомию 21, Трисомию 18 и дефект нервной трубки (ДНТ).

ИЗМЕРЕННЫЕ ЗНАЧЕНИЯ МАРКЕРОВ		
	Значение	Скорр. МоМ
AFP	30 ng/ml	0,65
HCG	29,257 IU/ml	2,16
uE3	8,7 ng/ml	2,24
Срок беременности 19 + 0		
Метод БПР		
Значения МоМ скорректированы с учетом: Масса тела матери		

СКРИНИНГ ТРИСОМИИ 21
Вычисленный риск Трисомии 21 выше порога отсечки, что показывает повышенный риск. После анализа результатов на Трисомию 21 ожидается, что среди 167 женщин с одинаковыми данными, имеется одна женщина с Трисомией 21 у плода и 166 женщин с нормальными плодами. Риск, вычисленный PRISCA зависит от точности представленных для анализа данных. Обратите внимание, что вычисление риска является статистическим приближением!

СКРИНИНГ ТРИСОМИИ 18
Вычисленный риск Трисомии 18 < 1:10000, что является нормальным значением риска.

СКРИНИНГ ДЕФЕКТА НЕРВНОЙ ТРУБКИ (ДНТ)
Скорректированный МоМ AFP находится в области низкого риска для дефекта нервной трубки.

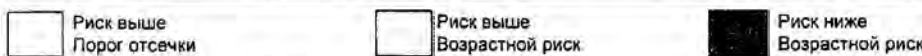


Рис. 46. Данные компьютерной программы PRISCA

Расчет степени риска синдрома Дауна в обоих триместрах обязательно должен проводиться с помощью компьютерных программ, учитывающих данные УЗИ, точный срок беременности, ряд данных анамнеза и уровень сывороточных маркеров. Наиболее известны автоматизированная программа PRISCA (предложена медицинской компанией ОМБ) и Wallac Life Cycle (предложена компанией «Приборы ОУ») (рис. 4 а, б). Во всех случаях конечный результат скрининга – это лишь вероятность наличия больного плода. Только кариотипирование позволяет поставить окончательный диагноз.

6.4. Современные возможности пренатальной диагностики генетической патологии в ранние сроки беременности

В. А. Бахарев, Н.А. Каретникова, Е.А. Гончарова, А.М. Стыгар

В развитии пренатальной диагностики генетически обусловленной патологии плода можно отметить несколько этапов. Первоначально использовали исследование околоплодных вод, получаемых путем амниоцентеза во II триместре беременности. Понятно, что такой подход сопряжен с отсроченным получением результата и – в случае выявления патологии плода – с прерыванием беременности на позднем сроке. В дальнейшем был разработан метод биопсии хориона в I триместре беременности, позволяющий получать результаты генетического анализа в течение нескольких дней и при необходимости прерывать беременность до 12 нед. При всей ценности этого подхода, обеспечивающего прямое определение кариотипа плода, он связан с инвазивным вмешательством, а потому встаёт задача найти безопасные способы пренатальной диагностики в максимально ранние сроки беременности. В настоящее время с этой целью применяют ультразвуковые, биохимические, молекулярно-генетические методы. Однако известно, что при их использовании возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты.

Обследованы 483 женщины в сроки беременности 9–12 нед с помощью комплекса методов пренатальной диагностики – неинвазивной и инвазивной. Обследование проводили по следующим показаниям: возраст женщины старше 35 лет; наличие хромосомной перестройки в сбалансированном состоянии или гетерозиготного носительства мутантного гена; отягощенный анамнез или родословная (рождение детей с хромосомными или моногенными заболеваниями); особенности фенотипа эмбриона по данным ультразвукового исследования (УЗИ); риск рождения ребенка с хромосомной патологией по результатам компьютерного анализа; отягощенное течение данной беременности (угроза прерывания) либо неблагоприятные воздействия во время нее (острые заболевания или обострения хронических, соматическая патология, инструментальные диагностические исследования).

Неинвазивные исследования были проведены у всех женщин. Они включали УЗИ, оценку уровня сывороточных маркеров – свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (ВХГЧ) и плазменного протеина А, ассоциированного с беременностью (РАРР-А), компьютерное обеспечение

для оценки рисков патологии плода (компьютерный анализ); молекулярно-генетические исследования.

При УЗИ обращали внимание на особенности фенотипа плода: размеры носовой кости, воротниковой области, желточного мешка. Нормативными показателями считали: величину носовой кости до 3 мм, шейной складки до 2 мм, желточного мешка 4–5 мм.

Уровень вХГЧ и РАРР-А измеряли на автоматическом анализаторе Delfia Xpress (Wallac) методом иммунофлуоресцентного анализа. Нормативными были приняты значения маркеров в пределах от 0,5 до 2,0 МоМ (multiples of median). Компьютерный анализ с учетом анамнеза, эхографических и биохимических параметров, внесенных в программу Life Cycle 2.2 (Perkin Elmer), позволял определить вероятность наличия у плода синдромов Дауна или Эдвардса. Степень риска хромосомной патологии плода оценивали как высокую при соотношении 1:250 и выше.

Инвазивная пренатальная диагностика, выполненная у 169 (из 483) женщин, включала трансцервикальную биопсию хориона или трансабдоминальный хориоцентез с последующим цитогенетическим исследованием полученного материала. Внутриматочные вмешательства и лабораторные исследования проводили стандартными методами.

На основании результатов неинвазивной пренатальной диагностики (компьютерный анализ) все женщины были разделены на две группы: с низким и высоким риском рождения ребенка с хромосомной патологией. Группу низкого риска составили 323 (66,5 %) женщины и группу высокого риска – 160 (33,5 %) беременных.

Как следует из таблицы 8, в группе низкого риска, по данным УЗИ, в 102 наблюдениях размер воротниковой области эмбриона колебался от 0,7 до 2 мм. Повышение или понижение уровней вХГЧ и РАРР-А установлено у 130 женщин. Хромосомный набор эмбриона был исследован у 77 беременных женщин этой группы. Биопсию хориона проводили по желанию женщины или для диагностики моногенной патологии. Определены два случая нарушения кариотипа: один – тетраплоидия (92,XXXX) и второй – синдром Клайнфельтера (47,XXY). В обоих случаях женщины были моложе 35 лет, нарушений в развитии эмбриона не выявлялось, риск рождения ребенка с хромосомной патологией составлял соответственно 1:1200 и 1:15000. Из 246 женщин, у которых кариотип эмбриона не был исследован, исход беременностей известен у 221. Генетических нарушений у родившихся детей не наблюдалось. Таким образом, патология в группе с низким риском рождения больного ребенка была установлена в 2 наблюдениях из 298 (0,7 %).

В группе из 160 женщин с высоким риском рождения ребенка с хромосомной патологией 116 были в возрасте старше 35 лет. У 86 (53,8 %) женщин этой группы при УЗИ было обнаружено увеличение размеров воротниковой области эмбриона от 3 до 8 мм в 68 наблюдениях, гипоплазия носовой кости – в 18 и изменение размеров желточного мешка – в 2. У 81 (50,6 %) женщины отмечены изменения показателей сывороточных маркеров. Риск рождения ребенка с хромосомной патологией у женщин данной группы (по данным компьютерного анализа) находился в пределах от 1:5 до 1:200.

Таблица 8. Результаты обследования женщин в I триместре беременности

Параметр	Число наблюдений			
	Низкий риск N = 323		Высокий риск N = 160	
Численность группы риска	Исследован N = 77	Не исследован N = 246	Исследован N = 92	Не исследован N = 68
Кариотип эмбриона				
Женщины старше 35 лет	–	–	61	55
Наличие шейной складки у эмбриона (по данным УЗИ)	3	99	32	36
Гипоплазия носовой кости эмбриона (по данным УЗИ)	–	–	11	7
Изменение размеров желточного мешка (по данным УЗИ)	–	–	2	–
Отклонения показателей β ХГЧ и/или РАРР-А	32	98	46	35
Результаты цитогенетического анализа	47,XXY (1 случай), 92,XXXX (1 случай)		47,XX (XY)+21 (3 случая) 47,XX+9 (1 случай)	

При цитогенетическом обследовании эмбрионов, проведенном у 92 женщин группы высокого риска (табл. 9), у 4 эмбрионов была выявлена хромосомная патология: трисомия хромосомы 21 (синдром Дауна) (3 случая) и трисомия хромосомы 9 (1 случай). Из 68 женщин, которым исследование кариотипа эмбриона проведено не было, у 41 известен исход беременности. Все исходы были благоприятными, за исключением одного: родился ребенок с синдромом Дауна у женщины, отказавшейся от инвазивной диагностики, несмотря на высокий риск рождения ребенка с этой патологией. Следовательно, из 133 случаев с известным исходом беременности хромосомная патология была выявлена в 5 (3,6 %).

Известно, что совокупность таких сведений, как возраст матери, ультразвуковые и биохимические показатели в I триместре беременности, позволяет определить степень риска хромосомной патологии у эмбриона. Согласно популяционным исследованиям, цитогенетический анализ подтверждает результаты вероятностного прогноза неинвазивного скрининга в следующем проценте случаев: по возрасту беременной женщины в 30 %, по возрасту в сочетании с показателями сывороточных маркеров в 60–70 %, по возрасту совместно с результатами ультразвукового исследования (увеличение толщины воротниковой области эмбриона) – в 75–79 % и по совокупности возрастных, ультразвуковых и биохимических данных – в 90 %, при частоте ложноположительных наблюдений – от 0,5 до 5,2 %. Относительно трисомии хромосомы 21 это совпадение составляет 84–97 %, трисомии хромосом 13 и 18 – 100 %, прочих анеуплоидий – 89–96 %.

Проведенное нами обследование женщин в ранние сроки беременности с использованием неинвазивных методов позволило выделить две группы: с низ-

Таблица 9. Результаты обследования женщин группы высокого риска при наличии хромосомной патологии у эмбриона/новорожденного

Кариотип эмбриона/новорожденного	47,XY+21 у эмбриона	47,XX+21 у эмбриона	47,XX+ 21 у эмбриона	47,XX+ 9 у эмбриона	47,XY+21 у новорожденного
Возраст женщины (в годах)	39	29	28	33	34
Данные УЗИ эмбриона: шейная складка гипоплазия носа	4 мм -	3,6мм -	3,6мм -	- -	3мм -
Показатели сывороточных маркеров:					
β ХГЧ нг/мл	60,90	29,70	29,30	101,40	30,30
МоМ	1,41	0,81	0,88	3,02	0,65
РАРР-А мЕд/л	1340,10	2789,50	1161,90	143,10	1925,70
МоМ	1,36	0,73	0,70	0,24	1,06
Риск хромосомной патологии:					
возрастной	1:130	1:1190	1:1100	1:493	1:450
с-ма Дауна	1:5	1:85	1:85	1:17	1:5
с-ма Эдвардса	1:5	1:35	1:37000	1:4500	1:5

ким и с высоким риском рождения больного ребенка. Результаты программ неинвазивного скрининга сопоставляли с данными цитогенетического анализа ткани хориона либо с данными исхода родов. Это сопоставление позволило подтвердить значение неинвазивных методов в выделении группы риска по рождению ребенка с хромосомной патологией. Так, проведенные цитогенетические исследования показали, что в выделенной группе беременных с низким риском рождения больного ребенка хромосомная патология имела место в 0,7 % случаев, тогда как в группе с высоким риском – в 3,6 %. Наибольшее значение в формировании группы высокого риска имели данные эхографического и сочетанного (УЗИ и биохимический скрининг) обследований: 53,8 % и 57,5 % соответственно. У 50,6 % беременных женщин повышение степени риска было сопряжено с изменением уровней сывороточных маркеров. Во всех случаях синдрома Дауна у эмбриона при УЗИ было отмечено увеличение воротниковой области, соответствующее 3,5–4 мм, тогда как показатели биохимического скрининга крови матери оставались в пределах нормы.

Однако несмотря на роль ультразвуковых и сочетанных маркеров в выявлении хромосомных нарушений, их диагностическая значимость не превышала 60 %. Представленные материалы в сопоставлении с данными литературы свидетельствуют о том, что применение программ скрининга обеспечивает высокую диагностическую точность при популяционных исследованиях и относительно низкую при обследовании женщин с осложненным течением беременности, соматическими заболеваниями и др.

Представленные материалы свидетельствуют о том, что на сегодняшний день основываться только на результатах неинвазивных методов при решении

вопроса о тактике дальнейшего ведения беременности (продолжении или прерывании) не представляется возможным. Необходимо продолжить исследования с целью повышения эффективности программ скрининга. В настоящее время единственным высокоинформативным методом выявления хромосомных заболеваний плода при беременности является инвазивная пренатальная диагностика его кариотипа.

6.5. Информативность скринирующих программ в диагностике патологии плода во II триместре беременности

В.А. Бахарев, Н.А. Каретникова, М.Л. Алексеева, А.М. Стыгар

В настоящее время разработаны скринирующие программы, позволяющие оценить степень риска врожденной патологии плода и решить вопрос о необходимости проведения инвазивной пренатальной диагностики. Однако при практическом использовании этих программ нередко возникают ситуации, затрудняющие интерпретацию полученных результатов. Например, кисты сосудистых сплетений головного мозга, выявленные при ультразвуковом исследовании, могут диагностироваться как при хромосомной патологии плода, так и при внутриутробном инфицировании. Изменения в содержании хорионического гонадотропина, альфа-фетопротеина и эстриола в сыворотке крови матери встречаются не только при аномальном кариотипе плода, но и при осложненном течении беременности или соматических заболеваниях женщины. Кроме того, разные исследователи используют неидентичные критерии для интерпретации результатов скрининга.

Обследованы 594 женщины, обратившиеся или направленные в Центр на медико-генетическое консультирование по поводу прогноза потомства во II триместре беременности. Все женщины имели одноплодную беременность. Основанием для обследования явилось: возраст женщин старше 35 лет, наличие хромосомной перестройки в сбалансированном состоянии или гетерозиготное носительство мутантного гена, отягощенный анамнез или родословная (рождение детей с хромосомной патологией или моногенными заболеваниями), наступление беременности после применения вспомогательных репродуктивных технологий, отягощенное течение беременности, отклонения в показателях сывороточных маркеров или особенности фенотипа плода при предварительном обследовании. Все беременные были обследованы в Центре с помощью неинвазивных и инвазивных методов пренатальной диагностики.

Неинвазивные программы включали: ультразвуковое исследование (УЗИ), биохимический скрининг и компьютерный анализ в 16–22 нед. беременности. Для биохимического скрининга определяли концентрации сывороточных маркеров: хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), альфа-фетопротеина (АФП), эстриола (Е3). Исследования выполняли электрохемилюминесцентным методом на автоматическом анализаторе Elecsys компании Hoffman La Roche, Германия. Компьютерный анализ проводили после получе-

ния результатов ультразвукового и биохимического скрининга с учетом базы данных пациентки с применением программы PRISCA DPC, США, позволяющей оценить степень риска трисомии хромосом 21 и 18 и дефекта развития нервной трубки. Степень риска оценивали как высокую при соотношении 1:250 и выше. Инвазивные вмешательства – трансабдоминальный амнио- или кордоцентез выполняли в сроки беременности 16–25 нед. для определения кариотипа плода. Техника внутриматочных процедур и лабораторных исследований амниотической жидкости или крови плода были стандартными.

Все пациентки были разделены на две группы. Первую группу составили 259 беременных в возрасте до 35 лет. У этих женщин уровни сывороточных маркеров соответствовали нормативным показателям, риск рождения ребенка с хромосомной патологией или пороками развития центральной нервной системы был низким, плод имел нормальный фенотип и кариотип.

Вторую группу составили 335 беременных женщин. Эта группа риска по рождению ребенка с патологией была сформирована на основании результатов неинвазивных методов исследования, позволивших определить особенности фенотипа плода по данным эхографии, выявить отклонения концентраций сывороточных маркеров от соответствующих нормативов, обнаружить повышенный риск патологии по результатам компьютерной программы. Возраст 140 пациенток варьировался от 21 до 34 лет, 195 пациенток – от 35 до 47 лет. У 21 женщины этой группы беременность наступила в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Хромосомная патология плода по результатам цитогенетического анализа была выявлена в 22 (8,3 %) наблюдениях (табл. 10).

Таблица 10. Частота хромосомных нарушений у плодов женщин разных возрастных групп

Возраст женщины	Хромосомная патология плодов				Всего
	Трисомия хромосомы		Моносомия X хромосомы	Несбалансированные транслокации	
	21	18			
До 35 лет N = 140	4	3	1	4	12
Старше 35 лет N = 195	8	2	–	–	10

Хромосомная патология была представлена трисомией хромосомы 21 (синдром Дауна – в 12 наблюдениях), трисомией хромосомы 18 (синдром Эдвардса – в 5 наблюдениях), моносомией X-хромосомы (синдром Шерешевского-Тернера – в 1 наблюдении) и несбалансированными транслокациями, возникшими de novo, в 4 наблюдениях. Обращает внимание тот факт, что частота плодов с синдромом Дауна в группе женщин моложе 35 лет составила 2,9 %, а у женщин старше 35 лет – 4,1 %.

Результаты цитогенетического исследования были сопоставлены с данными эхографического обследования, биохимического скрининга и компьютерного анализа.

Из 335 беременных особенности фенотипа плода были выявлены у 71 (21,3 %) женщины, из них у 51 в возрасте до 35 лет и у 20 беременных старше 35 лет. Характер фенотипических изменений у плодов был весьма разнообразен: вентрикуломегалия, агенезия мозолистого тела (центральная нервная система), омфалоцеле, гастрошизис (желудочно-кишечный тракт), пиелоэктазии, гидронефроз (мочевыделительная система). Аномалии фенотипа были отмечены у 16 из 22 плодов с хромосомной патологией (72,7 %) (табл. 11).

Таблица 11. Особенности кариотипа и фенотипа плода в зависимости от возраста женщин

Особенности фенотипа плода (по данным УЗИ)	Возраст женщины					
	до 35 лет				старше 35 лет	
	Хромосомная патология					
	Синдромы			несбалансированные транслокации	Синдромы	
Дауна	Эдвардса	Тернера	Дауна		Эдвардса	
Атрезия 12-перстной кишки и порок сердца	1	–	–	–	1	–
Порок ЦНС	1	2	–	1	2	–
Порок сердца	–	1	–	2	–	1
Омфалоцеле	–	–	–	1	–	–
Гигрома шеи	1	–	–	–	–	–
Диафрагмальная грыжа	–	–	–	–	–	1
Гидронефроз	–	–	–	–	1	–
Всего	3	3	–	4	4	2

При биохимическом скрининге 335 пациенток группы риска отклонения от нормативных показателей сывороточных маркеров обнаружены в 293 (87,5 %) наблюдениях. Причем у женщин старше 35 лет эта частота составила 88,7 %. Концентрация ХГЧ была повышена в 63,5 % наблюдений, одновременное повышение концентрации ХГЧ АФП установлено у 40,5 % женщин моложе 35 лет и у 32,4 % беременных старше 35 лет. У 30 % женщин отмечалось одновременное повышение концентрации ХГЧ и снижение уровня АФП, частота одновременного повышения трех маркеров (ХГЧ, АФП, Е3) достигала 66 %. Следует также отметить, что при беременности плодом с измененным фенотипом (по данным УЗИ) частота отклонений уровней сывороточных маркеров от норматива в группе молодых женщин достигала 90 %, а у пациенток старше 35 лет – 80 %.

Из 22 беременных плодами с хромосомной патологией отклонения от нормативных уровней сывороточных маркеров в периферической крови отмечали у 18 (81,8 %) беременных. Однако у одной женщины, беременной плодом с синдромом Дауна, уровни сывороточных маркеров соответствовали норматив-

Таблица 12. Особенности кариотипа и фенотипа плода в сочетании с изменениями показателей сывороточных маркеров у женщин в обеих возрастных группах

Хромосомная патология плода	Изменения уровней сывороточных маркеров женщин	Фенотип плода по данным УЗИ	Риск трисомии по хромосомам 21, 18 (программа Prisca)
Возраст женщины до 35 лет			
	(n = 9)	(n = 10)	(n = 3)
с-м Дауна (n = 4)	↑ХГЧ, АФП-N, Эстриол-N ХГЧ-N, ↑АФП, ↑Эстриол ХГЧ-N, ↑АФП, ↓Эстриол ХГЧ-N, ↓АФП, Эстриол-N	без особенностей Атрезия 12-перстной кишки и порок сердца Порок ЦНС Гигрома шеи	по 21 – 1:50 по 21 – 1:149 по 21 – 1:108 по 21 – общепопуляционный
с-м Эдвардса (n = 3)	ХГЧ-N, АФП-N, Эстриол-N ↓ХГЧ, АФП-N, Эстриол-N ↑ХГЧ ↑АФП, Эстриол-N	Порок сердца Порок ЦНС Порок ЦНС	по 18 – общепопуляционный по 18 – общепопуляционный по 18 – общепопуляционный
с-м Тернера (n = 1)	ХГЧ-N, АФП-N, Эстриол-N	без особенностей	общепопуляционный
Несбалансированные транслокации (n = 4)	↑ХГЧ, ↑АФП, Эстриол-N ХГЧ-N, ↑АФП, ↑Эстриол ХГЧ-N, ↑АФП, Эстриол-N ХГЧ-N, АФП-N, Эстриол-N	Омфалоцеле Порок сердца Порок ЦНС Порок сердца	общепопуляционный общепопуляционный общепопуляционный общепопуляционный
Возраст женщины старше 35 лет			
	(n = 9)	(n = 6)	(n = 10)
с-м Дауна (n = 8)	↑β-ХГ, АФП-N, Эстриол-N (4) ↑ХГЧ ↑АФП, Эстриол-N ↑ХГЧ ↓АФП, Эстриол-N (2) ХГЧ-N, АФП-N, Эстриол-N	Порок ЦНС (1), без особенностей (3) без особенностей Гидронефроз Атрезия 12-перстной кишки Порок ЦНС	по 21 – 1:104 по 21 – 1:121; 1:112; 1:108 по 21 – 1:50 по 21 – 1:66 по 21 – 1:82 по 21 – 1:90
с-м Эдвардса (n = 2)	↓ХГЧ, АФП-N, Эстриол-N ХГЧ-N, АФП-N, ↓Эстриол	Диафрагмальная грыжа Порок сердца	по 18 – 1:164 по 18 – 1:195

Примечание. N – нормальный уровень; ↑ – повышение уровня; ↓ – снижение уровня.

ным показателям. Не отличались от нормативных уровни сывороточных маркеров и при беременности плодами с несбалансированными транслокациями. У 21 из 22 женщин (95,5 %), беременных плодом с аномальным кариотипом, отмечены либо изменения фенотипа плода, либо отклонения уровней биохимических маркеров от нормативов (табл. 12).

Согласно результатам компьютерного анализа, из 335 женщин группы риска 279 (83,3 %) имели высокий риск рождения ребенка с врожденной патологией (табл. 13). Необходимо отметить, что в 12 случаях наличия у плода синдрома Дауна и в 2 случаях наличия синдрома Эдвардса (согласно результатам цитогенетического анализа) данные компьютерной обработки свидетельствовали о высоком риске наличия хромосомной патологии плода (см. табл. 12). Показатели степени риска варьировали от 1:50 до 1:195.

Таблица 13. Результаты компьютерного анализа в сочетании с данными ультразвукового и цитогенетического обследования плода

Возраст женщины	Высокий риск по результатам компьютерной диагностики наличия у плода			Пороки ЦНС у плода по данным УЗИ	Хромосомная патология у плода (цитогенетический анализ)	
	с-ма Дауна	с-ма Эдвардса	порока ЦНС		с-м Дауна	с-м Эдвардса
до 35 лет	n = 91			6	4	3
	63	5	23			
после 35 лет	n = 188			3	8	2
	155	14	19			

В группу риска по рождению ребенка с врожденной патологией были включены беременные, которые имели отклонения от нормативов при ультразвуковом, биохимическом или компьютерном скрининге. При сопоставлении результатов УЗИ и цитогенетического анализа было установлено, что из 71 плода с особенностями фенотипа 16 (20,2 %) плодов имели хромосомные нарушения. Вместе с тем у 5 из 12 плодов с синдромом Дауна отклонений при УЗИ не выявлено. В литературе также имеются сведения о недостаточной информативности данного метода в диагностике этой патологии.

При анализе данных о концентрации сывороточных маркеров в крови женщин при беременности плодом с синдромом Дауна характерные для него изменения показателей — повышение ХГЧ при одновременно низких значениях АФП и ЕЗ — ни в одном случае не отмечены. Это, по-видимому, можно объяснить наличием у этих плодов сопутствующей патологии: пороков сердца, центральной нервной системы или желудочно-кишечного тракта, гигромы шеи. Известно, что при таких состояниях регистрируется повышение концентрации АФП в крови беременной. На уровень сывороточных маркеров влияют также фетоплацентарная недостаточность, преэклампсия и др. Тем не менее компьютерный анализ практически во всех

случаях трисомии хромосомы 21 установил высокий риск хромосомной патологии (1:50–1:149).

При наличии у плода синдрома Шерешевского-Тернера и несбалансированных транслокаций вероятность рождения ребенка с хромосомной патологией была в пределах популяционной. Это обусловлено тем, что расчет риска для вышеуказанной патологии не включен в компьютерную программу. Основанием для определения кариотипа плода у этих беременных явились данные УЗИ и биохимического скрининга.

Высокий риск рождения ребенка с синдромом Эдвардса отмечен только у женщин старше 35 лет, тогда как у молодых он был в пределах популяционного. Однако у всех беременных диагностированы пороки развития плода по данным УЗИ.

Таким образом, ни один из использованных неинвазивных подходов к диагностике патологии плода не обладал абсолютной чувствительностью.

Проведенное исследование поставило ряд вопросов, которые требуют решения. В первую очередь к ним относится большое число ложноположительных наблюдений. По результатам компьютерной диагностики риск рождения ребенка с синдромами Дауна, Эдвардса или пороком развития центральной нервной системы был установлен у 83,3 % обследованных женщин, а подтвержден при цитогенетическом анализе или УЗИ у 7,8 %. Полученные результаты, вероятно, обусловлены спецификой обследуемого контингента: женщины с соматическими заболеваниями, с тяжелой гинекологической патологией, осложненным течением беременности. Эти нарушения так же, как и применяемые для их коррекции лекарственные препараты, как известно, оказывают влияние на фетоплацентарный комплекс, что отражается на биохимических показателях и степени риска для потомства. Ответы на эти вопросы могут быть получены в ходе дальнейших исследований.

Подводя итог результатам настоящего исследования, представляется возможным сформулировать некоторые положения алгоритма обследования беременных групп высокого риска по рождению ребенка с хромосомной патологией и пороками развития центральной нервной системы.

1. У женщин моложе 35 лет при отсутствии особенностей фенотипа плода и нормативных значениях концентраций сывороточных маркеров инвазивная диагностика необязательна.

2. При получении данных компьютерного анализа о высоком риске рождения ребенка с врожденной патологией, вне зависимости от возраста женщины, показано определение кариотипа плода.

3. При обнаружении у плода фенотипических особенностей в сочетании с отклонениями уровней сывороточных маркеров в крови матери от нормативных необходима инвазивная пренатальная диагностика вне зависимости от степени риска рождения ребенка с врожденной патологией по результатам компьютерной программы.

В заключение следует отметить, что решающее значение в диагностике патологии плода имеют только инвазивные исследования.

6.6. Пренатальная диагностика при многоплодной беременности

В.А. Бахарев, Н.А. Каретникова, А.М. Стыгар, Н.Д. Фанченко

С внедрением в медицинскую практику вспомогательных репродуктивных технологий возросло число многоплодных беременностей. Эти пациентки составляют группу повышенного риска по рождению больного ребенка, так как они обычно старше 35 лет, имеют неблагоприятный акушерский анамнез, гинекологическую патологию, применяют продолжительную медикаментозную терапию и т.д. Объективная оценка риска для каждого из плодов, даже с использованием новейших методов обследования, представляет значительные трудности.

Обследована 31 женщина с многоплодной беременностью в возрасте от 24 до 41 года. Беременность наступила в 3 наблюдениях самопроизвольно, в 6 – вследствие стимуляции овуляции и в 22 – после различных модификаций экстракорпорального оплодотворения. В 29 наблюдениях были двойни и в 2 – тройни. Тип зиготности в основном соответствовал бихориальному-биамниотическому (дизиготная двойня). Монохориальный характер плацентации отмечен в 2 наблюдениях. В I триместре были обследованы 22 беременные женщины, во II триместре – 9. Результаты обследования, проведенного в I триместре, сопоставляли с данными случайно отобранных 22 женщин с одноплодной беременностью (группа сравнения).

Для оценки степени риска рождения ребенка с генетически обусловленной патологией использовали стандартную схему обследования, разработанную для одноплодной беременности. Она включала неинвазивные методы: ультразвуковое исследование (УЗИ), биохимический скрининг, программное обеспечение для оценки рисков патологии плода (компьютерный анализ) и инвазивные – биопсию хориона, амнио- или кордоцентез для определения кариотипа эмбриона/плода. Компьютерный анализ выполняли с использованием программ Life Cycle 2.2 (Perkin Elmer) и PRISCA в I и II триместрах соответственно. Параметры, введенные в программы, включали некоторые анамnestические данные, показатели УЗИ и биохимического скрининга.

Показаниями к цитогенетическому обследованию явились: наличие эхографических маркеров возможной хромосомной патологии (особенности плацентарного комплекса или фенотипа эмбриона/плода), высокий риск рождения ребенка с патологией по результатам компьютерного анализа (свыше 1:250), возраст женщины старше 35 лет.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием компьютерной программы Excell.

Среди женщин, обследованных в I триместре беременности, 8 были в возрасте старше 35 лет. Отклонения в показателях сывороточных маркеров в крови выявлены у 4 из этих 8 (ВХГЧ 22, РАРР-А 7, 10, 15 – табл. 14). Особенности фенотипа эмбрионов – увеличение воротниковой области по УЗИ отмечены в 3 наблюдениях (1, 9, 21 – табл. 14). Все женщины старше 35 лет по данным компьютерной диагностики имели высокий риск рождения ребенка с хро-

Таблица 14. Результаты обследования беременных с многоплодием в I триместре

N/N	Возраст женщины (год, месяц)	Срок беременности по УЗИ (недели/дни)	Содержание в сыворотке крови				Шейная складка по УЗИ в мм		Картиотип	
			HCGb		PAPP-A		1 эмбрион	2 эмбриона	1 эмбрион	2 эмбриона
			в ng/mL	МоМ	в mU/L	МоМ				
1	41,9	9,4	55,10	0,64	838,30	1,34	4,0	0	46,XX	46,XX
2	32,1	9,6	98,20	1,19	1675,90	2,43	0	0	46,XX	46,XY
3	32,1	9,6	102,20	1,80	811,70	1,80	0	0	46,XY	46,XX
4	34,9	10,3	60,30	1,39	13,68,60	1,87	3,0	1,0	47,XY+21	46,XX
5	41,5	10,3	89,40	1,88	1183,60	1,38	0	0	46,XY	46,XY
6	34,2	10,4	124,20	2,84	5412,00	6,19	0	0	46,XY	46,XX
7	41,9	10,4	43,10	0,68	2310,70	2,06	0	0	46,XX,9ph	46,XY
8	33,6	10,4	83,40	1,79	3127,20	3,27	0,5	0	46,XY*	46,XX
9	40,0	10,5	37,30	0,71	1307,10	1,33	3,0	0	46,XX	46,XX
10	40,2	11,1	431,00	8,63	4712,30	3,43	0	0	46,XY	46,XY
11	24,9	11,2	64,60	1,16	8335,90	4,58	0,7	0	46,XX	46,XX
12	29,1	11,2	42,00	0,87	6918,00	4,61	5,0	0	47,XY+18	46,XY
13	29,0	11,3	99,70	3,16	4499,90	3,72	0,7	0	46,XX	46,XX
14	30,7	11,3	43,00	1,26	4175,60	3,05	3,0	0	46,XX	46,XX
15	40,2	11,4	86,10	1,99	4303,80	2,68	2,0	0	46,XY	46,XY
16	34,1	11,4	67,80	1,58	5831,30	3,63	6,0	0	46,XX	46,XX
17	32,3	11,5	71,40	1,61	5110,70	2,88	0,7	0	46,XY	46,XY
18	30,5	11,5	73,90	1,66	4281,50	2,25	0	0	46,XX	46,XX
19	28,9	11,6	34,40	1,22	2135,70	2,02	3,0	0	46,XX	46,XX
20	26,4	12,1	49,10	1,20	5343,80	2,27	4,0	0	46,XY	46,XX
21	36,4	12,2	47,30	1,41	1472,20	0,76	5,0	0	46,XX"	46,XY
22	40,2	12,5	85,10	2,44	5403,80	1,70	1,0	0	46,XX	46,XX

*Эмбрион с пороком ЦНС.

Таблица 15. Риск хромосомной патологии при многоплодной беременности по результатам компьютерного анализа

N/N	Риск хромосомной патологии				
	Возрастной риск	1 эмбрион		2 эмбриона	
		Синдром Дауна	Синдром Эдвардса	Синдром Дауна	Синдром Эдвардса
1	1:80	1:5	1:5	1:370	1:1100
2	1:730	1:2400	1:13000	1:2400	1:13000
3	1:630	1:1100	1:14000	1:1100	1:14000
4	1:450	1:5	1:5	1:2800	1:34000
5	1:90	1:110	1:1500	1:110	1:1500
6	1:490	1:930	1:15000	1:930	1:15000
7	1:80	1:380	1:630	1:380	1:630
8	1:570	1:6400	1:100000	1:6400	1:100000
9	1:130	1:5	1:5	1:450	1:800
10	1:120	1:55	1:2500	1:55	1:2500
11	1:1400	1:27000	1:100000	1:27000	1:100000
12	1:1100	1:5	1:5	1:3100	1:18000
13	1:1100	1:7200	1:100000	1:720	1:100000
14	1:900	1:10	1:75	1:2000	1:19000
15	1:120	1:6	1:85	1:280	1:520
16	1:510	1:5	1:5	1:1400	1:13000
17	1:710	1:6400	1:100000	1:6400	1:100000
18	1:910	1:7300	1:100000	1:7300	1:10000
19	1:1100	1:25	1:180	1:17000	1:100000
20	1:13000	1:5	1:20	1:3200	1:23000
21	1:240	1:5	1:5	1:820	1:12000
22	1:120	1:800	1:35000	1:800	1:35000

мозомной патологией: возрастной от 1:80 до 1:240, с синдромом Дауна от 1:5 до 1:110, с синдромом Эдвардса 1:5–1:85 (табл. 15). Ни в одном наблюдении у беременных этой группы нарушений кариотипа плодов не выявлено (см. табл. 14).

Следующий этап был посвящен анализу результатов биохимического скрининга в ранние сроки беременности у всех 22 женщин. Показатели МоМ при многоплодной беременности находились в пределах 0,6–5,1 для β ХГЧ (среднее значение 1,5) и 0,7–6,1 для PAPP-A (среднее значение 2,6). При одноплодной беременности в группе сравнения эти показатели соответствовали для β ХГЧ 0,2–5,3, среднее – 1,2 и для PAPP-A – 0,2–2,4, среднее – 1,09 соответственно (табл. 14, 16).

Таблица 16. Результаты обследования женщин с одноплодной беременностью в I триместре

N/N	Возраст женщины (год, месяц)	Срок беременности по УЗИ (недели, дни)	Содержание в сыворотке крови				Шейная складка по УЗИ в мм	Карิโอ-тип эмбриона	Риск хромосомной патологии		
			HCGβ		PAPP-A				возрастной	синдрома Дауна	синдрома Эдвардса
			в pg/mL	MoM	в mU/L	MoM					
1	39,6	9,6	69,90	0,88	1142,10	1,52	0	46,XY	1:150	1:3100	1:69000
2	37,4	10,2	13,60	0,24	490,70	1,22	1	46,XY	1:140	1:9600	1:6600
3	40,6	10,2	46,60	0,73	296,40	0,36	0	46,XX	1:110	1:110	1:1100
4	37,10	10,2	44,40	0,82	771,60	1,17	4,0	46,XX	1:220	1:5	1:5
5	30,6	10,4	95,90	1,47	859,90	0,74	3,0	46,XY	1:900	1:5	1:25
6	47,2	10,5	46,00	0,96	2376,50	2,48	0	46,XY	1:20	1:500	1:23000
7	38,9	10,5	41,60	0,85	320,40	0,27	0	46,XY	1:180	1:65	1:880
8	40,2	10,6	29,50	0,67	1001,50	1,14	0	46,XY	1:120	1:1700	1:22000
9	38,8	11,0	99,30	2,17	650,80	0,61	0	46,XX	1:180	1:75	1:23000
10	26,9	11,0	66,80	1,43	2298,30	1,58	4,60	46,XY	1:1300	1:5	1:5
11	40,11	11,0	88,40	1,64	1940,20	1,44	0	46,XX	1:100	1:250	1:84000
12	44,0	11,0	43,40	1,21	1616,70	2,29	0	46,XX	1:45	1:320	1:59000
13	44,5	11,1	68,50	1,64	641,60	0,61	0,70	46,XX	1:40	1:150	1:53000
14	36,9	11,1	80,20	2,13	1146,40	1,29	2,00	46,XY	1:290	1:50	1:39000
15	42,1	11,1	111,50	2,31	724,50	0,56	0	46,XY	1:75	1:25	1:7200
16	35,10	11,2	47,70	1,09	734,90	0,57	0	46,XY	1:240	1:290	1:89000
17	31,1	11,2	82,50	1,97	1178,20	0,73	2,0	46,XY	1:840	1:100	1:42000
18	41,11	11,2	78,40	1,62	1204,00	0,80	1,0	46,XY	1:75	1:450	1:100000
19	31,4	11,5	26,30	0,64	1410,80	0,82	2,0	46,XX	1:490	1:220	1:39000
20	38,9	11,6	26,10	0,64	3851,30	2,03	0	46,XY	1:170	1:3500	1:76000
21	30,8	12,4	38,50	1,15	1739,70	0,75	3,0	46,XY	1:880	1:35	1:3700
22	37,9	12,5	190,30	5,32	4674,00	1,17	0	46,XY	1:220	1:40	1:100000

На рисунке 5 представлено распределение показателей сывороточных маркеров I триместра в зависимости от срока при многоплодной и одноплодной беременностях. Как следует из представленных на рисунке 5 данных, на уровень β ХГЧ плодность не оказывает влияния, тогда как показатели РАРР-А при многоплодии возрастают. При статистической обработке данных различия показателей сывороточных маркеров в крови женщин при одноплодной и многоплодной беременностях были недостоверны для НСГ β (при одноплодной беременности $M \pm m = 1,25 \pm 0,126$, при многоплодной – $M \pm m = 1,54 \pm 0,666$, $p < 0,132$) и достоверны для РАРР-А (при одноплодной беременности $M \pm m = 1,098 \pm 0,128$, при многоплодной – $M \pm m = 2,62 \pm 0,225$, $p < 0,0001$).

У 19 женщин выявлены изменения уровней сывороточных маркеров: НСГ β в 4 наблюдениях и РАРР-А – в 15 (см. табл. 14). При изменении концентраций β ХГЧ в крови беременной женщины, даже старше 35 лет, повышения риска хромосомной патологии не отмечено (за исключением возрастного – №№ 10 и 22) и нарушений кариотипа не выявлено (см. табл. 14,15). Изолированные изменения уровней РАРР-А (№№ 6, 8, 11, 13, 17) на степень риска не влияли (см. табл. 14, 15). Отклонения показателей РАРР-А в сочетании с возрастом женщины (наблюдения №№ 7, 10, 15) или увеличением размеров воротниковой области эмбриона (наблюдения №№ 12, 14, 15, 16, 19, 20) обуславливали высокий риск хромосомных нарушений по данным компьютерного анализа (см. табл. 14,15). Патология кариотипа, соответствующая синдрому Эдвардса, диагностирована в одном наблюдении, где отмечено повышение уровня РАРР-А в крови женщины и увеличение размеров воротниковой области эмбриона (наблюдение 12, см. табл. 14).

Третьим анализируемым параметром были данные УЗИ. С помощью эхографии было установлено, что у 10 женщин один из эмбрионов имел особенности фенотипа: 9 – увеличение размеров воротниковой области и один – порок раз-

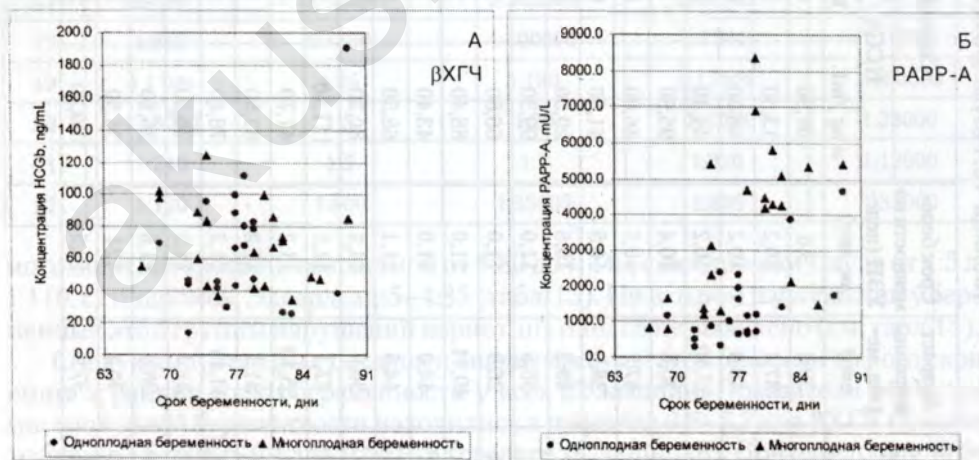


Рис. 5. Распределение показателей сывороточных маркеров I триместра в зависимости от срока при одноплодной и многоплодной беременностях.

вития невральнoй трубки (отсутствие эхографических признаков костей свода черепа). Из этих 10 женщин 4 были в возрасте старше 35 лет (см. табл. 14). Также в 4 наблюдениях отмечено изменение уровня PAPP-A при нормальных показателях β ХГЧ (см. табл. 14). Высокий риск хромосомных нарушений установлен практически во всех наблюдениях, где были отмечены особенности фенотипа эмбриона – в 9 из 10 (отсутствовал у женщины с пороком развития ЦНС у эмбриона), независимо от возраста женщины или показателей сывороточных маркеров (см. табл. 14, 15). Нарушения кариотипа, соответствующие синдромам Дауна и Эдвардса, были выявлены у 2 эмбрионов с увеличенными размерами воротниковой области (№№ 4, 12 см. в табл. 14).

Все вышеперечисленное послужило основанием для проведения компьютерного анализа и определения степени риска рождения больного ребенка. По данным компьютерного анализа, из 22 беременных женщин, обследованных в I триместре с помощью неинвазивных методов пренатальной диагностики, у 14 установлен высокий риск рождения ребенка с хромосомной патологией (см. табл. 14, 15). На повышение риска оказывали влияние или возраст женщины, или увеличение размеров воротниковой области эмбриона. Синдромы Дауна и Эдвардса были диагностированы у 2 эмбрионов с наличием шейной складки (см. табл. 14, 15).

Цитогенетическое обследование 44 эмбрионов позволило выявить у 2 из них патологию кариотипа – трисомию 21 и трисомию 18. Обе женщины были в возрасте до 35 лет. При обследовании было установлено: у одной женщины – повышение уровня PAPP-A в крови, у 2 были эмбрионы с увеличением размеров воротниковой области до 3 и 5 мм и в обоих наблюдениях – высокий риск хромосомной патологии, по данным компьютерного анализа. На основании полученных результатов была проведена селективная редукция аномальных эмбрионов.

Во II триместре беременности было обследовано 9 женщин с многоплодием (в том числе 2 тройни). Из этих женщин 6 были старше 35 лет. Беременности протекали без осложнений. У всех женщин возрастной группы показатели сывороточных маркеров были в пределах референтных значений, разработанных для одноплодной беременности. В 2 наблюдениях при УЗИ отмечены особенности: гиперплазия коры надпочечников у обоих плодов – в одном и прямая пуповина – в другом. По результатам компьютерной диагностики, все женщины имели высокий возрастной риск рождения ребенка с трисомией хромосомы 21. В связи с высоким риском была проведена инвазивная цитогенетическая диагностика. Кариотипы всех плодов были нормальными. Однако в случае с эхографически зафиксированной патологией надпочечников плодов, сочетающейся с высоким уровнем 17-гидроксипрогестерона – 72,9 и 102,4 нмоль/л (норма – 5–14 нмоль/л) в амниотических водах плодов беременность была прервана. У плодов при патологоанатомическом исследовании диагностированы опухоли надпочечников.

В 3 наблюдениях данные биохимического скрининга значительно отличались от показателей для одного плода. Риск хромосомной патологии по компьютерной программе был высокий. По данным УЗИ, в одном наблюдении диагно-

стирован плод с пороком сердца и двумя сосудами пуповины, в другом – объемное образование в брюшной полости плода, в третьем – анэнцефалия одного плода. Кариотипы всех плодов были нормальными. Беременности завершились родами тремя нормальными детьми и тремя – с пороками развития.

В результате проведенного комплексного обследования женщин с многоплодной беременностью было установлено следующее. При многоплодии в крови беременных женщин уровень PAPP-A был достоверно выше по сравнению с одноплодной беременностью. Трактовка результатов биохимического скрининга при многоплодной беременности затруднительна. Корреляция между показателями сывороточных маркеров, высоким риском хромосомных нарушений по компьютерным программам и патологией кариотипа не обнаружена. Высокий риск хромосомной патологии наблюдался у женщин старше 35 лет (возрастной) и у эмбриона с увеличенным размером воротниковой области (т.е. с шейной складкой). Этот УЗ-маркер в обоих случаях сочетался с патологией кариотипа эмбриона.

В литературе имеются публикации, посвященные пренатальному скринингу в I триместре беременности при многоплодии. Большинство из них содержит сопоставление результатов биохимического скрининга, полученных при различных типах плацентации: моно- и дихориальных. В настоящем исследовании основное внимание было уделено оценке возможностей неинвазивного пренатального скрининга в выявлении хромосомной патологии при многоплодии. Хромосомные нарушения были выявлены в 2 наблюдениях у женщин в возрасте до 35 лет, у одной из которых в сыворотке крови отмечено повышение уровня PAPP-A. Данные литературы свидетельствуют о статистически достоверном увеличении его при многоплодной беременности, что подтвердили результаты собственного исследования.

В I триместре беременности степень риска рассчитывали для каждого эмбриона с учетом его фенотипических особенностей. При этом было установлено, что при многоплодии так же, как и при одноплодной беременности, высокий риск хромосомной патологии, по данным компьютерного анализа, обусловлен возрастом женщины и величиной воротниковой области эмбриона. По результатам цитогенетического анализа (патология кариотипа установлена у 2 из 9 эмбрионов с наличием шейной складки), ведущим фактором является увеличение размеров воротниковой области эмбриона; в возрастной группе нарушений кариотипа у эмбрионов не выявлено. Следовательно, при наличии шейной складки у эмбриона показано определение его кариотипа с последующей редукцией при выявлении патологии.

Во II триместре основным критерием для оценки состояния плода при использовании скринирующих программ являются данные УЗИ.

Женщины с многоплодной беременностью, наступившей после применения вспомогательных репродуктивных технологий, на основании результатов комплексного обследования в I и II триместрах были выделены в группу риска по рождению больного ребенка. Из 64 эмбрионов/плодов (у 31 женщины) у 7 (10,9 %) была диагностирована патология: кариотипа в 3,1 % (у 2 из 64), фенотипа в 16,1 % (у 5 из 64). Данные литературы также указывают на высокую частоту

пороков развития мультифакториального генеза у детей после применения вспомогательных репродуктивных технологий. Все это еще раз подтверждает целесообразность использования всего комплекса методов пренатальной диагностики, предпочтительно в ранние сроки беременности. Наиболее информативными для этой группы женщин являются результаты УЗИ и кариотипа.

6.7. Инвазивные методы пренатальной диагностики

Инвазивными методами пренатальной диагностики являются трансабдоминальный амниоцентез, биопсия хориона или плаценты, кордоцентез.

Инвазивная пренатальная диагностика обоснована и целесообразна тогда, когда имеется вероятность рождения ребенка с тяжелым наследственным заболеванием, лечение которого невозможно или малоэффективно; риск рождения больного ребенка выше риска осложнений после применения методов пренатальной диагностики; существует точный тест для пренатальной диагностики и имеется лаборатория, оснащенная необходимой аппаратурой и реактивами; получено согласие консультируемой семьи на прерывание беременности.

Суть современной инвазивной пренатальной диагностики состоит в том, что если существует маркер (цитогенетический, биохимический, молекулярно-генетический, иммунологический, гормональный и др.), на основании которого можно поставить диагноз заболевания в постнатальном периоде, то, используя тот же маркер, можно определить врожденную и наследственную патологию и у плода.

Основными показаниями для проведения инвазивной пренатальной диагностики являются:

- структурная перестройка хромосом у одного из родителей;
- возраст матери старше 35 лет;
- рождение ранее ребенка с хромосомной патологией или множественными врожденными пороками развития;
- пренатально диагностируемые моногенные заболевания;
- наличие маркеров хромосомной патологии по данным УЗИ или результатам скрининга сывороточных маркеров крови матери;
- осложненное течение беременности (многоводие, гипотрофия плода и др.).

Цитогенетические исследования составляют основную часть работы по пренатальной диагностике наследственных заболеваний. Это связано не только со значительным удельным весом группы беременных женщин с повышенным риском рождения ребенка с хромосомной патологией (более 85 % обращений для пренатальной диагностики), но и с тем, что при других наследственных и врожденных нарушениях анализ кариотипа плода вполне оправдан и должен сопровождать любое внутриматочное вмешательство при беременности, проводимое с диагностическими или лечебными целями.

В настоящее время проблема надежности цитогенетической диагностики хромосомной патологии у плода практически на любом сроке беременности успешно решена.

Если в результате пренатальной диагностики выявляется патология плода, не поддающаяся внутриутробной или постнатальной терапии, беременность может быть прервана. После прерывания беременности необходимо осуществить верификацию данных пренатальной диагностики с использованием лабораторных методов исследования и провести патологоанатомическое исследование плода.

По нашим данным, с помощью инвазивной пренатальной диагностики патология у плода определяется примерно в 3,2 % случаев, а общее число осложнений в результате ее проведения не превышает 1 %.

6.7.1. Биопсия хориона

Трансабдоминальная биопсия хориона заключается в аспирации ткани хориона с помощью иглы. Биопсия хориона была впервые осуществлена в конце 60-х годов при проведении гистероскопии, в 70-е годы она выполнялась вслепую, трансцервикальным доступом, впоследствии стали использовать трансабдоминальный метод под контролем ультразвукового исследования. В нашей стране впервые биопсия хориона с диагностической целью была выполнена И.С.Розовским, В.А.Бахаревым и З. Кази в 1979 году.

В настоящее время исследование ткани хориона позволяет осуществить диагностику широкого спектра хромосомных и генных заболеваний.

Кариотип плода можно получить по клеткам хориона с помощью культивирования и прямым методом. При этом возможны ошибки, обусловленные загрязнением образцов материнскими клетками, мозаицизмом клеток плода, физиологической полиплоидией.

Проведение манипуляции противопоказано при наличии клинических симптомов прерывания беременности, острых инфекционных заболеваний, наличии инфекции в половых путях, опухолевидных образований матки больших размеров.

Оптимальный срок выполнения процедур соответствует 8–11 нед. беременности, по данным УЗИ. Немаловажным фактором, влияющим на успешность проведения биопсии, является толщина хориона, которая должна быть не менее 1 см. Для лабораторного исследования необходимо не менее 5 мг хориона.

Процедуры выполняют в амбулаторных условиях, по показаниям – в стационаре, под контролем эхографии с последующим ультразвуковым исследованием через 3 часа.

Основными осложнениями процедуры является угроза прерывания беременности. Она может быть обусловлена нарушением целостности плодного яйца, инфицированием или образованием гематомы после проведения манипуляции. В настоящее время частота этих осложнений значительно снизилась в результате проведения биопсии под ультразвуковым контролем.

Методика трансцервикальной биопсии хориона щипцами

После обработки наружных половых органов дезинфицирующим раствором обнажают при помощи зеркал шейку матки, обрабатывают влагалище,

шейку матки и наружную часть цервикального канала спиртом и фиксируют переднюю губу щипцами. Без предварительного расширения цервикального канала биопсийные щипцы Olympus FB-15C (Япония) с наружным диаметром 2 мм, с замкнутыми браншами осторожно, по линии наименьшего сопротивления, вводят в полость матки в нужном направлении. После достижения хориона щипцы раскрывают, продвигают вперед на 2–3 мм и проводят биопсию. После извлечения щипцов стерильной иглой удаляют биоптат и тщательно его осматривают. При осмотре достаточно просто можно определить в биоптате ткань хориона, которая представляет собой легко растяжимую белесоватую волокнистую ткань. Среднее количество хориона, получаемого при трансцервикальной биопсии, составляет 12 мг. Значительные трудности в получении хориона данным методом возникают тогда, когда хорион расположен высоко на передней стенке или в дне матки.

Методика трансцервикальной аспирации хориона

В асептических условиях (обработка дезинфицирующими растворами производится так же, как и при трансцервикальной биопсии) шейку матки обнажают зеркалами и пулевыми щипцами фиксируют переднюю губу. Без предварительного расширения цервикального канала трансцервикально в полость матки вводят одноразовый аспирационный катетер (трофофан) Portex (Англия) с наружным диаметром 1,45 мм и длиной 210 мм, который способен изменять свою конфигурацию. После достижения выбранного участка хориона обтуратор из гибкого катетера извлекают. К катетеру присоединяют шприц емкостью 20 мл, содержащий 1–2 мл питательной среды с гепарином. Продвигая на 1–2 мм катетер в толщу хориона и одновременно выдвигая поршень шприца для создания в нем отрицательного давления, производят аспирацию ворсин. После поступления их в канюлю, что контролируется ультразвуковым исследованием, инструмент удаляют из полости матки, удерживая при этом отрицательное давление в шприце до момента полного извлечения. Полученный материал из шприца помещают в стерильную емкость со средой для дальнейшего анализа. Среднее количество хориона, получаемого при трансцервикальной аспирации, составляет 20 мг. Однако довольно часто (около 80 %) при этом доступе ткань хориона имеет значительную примесь децидуальных (материнских) клеток.

Методика трансабдоминальной биопсии хориона иглой (хориоцентез)

Переднюю брюшную стенку обрабатывают дезинфицирующим раствором. Под контролем эхографии выбирают место пункции так, чтобы после прохождения передней брюшной стенки и стенки матки пунктировать толщу хориона. Затем проводят прокол иглой 18G или 20G, длиной 15–20 см. Удалив мандрен и фиксируя при этом иглу в выбранном участке ткани, подсоединяют шприц с раствором гепаринизированной питательной среды. Извлекая из толщи хориона иглу, одновременно создают отрицательное давление в шприце выдвиганием поршня. После удаления иглы место пункции обрабатывают спиртом и про-

вводят исследование полученной ткани, количество которой в среднем составляет 8 мг. Применение этого доступа затруднительно при расположении хориона на задней стенке матки в сочетании с ее ретрофлексией.

В том случае если с первой попытки не удалось получить биоптат хориона, можно произвести вторую и при благоприятной акушерской ситуации даже третью попытку. Если же и она оказалась неудачной, следующую биопсию можно повторить не ранее чем через 3–4 дня после ультразвукового исследования.

6.7.2. Амниоцентез

Трансабдоминальный амниоцентез – это пункция амниотической полости с целью получения амниотической жидкости и содержащихся в ней клеток плода.

Впервые возможность культивирования и кариотипирования клеток амниотической жидкости была показана Steele и Breg в 1966 году. Valenti и соавт. в 1968 году впервые был пренатально диагностирован синдром Дауна у плода. В настоящее время амниоцентез является ведущим методом получения плодового материала в большинстве центров пренатальной диагностики.

Оптимальными сроками проведения амниоцентеза для определения кариотипа плода являются 17–20 нед. беременности. Условия и противопоказания для выполнения амниоцентеза такие же, как и для биопсии хориона. Основные осложнения – вероятность прерывания беременности.

Амниоцентез можно осуществить в любом сроке беременности, начиная с 8 нед.

Исследуя амниотическую жидкость можно диагностировать хромосомную патологию плода; некоторые аутосомно-рецессивные заболевания и наследуемые сцепленно с полом; пороки развития центральной нервной системы по уровню содержания альфа-фетопротеина.

Методика трансабдоминального амниоцентеза

Процедуру проводят в амбулаторных условиях под контролем эхографии. Переднюю брюшную стенку обрабатывают дезинфицирующим раствором. Под контролем ультразвука пунктируют переднюю брюшную стенку и стенку матки иглой 20G или 22G. После удаления мандрена шприцем извлекают 2–3 мл околоплодных вод в I триместре беременности и до 30 мл во II триместре беременности. Отсоединив шприц, вводят мандрен и извлекают иглу. Место прокола обрабатывают 70 % спиртом. Через 2 часа после проведения процедуры, в течение которой пациент находится под наблюдением медицинского персонала, осуществляют контрольное ультразвуковое исследование.

Амниоцентез с последующим исследованием амниотической жидкости имеет один существенный недостаток. Для диагностики некоторых наследственных заболеваний (в частности, хромосомной патологии и ряда болезней обмена) требуется культивирование клеток амниотической жидкости. Это удлиняет время диагностики на 2–3 недели, а иногда, приблизительно в 0,1 % наблюдений, не позволяет поставить диагноз. Определенные проблемы возникают в тех случаях, когда в амниотическую жидкость попадает кровь матери. После этого, как правило, приходится использовать метод кордоцентеза.

6.7.3. Кордоцентез

Кордоцентез представляет собой процедуру забора крови из пуповины плода, был впервые осуществлен в 1964 году. В 70-е годы получение крови плода проводили во время фетоскопии, применявшейся для прямой визуализации плода, преимущественно в целях пренатальной диагностики заболеваний крови. В настоящее время кровь плода можно получить путем кордоцентеза или кардиоцентеза под контролем ультразвукового исследования. Кардиоцентез практически не применяется, т.к. имеет большое число осложнений.

С целью определения кариотипа плода кордоцентез можно применять с 18 нед. беременности. Оптимальным сроком для проведения кордоцентеза являются 22–24 нед. беременности. Риск прерывания беременности не превышает 2 %.

Методика кордоцентеза

В начале осуществляют трансабдоминальный амниоцентез, а затем под контролем эхографии пунктируют вену пуповины вблизи места ее отхождения от плаценты. Пункцию проводят иглой 20G или 22G, после ее обработки раствором стерильного цитрата натрия или гепарина. В присоединенный к игле шприц, обработанный тем же раствором, извлекают 3–5 мл крови. При неудачной попытке, что имеет место при плохой визуализации места отхождения пуповины от плаценты, нарушении жирового обмена женщины, чрезмерной подвижности плода, избыточном или недостаточном количестве околоплодных вод, процедура может быть повторена путем пунктирования свободной петли пуповины.

Использование кордоцентеза открывает широкие перспективы не только в отношении пренатальной диагностики наследственных заболеваний. Определение нормативных показателей крови плода и поиск соответствующих маркеров позволят оценить такие состояния, как гипотрофия, токсикозы беременных, гемолитическая болезнь. Таким образом, этот метод в ближайшем будущем может стать одним из основных в акушерской клинике.

6.7.4. Плацентоцентез

Начиная с 14-й нед. и заканчивая 18-й нед. беременности, для получения ткани плода можно использовать пункцию плаценты, т.е. плацентоцентез. Методика аналогична хориоцентезу в I триместре беременности. При плацентоцентезе существует большая вероятность получить клетки материнского происхождения, чем при хориоцентезе, амниоцентезе или кордоцентезе.

6.7.5. Биопсия кожи плода

Во II триместре беременности можно провести биопсию кожи плода с последующим морфологическим исследованием с целью пренатальной диагностики летального буллезного эпидермолиза и ихтиозиформной эритродермии Брока. Процедура имеет те же противопоказания, что и получение крови плода.

Существует несколько способов биопсии кожи плода. Наиболее оптимальным из них является проведение процедуры под непосредственным контролем эхографии.

В таблице 17 суммированы данные о возможности пренатальной диагностики наследственной патологии.

Таблица 17. Пренатально диагностируемая патология плода

Характер нарушения	Метод диагностики	Сроки беременности	Исследуемый объект
Врожденные пороки развития	Эхография	С 10 недель и до конца беременности	Фенотип плода
Пороки развития ЦНС	Эхография	С 10 недель и до конца беременности	Фенотип плода
	Определение уровня альфа-фетопротеина	17–20 недель	Сыворотка крови беременной, амниотические воды
		18–24 недели	Сыворотка крови из пуповины
Хромосомные заболевания (синдромы Дауна, Патау, Эдвардса и др.)	Определение карิโอ-типа	8–11 недель	Ткань хориона или амниотические воды
		17–20 недель	Амниотические воды, ткань плаценты
		18–24 недель	Кровь из пуповины
	Определение уровня β ХГЧ и РАРР-А	9–13 недель	Сыворотка крови беременной
	Определение уровня альфа-фетопротеина, эстриола, хорионического гонадотропина	17–20 недель	Сыворотка крови беременной
Патология, сцепленная с полом (гемофилия, миопатия Дюшенна и др.)	Определение карิโอ-типа, ДНК-анализ	8–11 недель	Ткань хориона или амниотические воды
		17–22 недели	Амниотические воды, ткань плаценты
		18–24 недели	Кровь из пуповины
Болезни обмена (Тя-Сакса, муковисцидоз и др.)	Определение уровня фермента, ДНК-анализ	8–11 недель	Ткань хориона или амниотические воды
		17–20 недель	Амниотические воды, ткань плаценты
		18–24 недели	Кровь из пуповины
Врожденная гиперплазия коры надпочечников	Определение уровня 17-гидроксипрогестерона, ДНК-анализ	8–11 недель	Амниотические воды
		17–20 недель	Амниотические воды
		18–24 недели	Кровь из пуповины
	HLA-типирование	17–20 недель	Амниотические воды
18–24 недели		Кровь из пуповины	
Некоторые наследственные болезни кожи	Морфологическое исследование	18–24 недели	Кожа плода

6.8. Пренатальная диагностика синдрома Дауна

Синдром Дауна (трисомия 21) – давно известная хромосомная патология. Многократно предпринимавшиеся попытки найти эффективные средства терапии оказались безуспешными. Это объясняется тем, что помимо поражения центральной нервной системы, ведущей к умственной недостаточности, в патологический процесс вовлекаются многие другие органы и системы (врожденные пороки сердца, желудочно-кишечного тракта, эндокринная система и пр.).

Рождение ребенка с синдромом Дауна всегда трагедия для семьи, которой приходится решать очень трудные морально-этические и социальные проблемы, связанные с отказом от ребенка еще в родильном доме или же воспитанием его в домашних условиях. Являясь инвалидами с детства, эти дети требуют постоянного надзора, обучения их элементарным правилам поведения и санитарной гигиены. Современная медицина позволяет успешно преодолевать возникновение у них соматических и инфекционных заболеваний, врожденные пороки развития подвергаются хирургической коррекции и, следовательно, продолжительность их жизни может достигать 40–60 лет.

И сегодня синдром Дауна – самый сложный и загадочный объект для пренатальной диагностики, если он не сопровождается грубыми пороками развития или обнаружением классических эхографических и биохимических маркеров. Перечисленные обстоятельства являются постоянным стимулом для поиска доступных и объективных маркеров ранней пренатальной диагностики с целью профилактики.

Согласно современной концепции пренатальной профилактики пороков развития и хромосомных заболеваний, важнейшим является формирование групп высокого риска по данной патологии во время беременности и до ее наступления.

В настоящее время поиск ранних маркеров ведется по трем основным направлениям:

- обнаружение ультразвуковых маркеров;
- создание и использование новых биохимических маркеров;
- применение инвазивных методов пренатальной диагностики при исследовании крови матери.

Ультразвуковые маркеры

До сих пор не определены диагностические критерии и прогностическое значение многих эхографических маркеров. Не прекращает пополняться перечень новых «генетических» УЗ-маркеров и оценка ранее предложенных. Тщательно анализируется каждый «зафиксированный» эхографический маркер, какой бы прогностической ценностью он ни обладал. Выделяют более или менее значимые маркеры. Традиционно считается, что утолщение воротниковой зоны в I триместре беременности, задержка формирования носовой кости до 14 недель беременности – являются достаточно специфичными для плода и

эффективно могут использоваться в формировании группы риска в ранние сроки беременности. Чувствительность этих маркеров в диагностике достигает 73 %. Но даже оценка такого «надежного» маркера, как длина костей носа плода в 11–14 нед. беременности, не может полностью исключить элементы субъективности исследователя. Также имеется ряд объективных ограничений, препятствующих адекватно оценить гипоплазию срединных структур у плода: положение плода, избыток подкожно-жирового слоя передней брюшной стенки женщины, отсутствие региональных нормограмм значений длины костной части носа в зависимости от срока беременности.

Среди предлагаемых маркеров в более поздние сроки, чаще других встречаются врожденные пороки сердца (52,6 %), уплощенный профиль лица (52 %), гиперэхогенные фокусы в сердце, гиперэхогенный кишечник, гидронефроз, пиелозктазия, атрезия 12-перстной кишки, укорочение длины бедренной кости (30 %), патология пуповины, омфалоцеле и многие другие.

Наиболее трудными для диагностики являются варианты синдрома, проявляющихся эхографически только особенностью соотношения фетометрических параметров, тогда как другие УЗ-маркеры отсутствуют или слабо выражены. Особенно эффективным оказалось использование коэффициентов морфофетометрии: отношение бипариетального размера головы (БПР) к длине бедренной кости (ДБК), длины бедренной кости к среднепопуляционной величине (ДБКср.). Информативность этих коэффициентов достигает 50 %.

Изучается взаимосвязь патологического кровотока в венозном протоке, артерии, вене пуповины с частотой хромосомных аномалий. Формирование реверсного кровотока в венозном протоке в фазу сокращения предсердий позволяет говорить о сердечной декомпенсации у плода уже в I триместре беременности и обнаруживается в 63 % случаев трисомии 21.

Каждый эхографический маркер вносит свой вклад в формирование группы риска возможной хромосомной патологии, но диагностическая ценность УЗ-маркеров остается весьма относительной, т.к. при самой современной диагностической оснащённости каждый 3–4-й случай рождения ребенка с синдромом Дауна пренатально не диагностируется.

Биохимические маркеры

В предлагаемых биохимических маркерах сыворотки крови матери существуют следующие отклонения, используемые в диагностике:

- снижение альфа-фетопротеина;
- увеличение хорионального гонадотропина или его β -субъединицы;
- снижение неконъюгированного эстриола;
- снижение уровня ассоциированного с беременностью протеина А (pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A);
- определение активности Cu/Zn зависимой (эритроцитарной) супероксиддисмутазы (СОД-1);

Исследование сывороточных маркеров (СМ) является обязательным для всех беременных в сроке 17–20 нед. с последующим компьютерным анализом

полученных результатов. При интерпретации показателей материнского сывороточного скрининга учитываются данные анамнеза, эхографическое исследование плода, различные акушерские осложнения и др.

Биохимический скрининг не является специфичным в диагностике. Чувствительность метода обычно не превышает 60–70 %, но его достоверность увеличивается при сочетании с выше упомянутыми эхографическими маркерами. Таким образом, наличие изменений любого маркера (УЗИ, СМ) является лишь обоснованным показанием для проведения последующей инвазивной диагностики, ибо только кариотипирование позволяет отойти от вероятностного прогноза и однозначно решить вопрос о возможном заболевании плода.

Пренатальное кариотипирование плода

Инвазивная процедура, предпринимаемая для пренатального кариотипирования плода, всеми авторами единодушно оценивается как самая надежная диагностика не только синдрома Дауна, но и других хромосомных нарушений у плода. Инвазивная диагностика для последующего кариотипирования плода может проводиться в различные сроки беременности:

- 8–11 нед. – биопсия ворсин хориона;
- 14–18 нед. – плацентоцентез;
- 17–20 нед. – амниоцентез;
- 22–24 нед. – кордоцентез.

Появление высокочувствительного метода флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и количественной флюоресцентной ПЦР-техники значительно расширили и объективизировали спектр надежных методов выявления.

Некоторые исследователи считают, что будущее пренатальной диагностики принадлежит неинвазивному методу определения фетальных клеток в периферической материнской крови на ранних сроках беременности.

Анализ литературы и собственный опыт позволяет утверждать, что пренатальная диагностика синдрома Дауна возможна. Не вызывает сомнения, что существующие ультразвуковые и биохимические маркеры способствуют формированию группы женщин повышенного риска с учетом их возраста и состояния здоровья. Оптимальным решением проблемы пренатальной диагностики синдрома Дауна можно было бы считать массовое кариотипирование плода у беременных вне зависимости от возраста, так как это заболевание встречается в основном у молодых женщин. Однако в настоящее время это не представляется возможным, т.к. потребует больших финансовых вложений, но к этому необходимо стремиться. Не вызывает сомнения, что инвазивный пренатальный скрининг у женщин в возрасте более 35 лет должен войти в обязательный перечень практических диагностических мероприятий (селективный скрининг). На наш взгляд, широко используемые программы экстракорпорального оплодотворения, должны включать в общую стоимость кариотипирование плода, т.к. это будет реально исключать возможность рождения у этих женщин не только детей с синдромом Дауна, но и с другими хромосомными нарушениями. Успех в проведении программы пренатальной диагностики в значительной мере зависит от полноты и

своевременности информирования женщины о существующем риске, о необходимости выполнения «неурезанной» диагностической программы (УЗИ, определение биохимических маркеров, где не исключается вероятность ложноотрицательных результатов), а всех необходимых диагностических мероприятий, включая кариотипирование плода.

6.9. Пренатальная диагностика синдрома Эдвардса

Синдром трисомии по 18-й хромосоме (синдром Эдвардса) – наличие дополнительной хромосомы 18 проявляется множественными пороками развития. Впервые был установлен в 1960 г. группой английских ученых (Edwards и соавт.) и назван по имени исследователя, описавшего синдром. Большинство случаев, как правило, спорадические, повторный риск не более 1 %. Он занимает второе место среди всех хромосомных aberrаций после синдрома Дауна у новорожденных. Синдром Эдвардса характеризуется крайне неблагоприятным перинатальным исходом, высокой летальностью. Пациентки были направлены в Центр в связи с выявлением по месту жительства при УЗИ многоводия (5 наблюдений) или подозрением на пороки развития плода: головного мозга, конечностей (3 наблюдения). Срок беременности на момент обращения составил 20–22 нед. беременности (7 женщин) и 37 нед. (1 женщина).

Из 8 женщин 3 были первобеременными, 2 – первородящими повторнобеременными, 3 – повторнородящими.

Средний возраст пациенток составил 30 лет (25–36 лет). Средний возраст их мужей – 34,5 года (29–47 лет).

Всем женщинам помимо общеклинического обследования была произведена эхография, доплерометрия, исследование сывороточных маркеров крови матери: хорионического гонадотропина, альфа-фетопротеина, эстриола по общепринятым методикам.

Для оценки степени риска рождения детей с хромосомной патологией во всех наблюдениях использовали компьютерную программу PRISCA .

У одной пациентки в сроке беременности 22 нед. с целью уточнения диагноза было произведено магнитно-резонансное томографическое исследование (МРТ) плода. Семи женщинам был произведен кордоцентез. Процедуры выполняли по общепринятым методикам. В амниотических водах определяли уровень АФП, ЕЗ, 17-ОП; в крови – кариотип плода. Наличие трисомии по 18-й хромосоме явилось основанием для прерывания беременности по медицинским показаниям, которое было произведено у 7 женщин с последующим патологоанатомическим исследованием абортуса и последа. У одной пациентки, обратившейся в III триместре беременности, инвазивные процедуры не проводились. Цитогенетический анализ был выполнен по крови новорожденного. У всех супружеских пар после окончания беременности было произведено исследование кариотипа. Кариотип был нормальный. У наблюдавшихся женщин не было тяжелых экстрагенитальных и гинекологических заболеваний. Акушерский анамнез у 3 женщин

был отягощен самопроизвольными выкидышами и рождением ребенка с пороком сердца, у других 3-х женщин были здоровые дети.

Ультразвуковое исследование, проводимое в динамике, выявило во всех случаях пороки развития плода, начиная с 19 нед. беременности. В большинстве наблюдений у плода регистрировали аномалии строения черепа: долихоцефалия, низко расположенные ушные раковины, микрофтальмия (5 наблюдений); изменения в головном мозге: кисты сосудистых сплетений боковых желудочков, гидроцефалия (5 наблюдений); конечностей: деформация стоп и кистей (2 наблюдения). Задержка внутриутробного развития плода отмечена в 5 наблюдениях и сопровождалась у 3 женщин резким снижением фетоплацентарного кровотока, по данным доплерометрии. Аномальное количество вод отмечалось в 5 наблюдениях: многоводие – у 3 женщин; маловодие – у 2. Гипоплазия плаценты была в 3 наблюдениях.

Данные исследования маркеров в сыворотке крови беременных при синдроме Эдвардса у плода представлены в таблице 18.

Таблица 18. Содержание сывороточных маркеров в крови матери и данные компьютерного анализа PRISCA

Наблюдения	МАРКЕР				Вероятность рождения ребенка с трисомией 18 (PRISCA)
	ХГЧ (МЕ/л)	АФП (ЕД/мл)	ЕЗ (нмоль/л)	17-ОП (нмоль/л)	
1	8355	9	3,6	6,2	1:8000
2	749	27	22,8	8,4	1:8000
3	11 234	285	24,9	14,0	1:8000
4	9 845	39	6,7	3,0	1:499
5	6 547	84	8,6	13,8	1:979
6	10 654	11	12,4	2,8	1:4078
7	1 217	22	26,9	22,3	1:257
нормативы	10 000–35 000	22–85	3,3–30	6,1–14,1	1:8000

Как видно из таблицы, уровень ХГЧ оказался сниженным у 5 женщин. Значение этого показателя колебались от 749 до 845 МЕ/л. Содержание АФП было повышено у 1 беременной и снижено – у 2. Концентрация 17-ОП была высокой у одной пациентки и снижена в 2 раза у 2 женщин. ЕЗ у всех женщин был в пределах нормативных значений. Каких либо закономерностей сочетаний изменения этих параметров отмечено не было.

По данным компьютерной программы PRISCA, у 4 женщин вероятность рождения ребенка с трисомией 18 была высока и составила 1:499; 1:979; 1:257; и 1:478 соответственно.

С помощью магнитно-резонансной томографии у одной женщины было установлено, что боковые желудочки головного мозга плода расширены, асимметричны. В боковых желудочках отмечается наличие кист, вероятнее всего, со-

судистых сплетений, почти полностью выполняющих просвет желудочков, с четкими ровными контурами, неоднородной структуры, размером 2,28x0,97x0,86 см слева и 2,16x0,74x0,76 см справа. Объем полушарий головного мозга (преимущественно теменных и затылочных долей) снижен. Мозжечок умеренно гипоплазирован. Субарахноидальные конвекситальные пространства и цистерны головного мозга умеренно расширены.

В результате проведения инвазивной цитогенетической диагностики во всех случаях определен кариотип плода 47,XY+ 18 (3 наблюдения) или 47XX+18 (5 наблюдений), то есть трисомия 18 (синдром Эдвардса).

По данным патологоанатомического исследования (7 наблюдений) и визуального осмотра (в 1 случае), практически у всех детей отмечены различные сочетания аномалий строения черепа, головного мозга, конечностей. Пороки сердца диагностированы в 3 случаях, в двух из них присутствовал дефект межжелудочковой перегородки. У одного плода он сочетался с гипоплазией аортального клапана и удвоением аорты. Гидронефроз обнаружен у 1. Следовательно, практически во всех случаях первоначально заподозрить наличие у плода каких-либо аномалий развития позволили данные ультразвукового исследования, выполненного в сроке 18–22 нед. беременности. Анализируя представленные нами наблюдения, следует обратить внимание на количество околоплодных вод (маловодие или многоводие), размеры и строение плаценты (гипоплазия или гипертрофия), внутриутробную задержку развития плода. По данным литературы, выявление при УЗИ сочетания задержки внутриутробного развития и аномального количества вод повышает вероятность хромосомной патологии до 82,4 %. УЗИ при этом отводится основное значение в формировании показаний для пренатальной диагностики.

В большинстве случаев при проведении эхографии выявились некоторые патогномоничные признаки синдрома Эдвардса: аномалии строения головы, туловища, конечностей. Однако необходимо отметить, что результаты УЗИ не являются строго специфичными в отношении синдрома Эдвардса, поскольку указанные нарушения могут присутствовать при наличии другой хромосомной патологии. Относительно значимости сывороточных маркеров в пренатальной диагностике синдрома Эдвардса можно утверждать отсутствие каких-либо характерных особенностей. Исключением составлял низкий уровень хорионического гонадотропина. Определяющими факторами пренатальной диагностики синдрома Эдвардса можно считать использование УЗИ, компьютерного анализа PRISCA и инвазивных методов (амниоцентеза и кордоцентеза) с последующим определением кариотипа.

6.10. Пренатальная диагностика генных болезней

Болезни, в основе которых лежит мутация одного гена, классифицируются как моногенные болезни. Они обусловлены наличием мутации гена, точковой мутацией или же следствием замены одного из нуклеотидных оснований на дру-

гое. При этом происходит изменение аминокислотной структуры синтезируемого белка, выпадение его функции. В ряде случаев существует делеция или полное отсутствие гена, и естественно, белка, синтезируемого под контролем этого гена. Моногенные болезни наследуются по аутосомно-рецессивному, аутосомно-доминантному и Х-сцепленному типам. Особый интерес представляет обширная группа моногенных ферментопатий, наследуемая в основном по аутосомно-рецессивному типу. Первые успехи в диагностике и патогенетически целесообразном лечении были достигнуты среди этой группы заболеваний. Отсутствие синтеза белковой молекулы фермента или синтеза неактивной молекулы приводило к метаболическому блоку, при котором происходит накопление в тканях токсических продуктов. Такие ферментативные блоки могут возникать при реакциях обмена веществ и энергии (аминокислот, углеводов, липидов и других). Как следствие этих метаболических расстройств наступают тяжелые повреждения нервной системы и других жизненноважных органов. Это происходит при наследственных заболеваниях аминокислотного (фенилкетонурия, гистидинемия, лейциноз, гомоцистинурия и др.), углеводного (галактоземия, гликогенозы и др.), эндокринопатии (гипотиреоз, аденогенитальный синдром и пр.).

Диагностика этих заболеваний обмена до недавнего времени основывалась на биохимических показателях (определение аминокислот, углеводов, ферментов и т.д.).

В последние годы предпринимаются попытки поиска пренатальных методов диагностики генных болезней. В основе лежат методы ДНК-диагностики, направленные на идентификацию мутации или молекулярное маркирование мутантных хромосом. Речь идет о полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК. Этот метод позволяет избирательно синтезировать (амплифицировать) *in vitro* относительно небольшие участки ДНК, длиной от десятков до нескольких тысяч пар нуклеотидов, используя в качестве матрицы любые образцы ДНК, содержащие исследуемую (амплифицируемую) последовательность. Метод ПЦР обладает высокой точностью. Сегодня спектры мутаций для многих генов, ответственных за наследственные болезни, достаточно хорошо изучены и существуют оптимальные алгоритмы их идентификации.

Из большого числа моногенных заболеваний наиболее часто с помощью молекулярно-генетических методов исследования (ДНК анализ) пренатальная диагностика осуществляется при наличии таких заболеваний, как муковисцидоз, фенилкетонурия, гемофилия, миопатия Дюшена, врожденная гиперплазия коры надпочечников (аденогенитальный синдром), синдром ломкой Х-хромосомы, спинально-мышечной атрофии.

Важнейшим фактором, определяющим возможность проведения пренатальной диагностики моногенных заболеваний, является предварительное обследование больного пробанда и его родителей. Это обусловлено наличием разных мутаций в одном гене (полиморфизм генов). При отсутствии больного ребенка и невозможности установить мутации у родителей проведение пренатальной диагностики молекулярно-генетическим методом становится невозможным.

6.11. Организация проведения пренатального обследования беременных женщин

С целью профилактики рождения детей с врожденными пороками развития был разработан комплекс мероприятий. В частности, приказом Минздрава России 457 от 28.12.2000 г. была утверждена «Инструкция по организации и проведению пренатального обследования беременных женщин с целью выявления врожденной и наследственной патологии плода». Она включает два уровня.

Первый уровень – проведение массового обследования всех беременных женщин с применением доступных современных методов, позволяющих с высокой вероятностью формировать группы риска по внутриутробному поражению плода. Мероприятия этого уровня обследования организуются и проводятся акушерско-гинекологическими учреждениями: женскими консультациями (кабинетами) и другими родовспомогательными учреждениями, осуществляющими наблюдение за беременными женщинами.

Обследование беременных женщин включает в себя трехкратное скрининговое ультразвуковое исследование: срок 10–14 нед. беременности, когда главным образом оценивается толщина воротникового пространства плода; 20–24 нед. ультразвуковое исследование осуществляется для выявления пороков развития и эхографических маркеров хромосомных болезней; ультразвуковое исследование в 32–34 нед. проводится в целях выявления пороков развития с поздним их проявлением, а также в целях функциональной оценки состояния плода. В срок 9–12 нед. осуществляется забор проб крови у всех беременных женщин для проведения исследования у них уровней двух сывороточных маркеров РАРР-А и β -ХГ. В 16–20 нед. АФП, эстриол и ХГЧ.

Для стандартизации полученных данных используется единая схема ультразвукового обследования.

Второй уровень включает мероприятия по диагностике конкретных форм поражения плода, оценке тяжести болезни и прогноза состояния здоровья ребенка, а также решение вопросов о прерывании беременности в случаях тяжелого, не поддающегося лечению заболевания у плода. Эти обследования осуществляются в региональных (межрегиональных) медико-генетических консультациях, куда направляются беременные женщины с первого уровня обследования.

К ним относятся беременные женщины, у которых в процессе ультразвукового скрининга выявлены нарушения в развитии плода: в сроке 10–14 нед. толщина воротникового пространства 3 мм и более; наличие ВПР; эхографических маркеров хромосомных и других наследственных болезней, аномальное количество околоплодных вод и другие случаи поражения плода, а также беременные женщины с отклонениями в уровнях сывороточных маркеров крови.

На второй уровень также направляются беременные женщины с угрозой рождения детей с наследственной болезнью или врожденным пороком развития; в возрасте от 35 лет и старше; имеющие в анамнезе рождение ребенка с ВПР,

хромосомной или моногенной патологией; с установленным семейным носительством хромосомной аномалии или генной мутации.

Беременная женщина должна поступать на второй уровень обследования с выпиской из медицинской карты и результатами проведенного ультразвукового и биохимического скрининга.

Основной задачей учреждений второго уровня является генетическое консультирование беременных женщин с риском поражения плода, проведение комплексного пренатального обследования выработка тактики ведения беременности при подтверждении патологии у плода и рекомендаций семье.

Комплексное обследование должно включать тщательное ультразвуковое исследование плода, при необходимости – доплерографию и цветное доплеровское картирование, кардиотокографию с обязательным анализом результатов исследования (по показаниям); инвазивную диагностику (аспирация ворсин хориона, плацентоцентез, амниоцентез, кордоцентез) с последующим доступным генетическим анализом клеток плода (по показаниям) и др.

При выявлении ВПР, хромосомной или другой наследственной патологии у плода тактика ведения беременности определяется консультативно, о чем делается запись в медицинской документации беременной женщины. Консилиум должен включать врача-генетика, врача ультразвуковой диагностики, врача акушера-гинеколога, по показаниям – врача-неонатолога и других специалистов. При проведении консилиума беременная женщина и члены ее семьи информируются о характере поражения плода, возможных исходах беременности, прогнозе для жизни и здоровья ребенка. При наличии показаний даются рекомендации по поводу прерывания беременности.

В случае принятия женщиной решения о прерывании беременности операция проводится в акушерско-гинекологических учреждениях в установленном порядке.

Супружеской паре рекомендуется провести повторное генетическое консультирование, во время которого даются рекомендации по планированию последующей беременности.

В настоящее время известно более 3000 нозологических форм генетически обусловленных болезней, которые затрагивает все органы, системы и функции организма. Эффективность профилактики наследственных болезней заметна тогда, когда исследование проводится всем беременным женщинам.

Можно выделить 4 пути такой профилактики: охрану окружающей среды; планирование семьи; элиминацию эмбрионов и плодов с наследственной патологией; управление пенетрантностью и экспрессивностью генов.

1. Охрана окружающей среды. С генетической точки зрения охрана среды должна осуществляться посредством исключения мутагенов на основе принципов гигиенического нормирования.

2. Планирование семьи. Включает в себя отказ от вступления в брак или деторождения при кровнородственном браке или гетерозиготном носительстве, а также проблемы деторождения у женщин после 35 лет.

3. Элиминация эмбрионов и плодов с наследственной патологией. Это суть пренатальная диагностика.

4. Управление пенетрантностью и экспрессивностью генов, т.е. их проявлением. В основе этого пути лежит расшифровка механизма действия патологических генов и фенотипическая коррекция на одном из этапов их проявления. Воздействие на проявление генов могут осуществляться в разные периоды онтогенеза.

Для профилактики наследственной патологии проводят диагностику гетерозиготных состояний, медико-генетическое консультирование, пренатальную диагностику, преклиническую диагностику, диспансеризацию, проверку на мутагенность и гигиеническую регламентацию, широкую пропаганду медико-генетических знаний.

Иногда в качестве меры профилактики наследственной патологии проводят искусственное осеменение спермой донора. Оно показано тогда, когда невозможна пренатальная диагностика, например, при некоторых аутосомно-рецессивных заболеваниях или близком родстве супругов.

6.12. Этические проблемы пренатальной диагностики

В настоящее время существуют достаточно надежные методы, позволяющие проводить пренатальную диагностику некоторых наследственных заболеваний. Недооценка со стороны врачей значимости наследственных факторов, неиспользование ими пренатальной диагностики приводит в ряде случаев к судебным искам к врачам. Для решения этой проблемы необходимо расширение сети медико-генетических консультаций, оснащенных современной аппаратурой, и повышение ответственности и профессиональных знаний медицинским персоналом.

При любом варианте пренатального обследования имеется достаточно случаев, когда результаты исследования весьма спорны. В этих случаях крайне важно, чтобы решение о тактике ведения беременности и родов принимали совместно акушер-гинеколог, генетик, неонатолог, специалист по ультразвуковой диагностике, детский хирург.

Чрезвычайно важно, чтобы медико-генетическое консультирование предшествовало, а затем заключало пренатальную диагностику.

На совещании ВОЗ «Этические исследования в медицинской генетике» (15–19 декабря 1997 г., Женева) разработаны основные этические принципы пренатальной генетической службы. Генетическая служба должна быть в равной степени доступна всем, включая пренатальную диагностику, она должна предоставляться в первую очередь тем, кто в ней нуждается, независимо от того, могут ли они заплатить за выполненные процедуры. Пренатальная диагностика должна быть добровольной; если она показана с медицинской точки зрения, то ее следует предоставить независимо от того как семья относится к абортam. Такая пренатальная диагностика может подготовить некоторые семьи к рождению больного ребенка. Пренатальная диагностика проводится только для того, чтобы обеспечить семью и врача информацией о состоянии

плода. Пренатальная диагностика при отсутствии медицинских показаний, а только из-за беспокойства беременной должна быть проведена в последнюю очередь. Пренатальной диагностике должна предшествовать медико-генетическая консультация. Врач должен разъяснить семье все результаты пренатальной диагностики. Семья, а не врач, должна решать, как себя вести после пренатальной диагностики.

Это руководство следует рассматривать как рекомендации, а не строгое предписание, которым целесообразно пользоваться в работе медико-генетической службы любой страны.

Заключение

Достижения в пренатальной диагностике настолько возросли в последние годы, что профилактика многих врожденных пороков развития и хромосомных болезней стала вполне реальной. Широкое использование новых диагностических технологий может оказать мощное воздействие на показатели перинатальной и младенческой смертности. Более того, оно будет способствовать снижению инвалидности с детства. Необходимо тесное взаимодействие всех звеньев цепи: медико-генетическая консультация → женская консультация → родильный дом или региональный перинатальный центр.

Глава 7

Репродуктивные технологии

В последние годы в связи с развитием современных вспомогательных репродуктивных технологий появилось понятие «плод как пациент». Стали применяться такие технологии, как внутриутробное лечение плода, редукция эмбрионов, преимплантационная диагностика. Совершенствование этих методов позволит улучшить и вывести на новый этап профилактику врожденной и наследственной патологии.

7.1. Диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников, обусловленная недостаточностью 21-гидроксилазы, фенотип NLA

В.А. Бахарев, И.Г. Дзенис

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), обусловленная недостаточностью 21-гидроксилазы (21-ОН), является широко распространенным наследственным заболеванием, характеризующимся выраженным клиническим полиморфизмом. Это связано с существованием нескольких мутантных аллелей гена CYP21OH, выступающих в различных сочетаниях. Время появления клинических признаков заболевания колеблется в широких пределах, чрезвычайно разнообразны и они сами. Однако при всех вариантах заболевания одним из основных является вопрос о репродуктивной функции, не менее важен и прогноз здоровья потомства.

Для оценки тяжести варианта ВДКН и его прогноза при медико-генетическом консультировании и пренатальной диагностике наибольшее значение приобретает наличие гена классической недостаточности 21-ОН у индивида. Гомозиготное носительство гена сопровождается расстройствами обмена, часто приводящим к смерти новорожденного, тяжелыми нарушениями репродуктивной системы, врожденными пороками наружных половых органов у девочек.

Для распознавания мутантного гена используют фенотипические маркеры, к которым относятся 17-гидрооксипрогестерон (17-ОП) и антигены HLA комплекса гистосовместимости.

При нормальном синтезе кортизола снижение активности 21-ОН препятствует превращению 17-ОП в кортизол, который накапливается в крови. Сни-

жение уровня кортизола стимулирует выброс АКТГ. Функция надпочечников возрастает, происходит их гиперплазия, масса увеличивается. Это обеспечивает нормальный базальный уровень кортизола у больных. Одновременно увеличивается и количество половых стероидов, синтез которых при этой ферментопатии не нарушен. Таким образом, уровень 17-ОП в крови и степень гиперплазии коры надпочечников должны быть тем больше, чем более выражена недостаточность фермента.

Антигены HLA комплекса гистосовместимости стали использоваться в качестве маркеров недостаточности 21-ОН после открытия в 1977 г. факта сцепления гена 21-ОН с локусом в системе HLA.

Известно, что гены HLA располагаются на коротком плече хромосомы 6. Антигены HLA стали рассматривать как метку хромосомы 6 и по ним определять ту, которая содержит мутантный ген.

Для этого необходимо знать фенотип больного. Важной особенностью использования данного маркера для диагностики мутантного гена является наличие пробанда в семье. Кроме того, высокая генетическая полигенность приводит к неоднородному распределению генов HLA в популяции и зависит от расовой и этнической принадлежности, географической среды и т.д. В разных популяциях обнаруживается своя специфика положительных ассоциаций гена классической недостаточности 21-ОН с антигенами HLA.

Система использования маркеров для медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики ВДКН включает в себя динамическое определение концентрации 17-ОП в крови до и на фоне пробы с АКТГ и популяционно-генеалогическое исследование фенотипа HLA. Проба с АКТГ приобретает важное значение для диагностики носительства гена классической недостаточности 21-ОН в беспробандных семьях.

Использование генетического маркера требует учета его специфики, т.е. исследование ассоциаций антигенов HLA и недостаточности 21-ОН необходимо проводить в конкретной популяции.

Собственные исследования были посвящены изучению клинического полиморфизма ВДКН и особенностей функции надпочечников при ее разных клинических вариантах, выяснению положительных и отрицательных ассоциаций антигенов HLA с геном классической недостаточности 21-ОН.

При изучении фенотипа HLA и определении положительных и отрицательных ассоциаций гена классической недостаточности 21-ОН с антигенами HLA в нашей популяции выяснилось, что общей положительной корреляцией для гомо- и гетерозигот по гену классической недостаточности 21-ОН являлась ассоциация с антигенами HLA B14 и B35 и отрицательная ассоциация с антигеном B8.

Сравнительное исследование частоты встречаемости антигена B14 при вирильной и сольтертяющей формах классического варианта ВДКН обнаружило накопление его у лиц с сольтертяющей формой.

Выявленная отрицательная ассоциация гена классической недостаточности 21-ОН с HLA B8 согласуется с данными других исследователей. Универсальность этого явления свидетельствует о том, что ген B8 является положительным генетическим фактором в отношении возникновения заболевания.

Следовательно, наличие антигенов HLA B14 и B35 или высокого уровня 17- ОП в крови супругов является показанием для проведения молекулярно-генетического исследования и подтверждения или исключения мутации в гене СYP21 ОНВ.

Таким образом, стал очевидным оптимальный объем необходимых обследований, определена их результативность для диагностики различных вариантов ВДКН или носительства мутантного гена. Их можно использовать при проспективном медико-генетическом консультировании, особенно в современных условиях, когда терапия этого заболевания хорошо налажена, благодаря чему все больше больных с классическими вариантами ВДКН способны беременеть и рожать.

7.2. Профилактика наследственных заболеваний и врожденных пороков развития у плода при экстракорпоральном оплодотворении

В.А. Бахарев, Ж.И. Глинкина, Л.Н. Кузьмичев

Экстракорпоральное оплодотворение преовуляторных ооцитов и перенос дробящихся эмбрионов в полость матки широко используется для лечения женского и мужского бесплодия.

Программа экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и переноса эмбрионов (ПЭ) предполагает целый ряд предварительных обследований супружеских пар. Прежде всего это касается инфекций TORCH-комплекса, наличие которых нередко приводит к прерыванию беременности в ранние сроки, мертворождению и к ВПР плода. Широкое использование гормональных препаратов для стимуляции суперовуляции вызывает необходимость оценить их влияние на репродуктивную систему в целом, и конкретно на эндокринную систему (функцию коры надпочечников, функцию щитовидной железы, гипофиза и др.). Особое внимание следует обращать на пациенток с отклонением уровней кортизола и 17-ОП.

Было обследовано 949 супружеских пар, страдающих бесплодием и включенных в программу вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Супружеские пары были разделены на 2 группы: первая группа состояла из 391 супружеской пары, у мужей которых отмечали нормозооспермию и планировали проведение программы ЭКО; вторая группа – из 558 супружеских пар, у мужей которых отмечали различные отклонения в показателях спермограммы и они нуждались в проведении процедуры ИКСИ.

Средний возраст женщин в группе ЭКО составил 34,2 года (от 20 до 51), мужчин – 38 лет (от 24 до 66 лет). Процент женщин старше 35 лет в этой группе составил 50,4. Возраст женщин в группе ИКСИ варьировал от 17 до 49 лет (средний возраст – 33,4 года), мужчин от 24 до 65 лет (средний возраст – 39 лет). Женщины старше 35 лет в этой группе составили 34,9 %.

Всем супружеским парам программы ВРТ было проведено цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови.

Показаниями к исследованию мутации в гене CYP21ОНВ являлись клинические проявления врожденной дисфункции коры надпочечника (ВДКН): гирсутизм, позднее менархе, нерегулярный менструальный цикл, невынашивание беременности и т.д.; обнаруженные в системе HLA I класса генетические маркеры ВДКН – антигены В35, В14, поскольку для славянской популяции (русские, украинцы, белорусы) установлен факт сцепления мутантных аллелей гена CYP21ОНВ с этими антигенами; наличие мутации гена CYP21ОНВ у одного из супругов.

Показаниями к исследованию локуса AZF хромосомы Y и гена CFTR были различные отклонения в показателях спермограммы.

Для выявления генетических изменений у пациентов использовали цитогенетический и молекулярно-генетический методы.

Врожденные пороки развития (ВПР), моногенные заболевания и гетерозиготное носительство мутантных генов были выявлены у 177 пациентов из 1898 (9,3 %) – у 55 пациентов 1-й группы и у 122 пациентов 2-й группы. С учетом хромосомных изменений в лимфоцитах периферической крови процент генетических изменений у пациентов ВРТ увеличивается до 12,8 (табл. 1).

Всем пациентам без исключения было проведено цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови, которое выявило у 66 человек (3,5 %) различные изменения в хромосомном наборе, что в пересчете на супружескую пару составляет 7 %.

Анализ результатов показал, что у 29 человек из 391 пары (7,4 % в пересчете на супружескую пару) 1-й группы были выявлены изменения в хромосомном наборе (у 24 женщин и 5 мужчин).

У пациентов 2-й группы изменения в хромосомном наборе были выявлены у 37 человек из 558 пар (7 женщин и 30 мужчин), что составило 6,6 % в пересчете на супружескую пару.

Анализ полученных результатов показал, что и у мужчин, и у женщин обеих групп нарушения в комплексе половых хромосом занимают первое место (у женщин 1-й группы выявлено у 18; 2-й – у 6; у мужчин 1-й группы у 2; мужчин 2-й – у 11), хромосомные транслокации – второе (у женщин 1-й группы выявлено у 3; 2-й – у 1; у мужчин 1-й группы у 1; мужчин 2-й – у 6). В кариотипе у мужчин 2-й группы также были выявлены: присутствие маркерной хромосомы, мозаичный вариант делеции хромосомы 16.

В 1-й группе пациентов с женским фактором бесплодия частота хромосомных изменений у женщин в 4,8 раза преобладала над частотой aberrаций у мужчин. Напротив, во 2-й группе частота хромосомных мутаций у мужчин в 4,3 раза преобладала над таковой у женщин.

Молекулярно-генетическое исследование гена CYP21ОНВ было проведено у 108 человек: 52 пациента 1-й группы (34 женщинам и 18 мужчинам) и 56 2-й группы (36 женщинам и 20 мужчинам).

Гетерозиготное носительство мутации гена CYP21ОНВ было выявлено у 41 человека из 108 (38 %) – 26 женщин и 15 мужчин.

Из всех выявленных мутаций, среди мужчин и женщин обеих групп, делеция гена CYP21В составила 70,7 %; дупликация – 24,4 %.

В наблюдениях, где имелись маркеры HLA В14 и В35, мутации гена CYP21ОНВ были выявлены в 68 % наблюдений.

Таблица 1. Число ВПР, хромосомных нарушений, моногенных заболеваний и гетерозиготного носительства мутантных генов, выявленные у пациентов программы ВРТ

Наименование врожденных пороков развития и генетических нарушений	Женщины		Мужчины	
	группы			
	1-я n = 72	2-я n = 47	1-я n = 12	2-я n = 112
Изменения кариотипа	24	7	5	30
Гетерозиготное носительство мутации гена CYP21 ОНВ	14	20	5	14
Гетерозиготное носительство мутации гена CFTR	–	2	–	21
ВПР почек, вызванные наличием в генотипе доминантного мутантного гена	–	–	–	1
Мутации AZF локуса хромосомы Y	–	–	–	21
Носительство рецессивного мутантного гена, приводящего к ВПР почек у детей	1	2	–	–
Носительство рецессивного мутантного гена, приводящего к ВПР ЦНС у детей	1	–	–	–
Синдром Марфана	1	–	–	–
Нейрофиброматоз	1	–	–	–
Синдром Дель-Кастильо	1	–	–	1
Синдром Рокитанского-Кюстера	2	–	–	–
Гетерозиготное носительство мутации гена SMA I	1	–	–	–
Гетерозиготное носительство β-талассемии	–	1	–	–
Гетерозиготное носительство мутации гена, приводящего к глухоте	–	–	1	–
Атрофия зрительного нерва, X-сцепленное заболевание	–	–	–	1
Спинно-бульбарная амиотрофия Кеннеди	–	–	–	2
Синдром Поланда	–	–	–	1
Гипохондроплазия	–	–	–	1
Брахидактилия	–	–	–	1
Синдактилия	–	–	–	1
ВПР сердца	2	1	–	3
Различные ВПР почек	5	4	1	6
Различные ВПР матки, труб, половых органов	16	8	–	5
Заячья губа, волчья пасть	1	2	–	–
ВПР желудочно-кишечного тракта	1	–	–	1
ВПР щитовидной железы	1	–	–	1
ВПР стоп	–	–	–	1

При выявлении у одного из супругов мутации в гене СYP21ОНВ второму супругу также было рекомендовано исследование этого гена для исключения носительства подобной мутации. В 6 наблюдениях было выявлено наличие мутации в гене СYP21ОНВ у обоих супругов (одно наблюдение – в 1-й группе, 5 – во 2-й). Данная ситуация требует медико-генетического консультирования супружеской пары во время беременности для решения вопроса о проведении пренатальной диагностики.

Показаниями к исследованию гена CFTR были: азооспермия; различные отклонения в показателях спермограммы.

Всего исследование ДНК на наличие мутаций в гене CFTR было проведено у 164 мужчин с различными отклонениями в показателях спермограммы.

Средний возраст пациентов был 33,7 года (от 22 до 48 лет).

Мутации гена были обнаружены у 21 мужчины, что составило 12,8 %. Выявленные мутации гена CFTR и результаты спермограмм при этих мутациях представлены в таблице 2.

Таблица 2. Выявленные мутации гена CFTR и результаты спермограмм у мужчин программы ИКСИ

Выявленные мутации в гене CFTR	Результаты спермограммы	Число наблюдений (n = 21)
F508del	ОАТ	3
W1282X	ОАТ	1
2143delT	ОАТ	1
1677delTA	астенотератозооспермия	1
2184insA	обструктивная азооспермия	1
F508del и 5T	олигозооспермия	1
5T	ОАТ	6
	необструктивная азооспермия	1
	астенотератозооспермия	2
	гератозооспермия	1
5T/5T	обструктивная азооспермия	
	необструктивная азооспермия	1
	азооспермия	2

Анализ результатов исследования гена CFTR показал, что аллель 5T был выявлен в 14 наблюдениях из 21, в том числе у 3 пациентов в гомозиготном состоянии и у одного пациента в сочетании с F508del. Общая частота аллеля 5T от выявленных изменений в гене CFTR составила – 40,5 %. На втором месте по частоте встречаемости оказалась мутация F508del, которая была выявлена в 4 наблюдениях, что составило 9,5 %.

В 11 наблюдениях из 21 (52,4 %) у пациентов отмечена олигоастенотератозооспермия (ОАТ). обструктивная азооспермия отмечена только у 2 пациентов (9,5 %).

Повышение вязкости эякулята установлено только в одном наблюдении у мужчины с мутацией W1282X в гетерозиготном состоянии.

При выявлении у супруга мутаций в гене CFTR жене также рекомендовано было пройти аналогичное исследование. В двух наблюдениях оба супруга являлись носителями мутаций. В первой супружеской паре, где у мужа были выявлены мутация F508del и аллель 5T, у жены также был выявлен аллель 5T; у другой пары у мужа был определен 5T аллель, а у жены – F508del.

Исследование мутаций в AZF локусе хромосомы Y было проведено у тех же 164 мужчин, которым проводили исследование гена муковисцидоза.

В работе использовали мультиплексную амплификацию, позволяющую исследовать следующие Y-специфические маркеры: SRY, ZFY, sY84, sY86, sY615, sY127, sY134, sY254, sY255, sY242, sY157, sY 1192, sY1291.

Наличие микроделений в AZF локусе хромосомы Y было также выявлено у 21 (12,8 %) пациента. Самой распространенной микроделением в AZF локусе хромосомы Y была Del sY 1192, которая была выявлена в 7 наблюдениях в минорном состоянии и в 2 – в комплексе с другими микроделениями, что составило 42,8 % (в 9 наблюдениях из 21).

Нарушения сперматогенеза в виде сочетанной ОАТ были выявлены в 10 наблюдениях из 21, что составило 47,6 %. Выявленные микроделения хромосомы Y и результаты спермограмм при этих мутациях представлены в таблице 3.

В двух наблюдениях у пациентов с тератозооспермией и астенотератозооспермией одновременно были выявлены и микроделения субрегиона AZFc, и гетерозиготное носительство 5T аллеля. В одном наблюдении мутация AZFc субрегиона была представлена Del sY1192; в другом – Del sY1291.

Успешное проведение лечения тяжелых форм бесплодия стало возможным благодаря тому, что последние десятилетия оказались ознаменованы бурным и динамичным развитием новых технологий в области медицины и биологии, внедрением современных методов лечения, таких как ИКСИ, суррогатное материнство, дозревание незрелых ооцитов *in vitro*, использование в программе сперматозоидов, полученных из гонад и др. Эти методы дали возможность иметь детей и супружеским парам с изменениями в генотипе.

Появление в печати противоречивых данных о различных нарушениях как наследственных, так и возникших *de novo* у рожденных в программах ВРТ детей еще раз поставило вопрос о разработке комплекса направленных на рождение здоровых детей профилактических мероприятий. Разработка алгоритма профилактики наследственной и врожденной патологии невозможна без медико-генетического консультирования (МГК), которое является основой этой профилактики.

Наши данные показали, что среди пациентов 2-й группы различные генетические изменения (без учета изменений кариотипа) встречались в 2,2 раза чаще, чем в 1-й группе. Это связано с тем, что во 2-й группе у супружеских пар нередко отмечаются нарушения в репродуктивной функции у обоих супругов. Самые высокие уровни данной патологии отмечены среди женщин 1-й группы (14,5 %) и мужчин 2-й группы (14,7 %).

Таблица 3. Микроделеции AZF локуса хромосомы Y, выявленные у пациентов программы ИКСИ

Выявленные микроделеции AZF локуса хромосомы Y	Результаты спермограммы	Число наблюдений (n = 21)
Del sY 1192	ОАТ	3
	тератозооспермия	2
	олигоастенозооспермия	1
	олиготератозооспермия	1
Del sY 1291	астенотератозооспермия	1
	азооспермия	2
	олигоастенозооспермия	1
	олиготератозооспермия	1
Del sY 242	ОАТ	1
Del sY 1125	ОАТ	1
Del sY 254, sY255	азооспермия	1
	ОАТ	2
Del sY 1291, Del sY 1197	ОАТ	1
DelsY 242, Del sY 254, Del sY 157	ОАТ	1
Del sY 1192, Del sY 254, Del sY 255, Del sY 1206	азооспермия	1
Del sY 1192, Del sY 254, Del sY 255, Del sY 1291, Del sY 1206	ОАТ	1

Следует обратить внимание на тот факт, что и в 1-й и во 2-й группах хромосомные aberrации были выявлены как у мужчин, так и у женщин. Это указывает на необходимость проведения цитогенетического исследования лимфоцитов периферической крови обоим супругам программ ЭКО и ПЭ, ИКСИ. Проведенные многочисленные исследования кариотипа пациентов с НРФ показали высокий уровень хромосомных aberrаций как у женщин, так и у мужчин. Уровень хромосомных aberrаций у пациентов с НРФ может варьировать от 1,8 до 8 %. При этом хромосомные изменения в общей популяции встречаются с частотой от 0,5 до 0,8 %.

Анализ полученных результатов показал, что и у мужчин, и у женщин обеих групп нарушения в комплексе половых хромосом занимают первое место, хромосомные транслокации – второе, причем Робертсоновская транслокация с вовлечением хромосом 13 и 14 встретилась в 50 % наблюдений. Как показали результаты цитогенетического исследования, хромосомы 13 и 14 наиболее часто вовлечены в перестройку. Данные нарушения могут составлять до 38,9 % от общего количества структурных aberrаций хромосом.

Супружеские пары с изменениями в кариотипе составляют основную группу пациентов с высоким риском невынашивания беременности и рождения детей с наследственной патологией в рамках программы ВРТ и нуждаются

в комплексе профилактических мероприятий. Преимплантационная диагностика у пациентов с нарушением в кариотипе является одним из главных звеньев в алгоритме профилактических мероприятий по предотвращению не только рождения больного ребенка в таких семьях, но и предотвращению у них возникновения беременности большим плодом.

С учетом клинических данных необходимо проводить комплексное генетическое исследование пациентов для выявления у них носительства гетерозиготного мутантного гена *CYP21ОНВ*, частота которого в популяции пациентов ВРТ имеет широкое распространение. Знание о наличии у пациентов гетерозиготного носительства мутантного гена *CYP21ОНВ* поможет заранее провести необходимую коррекцию лечения во время беременности и тем самым способствовать повышению эффективности программы ЭКО и профилактики рождения ребенка с ВДКН в рамках программы ВРТ.

Полученные нами данные указывают на высокую частоту мутаций в гене *CFTR* у пациентов с НРФ – 12,8 %, что совпадает с результатами исследования других авторов. Общая частота аллеля 5T от выявленных изменений в гене *CFTR* составила 40,5 %. На втором месте по частоте встречаемости оказалась мутация F508del, которая была выявлена в 4 наблюдениях, что составило 9,5 %.

Многочисленные исследования пациентов с патологией семявыводящих протоков показали у них высокий уровень мутаций в гене *CFTR* – около 70 %. Мутации чаще были обнаружены у пациентов с врожденным двусторонним отсутствием семявыводящих протоков (ВДОСП) – 60–70 % наблюдений. Одновременное присутствие двух различных мутаций в гене *CFTR* у данной группы пациентов, по данным разных авторов, отмечается в 14,5–40 % случаев. Исследователи показали, что частота мутации F508del составляет самый высокий процент среди других мутаций – до 62 %, остальные мутации встречаются реже.

Особое внимание уделялось исследованию аллеля 5T. Частота этого аллеля в общей популяции около 5 %. Сочетание 5T аллеля и какой-либо мутации, характерной для муковисцидоза, в парном аллеле является наиболее частой причиной ВДОСП. В наших наблюдениях гомозиготное состояние данного аллеля было обнаружено в 3 случаях из 21 выявленных.

Это обстоятельство и факт, что самые высокие уровни генной патологии отмечались среди женщин 1-й группы и мужчин 2-й группы, указывают на то, что у супружеских пар при женском факторе бесплодия следует проявлять большую генетическую осторожность к женщинам, у супружеских пар с мужским фактором бесплодия – к мужчинам. Тем не менее следует обратить внимание на тот факт, что и в 1-й, и во 2-й группах особенности генотипа были выявлены как у мужчин, так и у женщин. Это указывает на необходимость проведения генетического обследования обоим супругам программы ВРТ. Такого же мнения придерживаются и другие авторы.

Выявленные высокие уровни хромосомных изменений, носительства мутаций генов *CFTR* и *CYP21ОНВ* у пациентов программ ВРТ указывают на необходимость разработки и применения преимплантационной диагностики (ПД) с целью выявления хромосомных и генных заболеваний у эмбриона до переноса его в полость матки. Внедрение ПД с целью выявления моногенных нарушений

у эмбриона будет способствовать так называемой первичной профилактике муковисцидоза и ВДКН, уменьшая число новых больных с этими серьезными заболеваниями. А в случаях выявления у мужчин программы ВРТ мутации в локусе AZF хромосомы Y супружеским парам следует рекомендовать проведение преимплантационной генетической диагностики с переносом эмбрионов женского пола.

Медико-генетическое консультирование с разъяснением передаваемой информации в ряде случаев может оказаться полезным, позволит вовремя провести профилактические мероприятия по рождению генетически больного ребенка.

По нашему мнению, большие перспективы следует ожидать от сочетанного применения ПД с последующей пренатальной диагностикой. Это связано с тем, что развитие эмбриона на доимплантационной стадии до конца еще не изучено.

7.3. Преимплантационная диагностика

В.А. Бахарев, Ж.И. Глинкина, Л.Н. Кузьмичев

При проведении экстракорпорального оплодотворения в случаях повышенного риска появления потомства с наследственной патологией имеется возможность применения преимплантационной диагностики. Метод основан на использовании эмбриональных биоптатов, получаемых на стадии 6–10 бластомеров или полярных телец (первичных и вторичных).

Диагностика проводится на основании исследования одной клетки с помощью методов флюоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) или полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Использование подобной методики у супружеских пар с повышенным риском рождения детей с наследственной патологией дает им шанс иметь здоровых детей, не прибегая к аборт, как в случае инвазивной пренатальной диагностики, т.е. переносить такие эмбрионы для имплантации в матку. Преимплантационная диагностика осуществляется с целью выявления заболеваний, сцепленных с полом, и изолированных моногенных дефектов, в том числе муковисцидоза, болезни Леша-Нихена, ломкой X-хромосомы, миопатии Дюшена, болезни Тея-Сакса, гемофилии и некоторых других.

Опыт применения преимплантационной диагностики свидетельствует о том, что основной непреодоленной трудностью являются ошибочные диагнозы, обусловленные загрязнением ДНК сперматозоидов, отсутствием специфической амплификации исследуемых аллелей, либо высокой частотой мозаицизма, наблюдающейся на стадии дробления.

С помощью этого метода можно анализировать хромосомы на всех стадиях клеточного цикла (до переноса эмбрионов в матку женщины).

7.3.1. Результаты преимплантационной диагностики у супружеских пар с хромосомными aberrациями в кариотипе

Во всех случаях биопсию эмбрионов проводили на третий день от зачатия, оплодотворение проводили с помощью метода ИКСИ, даже в тех случаях когда

показатели спермограммы были в норме. Оплодотворение осуществляли таким методом с целью удобства проведения последующих этапов ПД. Во всех, за малым исключением, наблюдениях для диагностики биопсировали только один бластомер. Повторную биопсию бластомеров проводили в тех случаях, когда в момент фиксации бластомера выяснялось, что он не содержит ядра, а у пациентки было ограниченное число эмбрионов.

Для ПД и последующего переноса выбирали эмбрионы хорошего качества, т. е. эмбрионы с фрагментацией меньше 50 % и содержащих 5 или более бластомеров. Перенос генетически пригодных эмбрионов осуществляли на 4-е сутки после оплодотворения.

Всего было проведено 7 циклов ВРТ у пациентов с хромосомными aberrациями: у 2 супружеских пар, где у мужей в кариотипе наблюдали сбалансированные транслокации 13-й и 14-й хромосом, было проведено 4 цикла; у одной, где у мужа кариотип был представлен дисомией хромосомы Y (47,XY) – 2 цикла; у одной, где у женщины в кариотипе был выявлен мозаицизм (46, XX [49] / 47,XXX [2]).

7.3.1.1. ПД у пациентов с робертсоновскими транслокациями в кариотипе

В обоих случаях носителями транслокации хромосом 13 и 14 являлись мужчины. Возраст мужчин в обеих супружеских парах был – 32 года, возраст жен – 32 и 33 года соответственно. В одном наблюдении у мужчины отмечали нормозооспермию, в другом – ОАТ.

Для ПД и в первом, и во втором случаях были пригодны около 70 % эмбрионов, остальные эмбрионы отставали в развитии или имели фрагментацию более 50 %. От каждого эмбриона для анализа было получено по одному бластомеру. Для FISH исследования ядер эмбрионов использовали зонды на хромосомы 13 и 14 (см. цветную вклейку рис. 1).

У первой супружеской пары в двух циклах стимуляции из 23 полученных ооцитов развилось 16 пригодных для биопсии эмбрионов (69,6 %). От каждого эмбриона было получено по 1 бластомеру. Из 16 полученных бластомеров – три оказались без ядер. Повторную биопсию эмбрионов не проводили. Цитогенетическое исследование в первом наблюдении в 2 циклах позволило выявить 62 % эмбрионов, пригодных для переноса по генетическим критериям; в 38 % – трисомию по изучаемым хромосомам. После биопсии на 4-й день культивирования у первой супружеской пары в 1-м и 2-м циклах стимуляции в развитии остановились по одному эмбриону.

Одноплодная беременность наступила во втором цикле ВРТ при переносе 2 эмбрионов (в первом цикле было перенесено также 2 эмбриона) и закончилась рождением здоровой девочки. Во время беременности женщине было предложено проведение пренатальной диагностики, от которой она отказалась.

У второй супружеской пары в двух программах ВРТ не было ни одного эмбриона, пригодного для переноса. В двух циклах стимуляции из 14 полученных ооцитов развилось 10 (71,4 %), пригодных для биопсии эмбриона. Два эмбриона из 10 пригодных для биопсии не удалось проанализировать из-за отсутствия

ядер в полученных blastomeres. Повторную биопсию эмбрионов не проводили. Хромосомные анеуплоидии были представлены следующей патологией: 37,5 % – моносомией хромосом 13 или 14; 62,5 % – трисомиями хромосом 13 или 14. Более подробно данные представлены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты ПД у пациентов с Робертсоновскими транслокациями в кариотипе

Циклы ВРТ	Получено ооцитов	Всего получено эмбрионов	Всего эмбрионов пригодных для биопсии	Кол-во проанализированных ядер	Результаты FISH исследования ядер blastomeres				
					13,13,14,14	13,14,14	13,13,14	13,13,13,14,14	13,13,14,14,14
1-ая супружеская пара (у мужа нормозооспермия)									
1	11	9	7	6	4	–	–	1	1
2	12	12	9	7	4	–	–	2	1
2-ая супружеская пара (у мужа олигоастенотератозооспермия)									
1	8	7	6	5	–	2	–	2	1
2	6	5	4	3	–	–	1	1	1

Анализ результатов исследования показал, что трисомия хромосомы 13 среди представленной анеуплоидии встретилась в 6 наблюдениях из 13 (46,2 %). Интересен тот факт, что, несмотря на то что у мужчины из первой супружеской пары сперматозоиды с набором хромосом 13, 14, 14 встречались в 6,8 %, а 13, 13, 14 всего в 2,1 % наблюдений, трисомия хромосомы 13 в эмбрионах встречалась чаще, чем хромосомы 14. Можно предположить, что эмбрионы с трисомией хромосомы 13 обладают большим потенциалом развития, чем с трисомией 14. Одной из главных трудностей при проведении ПД у этих пациентов явилась проблема высокой частоты отсутствия ядер в blastomeres. Следует отметить, что в ходе диагностики у этой группы супружеских пар не встретился ни один blastomer с двумя ядрами одновременно.

Основываясь на полученных данных, можно сделать заключение о том, что в тех случаях, когда у мужчин с изменениями в кариотипе отмечается нормозооспермия, шансы на наступление беременности здоровым плодом в таких супружеских парах после ПД в рамках программы ВРТ значительно выше, чем у пар, где у мужей имеется ОАТ. У первой супружеской пары пригодных для переноса эмбрионов по генетическим и морфологическим параметрам оказалось 33,3 % (в 1-м цикле ЭКО) и 44,4 % (во 2-м цикле ЭКО) на полученный эмбрион. У второй супружеской пары все 100 % эмбрионов не подходили для переноса. В этом случае второй супружеской паре можно рекомендовать использование донорских половых клеток. Вместе с тем, качество получаемых эмбрионов и желание пациентов остаются основными критериями при выборе последующей тактики лечения в случае неудачной попытки. У данных супружеских пар около 70 % эмбрионов были пригодны для биопсии, что является

хорошим прогностическим критерием для проведения последующей попытки ВРТ у них в случае неудачной данной.

Таким образом, ПД у супружеских пар с хромосомными транслокациями в кариотипе является одним из главных этапов профилактики рождения больного ребенка в семье.

7.3.1.2. Преимплантационная диагностика у пациентки с кариотипом 46, XX/ 47, XXX[49][2]

ПД пациентке с кариотипом 46, XX/ 47, XXX[49][2] была проведена в третьем цикле стимуляция суперовуляции, после того как у нее был обнаружен мозаичный кариотип. Две предыдущие попытки ВРТ не дали положительного результата, после чего было решено провести цитогенетическое исследование лимфоцитов крови, которое позволило выявить у нее изменения в кариотипе.

Возраст женщины был 31 год, мужа – 30 лет. Для FISH-исследования ядер эмбрионов использовали зонды на хромосомы X и Y. В ходе стимуляции суперовуляции было получено 18 яйцеклеток, при оплодотворении которых было получено 15 эмбрионов. Только 9 эмбрионов были пригодны для биопсии (60 % на полученный эмбрион и 50 % на яйцеклетку). Из 9 полученных бластомеров 2 содержали по 2 ядра. Нормальный кариотип был определен в 6 ядрах из 9 (66,7 %) (4 эмбриона – женского пола, 2 – мужского) (см. цветную вклейку рис. 2). Хромосомная патология была представлена трисомией хромосомы X. На 4-й день культивирования 2 эмбриона из 6 остановились в развитии (33,3 %).

Таким образом, у данной пациентки из 15 полученных эмбрионов только 4 были с нормальным кариотипом и пригодны для переноса (26,7 %). В результате переноса 2 эмбрионов (1 женского и 1 мужского) родилась здоровая девочка.

7.3.1.3. Преимплантационная диагностика у пациента с дисомией хромосомы Y в кариотипе (47, XYY)

ПД у супружеской пары, где у мужа наблюдали дисомию хромосомы Y в кариотипе, была проведена в 2 циклах ВРТ. Возраст мужчины был 33 года, жены – 31 год. При исследовании эякулята была обнаружена ОАТ. Для FISH-исследования ядер эмбрионов использовали зонды на хромосомы X и Y.

В ходе стимуляции суперовуляции в 2 циклах ВРТ было получено 29 яйцеклеток (в 1-м цикле – 14, во 2-м цикле – 15), из которых получили 22 эмбриона (в 1-м цикле – 10, во 2-м цикле – 12). Пригодных для диагностики эмбрионов оказалось 17 (в 1-м цикле – 6, во 2-м цикле – 11; 77,3 %). Из 17 полученных в 2 циклах бластомеров в двух оказалось по 2 и 4 ядра, в одном ядре в ходе диагностики не было получено сигналов. Таким образом, из 17 биопсированных бластомеров результат был получен в 14 (82 %).

В 1-м цикле ЭКО/ИКСИ из 6 пригодных для биопсии эмбрионов нормальный набор по исследуемым хромосомам был выявлен в 2 эмбрионах (33,3 %), во 2-м цикле – в 6 из 11 (54,5 %). Нормальный набор в 1-м цикле был представлен в одном наблюдении женским полом и в одном мужским, во 2-м цикле – в 3 наблюдениях женским и в 3 – мужским.

Хромосомная патология эмбрионов в 1-м цикле была представлена в одном наблюдении набором XXУ, в другом – моносомией X; во 2-м цикле – в 3 наблюдениях XXУ и в одном – XXXX (см. цветную вклейку рис. 3).

К сожалению, перенос в двух циклах ВРТ по 2 эмбриона в каждом не дал положительного результата. Пациентка планирует последующее проведение программы ВРТ. Несмотря на отрицательный результат, данная супружеская пара имеет хороший прогноз для проведения последующих попыток ЭКО, т.к. пригодных для переноса эмбрионов у них образуется от 20 % (в 1-м цикле ЭКО) до 60 % (во 2-м цикле ЭКО).

Таким образом, у пациентов с изменениями в кариотипе уровень пригодных для переноса эмбрионов в программе ВРТ может колебаться от 0 до 62 % при робертсоновских транслокациях и от 33,3 до 66,7 % при нарушениях в комплексе половых хромосом. Несомненно, в случаях неудачных попыток ВРТ при выборе тактики последующего лечения необходимо учитывать и количество предыдущих циклов стимуляции суперовуляции, а также качество и количество получаемых эмбрионов в предыдущих циклах и, где возможно, результаты предварительного исследования частоты хромосомных aberrаций в половых клетках. Однако несмотря на вышесказанное, основным критерием для проведения ПД в программе ВРТ является желание самих пациентов участвовать в проведении последующих программ ВРТ.

7.3.2. Результаты преимплантационной диагностики у супружеских пар с нормальным кариотипом

7.3.2.1. Частота анеуплоидии хромосом 13, 21; X, Y, 21 у эмбрионов

Профилактика анеуплоидии хромосом 13, 21, а также гоносом имеет большое значение в связи с тем, что данные нарушения занимают превалирующее место среди хромосомной патологии. Причем с возрастом пациентов риск рождения у них ребенка с хромосомной аномалией возрастает.

В тех случаях, где возраст пациенток был старше 35 лет и была предложена ПД с исследованием анеуплоидии хромосом 13, 21, часть супружеских пар отказалась от проведения диагностики, у части пациенток к 3-му дню развития эмбрионов было получено либо ограниченное их количество (меньше 3 эмбрионов), либо непригодное для биопсии качество эмбрионов. Таким образом, несмотря на наличие медицинских показаний к ПД, в ряде случаев диагностику не проводили.

Преимплантационная диагностика эмбрионов на анеуплоидию хромосом 13, 21 была проведена в 19 циклах ВРТ у 15 супружеских пар с бесплодием. У одной супружеской пары было проведено 3 цикла ВРТ, еще у одной – 2. Средний возраст пациенток в этой группе составил 36 лет (от 28 до 41 года). Показаниями к проведению диагностики были возраст и в ряде случаев желание самих пациенток.

Перенос эмбрионов был осуществлен в 18 циклах стимуляции суперовуляции. Среднее количество пригодных для переноса эмбрионов было 2.

У 7 женщин беременность наступила с первой попытки, что составило 36 % на цикл, или 38 % на перенос. У одной пациентки при переносе 3 эмбрионов была получена беременность тройней. Однако в I триместре беременности один плод саморедуцировался.

Из-за отсутствия генетически нормальных эмбрионов у одной пациентки перенос был отменен.

К настоящему времени 5 беременностей закончились родами детьми без генетических отклонений.

Несмотря на проведение диагностики, в одном наблюдении беременность в I триместре была прервана в связи с обнаружением анэмбрионии плода (кариотип абортуса 46, XX) во время ультразвукового исследования. В другом наблюдении у плода во II триместре также во время ультразвукового исследования была обнаружена гипоплазия почек. На медицинском консилиуме пациентке было предложено прерывание беременности, от которого она отказалась. Исход данной беременности неизвестен.

Всего в 19 циклах стимуляции суперовуляции было получено 136 ооцитов, из которых после оплодотворения развились 112 эмбрионов (82,4 %).

Перед проведением процедуры забора blastomera под инвертируемым микроскопом оценивали качество эмбрионов. Пригодных по качеству для диагностики и перспективных для последующего переноса эмбрионов (количество blastomeres 5 и выше, наличие фрагментации в эмбрионе менее 50 %) было получено 80 из 112 (71,4 %), однако мы исследовали все доступные эмбрионы. Биопсия была проведена в 107 эмбрионах хорошего и плохого качества.

В ходе биопсии нами было получено 106 blastomeres (один blastomere разрушился в момент аспирации). Из полученных blastomeres только 87 (82,1 %) содержали ядра. Из них 80 из 106 содержали по 1 ядру (75,5 %, 92 % на полученный blastomere с ядром). В том числе в 7 наблюдениях из 87 (8 %), были получены и многоядерные blastomeres: в 5 – двуядерные; в 1 – трехъядерный; в 1 – четырехъядерный blastomere. Таким образом, общее количество полученных ядер равнялось 97.

Наряду с многоядерными blastomeres мы обнаружили, что в 19 из 106 blastomeres ядра отсутствовали, что составило 17,9 %.

Несмотря на использование гипотонического раствора и фиксатора (метанол/концентрированная уксусная кислота 3:1), 16 полученных ядер из 97 остались с участками цитоплазмы (16,5 %). После обработки ядер пепсином в 10 (62,5 %) ядрах нам удалось избавиться от цитоплазмы. Однако в ходе обработки ядер пепсином с экспозицией 20 минут 6 ядер из 97, которые не содержали цитоплазмы, были потеряны (6,2 %).

После проведения гибридизации *in situ* при исследовании ядер отметили отсутствие сигналов в 17 из 91 (18,7 %). Большая часть ядер, а именно 11, которые не содержали сигналов, принадлежали многоядерным blastomeres (в 11 из 17 – 65 %). Отсутствие сигналов в одноядерных blastomeres наблюдали в 6 из 74 ядер (8,1 %), причем в 5 случаях, где присутствовала цитоплазма.

Только в 6 ядрах, принадлежащих многоядерным blastomeres, гибридизация *in situ* прошла успешно, и был получен результат. Анализ этих результатов

исследования показал только в одном ядре отсутствие анеуплоидии по изучаемым хромосомам, причем в другом ядре, принадлежащем этому же бластомеру, наблюдали трисомию хромосомы 21.

При исследовании 74 одноядерных бластомеров результат был получен в 68 (91,9 %). При этом нормальный набор по изучаемым хромосомам, был определен в 42 ядрах из 68, что составило 61,8 %, а в 26 отмечали различную форму анеуплоидии (38,2 %) (см. цветную вклейку рис. 4).

Нарушение числа хромосомы 21 наблюдали в 11 ядрах из 26 (42,3 %), при этом трисомия хромосомы 21 отмечалась в 6 наблюдениях (54,5 %).

Анеуплоидия хромосомы 13 была обнаружена в 10 наблюдениях из 26 (38,5 %), из них трисомия была представлена в 2 наблюдениях (20 %).

Одновременное присутствие анеуплоидии хромосом 13 и 21 было выявлено в 5 наблюдениях из 26 (19,2 %).

Среди эмбрионов с нормальным набором по изучаемым хромосомам 7 из 42 были плохого качества (16,6 %); среди эмбрионов с патологией – 3 из 26 (11,5 %). При анализе качества эмбрионов, содержащих более 1 ядра, было выявлено, что только в одном наблюдении из 7 (14,3 %) эмбрион был плохого качества.

Среди эмбрионов со смешанной патологией процент эмбрионов плохого качества составил – 40 % (у 2 из 5).

Самый высокий уровень эмбрионов плохого качества был отмечен среди эмбрионов, где в бластомерах не было получено ядер – 47,4 % (9 из 19).

Возраст женщин, у которых были выявлены эмбрионы с трисомией хромосомы 21, был: 28, 30, 31, 31, 41 год. У одной женщины 31 года было выявлено 2 эмбриона с данной трисомией.

Обеим пациенткам, у которых была выявлена трисомия хромосомы 13, было по 35 лет.

Следует отметить, что из 6 эмбрионов с трисомией хромосомы 21 только один эмбрион был плохого качества (16,7 %), а оба эмбриона с трисомией хромосомы 13 были хорошего качества.

После проведения процедуры забора бластомера дальнейшее развитие пригодных для переноса эмбрионов наблюдали в 83 % случаев.

Исследование эмбрионов на анеуплоидии хромосом X, Y и 21 было проведено в 22 циклах ВРТ у супружеских пар с бесплодием.

Средний возраст пациенток в этой группе составил 34,7 лет (от 22 до 45 лет). Основным показанием к проведению диагностики было желание пациенток определить пол эмбриона. Учитывая полученную возможность одновременно исследовать гоносомы и хромосому 21, было решено провести данное исследование.

Перенос эмбрионов был осуществлен в 20 циклах, в 2 переноса не было по причине отсутствия генетически нормальных эмбрионов. Среднее количество пригодных для переноса эмбрионов было 2, беременность наступила у 6 женщин (27,3 % на цикл, 30 % на перенос). У 3 пациенток были получены беременности двойней. У одной из этих женщин в I триместре произошла саморедукция одного плода.

Всего в 22 циклах было получено 210 ооцитов, из которых после оплодотворения развились 150 эмбрионов (71,4 %). Пригодных по качеству для диагностики эмбрионов (количество бластомеров 5 и выше, наличие фрагментации в эмбрионе менее 50 %) было получено 114 (76 %). Биопсия была проведена в 143 эмбрионах хорошего и плохого качества (у одной пациентки 7 из 14 эмбрионов хорошего качества были криоконсервированы без диагностики по ее желанию).

В ходе биопсии у 4 эмбрионов не удалось получить бластомеры (эмбрионы разрушились в момент аспирации), в одном наблюдении было получено 2 бластомера. Таким образом, было получено 140 бластомеров.

118 (84,2 %) бластомеров содержали ядра (110 бластомеров из 140 содержали по 1 ядру – 78,6 %). В том числе многоядерные бластомеры были получены в 8 наблюдениях из 140 (5,7 %, 6,8 % – на полученный бластомер с ядром): в 7 – двуядерные; в 1 – трехъядерный. Таким образом, общее количество полученных ядер равнялось 127. В 23 из 140 бластомеров ядра отсутствовали, что составило 16,4 %.

18 полученных ядер из 127 находились с цитоплазмой (14,1 %). В ходе обработки ядер пепсином с экспозицией 3 минуты, 3 ядра из 127, не содержащих цитоплазмы, были потеряны (2,3 %), а 9 (50 %) ядер освободились от цитоплазмы.

При исследовании ядер отсутствие сигналов наблюдали в 7 из 124 (5,6 %). 2 ядра, которые не содержали сигналов, принадлежали многоядерным бластомерам (в 2 из 17 – 11,8 %). Процент отсутствия сигналов в одноядерных бластомерах составил 4,7 % (в 5 из 107), причем во всех 5 случаях, где наблюдали цитоплазму.

Результат анализа в ядрах, принадлежащих многоядерным бластомерам, был получен в 15 ядрах. Только в одном ядре отсутствовала анеуплоидия по изучаемым хромосомам, причем в другом ядре, принадлежащем этому же бластомеру, наблюдали смешанную патологию и в комплексе гоносом и моносомия хромосомы 21.

Только в 2 бластомерах в обоих ядрах наблюдали одинаковую хромосомную патологию, в остальных случаях хромосомный набор в разных ядрах одного и того же бластомера был различным.

При исследовании 107 одноядерных бластомеров результат был получен в 102 (95,3 %). Из проанализированных ядер 71 из 102 содержали нормальный набор по изучаемым хромосомам, что составило 69,6 %, а в 31 отмечены различные типы анеуплоидии (30,4 %).

Из выявленной патологии, изменения в комплексе гоносом наблюдали в 11 ядрах из 31 (35,5 %), при этом трисомия половых хромосом была отмечена в 6 наблюдениях (в 4 случаях – ХХУ, в 2 – ХХХ); тетрасомию и моносомию хромосомы X наблюдали в 2 случаях, и в одном наблюдении была обнаружена моносомия хромосомы Y.

Анеуплоидия хромосомы 21 была обнаружена в 12 наблюдениях из 31 (38,7 %), из них трисомия и моносомия были представлены в равных долях по 6 наблюдений (50 %).

Одновременное присутствие анеуплоидии гоносом и хромосомы 21 было выявлено в 8 наблюдениях из 31 (25,8 %) (см. цветную вклейку рис. 5).

Среди эмбрионов с нормальным набором по изучаемым хромосомам 11 из 71 были плохого качества (15,5 %); среди эмбрионов с патологией – 9 из 31 (29 %). При анализе качества эмбрионов, содержащих более 1 ядра в blastomere, плохое качество было отмечено в 2 эмбрионах из 8 (25 %).

Процент эмбрионов плохого качества среди эмбрионов, где не было получено ядер, равнялся 21,7 % (5 из 23).

Возраст женщин, у которых были выявлены эмбрионы с трисомией хромосомы 21, был: 36, 43, 42, 42, 38 лет. У одной женщины 38 лет было выявлено 2 эмбриона с трисомией.

Из 6 эмбрионов с трисомией хромосомы 21, два эмбриона были плохого качества (33 %), и один эмбрион был плохого качества с моносомией. Среди эмбрионов с анеуплоидией гоносом плохое качество эмбрионов было отмечено у 3 из 11 (27,3 %).

Среди эмбрионов со смешанной патологией отмечался самый высокий процент эмбрионов плохого качества – 37,5 % (у 3 из 8).

После проведения процедуры забора blastomere дальнейшее развитие пригодных для биопсии эмбрионов наблюдали в 84 % случаев.

Результаты проведения ПД у этих групп пациентов представлены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты проведения ПД у супружеских пар программы ВРТ с исследованием набора хромосом 13, 21 и X, Y, 21

Получ. ооцитов	Получ. эм-нов	Получ. эм-нов хорош. качества	Получ. blastomeres	Получ. много-ядер. Blastomeres	Получ. blastomeres без ядер	Получ. ядер	Получ. ядер в цит-ме	Потеряно ядер	Нормальный набор хромосом (%)	Различные ан-дии (%)
ПД с исследованием набора хромосом 13, 21 в результате ПД беременность – 36% на цикл, 38% – на перенос										
136	112	80	106	7	19	97	16	6	61,8	38,2
ПД с исследованием набора хромосом X, Y, 21 в результате ПД беременность – 27,3% на цикл, – 30% на перенос										
210	150	114	140	8	23	127	18	3	69,6	30,4

Анализ результатов ПД с применением зондов к 13, 21 и X, Y, 21 хромосомам показал, что данная диагностика может являться хорошим профилактическим мероприятием в рамках программы ВРТ. Получение результата в 95 % наблюдений указывает на то, что примененный нами FISH метод может быть успешно использован с целью диагностики анеуплоидии по различным хромосомам в ПД. Наше исследование показало, что blastomeres, не содержащие ядер, встречаются значительно чаще, чем blastomeres, содержащие одновременно несколько ядер: 17,2 % и 6,7% соответственно (в 2,8 раза). При этом эмбрионы, от которых были получены многоядерные и безъядерные blastomeres, являлись непри-

годными для переноса как по генетическим, так и по морфологическим критериям отбора. Так, среди эмбрионов, где полученные бластомеры не содержали ядер, плохое качество было отмечено в 21,7 и 47,4 %, а в ядрах, полученных из одного бластомера, отмечали различные анеуплоидии. Таким образом, данные эмбрионы не рекомендуется использовать в программе ВРТ для их дальнейшего переноса в полость матки женщины.

Наряду с этим имеющие в хромосомном наборе анеуплоидию эмбрионы могут быть хорошего качества (от 71 до 88,5 %), т. е. морфологически нормального строения, и в случаях, если бы не было проведено их генетическое исследование, они могли бы быть в дальнейшем использованы в программе ВРТ. Так, эмбрионы с трисомией хромосомы 21 имели плохое качество только в 16,7 % и 33 % наблюдений, в остальном проценте они вполне соответствовали критериям визуального отбора для переноса в полость матки. Следовательно, визуальное исследование морфологических параметров эмбриона не всегда может отражать его генетический статус. Среди эмбрионов с нормальным набором исследуемых хромосом плохое качество отмечалось у 15,5 % и 16,7 % эмбрионов соответственно. Среди эмбрионов с одновременной анеуплоидией по различным хромосомам плохое качество отмечается чаще, чем при анеуплоидии одной из исследуемых: от 37,5 % (хромосомы X, Y, 21) до 40 % (хромосомы 13, 21). Полученные данные указывают на то, что одновременное нарушение в наборе нескольких хромосом может оказывать большее негативное влияние на развитие эмбрионов, чем нарушения только по одной хромосоме.

7.3.2.2. Результаты преимплантационной диагностики у супружеских пар с определением пола у эмбрионов по желанию пациентов (исследование хромосом X и Y)

Преимплантационное определения пола эмбриона в программе ВРТ по желанию пациентов занимает большую долю от всех случаев проведенной диагностики.

С просьбой определения пола эмбриона обратились 42 супружеские пары. У них было проведено 60 циклов ВРТ с ПД. Для этой цели использовали зонды к половым хромосомам.

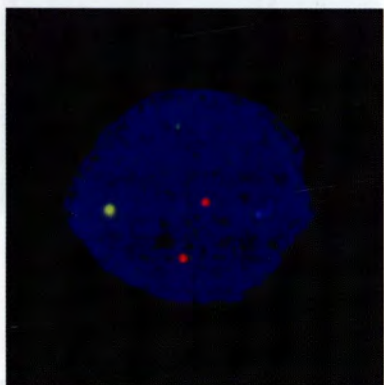
Следует отметить, что только 4 пары к моменту обращения были фертильными, у остальных наблюдали либо первичное, либо вторичное бесплодие.

Средний возраст пациенток в этой группе, не считая женщин, включенных в программу донации ооцитов, составил 32 года (от 23 до 43 лет).

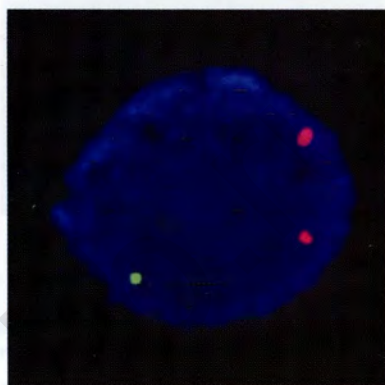
У 40 пациенток была проведена стимуляция суперовуляции. У одной женщины 46 лет была проведена программа донации ооцитов. Другая пациентка 49 лет помимо программы донации ооцитов была включена еще в программу суррогатного материнства. У обеих было проведено по 4 попытки исследования пола эмбриона.

Из 60 случаев проведенной диагностики отмена переноса в связи с отсутствием нужного пола была в 10 случаях. Всего беременность наступила в 17 проведенных циклах, что составило 28 % на цикл и 34 % на перенос эмбрионов. В 4 наблюдениях беременность была отмечена по результатам исследова-

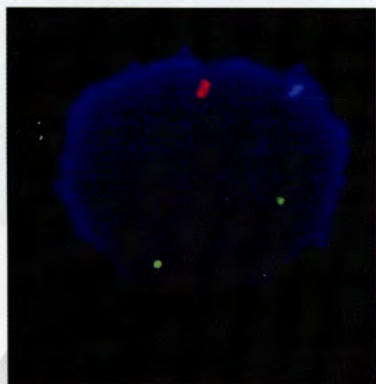
Цветное приложение



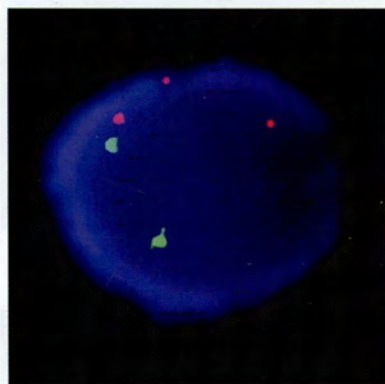
Ядро бластомера с нормальным набором по изучаемым хромосомам



Ядро бластомера с анеуплоидией хромосомы 13

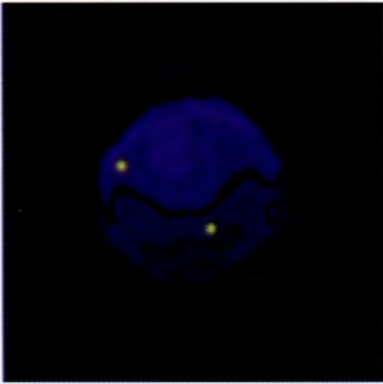


Ядро бластомера с анеуплоидией хромосомы 14

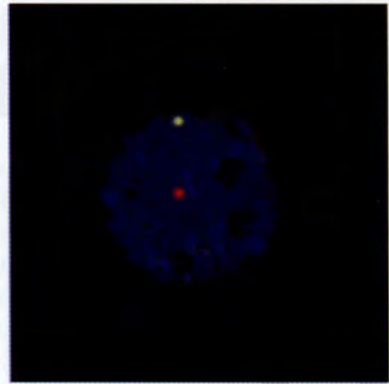


Ядро бластомера с анеуплоидией хромосомы 14

Рис. 1. Исследование ядер бластомеров FISH-методом с применением зондов к хромосомам 13 (зеленый сигнал) и 14 (красный сигнал)

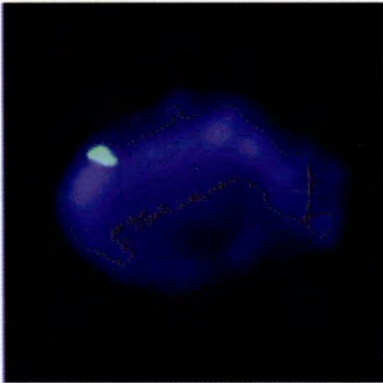


Ядро бластомера с женским полом эмбриона

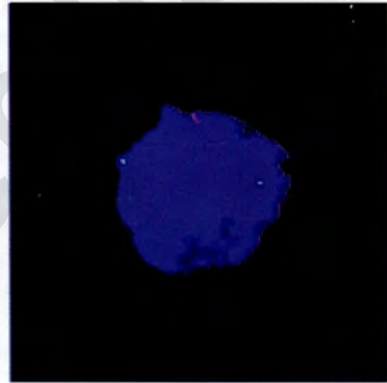


Ядро бластомера с мужским полом эмбриона

Рис. 2. Исследование ядер бластомеров FISH-методом с применением зондов к хромосомам X (зеленый сигнал) и Y (красный сигнал)



Ядро бластомера с моносомией X

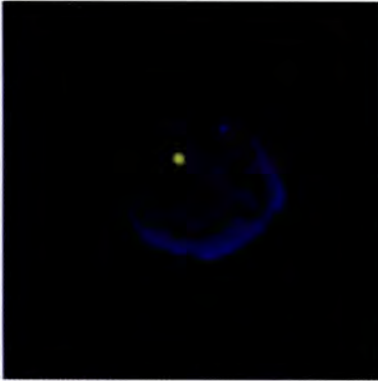


Ядро бластомера с набором хромосом XXY

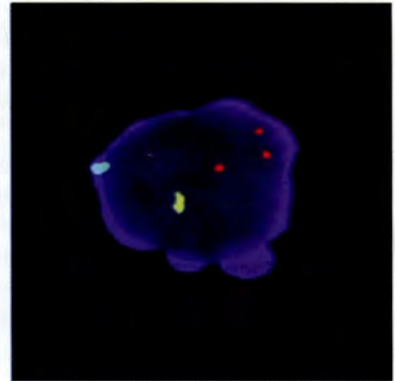


Ядро бластомера с набором хромосом XXXX

Рис. 3. Исследование ядер бластомеров FISH-методом с применением зондов к хромосомам X (зеленый сигнал) и Y (красный сигнал)

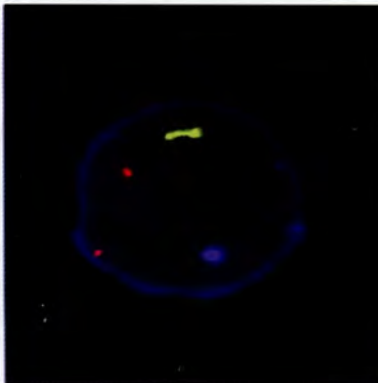


Ядро blastomера с нормальным набором по изучаемым хромосомам

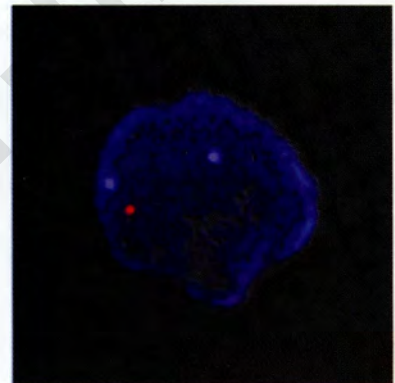


Ядро blastomера с анеуплоидией хромосомы 21

Рис. 4. Исследование ядер blastомеров FISH-методом с применением зондов к хромосомам 13 (зеленый сигнал) и 21 (красный сигнал)

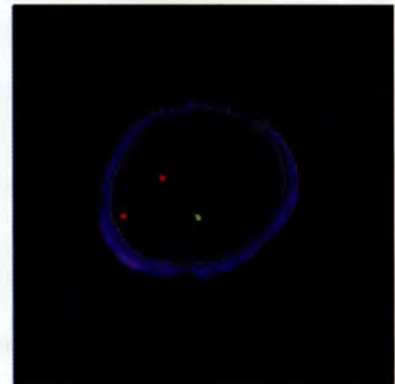


Ядро blastomера с нормальным набором по изучаемым хромосомам



Ядро blastomера с анеуплоидией хромосомы 21

Рис. 5. Исследование ядер blastомеров FISH-методом с применением зондов к хромосомам X (голубой сигнал), Y (зеленый сигнал) и 21 (красный сигнал)



Ядро blastomера с анеуплоидией гоносом

ния хорионического гонадотропина через 14 дней после переноса эмбриона. Однако последующее ультразвуковое исследование через неделю не подтвердило ее наличие. Из 13 клинически распознанных беременностей 4 остановились в развитии в I триместре беременности, и 1 прервалась во II. Таким образом, в результате 8 беременностей, родилось 10 здоровых детей нужного пола (в 2 случаях – двумя плодами).

Всего в 52 циклах стимуляции суперовуляции 40 женщин было получено 520 ооцитов, из которых после оплодотворения развился 371 эмбрион (71,3 %). Пригодных по качеству эмбрионов (количество бластомеров 5 и выше, наличие фрагментации в эмбрионе менее 50 %) для диагностики и перспективных для последующего переноса, было получено 248 из 371 (66,8 %). Однако исследовали все эмбрионы. Поэтому биопсия была проведена в 360 эмбрионах хорошего и плохого качества (11 эмбрионов были разрушены в ходе биопсии).

В ходе биопсии нами было получено 373 бластомера (у 13 эмбрионов были аспирированы по 2 бластомера). Из полученных бластомеров 328 (87,9 %) содержали ядра (45 бластомеров оказались без ядра). Из них 303 содержали по 1 ядру (92,3 %). В том числе в 25 наблюдениях из 328 (7,6 %), были получены и многоядерные бластомеры: в 20 – двуядерные; в 2 – трехъядерные; в 3 – четырехъядерные бластомеры. Таким образом, общее количество полученных ядер равнялось 361.

В ходе проведения диагностики было потеряно 11 ядер (3 %), 7 из которых принадлежали многоядерным бластомерам.

После проведения гибридизации *in situ*, при исследовании ядер отсутствие сигналов было отмечено в 38 из 350 (10,9 %). Большая часть ядер, а именно 20, которые не содержали сигналов, принадлежали многоядерным бластомерам (в 20 из 51 – 39,2 %). Отсутствие сигналов в одноядерных бластомерах мы наблюдали в 18 из 299 (6 %), причем в 13 случаях, где присутствовала цитоплазма.

В 31 ядре, принадлежащим многоядерным бластомерам, гибридизация *in situ* прошла успешно, и был получен результат. Анализ результатов исследования этих ядер показал, что в 9 наблюдениях оба ядра, принадлежащих одному бластомеру, имели одинаковый хромосомный набор. В остальных ядрах, принадлежащих одному бластомеру, наблюдали анеуплоидию по изучаемым хромосомам.

При исследовании 281 ядра, принадлежащего одноядерным бластомерам, нормальный набор по изучаемым хромосомам был определен в 217 ядрах из 281, что составило 77,2 %, а в 64 отмечали различные типы анеуплоидии (22,8 %). Женский набор хромосом был определен в 104 наблюдениях; мужской – в 113.

Среди выявленной патологии по изучаемым хромосомам наибольшая частота относилась к моносомии хромосомы X – 29,7 % (в 19 наблюдениях из 64). Моносомия хромосомы Y была отмечена в 8 случаях. Таким образом, общий уровень моносомии составил – 42,2 % (в 27 случаях из 64). Трисомия гоносом среди случаев выявленной анеуплоидии была отмечена в 28 наблюдениях, что

Таблица 6. Результаты исследования ядер бластомеров FISH-методом с использованием зондов к гоносомам у супружеских пар программы ВРТ

Хромосомный набор	Число наблюдений
XX	104
XY	113
X0	19
Y0	8
XXY	14
XYY	8
XXX	6
XXXX	4
XXYY	3
XXXXY	1
YY	1

составило 43,8 %. Полисомия гоносом составила 12,5 % (в 8 наблюдениях из 64). Более подробно результаты исследования ядер представлены в таблице 6.

После проведения процедуры забора бластомера дальнейшее развитие среди пригодных для биопсии эмбрионов наблюдали в 79 % случаев.

Наши данные показали, что моносомия и трисомия гоносом являются наиболее частой хромосомной патологией среди обследуемых эмбрионов и встречаются практически с одинаковой частотой — 42,2 % и 43,8 %. Однако следует отметить, что частота встречаемости моносомии хромосомы X в 2,4 раза выше частоты моносомии хромосомы Y. По-видимому, эмбрионы с набором хромосом Y0 прекращают свое развитие на более ранних стадиях, либо такого типа нарушения формируются достаточно редко. К таковым также можно отнести и обнаруженные находки в виде набора хромосом YY и XXXXY.

7.3.3. Результаты преимплантационной диагностики у супружеских пар с частым пузырным заносом в анамнезе

Известно, что пузырный занос в ряде случаев возникает из-за аномального оплодотворения яйцеклетки и нарушений в хромосомном наборе зиготы, эмбриона. В таких случаях ПД может решить проблему повторных пузырных заносов.

ПД была проведена у фертильной женщины с двумя пузырными заносами в анамнезе, пожелавшей пройти ПД в рамках программы ВРТ. Пузырный занос у пациентки выявляли при ультразвуковом исследовании в сроки 7 и 9 нед. беременности. В одном наблюдении у нее был обнаружен полный пузырный занос, в другом частичный.

Перед проведением программы ВРТ пациентка была проконсультирована врачами-онкологами.

Для FISH-исследования ядер эмбрионов использовали зонды на хромосомы X, Y и 21.

Из 15 полученных в ходе стимуляции яйцеклеток было получено 12 эмбрионов. Из них 10 были пригодны для диагностики (83 %). От каждого эмбриона было взято по 1 бластомеру для исследования. Из 10 полученных бластомеров в одном не удалось получить результат из-за отсутствия в нем сигналов в ходе проведения FISH-анализа.

Нормальный набор по исследуемым хромосомам был определен в 3 эмбрионах из 10, подвергнувшихся диагностике (30 %): в одном наблюдении был представлен женским полом, в двух – мужским. Патология хромосом была представлена как в комплексе гоносом, так и по хромосоме 21. Уровень анеуплоидии хромосомы 21 составил 16,7 % (одно наблюдение из 6) от общего числа выявленной патологии. Все формы хромосомной патологии были представлены по одному наблюдению: XX,21; XXX,2121; XXXX,2121; Y,2121; XXY,2121; X,2121.

В результате переноса 2 эмбрионов (одного женского и одного мужского пола) наступила одноплодная беременность, которая развивалась нормально. Ультразвуковое исследование на разных сроках беременности пороков развития и отклонений в течении беременности не показало. В сроке 18 нед. беременности пациентка отказалась от проведения пренатальной диагностики. На 40-й нед. беременность закончилась рождением здоровой девочки.

Таким образом, программа ВРТ с проведением ПД у женщин с повторными пузырными заносами в ряде случаев может являться хорошим профилактическим мероприятием. Наше исследование показало, что в данном наблюдении у эмбрионов отмечается высокий уровень генетических аномалий (70 %), что могло явиться причиной предыдущих пузырных заносов. Учитывая тот факт, что почти вся выявленная хромосомная патология была пред-

Таблица 7. Уровень анеуплоидии по различным хромосомам в ядрах бластомеров

Исследуемые хромосомы	Ср.возраст пациенток лет	Пригодных для биопсии эмбрионов %	Уровень генетически нормальных эмбрионов %
13, 14 (при транслокации в кариотипе)		(средний 70%)	
1 наблюд.	32	69,6	62
2 наблюд.	33	71,4	0
X, Y			
1) у женщины с мозаицизмом в кариотипе	31	60	66,7
2) у мужчины с кариотипом 47,XY	31	77	33,3(1 попытка) – 54,5(2 попытка) (ср. 43,9)
13, 21	36	71,4	61,8
X, Y, 21	34,7	76	69,6
X, Y	32	66,8	77,2

Таблица 8. Характер анеуплоидии по различным хромосомам в ядрах бластомеров

Иссл-мые хромосомы: 13, 21	Иссл-мые хромосомы: X, Y, 21	Иссл-мые хромосомы: X, Y
Анеупл. 21 хром. от общего % выявленной патологии – 42,3 Из них трисомии – 54,5	Анеупл. 21 хром. от общего % выявленной патологии – 38,7 Из них трисомии – 50	Уровень анеуплоидии гоносом – 22,8
Анеупл. 13 хром. от общего % выявленной патологии – 38,5 Из них трисомии – 20	Анеупл. гоносом от общего % выявленной патологии – 35,5 Из них трисомии – 54,5	Моносомия гоносом от общего % выявленной патологии – 42,2%
Анеупл. одноврем. 21 и 13 хром. от общего % выявленной патологии – 19,2	Анеупл. одноврем. 21 хромосомы и гоносом от общего % выявленной патологии – 25,8	Трисомия гоносом от общего % выявленной патологии – 43,8%.

ставлена анеуплоидией гоносом, можно предположить, что она может вносить значительный вклад в развитие пузырного заноса.

Сводные данные по ПД с применением зондов к различным хромосомам представлены в таблицах 7 и 8.

Результаты анализа показали, что анеуплоидия по хромосоме 21 занимает в среднем 40,5 % от общего уровня выявленной патологии, а по хромосоме 13 – 38,5 %. Средний уровень анеуплоидии гоносом составил наименьший процент – 29,2 %. Этим объясняется, что уровень генетически нормальных эмбрионов при исследовании только гоносом оказался самым высоким, а самым низким – при исследовании хромосом 13 и 21. Следует отметить, что уровень анеуплоидии гоносом (35,5 %), где исследовали еще и хромосому 21, оказался выше, чем в тех случаях, где исследовали только гоносомы (22,8 %). Это может быть связано с тем, что возраст пациентов в этих группах был различным. Подобная ситуация наблюдается и при анализе частоты анеуплоидии хромосомы 21. В группе, где средний возраст пациенток составил 36 лет, этот уровень составил 42,3 %, а в группе, где возраст был 34,7 года – 38,7 %.

При исследовании частоты анеуплоидии выявили, что трисомия хромосомы 21 и гоносом составила 52,3 % и 49,2 %, соответственно, а по хромосоме 13 трисомия занимает только 20 %.

Таким образом было установлено, что патология одновременно нескольких хромосом занимает меньшую долю, чем анеуплоидия по отдельным хромосомам.

7.4. Анализ кариотипа неразвивающихся плодов пациентов программы ВРТ

В.А. Бахарев, Ж.И. Глинкина, В.В. Мамонова

Исследование кариотипа эмбрионов при неразвивающихся беременностях, полученных в программе ВРТ, имеет значение, так как это может помочь в последующем выборе алгоритма лечения для конкретной супружеской пары.

Было проанализировано 57 образцов хорионов неразвивающихся плодов, полученных в программе ВРТ. Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 33,4 года (от 24 до 44 лет).

Статистической значимой разницы по полу эмбрионов, методу зачатия, возраста женщины и сроку прерывания беременности не наблюдали, хотя имеется незначительное повышение возраста женщин, имевших эмбрионы с трисомией по 21-й хромосоме и хромосомам группы D. Следует отметить, что оба кариотипа с трисомией гоносом – 47,XXY принадлежали плодам, зачатым из тестикулярных сперматозоидов.

Хромосомные нарушения у эмбриона были выявлены в 31 наблюдении, что составило 54,4 %. Средний возраст пациенток в этой группе составил 34,6 года (от 26 до 43 лет). На первом месте по частоте встречаемости хромосомной патологии в спонтанных абортусах была моносомия хромосомы X. Данный кариотип был обнаружен в 7 наблюдениях из 31, что составило 22,6 %. Трисомии различных хромосом (в том числе 2 наблюдения трисомии гоносом) от общего уровня выявленной патологии и составили 58,1 % (в 18 из 31 наблюдения).

Трисомия хромосомы 16 была выявлена в 19,4 % (в 6 наблюдениях) от общего уровня патологии или 33,3 % наблюдений от всех выявленных трисомий, а трисомии хромосом группы D – 16,1 % (5 наблюдений) и 27,8 % соответственно. Трисомия хромосомы 21 встретилась в трех наблюдениях. Хромосомный мозаицизм был отмечен в 2 наблюдениях, причем одно из них было с вовлечением гоносом. Таким образом, общий процент патологии гоносом с учетом моносомии, трисомии, мозаичного кариотипа составил 32,3 от общего уровня патологии. По одному наблюдению были выявлены: триплоидный, тетраплоидный наборы; трисомии 1 и 20-й хромосомы; инверсия хромосомы 2; наличие в кариотипе маркерной хромосомы. Результаты полученных данных представлены в таблице 9.

В группе пациенток с нормальным кариотипом у абортусов в 6 наблюдениях с помощью УЗИ была выявлена анэмбриония, срок остановки развития беременности отмечался с 5-й по 8-ю нед. В группе пациенток с аномальным кариотипом анэмбриония была выявлена только в одном наблюдении, при этом кариотип был представлен триплоидным набором хромосом.

Анализ полученных результатов показал высокий уровень хромосомных нарушений у абортусов, полученных в программе ВРТ. Это указывает на необходимость разработки профилактических мероприятий у данной группы пациентов с оптимизацией программы ВРТ, которая может заключаться в применении ПД. Принимая во внимание, что ПД FISH-методом не позволяет проводить одновременное исследование всех хромосом (максимально 5 хромосом), а также малое количество доступного для исследования биологического материала, к выбору хромосом, которые необходимо исследовать в первую очередь, следует подходить тщательно. Высокий уровень анеуплоидии по гоносомам указывает на то, что исследование эмбрионов прежде всего должно включать анализ половых хромосом. Особенно в тех супружеских парах, где для оплодотворения ооцита использовали сперматозоиды, полученные хирургическим путем из гонад. Опираясь на полученные данные, исследование эмбрионов на анеуплоидии хромосомы 16 нам представляется также необходимым, так как трисомия по этой хромосоме составила треть от общего количества выявленных случаев хромосомных нарушений у эмбрионов. По нашему

Таблица 9. Цитогенетическое исследование клеток хориона неразвивающихся беременностей, полученных в программе ВРТ

Сроки прерывания беременности	Средний возраст пациенток	Кариотип абортусов	Число наблюдений (n = 57)
7-8	31,9	Норма	26
5	34	Трисомия хромосомы 1	1
5-8	37,2	Трисомия хромосом группы D	5
5-10	33,7	Трисомия хромосомы 16	6
7-8	38	Трисомия хромосомы 20	1
8-12	36,7	Трисомия хромосомы 21	3
6-7	29	Трисомия гоносом (XXY)	2
5-9	34,3	Моносомия хромосомы X	7
6-7	32	Тетраплоидный набор хромосом	1
8	33	Триплоидный набор хромосом	1
6-7	35	Инверсия хромосомы 2	1
5-8	37	Мозаицизм хромосом	2
7-8	31	Наличие маркерной хромосомы в кариотипе	1

мнению. при проведении ПД, анализ эмбрионов на выявление анеуплоидии по хромосоме 21 должен проводиться обязательно, учитывая, что эмбрионы с трисомией данной хромосомы могут быть жизнеспособны и беременность большим плодом может успешно протекать. К сожалению, ПД только отчасти может решить проблему выявления мозаицизма у эмбриона. Для диагностики обычно биопсируют только один бластомер. Забор нескольких клеток эмбриона, на данной стадии развития (третий день), может негативно повлиять на дальнейшее развитие эмбриона.

Мы считаем, что в тех наблюдениях, где в хромосомном наборе абортуса выявлены изменения, а у пациентов перед программой ВРТ предварительно не был исследован кариотип, этим супружеским парам в обязательном порядке рекомендуется провести цитогенетическое исследование перед следующей программой ЭКО.

Мы также полагаем, что пациенткам программы ВРТ, у которых при самопроизвольных выкидышах и неразвивающихся беременностях исследование абортусов цитогенетическим методом выявило хромосомные нарушения, необходимо рекомендовать ПД в последующих попытках стимуляции суперовуляции.

Таким образом, цитогенетическое исследование абортусов, полученных в рамках программы ВРТ, по нашему мнению, необходимо проводить во всех наблюдениях, где это представляется возможным. В дальнейшем это сможет повлиять на последующий выбор тактики лечения бесплодия у конкретной супружеской пары.

7.5. Значимость генетического контроля за ходом внутриутробного развития

Недооценка генетического контроля за беременностью, возникшей в результате ЭКО, чревата целым рядом осложнений. В качестве примера можно провести собственное наблюдение, которое касается прижизненных и посмертных исследований синдрома трисомии 13 (синдром Патау).

Синдром трисомии 13 впервые был описан в 1960 г. Популяционная частота этого врожденного порока составляет 1 на 7500 родившихся. Известно, что синдром Патау встречается в двух цитогенетических вариантах. В одних случаях речь идет о простой трисомии, в других – о Робертсоновской транслокации D/13. Соотношение между этими вариантами 8:1, т.е. транслокации встречаются реже.

Дети с синдромом Патау имеют настолько характерную внешность, что предположительный диагноз может быть поставлен еще до проведения цитогенетического исследования. При детальном клиническом обследовании, помимо так называемых стигм эмбриогенеза, обнаруживаются пороки развития глаз (аноптальмия, микрофтальмия и др.), черепа, внутренних органов.

Наблюдение 1.

Наблюдавшийся нами ребенок с синдромом трисомии 13 заслуживает внимания по ряду причин. Прежде всего речь идет о больном ребенке из разнояйцевой двойни; от матери, страдавшей бесплодием и у которой беременность наступила после экстракорпорального оплодотворения.

Матери 34 года. Из анамнеза известно, что после неоднократных искусственных абортов она лечилась по поводу хронического аднексита, двустороннего сальпингоофорита, эндометриоза. Первая беременность была внематочной, в связи с чем в последующем проводилась пластика труб. По поводу трубного бесплодия было выполнено 6 попыток экстракорпорального оплодотворения с подсадкой эмбрионов в полость матки. В конечном счете удалось добиться наступления данной беременности. ЭКО проведено спермой мужа с подсадкой 3 эмбрионов. В последующем произошла самопроизвольная редукция одного эмбриона. Беременность двойней протекала на фоне терапии метипредом и иммуноглобулином в связи с аутоиммунным процессом. Со второй половины беременности женщина врачами не наблюдалась, находилась за границей, пренатальная диагностика не проводилась.

Приехав в Москву, женщина поступила в наш Центр уже на роды. Родоразрешение путем кесарева сечения в сроке 39 нед. Первой из двойни родилась девочка – масса тела 2190 г, длина 43 см, оценка по шкале Апгар 5/7 баллов. Состояние ребенка вскоре резко ухудшилось и расценивалось как чрезвычайно тяжелое, что было обусловлено сочетанием множественных врожденных аномалий развития с асфиксией и респираторной недостаточностью. Девочке проводилась интенсивная терапия и реанимационные мероприятия. На 2-м часу жизни она была переведена на искусственную вентиляцию легких, на которой находилась в течение 7 суток. Из-за высоких цифр гематокрита (0.73) и выраженной гипокоагуляции было проведено заменное переливание крови. При ультразвуковом и рентгеновском обследовании у ребенка диагностирован врожденный

порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки), в сочетании с гипотрофией левых отделов сердца, функционирующим овальным окном, артериальным протоком и токсико-гипоксической кардиопатией. Наряду с этим отмечались множественные малые аномалии развития: гипертелоризм, микрофтальмия, «готическое» небо, поперечная складка на ладонях обеих рук, сандалиевидная щель.

Самые большие структурные и функциональные нарушения обнаруживались со стороны ЦНС. По данным нейросонографии и магнитно-резонансной томографии определялась выраженная гипоплазия головного мозга. Это касалось не только больших полушарий, но и мозжечка. Причем явления гипоплазии были особенно грубыми в левой половине мозга. Это проявлялось в виде уменьшения объема мозгового вещества левого полушария, микро- и пахигирии в области теменных долей слева, асимметрии борозд и извилин, нарушений формирования коры головного мозга, низкого уровня дифференциации серого и белого вещества, наличия очагов демиелинизации (миеломалации) и др.

В то же время обнаруживалось расширение субарахноидальных пространств и межполушарной щели, увеличение объема левого бокового желудочка с преимущественным расширением заднего рога, базальных цистерн и IV желудочка. Все это свидетельствовало о сочетании гипоплазии с компенсаторной гидроцефалией. Тем не менее стволовые структуры и вещество спинного мозга не были изменены. Характер аномалий мозговых структур по данным магнитно-резонансной томографии особенно демонстративен в сравнении с нормальным строением головного мозга здорового близнеца.

О функциональном состоянии ЦНС близнецов можно было судить на основании доплерографических и электроэнцефалографических исследований. Так, у ребенка с синдромом трисомии 13 при доплерометрии удалось обнаружить резкое снижение скорости мозгового кровотока в передней и средней мозговых артериях в обоих полушариях головного мозга. При электроэнцефалографических исследованиях по всей коре головного мозга регистрировалась резко уплощенная, низковольтная активность полиморфного характера с преобладанием волн частотой 2–4 Гц. При ритмической световой стимуляции происходила перестройка биоэлектрической активности в виде увеличения выраженности ритмики частотой 5–7 Гц, преимущественно в каудальных отделах коры. Таким образом, несмотря на грубые и множественные структурные нарушения, головной мозг ребенка функционировал, и речь могла идти о резком угнетении функционального состояния коры больших полушарий и общемозговых изменениях. Электроэнцефалограмма второго близнеца была в пределах возрастной нормы.

Принимая во внимание наличие множественных аномалий развития, было выполнено цитогенетическое исследование. Кариотип больного ребенка 47, XX, +13 соответствовал трисомии 13 (синдром Патау). Кариотип второго ребенка, не имевшего врожденных дефектов, был нормальным – 46, XY. При цитогенетическом обследовании родителей отклонений от нормы не обнаружено, кариотип матери – 46, XX, кариотип отца – 46, XY. Состояние больного ребенка, находившегося в отделении патологии новорожденных, оставалось крайне тяжелым за счет пневмонии и сердечно-сосудистой недостаточности, связанной с врожденным пороком сердца. До 1,5 месяца девочка вскармливалась через зонд. В неврологическом статусе преобладали снижение церебральной активности, мышечная гипотония и гипорефлексия, приступы апноэ и судорожные состояния. Девочка в возрасте 2,5 месяца была переведена в неврологическое отделение город-

ской клинической больницы, где и умерла в возрасте 2 месяцев 28 дней.

Результаты патологоанатомического вскрытия не только подтвердили уже полученную при жизни информацию о характере врожденных аномалий, но и значительно ее дополнили. Были выявлены следующие пороки развития.

Нервная система – микроцефалия, внутренняя гидроцефалия, гипоплазия мозжечка, продолговатого мозга, мозолистого тела.

Сердечно-сосудистая система – врожденный порок сердца в виде дефекта межжелудочковой и межпредсердной перегородок, коарктация аорты, открытый артериальный проток, гипертрофия миокарда желудочков, фибромиксоматозная гиперплазия атриовентрикулярных клапанов.

Мочевыделительная система – двусторонний уретерогидронефроз, множественные кисты почек.

Бронхолегочная система – неполное разделение легких на доли.

Желудочно-кишечный тракт – общая брыжейка тонкой и толстой кишок, незавершенный поворот кишечника, нарушение лобуляции печени, эктопия ткани селезенки в поджелудочную железу.

Эндокринная система – гипоплазия вилочковой железы.

Порок развития глаз – двусторонняя микрофтальмия, колобома радужной оболочки.

Дефекты скелета – микроцефалия, микрогения, «готическое небо», запавшее переносье, короткая шея.

Таким образом, прижизненные и посмертные исследования позволили дать достаточно полную клинко-морфологическую характеристику аномалий развития и, в частности, головного мозга при синдроме трисомии 13.

Представленная нами наблюдение ребенка с трисомией 13, казалось бы, ординарное явление в педиатрической практике. Тем не менее оно представляет определенный интерес по ряду причин. Прежде всего один ребенок из двойни был с трисомией 13, а другой – здоров. Примечательно также и то, что дети родились у бесплодной женщины только в результате неоднократных попыток экстракорпорального оплодотворения.

Работы многочисленных авторов свидетельствуют о том, что одним из главных критериев целесообразности и безопасности экстракорпорального оплодотворения является процент врожденных пороков у потомства матерей при разных вариантах этой процедуры (оплодотворение свежей и замороженной спермой, интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида или инсеминацией спермой донора).

Большинство исследователей сообщают, что при экстракорпоральном оплодотворении количество врожденных пороков у потомства этих супружеских пар не превышает популяционный уровень и находится в пределах 2,2 – 3,5 %. Обнаруженные при этом врожденные пороки развития носят самый разнообразный характер. Среди них выделяют пороки развития ЦНС, скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и пр. Самым частым видом хромосомной патологии при этом является синдром трисомии 21 и трисомии 13.

Анализ данных литературы и результатов собственных исследований позволяет утверждать, что репродуктивные потери, перинатальная смертность и заболеваемость, а также врожденные пороки развития не связаны с методами искусственного оплодотворения. Прежде всего они объясняются длительностью бесплодного периода и потерей самого ценного для репродукции – времени. Как правило, ранее бесплодная женщина вступает в первую беременность в возрасте старше 30–35 лет. В нашем случае женщина достигла 34 лет, т.е. возраста повышенного генетического риска для репродукции. При этом следует принять во внимание, что за этот период у данной категории женщин помимо «первичной» репродуктивной недостаточности, часто связанной с многочисленными абортными и инфекционными заболеваниями, происходит «накопление» и других патологически состояний, оказывающих мощное воздействие на ход эмбриогенеза. Это убедительно демонстрируется на примере наших собственных наблюдений.

Беременность у 80–90 % и более женщин протекает патологически на всем своем протяжении, сопровождается фетоплацентарной недостаточностью, угрозой выкидыша и требует медикаментозной поддержки в виде приема гормонов, антибиотиков и других сильнодействующих средств. В то же время при проведении экстракорпорального оплодотворения наименее обоснованным остается генетический аспект этой проблемы. Только в работах последних 2–3 лет начинают придавать этому значение, и появляются убедительные аргументы в пользу широкого внедрения в эту сферу деятельности достижений медицинской генетики. Начинает использоваться медико-генетическое консультирование бесплодных супружеских пар, кариотипирование будущих родителей, пренатальная диагностика: УЗИ, биопсия хориона, амниоцентез, скрининг сывороточных маркеров. Несоблюдение такого алгоритма исследования, пренебрежение пренатальной диагностикой по вине самой женщины и привело к сохранению дефектного плода и рождению ребенка с грубым пороком развития.

На примере данного клинического наблюдения становится очевидным целесообразность преимплантационной диагностики и определения кариотипа родителей.

7.6. Редукция плодов при многоплодной беременности

В.А. Бахарев, Н.А. Каретникова, А.М. Стыгар

Течение многоплодной беременности нередко осложняется преждевременными родами маловесными и маложизнеспособными плодами. Сверхмногоплодная (4 и более плодов) беременность практически всегда завершается самопроизвольными выкидышами. Следовательно, многоплодие является неблагоприятным фактором, ведущим к увеличению числа перинатальных потерь. Особую актуальность данная проблема приобретает в случаях лечения беспло-

для путем приема стимуляторов овуляции, которые, как известно, очень часто ведут к возникновению многоплодной беременности. Многолетний опыт использования эхографии в оценке характера естественной и стимулированной многоплодной беременности показал, что в ряде случаев происходит спонтанное отмирание одного или нескольких эмбрионов с последующим благоприятным исходом. Этот факт способствовал тому, что в 1983 г. R. Jery и B. Leroy впервые применили методику искусственной редукции эмбрионов под контролем ультразвука. Первый опыт оказался успешным, и это привело к широкому распространению данного метода в различных клиниках мира.

На основании данных литературы и собственного опыта установлено, что показанием к редукции является наличие в полости матки двух и более живых эмбрионов. Количество редуцируемых и оставляемых эмбрионов определяют с учетом желаний беременной, мнения лечащего врача и технических возможностей учреждения, где выполняют редукцию. По мнению большинства специалистов, проводящих редукцию, наиболее оптимальным является одноплодная беременность. Однако практическая реализация данного положения нередко сопровождается сопротивлением беременной, что вполне понятно исходя из психологии женщины, длительное время страдающей бесплодием. Поэтому в большинстве случаев остается два плода.

Наиболее оптимальными сроками для проведения редукции являются 8–9 нед. беременности. В этот период эмбрион имеет уже достаточные размеры для отчетливой визуализации и в то же время его ткани еще легко поддаются резорбции после редукции. Длительность рассасывания редуцированных в эти сроки эмбрионов составляет 4–12 нед. Возможно проведение редукции и в более ранние сроки, однако редукция эмбриона после 12–13 нед. беременности чаще всего завершается самопроизвольным выкидышем через 2–8 нед. после манипуляции.

Показания к редукции:

- многоплодие (3 и более живых эмбрионов);
- наличие двойни, если один из плодов имеет наследственное заболевание или порок развития.

Условия выполнения редукции:

- наличие санитарных и технических условий для ее проведения (в зависимости от способа редукции);
- наличие у врача достаточных навыков выполнения инвазивных процедур под контролем эхографии;
- срок беременности 5–10 нед.;
- согласие беременной, оформленное юридически;
- отрицательные результаты обследования на ВИЧ-инфекцию, сифилис, гепатит В и С, I и II степень чистоты влагалищного отделяемого, нормальные клинические анализы крови и мочи;
- умеренная степень наполнения мочевого пузыря;

Условия выбора эмбрионов, подлежащих редукции:

- наименьший копчико-теменной размер;
- наименьшая зона соприкосновения с оставляемым плодным яйцом;

- наименее травматичный доступ;
- наличие идентифицируемых отклонений в развитии, в том числе грубые пороки развития.

В настоящее время известны 3 способа искусственной редукции эмбрионов. В зависимости от вариантов доступа они подразделяются на:

- трансцервикальный,
- трансвагинальный,
- трансабдоминальный.

Трансцервикальный доступ характеризуется тем, что редукция осуществляется при помощи эластичного катетера, введенного непосредственно в цервикальный канал и подключенного к вакуум-аспиратору. Оптимальные сроки выполнения данного способа редукции – 5–6 нед. беременности.

Трансвагинальный доступ осуществляется в условиях малой операционной с соблюдением всех правил асептики. По технике выполнения аналогичен операции забора ооцитов. Отличие состоит только в том, что объектом является не фолликул, а редуцируемый эмбрион. Диаметр игл, применяемых для редукции эмбрионов, составляет 18–22G. Важно знать, что при положении матки в антефлексию редукция осуществляется через переднюю стенку матки, при положении в ретрофлексию – через заднюю.

Трансабдоминальный способ редукции эмбрионов осуществляется аналогично амниоцентезу. Для выполнения данной процедуры применяются трансабдоминальные датчики, снабженные биопсийным адаптером и иглами 18–22G.

При необходимости редуцировать более одного эмбриона выбирают новое место прокола. За одну процедуру редуцируют не более двух эмбрионов. Повторное вмешательство проводят через 3–5 дней.

Непосредственно после процедуры беременная в течение 2 часов находится на строгом постельном режиме в малой операционной или процедурной комнате. После контрольного ультразвукового исследования, подтверждающего эффективность редукции и отсутствие ранних осложнений, беременная переводится на охранительный режим в домашних или стационарных условиях. Одновременно проводится терапия, направленная на снятие возбудимости матки.

Редукция плода в более поздние сроки, как свидетельствует собственный опыт, нецелесообразна. Это обусловлено тем, что костные фрагменты, остающиеся в полости матки после лизиса мягких тканей, оказывают хроническое раздражающее механическое воздействие на стенки матки и тем самым, способствуют повышению их возбудимости. Во всех собственных наблюдениях наступили самопроизвольные выкидыши.

Осложнения после редукции, проведенной в допустимые сроки, выделяют на ранние и поздние. Ранние осложнения проявляются кровянистыми выделениями из половых путей вскоре после манипуляции, повышением тонуса матки, гибелью оставшегося эмбриона, инфицированием полости матки. К ранним осложнениям также относят неэффективность редукции с первой попытки, когда, несмотря на механическое разрушение эмбриона, сохраняется его сердечная деятельность. В подобных случаях повторную редукцию проводят через 3–5 дней.

Поздние осложнения представлены частичной отслойкой нормально расположенной плаценты, самопроизвольным прерыванием спустя 2–5 месяцев после редукции, преждевременным излитием вод из одного или обоих плодных мешков. Следует отметить, что при подобной ситуации показана выжидательная тактика ведения беременности, т.к. сохраняется шанс на восстановление нормального или уменьшенного количества вод. Особое место занимает врожденная патология оставленного плода, которая была нераспознана перед проведением редукции. То есть возможно ли одновременное сочетание редукции эмбриона и пренатальная диагностика оставшихся эмбрионов. Данная проблема остается нерешенной и требует дальнейших научных исследований.

Собственный опыт проведения редукций эмбрионов показал, что совершенствование навыков в проведении редукции уменьшает количество как ранних, так и поздних осложнений, возникающих после выполнения данной процедуры. Рациональное и научно обоснованное применение редукции при многоплодной беременности позволяет оптимизировать прогноз ее клинического течения, что имеет важное практическое значение при лечении пациенток, страдающих бесплодием.

7.7. Пренатальное определение отцовства

Методы молекулярно-генетического анализа посредством исследования гипервариабильных участков ДНК человека нашли широкое применение при судебно-медицинской идентификации личности и установлении биологического родства. Их использование позволило не только иначе взглянуть на возникавшие ранее проблемы при установлении спорного материнства и отцовства на ранних этапах жизни ребенка, но и непосредственно подойти к пренатальному определению биологического родства, начиная с ранних сроков беременности, вплоть до определения принадлежности единичных мужских и женских гамет. Необходимость проведения подобных исследований еще во время беременности возникает при медико-генетическом консультировании, когда вопрос о происхождении будущего ребенка может повлиять на прогноз потомства, так и в практике работы судебно-медицинских экспертов, в частности, после процедуры экстракорпорального оплодотворения.

Объектом исследования служат клетки плодового происхождения: ворсинки хориона, клетки амниотической жидкости, кровь, полученные с помощью биопсии хориона, амниоцентеза или кордоцентеза. Анализ проводят по 9–16 локусам ДНК.

7.8. Внутритробная коррекция врожденных пороков развития

В.А. Бахарев, Н.А. Каретникова, А.М. Стыгар

В своем становлении и развитии клиническая генетика за относительно короткий период прошла ряд принципиально важных этапов. Прежде всего это касалось значимости наследственности в состоянии здоровья человека. Нали-

чие фенотипического сходства наследственных и ненаследственных заболеваний стимулировало разработки дифференциально-диагностических критериев. Была доказана целесообразность создания массовых и селективных диагностических программ в целях раннего выявления детей с наследственными болезнями обмена веществ и активной профилактики тяжелых осложнений. В конечном итоге перечень врожденных и наследственных заболеваний стал настолько велик, что значимость этой патологии уже не требовала особых доказательств. Появилась потребность в методах диагностики на стадии эмбриона и плода. Разработанная технология сделала доступной прижизненную диагностику многих врожденных дефектов развития, т.е. появилась реальная возможность предупреждать рождение детей с грубой патологией нервной трубки, сердца, почек, скелета и пр. В то же время исследователи, получив в свое распоряжение большой арсенал диагностических средств, не оставляли идею о внутриутробной терапии плода (медикаментозной, хирургической и пр.). Решение этой программы стало более реальной с разработкой методики кордоцентеза. Собственный опыт в развитии этого направления свидетельствует о существовании и других решений, когда относительно несложные манипуляции оказываются весьма эффективными и удается не только сохранить желанную беременность, но и оказать целенаправленную лечебную помощь плоду или воспрепятствовать дальнейшему развитию аномального плода.

Основными патологическими состояниями плода, которые пытаются корригировать исследователи, являются гемолитическая болезнь, талассемия, тахикардия, изолированный асцит, кистозный аденоматоз легких, обструктивная уропатия, сакрококцидальная киста, гидроцефалия и др. Терапия их сводится к переливанию крови, медикаментозным средствам и пр.

Необходимо подчеркнуть, что решение этого сложного и весьма перспективного направления требует опыта различных специалистов – акушеров, неонатологов, эхографистов, генетиков, хирургов и др. Наилучшим местом для такого комплексного научного сотрудничества являются перинатальные центры.

Основными условиями пренатальных вмешательств являются следующие. Во-первых, ранняя и достоверная диагностика. Она осуществляется с помощью различных методов исследования, основным из которых является эхография. Например, обнаружение гидронефроза, гидроцефалии, диафрагмальной грыжи.

Вторым условием является отсутствие необратимых изменений в пораженном органе. Это можно определить, исходя из результатов лабораторного исследования, динамического ультразвукового наблюдения. Например, при обструктивной патологии мочевыводящих путей обнаружение с помощью эхографии дисплазии почек, кортикальных кист, гипоплазии легких, асцита свидетельствует о бесперспективности вмешательств и необходимости прерывания беременности.

Третье условие связано с исключением сочетанной патологии. Например, при наличии одновременно гидроцефалии и спинно-мозговой грыжи, что имеет место в 70–80 % случаев, проведение вмешательств противопоказано.

Четвертое и пятое условия – это подтверждение прогрессирования патологического процесса и отсутствие возможности для быстрого родоразрешения с

последующей постнатальной коррекции плода. Например, если увеличение жидкости в желудочках мозга, выявленное при одном исследовании, не регистрируется при повторной эхографии, нет необходимости прибегать к вмешательствам. Если же патологический процесс прогрессирует при сроке беременности 32 нед., показано назначение медикаментозной терапии для профилактики дистресс-синдрома и досрочное родоразрешение через естественные родовые пути. При сроке беременности менее 32 нед. производят внутриматочные вмешательства.

Эти условия обеспечивают правильный отбор пациентов, что в основном и определяет благоприятный исход проводимых мероприятий. Все стороны этого вопроса обсуждаются разными специалистами: акушерами-гинекологами, неонатологами, хирургами, генетиками, функционалистами и т.д. Такое обсуждение и последующее решение являются шестым условием выполнения внутриматочных вмешательств с лечебной целью.

И, наконец, седьмое условие состоит в доведении полученной информации до сведений родителей, в согласовании с ними всех этапов вмешательства и утверждении выработанной тактики комитетом по этике.

Эти условия должны соблюдаться при выполнении всех оперативных вмешательств, одни из которых находятся в стадии экспериментального изучения, другие недостаточно разработаны, третьи хорошо изучены, но имеют ряд спорных сторон. В настоящее время в экспериментальных условиях разрабатывают лечение таких состояний плода, как сердечная блокада (чрескожное введение пейсмейкера); кистозная аденоматозная мальформация (интерамниальная лобэктомия); обструкция легочной артерии и аорты (введение баллонного катетера); спинно-мозговая грыжа (устранение дефекта с помощью специальных паст с частицами размягченной кости).

Достаточно хорошо разработана диагностика и лечение гидронефроза и гидроторакса плода. С помощью введения шунтов специальных конструкций осуществляется отток избыточного содержимого в амниотическую полость. Это предотвращает развитие необратимых изменений в пораженном органе, а также развитие других серьезных осложнений.

Вопрос о целесообразности использования шунтов окончательно не решен. Имеются данные, например, об их смещении. В связи с этим предлагается избыточное содержание жидкости устранять не путем хронической декомпрессии, а с помощью ее аспирации.

Пrenатальная диагностика в сочетании с пренатальными манипуляциями лечебного характера были проведены у 25 женщин. Показаниями явились или особенности фенотипа плода, диагностируемые при ультразвуковом исследовании во II-III триместрах беременности, или наличие Rh-конфликта. Внутриматочные вмешательства осуществляли в сроки от 20-й до 31-й нед. беременности. Методика их проведения включала трансабдоминальный амниоцентез с последующим кордоцентезом и введением Rh-эритроцитарной массы или аспирацией содержимого плевральной, брюшной полости, почки или яичника плода при гидротораксе, асците, гидронефрозе или кистоме яичника соответственно. Беременность завершилась рождением здоровых детей, которым дополнитель-

ные хирургические вмешательства не потребовались в 17 наблюдениях. У одного ребенка после рождения была удалена почка и у одного – яичник, в связи с возникшими в них необратимыми процессами. В ближайшие часы после родов умерло 2 ребенка с гидрорсом и тяжелой формой гемолитической болезни. В 4 наблюдениях, несмотря на проводимые мероприятия, отмечено прогрессирование патологического процесса, потребовавшее прерывания беременности.

В качестве примера мы считаем необходимым привести результаты собственных исследований в этой области. Представлены семь клинических наблюдений, где у фенотипически нормальных и соматически здоровых женщин были обнаружены аномально развивающиеся плоды. Принимая во внимание нестандартный подход в решении терапевтических задач, мы считали целесообразным дать краткое описание каждого клинического наблюдения и лечебных мероприятий.

Наблюдение 2.

У плода беременной женщины 26 лет на 29–30-й нед. беременности при ультразвуковом исследовании был выявлен гидроторакс плода. На фоне антибактериальной терапии в связи с перенесенным гриппом женщине на 29–30-й нед. беременности был произведен трансабдоминальный амниоцентез с последующим торакоцентезом плода. При торакоцентезе у плода было извлечено из плевральной полости 25,0 мл мутной жидкости янтарного цвета. Через неделю был осуществлен повторный торакоцентез с извлечением 12 мл жидкости. Эта дважды проведенная процедура не оказала отрицательного воздействия на течение беременности. Роды наступили на 39-й нед. беременности. Родилась девочка массой тела 3370 г длиной 49 см. Новорожденной с профилактической целью была назначена антибактериальная терапия. Ребенок развивается удовлетворительно.

Наблюдение 3.

На 29–30-й нед. беременности при очередном ультразвуковом исследовании у беременной после перенесенного ею на 22–24-й нед. беременности тяжелой формы гриппа был диагностирован асцит плода. На фоне антибактериальной терапии женщине на 29–30-й нед. беременности был произведен трансабдоминальный амниоцентез с последующей пункцией брюшной полости плода. Произведена аспирация 270 мл содержимого соломенно-желтого цвета. При последующем ультразвуковом исследовании накопления жидкости в брюшной полости плода не обнаружено. После этой процедуры беременность протекала без осложнений. Роды наступили на 40-й нед. беременности. Родилась девочка массой тела 3750 г длиной 46 см. Новорожденной с профилактической целью была назначена антибактериальная терапия. Развитие ребенка протекает удовлетворительно.

Наблюдение 4.

У пациентки со вторичным бесплодием в анамнезе в связи с самопроизвольным выкидышем в срок беременности 10 нед. после проведенной лапароскопии, сопровождающейся рассечением спаек и удалением очагов внутреннего эндометриоза, наступила вторая беременность. При ультразвуковом исследовании в срок беременности 15–16 нед. диагности-

рована бихориальная двойня и порок развития невральнoй трубки у одного плода – анэнцефалия. Этот плод располагался над фенотипически нормальным.

Консультативно, с учетом желания женщины, было решено пролонгировать данную беременность. В срок беременности 28 нед. при ультразвуковом исследовании диагностировано острое многоводие аномального плода. Учитывая удовлетворительное состояние пациентки и ее желание, было решено попытаться пролонгировать беременность. В срок 29–31 нед. под контролем ультразвукового исследования было произведено три трансабдоминальных амниоцентеза с интервалом 2–4 дня и удалено суммарно 2,5 л околоплодных вод, после чего при ультразвуковом исследовании зафиксировано маловодие аномального плода.

При последующем наблюдении за пациенткой, в том числе и эхографическом, отклонений в течении беременности не выявлено. Не отмечено и резкого увеличения околоплодной жидкости у плода с пороком развития. На 38-й нед. беременности развилась регулярная родовая деятельность. Роды были самопроизвольные через естественные родовые пути. Родился живой ребенок мужского пола без пороков развития массой тела 2700 г, длиной 47 см и мертвый плод мужского пола с анэнцефалией, массой тела 1400 г, длиной 36 см.

Наблюдение 5.

Это наблюдение иллюстрирует комплекс терапевтических воздействий как непосредственно на сам плод, так и опосредованно через материнский организм.

У пациентки 30 лет, имевшей в первом браке нормального ребенка женского пола и 2 искусственных аборта без осложнений, при 4-й беременности от второго неродственного брака, протекавшей в I триместре с токсикозом, при ультразвуковом исследовании на 24-й нед. беременности у плода был диагностирован гидронефроз правой почки. Размеры почки соответствовали 4,8×4,5×4,4 см.

Попытка сохранения беременности и коррекции выявленной аномалии у плода сводилась к проведению трансабдоминального амниоцентеза на 29-й нед. беременности, когда размеры почки увеличились до 7,0×5,2×5,1 см, и последующей аспирации из правой почки 250 мл жидкости. В процессе этой манипуляции осуществляли регистрацию сердечной деятельности плода. Для профилактики прерывания беременности и внутриутробной гипоксии плода женщине внутривенно вводили 40,0 мл 20 % раствора глюкозы, 5,0 мл 5 % аскорбиновой кислоты и 50 мг кокарбоксилазы, внутримышечно – седативные и спазмолитические средства.

После окончания процедуры размеры почки плода уменьшились до 3,4×1,9×4,5 см. К концу беременности почка плода достигла обычных размеров. Родоразрешение было проведено в плановом порядке путем кесарева сечения. Извлечен живой доношенный мальчик массой тела 3800 г, длиной 54 см. Состояние новорожденного было удовлетворительным. Однако в правой почке имелись необратимые морфологические изменения, в связи с чем в возрасте 1 мес ребенку была произведена операция – правосторонняя нефрэктомия. Операция прошла без осложнений. Состояние ребенка и его развитие удовлетворительные.

Наблюдение 6.

У пациентки 25 лет, практически здоровой, с нормально протекающей первой беременностью при ультразвуковом исследовании в 17 нед. в брюшной полости плода выявляе-

но анэхогенное тонкостенное образование диаметром 47 мм. При динамическом эхографическом наблюдении в течение месяца оно увеличилось до 9,1×8,0×3,2 см при полном отсутствии околоплодных вод. Консультативно было решено провести аспирацию содержимого. Проведен амниоцентез с последующей пункцией образования. Извлечено 315,0 мл прозрачного содержимого бледно-желтого цвета. При его исследовании установлены параметры, соответствующие моче плода. Размер образования сразу после аспирации уменьшился до 2,3×1,8×3,2 см. Однако при ультразвуковом исследовании через сутки величина его вернулась к исходным цифрам, присоединился мегауретер, асцит. В связи с отрицательной динамикой в сроке беременности 22 нед. произведено прерывание.

Наблюдение 7.

У женщины 35 лет, имевшей в анамнезе 4 искусственных аборта без осложнений и беременность на фоне приема парлодела, протекающую с угрозой прерывания, в 36 нед. при ультразвуковом исследовании установлено наличие в верхнелевых отделах брюшной полости плода кистозного образования размером 102×32×97 мм. С подозрением на наличие кисты яичника плода больших размеров была произведена аспирация содержимого с помощью трансабдоминального амниоцентеза. Извлечено 4400 мл прозрачного содержимого. При динамическом наблюдении в течение месяца отмечено незначительное увеличение размеров пунктированного образования. Родоразрешение проведено путем операции кесарева сечения. Извлечена девочка массой тела 3388 г, длиной 50 см. При ультразвуковом исследовании диагностировано, что левый яичник ее представляет собой однокамерную кисту с жидкостным содержимым, яичниковая ткань отсутствует, выраженное расширение вен в области маточной трубы. Произведено удаление левого яичника, в котором находилось 600,0 мл содержимого. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии. При ультразвуковом контроле через месяц патологии не выявлено.

Наблюдение 8.

В анамнезе женщины 30 лет, резус-отрицательной, 2 искусственных аборта, 1 нормальный ребенок и 1 – погибший антенатально. Во время 5-й беременности выявлены явления сенсбилизации. В 26–27 нед. при ультразвуковом исследовании у плода диагностирована гепатоспленомегалия, асцит, незначительный гидроперикард, в связи с чем было решено провести внутриутробное переливание крови. В 27–28 нед. произведен трансабдоминальный кордоцентез с последующей аспирацией 2,0 мл крови плода. На основании результатов лабораторного исследования полученного образца было введено в вену пуповины 38,0 мл 0(1) Rh-эритроцитарной массы. В последующем процедуры были повторены на 29-й и 31-й нед. с введением 70,0 мл и 72,0 мл эритроцитарной массы соответственно. На 36-й нед. беременности женщина родоразрешена путем операции кесарева сечения. Извлечена девочка массой 2100 г, длиной 43 см. Состояние ребенка было удовлетворительным. Переливания крови не потребовалось.

Микробиологический анализ аспирированного содержимого ни в одном случае не выявил роста микроорганизмов. При биохимическом анализе содержимого плевральной, брюшной полости и почки плода установлено, что исследованные материалы имеют характеристики, присущие содержащему их органу. Так, при

биохимическом исследовании материала, полученного при пункции почки плода, отмечено, что, не являясь мочой, оно присуще почке и, вероятно, представляет собой содержимое кисты. Полученные биохимические данные имеют важное значение, так как в сомнительных случаях могут быть использованы для топической характеристики пунктируемого образования.

Таким образом, на основе пренатальной диагностики и обнаружения разнообразных аномалий плода нами были выполнены относительно простые лечебные манипуляции на плоде. При этом удалось не только сохранить желанную беременность, но и эффективно воздействовать на плод и способствовать рождению здоровых детей, снизить риск в процессе рождения и оказать целенаправленное препятствие для развития аномального плода из двойни.

Технические возможности внутриматочных вмешательств с лечебной целью продолжают расширяться. Применение фетоскопии обеспечивает длительный доступ к плоду путем экстраамниотической катетеризации и позволяет увеличить спектр патологических состояний плода, подлежащих коррекции. Использование лазерных систем дает возможность свести к минимуму повреждение тканей, снижает опасность кровотечения и инфицирования.

Собственные наблюдения и опыт зарубежных коллег свидетельствует, что при обнаружении патологии плода в каждом случае следует строго индивидуально решать вопрос о его внутриутробном лечении. Этому направлению надлежит дальнейшее развитие, включая разработку и осуществление внутриматочной трансплантации клеток, тканей и органов.

7.9. Неинвазивная пренатальная диагностика по крови матери

В.А. Бахарев, Н.А. Каретникова, А.М. Стыгар, С.О. Гурин

Обмен клетками крови матери и плода и существование внеклеточной ДНК в материнском кровотоке являются в настоящее время признанными фактами.

Для неинвазивной пренатальной диагностики необходимо выделить клетки плода из кровотока матери с помощью клеточного сортера для дальнейшего выявления хромосомных нарушений у плода методом полимерной цепной реакции (ПЦР).

Большинство клеток плода исчезает через три месяца после родов. Однако в ряде случаев они могут находиться в кровотоке матери значительно дольше и приводить к ложно-положительным результатам.

Позднее было установлено, что в плазме периферической материнской крови присутствует свободная от клеток плодовая ДНК. Одним из преимуществ определения внеклеточной ДНК состоит в том, что такая ДНК сразу исчезает после родов, и поэтому предшествовавшие беременности не должны повлиять на результаты исследования.

В настоящее время для практического использования находящуюся в плазме крови матери фетальную ДНК пытаются применить для неинвазивной диагностики пола, хромосомных нарушений, резус фактора у плода, для обнару-

живания ДНК, происходящей из клеток различных опухолей. Применение количественного ПЦР-анализа в реальном масштабе времени может оказаться перспективным для выявления трисомии 21 у плода.

Такая методология в ближайшем будущем может коренным образом изменить всю существующую систему профилактики и пренатальной диагностики наследственной патологии, в том числе и диагностику синдрома Дауна.

Для молекулярно-генетической диагностики фетальной ДНК были взяты образцы периферической крови и цервикальной слизи у 70 беременных женщин. Выделение ДНК проводили, согласно стандартным протоколам фенол-хлороформным методом для цельной крови и клеток цервикальной слизи, либо сорбционным методом при изучении плазмы крови. В выделенной ДНК определяли специфические последовательности Y-хромосомы методом полимеразной цепной реакции. Подбор праймеров производили с помощью коммерческой программы DNA Sp.

Помимо традиционных методов инвазивного пренатального обследования, позволяющих практически со 100-процентной достоверностью определить хромосомный набор, в настоящей работе были использованы альтернативные подходы для диагностики пола эмбриона с возможной перспективой (при положительном результате) определения его кариотипа.

В качестве объекта исследования были выбраны кровь матери (цельная кровь, плазма крови, осадок лейкоцитов) и цервикальная слизь. В связи с малым содержанием фетальной ДНК в образцах ПЦР проводили в два этапа так называемым гнездовым способом. Продукт первой реакции служил матрицей во второй. При этом для каждой реакции была подобрана своя пара праймеров. Такая техника позволила значительно повысить чувствительность и селективность реакции.

В данной работе оценивали чувствительность праймеров для локусов SRY и ZFY хромосомы Y в каждом из источников ДНК. В качестве основы для сравнения были взяты результаты цитогенетического исследования, принятые за 100 %. Из таблицы 10 следует, что данные, полученные с использованием SRY- и ZFY-зондов, практически совпадают. При выделении ДНК из цельной крови и плазмы был получен процент совпадений пола плода на уровне 86–88 %, из клеток цервикальной слизи и ядер лейкоцитов – от 91 до 94 %.

Таблица 10. Сравнительные результаты молекулярно-генетического и цитогенетического методов

Исследуемый материал	Ткань хориона	Периферическая кровь						Цервикальная слизь	
		Цельная кровь		Ядра Лейкоцитов		Плазма			
		ZFY	SRY	ZFY	SRY	ZFY	SRY	ZFY	SRY
ДНК-локус	–								
Кариотип эмбриона-46,XX	34	39	38	37	36	39	38	36	37
Кариотип эмбриона-46,XY	36	31	32	33	34	31	32	34	33
Процент совпадений*	100	86	88	91	94	86	88	94	91

*Процент совпадений результатов молекулярно-генетического и цитогенетического методов.

Заключение

Представленные в этой главе результаты собственных исследований в области преимплантационной диагностики, внутриутробного лечения плода, использования неинвазивных методов диагностики пола и ряда других направлений — это только первые шаги в реализации программы «Плод как пациент».

В ближайшем будущем необходимо создать комплексную программу, направленную на совершенствование и расширение различных подходов при внутриутробном лечении плода, определить роль и значимость преимплантационной диагностики хромосомной патологии у плода при наличии сбалансированной транслокации у одного из родителей, значительно расширить спектр молекулярно-генетических исследований при вспомогательных репродуктивных технологиях.

Литература к главам 5,6,7

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. 2-е изд. перераб. и доп. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2002. 448 с.
2. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей (путеводитель по клинической генетике). М.: «Триада-Х», 2004. 560 с.
3. Синдром Дауна. Медико-генетический и социально-психологический портрет/ Под ред. Ю.И.Барашнева. М.: «Триада-Х», 2007. 280 с.
4. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней/ Под ред. Э. К. Айламазяна и В.С. Баранова. М. МЕДпресс-информ, 2006. 416 с.
5. Современные алгоритмы пренатальной диагностики наследственных болезней: методические рекомендации/ В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова, Т.Э. Ивашенко [и др.]; под ред. В.С.Баранова и Э.К.Айламазяна. СПб.: Издательство «Н-Л», 2009. 80 с.
6. Руководство по педиатрии./ (под ред. А.А. Баранова, Б.С. Каганова, Р.Р. Шиляева). Том: Врожденные и наследственные заболевания / (под ред. П.В. Новикова). М.: Издательский дом «Династия», 2007. 544 с.
7. Неонатология: национальное руководство/под ред. Н.Н.Володина. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2007. 848 с.
8. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека: Научно-практические аспекты. СПб: Издательство Н-Л, 2007. 640 с.
9. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская цитогенетика. М.: ИД «Мед-практика» М, 2006. 300 с.
10. Горбунова В.Н. Молекулярные основы медицинской генетики. СПб.: «Интермедика», 1999, 212 с.
11. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Атлас-справочник. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Т-во научных изданий КМК; Авторская академия. 2007. 448 с.
12. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии/ под ред. В.И.Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 592 с.
13. Новорожденные высокого риска/ под ред. В.И.Кулакова, Ю.И.Барашнева. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. 528с.
14. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН, 1997. 224 с.

15. Селиванова Е.А. Наследственные болезни. Справочник практического врача. М.: «РИ-ПОЛ-классик», 2007. 544 с.
16. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: «Триада-Х», 2000. 304 с.
17. Основы перинатологии/ под ред. Н.П. Шабалова и Ю.В. Цвелева. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 2-е изд. перераб. и доп. 576 с.
18. Ромеро Р., Пилу Дж., Дженти Ф., Гидини А, Хоббинс Дж. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода. Пер. с англ. М.: «Медицина», 1994. 448 с.
19. Снайдерс Р., Николандес К., Ультразвуковые маркеры хромосомных дефектов плода/ Пер. с англ. М.: «Видар», 1997, 192 с.
20. Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика. 6-е издание в 2 частях. Часть вторая/ под ред. А. Флейшера, Ф. Менинга, П. Дженти, Р. Ромеро : Пер с англ. М.: Изд. дом «Видар». М, 2004. 592 с.
21. Passarge E. Color atlas of genetics. New York: Thime Medical. Publ, 1995, 411p.
22. Stabile J., Grudzinskas G., Chard T., Spontaneous abortion: diagnosis and treatment. London: Springer – Verlag, 1992. 231p.
23. Strachan T., Read A. Human molecular genetics. 3 rd. ed, London and New York.: Garland Science, 2003. 674p.
24. Кулешов Н.П. Организация медико-генетической службы в Российской Федерации // Вестник РАМН-2001- 10. с 55–59.
25. Курило Л.Ф. Частота и структура хромосомных aberrаций у пациентов с репродуктивной недостаточностью// Медици. генетика. 2007. т. 6. 10 (64). с. 41–44.
26. Bindra R., Heath V., Liao A., Spencer K., Nicolaides K. One-stop clinic for assessment of risk trisomy 21 at 11–14 weeks a prospective study of 15030 pregnancies. // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2002.v.20. p. 219–225.
27. Brambati B., Tului L., Alberti E. Prenatal diagnosis by chorionic villus sampling.// Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1996. v. 65. 1. p. 11–16.
28. Chiu R.W.K., Zhong X.Y. Comparison of protocols for extracting circulating DNA and RNA from material plasma.// Clin. Chem. 2005. v. 51. p. 2209–2210.
29. Cicero S., Bindra R., Rembouskos G., Spencer K., Nicolaides K. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks.// Prenat. Diagn. 2003. v. 23. 4. p. 306–310.
30. Evans M., Wapner R. Invasive prenatal diagnostic procedures 2005//Semin. Perinat. 2005. v. 29. 4. p. 215–218.
31. Linskens I., Koster W., Schielen P., van Yung J. Differences in maternal biochemical markers free β -hCG and PAPP-A between mono – and dichorionic twins.// Prenat. Diagn. 2008. v. 28. Sl. p.6.
32. Lo Y.M.D., Corbetta N., Chamberlain P.F., Rai V., Sargent I.L., Redman C.W., Wainscoat J.S. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum.// Lancet. 1997. v. 350. 9076. p. 485–487.
33. Sekizava A., Purwozunu Y., Matsuoka R., Kiode K., Okazakis S., Farina A., Saito H., Okai T. Recent advances in non- invasive prenatal DNA diagnosis through analysis of maternal blood.// J. Obstet. Gynaekol. Res.- 2007. v.33. 6 p. 747–764.
34. Spencer K., Kagan K.O. Nicolaides K. H. Screening for trisomi 21 in twin pregnancies in first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers.// Prenat. Diagn. 2008. v. 28. p. 49–52.
35. Spencer K., Aneuploidy screening in the first trimester.// Am. J. Med. Genet. Part C. Semin. Med. Genet. 2007. 145 c. p 18–32.
36. Verlinsky Y., Kuliev A. Preimplantation genetics.// J. Assist. Reprod. Genet. 1998. v.15. 5 p. 215–218.

Глава 8

Дискуссионные проблемы перинатальной медицины

В медицине существуют проблемы, которые выходят за рамки сугубо профессиональных интересов и приобретают социальное, государственное значение. Среди них особо следует выделить проблемы репродуктивной медицины, которые в значительной мере определяют демографическую ситуацию в целом и те «горячие точки», которые находятся под пристальным вниманием общества. Если конкретизировать характер и масштабность этих извечных проблем, то станет очевидным, что они были так же актуальны и в прошедшее столетие: бесплодие, врожденные пороки развития, перинатальные повреждения ЦНС и других органов — и как следствие инвалидность с детства.

Большая часть перечисленных проблем казалась неразрешимой и с ними можно было только смириться, считая их неизбежными потерями популяции в процессе естественного отбора. Существовавшие рутинные, малоэффективные методы диагностики и лечения как бы внезапно сменились новой биомедицинской технологией, основанной на достижениях таких фундаментальных наук, как молекулярная биология, генетика, цитология, эмбриология и др.

Высокие технологии, используемые в репродуктивной медицине, позволяют осуществлять объективный контроль за ходом эмбрионального развития, выявлять отклонения в формировании таких важных структур плода, как ЦНС, сердце, почки, скелет и др. На этой основе сформировалась суть пренатальной диагностики, представляющая собой комплекс врачебных мероприятий и диагностических методов. При этом пренатальная диагностика включала целый ряд скринирующих методов, отражающих состояние плода. Среди них особенно широко используется: ультразвуковой, биохимический, цитогенетический, молекулярный и иммунологический скрининги. Исследования последних лет позволили начать разработку тестов для *определения генетической предрасположенности* к мультифакториальным заболеваниям. Стало очевидным, что к генам предрасположенности следует относить так называемые гены внешней среды. Это они ответственны за такие процессы, как метаболизм, деградация, детоксикация и выведение ксенобиотиков. Их полимеразные варианты определяют *индивидуальные особенности реакций* организма на различные химические препараты и пищевые продукты. Генетические полиморфизмы или мутации приводят к таким дефектам, как полное отсутствие того или иного бел-

ка, к появлению ферментов с измененной (чаще низкой) активностью. На этой основе возникает *индивидуальная вариабельность* реакций организма на вредные воздействия.

Опорная группа генов – гены-триггеры и гены рецепторов, кодирующие специфические белки рецепторов клеточных мембран или ферментов, играют *ключевую роль* («биохимические шунты») во многих метаболических процессах. Полимеразные варианты этих генов вызывают образование белков (ферментов), нарушающих *внутриклеточный транспорт метаболитов*, либо приводящих к накоплению токсических продуктов метаболизма [1, 2].

Современная медицинская наука, вооруженная достижениями фундаментальных наук, стала ставить перед собой грандиозные задачи, претендуя на выявление интимных механизмов патогенеза многих ранее неизлечимых заболеваний. На этой основе были предприняты попытки отойти от эмпирического лечения и перейти на патогенетическую основу. Экстраполяция результатов фундаментальных исследований на практическую медицину предоставили для практической медицины совсем другие возможности в решении ранее неразрешимых проблем, в профилактике и лечении многих заболеваний. В то же время возник неожиданный парадокс, состоявший в том, что используемый в последнее десятилетие широкий спектр диагностических и лечебных технологий не изменил существующую ситуацию. Показатели, свидетельствующие об инвалидности с детства, не только не снизились, а имели явную тенденцию к росту [3, 4, 5, 6, 7, 8].

Это послужило поводом для детального анализа причин и поиска путей предупреждения инвалидности с детства. **Общество в целом и медицина в частности далеко не полностью представляют масштабы этой медико-социальной проблемы.** Ребенок-инвалид не ощущает всю бездну своего несчастья. Зато родители и ближайшие родственники длительное время постоянно испытывают эмоциональные и физические перегрузки, обусловленные своим бессилием что-либо изменить в создавшейся ситуации. Большинство детей-инвалидов находятся дома или в специализированных стационарах, в учреждениях социального обеспечения. Если бы однажды все дети-инвалиды могли бы вместе со своими близкими родственниками появиться в общественных местах, то общество и государство мгновенно осознали бы всю масштабность и драматичность существующей проблемы.

Постоянно возрастающее число инвалидов в мире (несмотря на явный прогресс медицины) не только свидетельствует об общественной значимости проблемы, но и убеждает в том, что возможности перинатальной и реабилитационной медицины хотя и велики, но небеспредельны. Парадокс заключается в том, что новые репродуктивные и неонатальные технологии, призванные изменить ситуацию в перинатальной медицине, по-существу сами могут становиться источниками рождения детей с инвалидизирующей патологией.

Таким образом, в решении сугубо практических задач приобретают значение те научные изыскания, которые направлены на выявление основных источников инвалидности, существующих в ante- и перинатальном периодах развития.

Стремление улучшить состояние системы охраны здоровья матери и ребенка приводит к необходимости анализа репродуктивных потерь и вычленения наиболее острых проблем, критического пересмотра сформировавшихся представлений и поиска новых, эффективных решений [9, 10, 11].

8.1. Основные источники возникновения аномалий развития плода и новорожденного

Беременности высокого риска являются основными источниками ante- и перинатальной патологии новорожденных детей. В общей популяции они составляют от 10 до 20 % [9], а в специализированных стационарах или перинатальных центрах они могут достигать 90 %. Именно беременности высокого риска определяют большинство репродуктивных потерь (спонтанные аборт, мертворождения), а также рождение маловесных и дефектных детей.

Среди факторов, определяющих беременность высокого риска, выделяют демографические, социальные, экономические, материнские, плодно-материнские, плацентарные и др. Казалось бы, наличие тяжелой, плохо корригируемой патологии у женщин должно служить достаточно объективным поводом для воздержания от наступления беременности. Однако избежать возникновения беременности у таких женщин практически невозможно. **Как бы ни был красноречив и убедителен акушер, жажда материнства у женщин бывает сильнее здравого смысла.** Врач становится перед свершившимся фактом, когда жизни плода и самой жизни матери угрожает серьезная опасность. В таких случаях речь идет об экстремальной перинатологии (сахарный диабет и беременность, беременность у женщин с трансплантированной почкой, беременность на фоне несовершенного остеогенеза и др.). Так, частота пороков развития у детей, рожденных женщинами с сахарным диабетом, составляет от 6 до 13 %, т.е. в 2–4 раза выше, чем у потомства, рожденных от здоровых матерей. При этом среди пороков развития наиболее часто встречаются нарушения костно-мышечной системы (37 %), пороки развития сердца и сосудов (24 %), аномалии развития ЦНС (14 %). Более подробная клиничко-экспериментальная информация о влиянии сахарного диабета на плод и его мозг представлена в главе 3.

Новая система организации родовспоможения и создание региональных перинатальных центров, направленные на оказание высокоспециализированной медицинской помощи беременным и новорожденным высокого риска, позволили решать сложные диагностические и терапевтические проблемы [12]. Однако резкое снижение перинатальной и ранней неонатальной смертности сопровождается изменениями структуры заболеваемости и смертности новорожденных [8].

Снижение перинатальной и ранней неонатальной смертности не отражает качества здоровья родившихся детей, оно свидетельствует лишь о **повышении выживаемости** за счет использования современных технологий. Ранняя неонатальная смертность чаще всего обусловлена пренатальными причинами (врожденные аномалии развития). В связи с этим логично было бы отнести

рождение детей с пороками развития также к репродуктивным потерям, расценивая это как **несовершенную репродукцию**.

Не вызывает сомнения, что повышенная выживаемость этих детей ведет к увеличению числа инвалидов с детства.

Недоношенность

Недоношенный ребенок – главный объект перинатальной неврологии. Преждевременные роды и рождение недоношенных детей всегда создают большие проблемы для акушеров и педиатров, т.к. требуют комплексной дорогостоящей системы выхаживания и далеко не всегда принятые меры оказываются эффективными. Недоношенность (особенно с массой тела ниже 1000 г) сопровождается высокой смертностью, а у детей, оставшихся в живых, постнатальное развитие весьма часто осложняется дефектами ЦНС и врожденными пороками развития [7, 13]. Вклад недоношенности в перинатальную смертность и инвалидность с детства велик. Однако недоношивание не следует рассматривать лишь как дефект преждевременного рождения. Традиционно используемые в практике такие показатели, как гестационный возраст и масса тела, не полностью отражают состояние родившегося ребенка и возникающие патологические проблемы и являются лишь косвенными свидетелями несовместимости организма матери и плода.

Плод, лишенный комфортных для развития условий, предпочитает преждевременное рождение. Чем меньше гестационный возраст и ниже масса тела новорожденного, тем существеннее были причины невынашивания. При этом чаще всего речь идет не только об эффекте незрелости, но и о дефектном внутриутробном развитии. Действительно, у недоношенных детей особенно часто обнаруживаются аномалии развития, хромосомные заболевания, церебральные нарушения и др. Все это приводит к необходимости пересмотра традиционных представлений о недоношенности, к выработке объективных критериев целесообразности стимуляции овуляции, наступления и сохранения во что бы то ни стало беременности у бесплодных и тяжело больных женщин с плохо управляемой патологией.

Внутриутробные инфекции

Бактериальные и особенно вирусные инфекции, возникшие в процессе внутриутробного развития, могут служить причиной спонтанных аборт, мертворождений, уродств и пр. Однако **истинный вклад внутриутробных инфекций в эмбриофетопатию остается неясным**, т.к. в значительной части случаев диагноз основывается на косвенных данных (анамнез, клинические проявления и др.). Особенно часто диагностические трудности возникают при обосновании вирусных инфекций. К наиболее изученным относятся врожденные инфекции группы TORCH (токсоплазмоз, краснуха, цитомегалия, *Herpes simplex*). **Перинатальные потери за счет инфекций ориентировочно составляют около 30 %** (*Spina bifida*, энцефалоцеле, мозжечковая гипоплазия, микроцефалия, внутричерепные кальцификаты, кистозные образования в головном мозге и пр.).

Наследственность

По данным Всемирной организации здравоохранения 20 % детской заболеваемости и инвалидности, а также 15–20 % детской смертности вызваны пороками развития. Считается, что 10 % уродств обусловлены действием вредных факторов окружающей среды, 10 % – хромосомными изменениями, остальные 80 % носят смешанный характер. При спонтанных абортах, составляющих около 15 % исходов всех беременностей, частота обнаруживаемых аномалий хромосом может достигать 95–98 %. У мертворожденных (2 %) хромосомные структурные перестройки встречаются особенно часто. У детей с пороками развития, составляющими 3–4 % всех новорожденных, определяют около 6 % хромосомных аномалий, у детей с множественными и грубыми пороками – 13 %. Среди новорожденных частота хромосомных аномалий достигает 0,6 % [14]. Согласно ориентировочным подсчетам, вклад врожденных и наследственных заболеваний в патологию и смертность также составляет 30 %.

Исследователи, обобщая проблему возникновения ante- и перинатальной патологии, приходят к выводу, что уровень цивилизованности общества, его образовательный ценз, его технические возможности, экологические составляющие и морально-психологический климат приводят, как ни парадоксально это звучит, к резкому увеличению частоты рождения детей-инвалидов и хроников, которые ранее благополучно элиминировали из популяции, не отягощая ее при этом своими проблемами и, главное, не оставляя потомства. Бесплодные в прошлом браки, привычное невынашивание, маловесные и асфиксичные новорожденные, врожденные пороки сердца и других жизненно важных органов, тяжелые заболевания обмена веществ и хромосомные болезни – вот далеко не полный перечень расплат технократического общества за здоровье будущих поколений [15]. Едва ли стоит обольщаться, что новая технология является панацеей для решения всех проблем. Надо четко сознавать пределы ее возможностей. Не все случаи бесплодного брака поддаются коррекции, не все беременности удастся сохранить, а репродуктивные потери и перинатальная смертность определенного числа новорожденных неизбежны. Более того, если перинатальную смертность у этой категории женщин удалось бы снизить до 4%, то это значило бы, что среди оставшихся в живых произошло бы увеличение удельного веса детей с перинатальной патологией и последующей инвалидизацией [16, 5]. В связи с этим создание национальных программ, направленных на контроль за состоянием здоровья человека, приобретает чрезвычайную актуальность [17]. В этих программах большое значение принадлежит мониторингу врожденных пороков. Наглядным примером значимости такой системы может служить международная система EUROCAT, основная задача которой – это проведение постоянного контроля за динамикой этих показателей.

Формирование этой службы относится к 1974 году, когда комитет по медицинским исследованиям Европейского экономического сообщества решил поддержать работы по эпидемиологии врожденных пороков. Уже в 1978 г. про-

изошло официальное утверждение международной организации EUROCAT. Предполагалось в каждой стране, входящей с ЕЭС, создание региональных регистров по врожденным нарушениям метаболизма и хромосомным aberrациям. За 15-летний период были проанализированы сведения о 3,3 млн родов. Врожденные пороки были диагностированы у 70 000 новорожденных. При этом включение в регистр данных о врожденных аномалиях у живорожденных, мертворожденных и у плодов при индуцированных абортах позволили составить представление о всех случаях гибели плодов, начиная с 20-й нед. гестации. В то же время исследователи стремились получить наиболее полную информацию. Однако это ограничивалось тем, что в систему контроля следовало бы внести сведения о тех врожденных аномалиях, которые диагностируются и после рождения у детей и взрослых. К таким порокам относятся аномалии сердечно-сосудистой системы, мочеполовые расстройства и пороки развития ЦНС.

Таким образом, стала очевидной необходимость в региональных регистрах использовать такие источники информации, как родильные дома, детские клиники, патологоанатомические отделения. Такая задача потребовала разработку единых определений, классификации и системы кодирования, выявляемых аномалий развития. Так была предложена новая классификация врожденных пороков конечностей. Были выделены терминальные, поперечные и продольные дефекты костей конечностей, а также расщепление кисти/стопы и множественные редукционные пороки. При этом удалось получить сведения о структуре и распространенности отдельных видов пороков развития конечностей. Более того, было доказано, что 65 % пороков связано с хромосомными нарушениями. Обобщение данных 19 регистров 13 стран Европы позволило получить сведения о том, что частота врожденных пороков составляет 21,8:10 000 новорожденных, а частота дефектов нервной трубки — 7,9: 10 000 новорожденных [18, 19, 20, 21].

Создание региональных регистров позволяет также объективно оценить эффективность профилактических мероприятий.

В России предпринимаются попытки по созданию региональных регистров врожденных аномалий развития путем проведения мониторинговых исследований [22, 23, 24].

8.2. Первичная массовая пренатальная и антенатальная профилактика пороков развития

В конце XX столетия была предпринята серия экспериментальных исследований в поиске медикаментозных средств, предупреждающих формирование врожденных пороков развития. Удалось доказать, что прием женщинами комплекса витаминов группы В (B_{12} , B_6), а также фолиевой кислоты приводит к значительному сокращению врожденных пороков развития, и в том числе дефектов нервной трубки.

Опыт ряда стран, использующих этот витаминный комплекс подтверждает целесообразность такого вида профилактики. В зависимости от сроков назначения существует две программы профилактики:

– *периконцепционная программа профилактики* (за 3–4 месяца до наступления планируемой беременности) предусматривает назначение 4 мг фолиевой кислоты для ежедневного приема [25];

– *антенатальная программа профилактики* (в период зачатия). Обычно она начинается на 8–12 нед. гестации, т.к. более ранний период вскоре после зачатия остается за рамками медицинской службы [26].

Основным аргументом в пользу применения поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту в период зачатия является значительное снижение врожденных пороков (с 40,6: 1000 до 20,6:1000).

– *программа профилактики врожденных пороков развития* у женщин из группы высокого риска. К этой группе относятся женщины, уже родившие в предыдущей беременности ребенка с дефектами нервной трубки; женщины, имеющие родственников с дефектами нервной трубки, а также женщины с эпилепсией, принимающие такие противосудорожные препараты, как вальпроевая кислота или карбомазепин; женщины, страдающие сахарным диабетом. Для беременных женщин, относящихся к категории высокого риска, фолацин назначается по 1 таблетке (5 мг фолиевой кислоты) в день до беременности и в течение всей беременности [27, 28]. При этом рекомендуемая доза фолиевой кислоты колеблется от 8 до 5 мг/сут. [29, 30, 31].

Идея использования в профилактике врожденных пороков фолиевой кислоты обусловлена тем, что в патогенезе дефектов нервной трубки основное значение придается нарушениям обмена гомоцистеина. Действительно среди всех пороков развития ЦНС основной причиной оказывается **гипергомоцистинемиия**, а на обмен гомоцистеина особое влияние оказывает фолиевая кислота. **Гомоцистеинметилтрансфераза катализирует гомоцистеин в метионин при участии фолиевой кислоты и витаминов В₆ и В₁₂**. Таким образом, назначение комплекса витаминов и фолиевой кислоты **предупреждает** токсическое воздействие повышенных концентраций гомоцистеина на формирующийся мозг [32, 33, 34, 35, 36, 37, 38].

8.3. Система мер по активной профилактике врожденных пороков развития

8.3.1. Информированность женщин репродуктивного возраста о мерах по охране беременности и развивающегося плода

Основным аргументом разумного репродуктивного поведения является забота о собственном здоровье, отказ от вредных привычек (курение, алкоголь, наркотики и др.), планирование желанной беременности в наиболее благоприятном возрастном периоде (18–30 лет), своевременное медико-генетическое консультирование и регулярный врачебный контроль за внутриутробным формированием плода (трехразовый ультразвуковой контроль).

8.3.2. Пренатальная диагностика

Ультразвуковое сканирование позволяет в динамике проследить трансформацию развития отдельных органов и систем плода. На основе этих данных возможно выявление дефектов развития тех или иных органов и систем и принятие врачом аргументированных решений задолго до драматического исхода (см. главу 6).

8.3.3. Неонатальный скрининг врожденных пороков развития

В последние годы широко используется система скринирующих программ, позволяющих диагностировать те дефекты развития, которые не удалось обнаружить в пренатальном периоде жизни. Среди них следует выделить:

Визуальный скрининг врожденных дефектов развития у новорожденного

Тщательный осмотр родившегося ребенка позволяет обнаружить у него не только большие, но и малые аномалии развития (БАР, МАР), являющиеся свидетелями нарушенного эмбриогенеза или ошибками морфогенеза. БАР очень часто служат причиной смерти в первые часы или дни жизни. В тех же случаях, когда ребенок остается в живых, у него формируется инвалидность с детства. Из общего числа пороков БАР составляют от 2 до 7 %.

МАР относятся к тем врожденным дефектам, при которых измененные внешне структуры органа (уши, нос, пальцы рук и ног и др.) не нарушают основных функций пораженного органа. Однако из сочетания малых аномалий развития очень часто формируется фенотипический портрет той или иной врожденной или наследственной патологии. Ярким примером могут служить фенотипы синдромов Дауна, Апера и др.

Недоношенность

Преждевременное рождение в большинстве случаев обусловлено отклонением от нормального хода эмбрионального развития под влиянием вредных факторов. Недоношенные дети, являясь главным объектом перинатальной медицины, в значительной степени определяют перинатальную и раннюю неонатальную смертность, повышенный уровень аномалий развития и тем самым инвалидность с детства. Если вредные воздействия приходились на ранние стадии эмбриогенеза, то у родившегося ребенка могут обнаруживаться структурные изменения разных органов и систем и прежде всего ЦНС. Если же вредные воздействия приходились на стадии фетогенеза, то отклонения в развитии, обусловленные нарушениями гистогенеза, манифестируются в разные периоды постнатальной жизни в виде умственной отсталости или судорог. Для недоношенных детей с низкой массой тела характерно сочетание незрелости, аномалий развития, гипоксических повреждений нервной системы и инфекций [39].

Задержка внутриутробного развития (small for date)

Определяется у детей, рожденных женщинами с острыми и хроническими заболеваниями. Очень часто этот признак обнаруживается при врожденных синдромах и хромосомных заболеваниях (трисомии, 8, 13, 18, 21),

Чрезмерный вес и рост новорожденных

Наблюдается при целом ряде патологических состояний). Особенно часто речь идет о детях, рожденных женщинами с сахарным диабетом. Многие исследователи подчеркивают, что у потомства этих матерей могут обнаруживаться весьма своеобразные пороки развития (см. стр. 79).

Н.В. Обнаружение при осмотре новорожденного больших и малых аномалий развития, признаков задержки внутриутробного развития, чрезмерного веса и роста всегда являются поводом для выяснения анамнестических данных, тщательного сбора и анализа родословной и последующего клинико-лабораторного обследования.

Биологический (молекулярно-генетический) скрининг у новорожденных

Скрининг на наследственные нарушения обмена веществ

Наследственные нарушения обмена веществ вносят существенный вклад в перинатальную и младенческую смертность, а также в инвалидность с детства. В основе этих заболеваний лежат врожденные дефекты жизненно важных биологических систем, общих для всех клеток: продукция и усвоение энергии, синтеза и деградации компонентов клеток; система накопления, исправления повреждений, внутри- и межклеточного транспорта; информационные и регуляторные системы. При этом используются такие технологии, как методы молекулярной диагностики (полимеразная цепная реакция, блот-гибридизация, флюоресцентная ДНК-гибридизация *in situ* или FISH-метод), геномная гибридизация и др. В ближайшие годы уровень пренатальной, неонатальной и постнатальной диагностики наследственных нарушений обмена может существенно возрасти за счет таких современных методов аналитической биохимии, как тандемная хроматомасс-спектрометрия, капиллярный электрофорез, микрочип-технологии.

Наибольшее распространение в медицинской практике получили скринирующие программы на фенилкетонурию, галактоземию, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз, лейциноз и адреногенитальный синдром.

Скрининг новорожденных позволяет рано (на доклинической стадии) выявлять эти заболевания и лечить, тем самым профилактировать тяжелое поражение ЦНС и др. органов, предупреждая инвалидность с детства.

При проведении постнатального скрининга большое внимание обращается на группу детей с различными отклонениями в психофизическом и неврологическом развитии. При этом большая роль принадлежит нарушениям обмена аминокислот, углеводов, митохондриальным дефектам и хромосомным аберрациям.

При врожденных пороках развития в патологический процесс особенно часто вовлекается ЦНС, а также важнейшие рецепторы головного мозга – органы зрения и слуха.

В последние годы все шире используются скринирующие программы для выявления у новорожденных аномалий зрения и слуха.

Первичный офтальмологический скрининг новорожденных

Целесообразность использования скрининга аргументируется неуклонным ростом числа детей с нарушениями зрения. **Врачи-офтальмологи утверждают, что большая часть заболеваний зрения диагностируется слишком поздно, когда наступают тяжелые необратимые изменения.**

К моменту рождения у новорожденных могут обнаруживаться многие врожденные дефекты: микрофтальмия, катаракта, колобома, помутнение роговицы и хрусталика. Эти аномалии часто сочетаются с другими пороками развития.

Исследования последних лет убедительно продемонстрировали, насколько велика роль наследственных факторов в патологии зрения у детей и взрослых. Считается, что 42–85 % слепоты обусловлено измененной наследственностью. При этом в патологический процесс вовлекаются сетчатка, зрительный нерв и др. структуры глаза, приводя детей к инвалидности по зрению.

Большое значение придается первичному визуальному скринингу, при котором осмотр врачом-неонатологом переднего отрезка глаза позволяет диагностировать целый ряд изменений: колобома, мегакорнеа, отек роговицы, колобома радужки, остатки зрачковой мембраны, помутнение хрусталика и стекловидного тела, кровоизлияния под конъюнктиву и др.

Селективный офтальмологический скрининг проводимый у новорожденных повышенного или высокого риска, позволяет оценить состояние таких недоступных для осмотра структур глаза как сетчатка, диск зрительного нерва и др. Преимуществами офтальмологического скрининга является то, что его стоимость невелика и он доступен для врача-неонатолога, прошедшего краткий курс обучения в авторитетном офтальмологическом учреждении. Продолжительность офтальмологического скрининга не превышает 5 минут. Таким образом, внедрение офтальмологического скрининга в неонатологию способствует ранней диагностике нарушений зрения и быстрому переводу новорожденного в офтальмологическую клинику, тем самым активно предупреждая возможные осложнения в последующем [40].

Скрининг врожденных дефектов слуха у новорожденных

Внедрение этого скрининга также обусловлено распространенностью стойкой и неизменной сенсоневральной глухоты, которая имеет четкую тенденцию к росту с возрастом ребенка. Так, у детей до 5 лет частота потери слуха достигает 2,7:1000, а у детей юношеского возраста увеличивается до 3,5:1000. Роль наследственных факторов в возникновении глухоты чрезвычайно велика. Известно более 300 форм наследственных синдромов, сопровождающихся потерей слуха. **К настоящему времени завершилась идентификация 110 хро-**

мосомных локусов и 65 генных мутаций. При этом выявлены гены и локализация продуктов, которые они кодируют [41].

Для аудиологического скрининга у новорожденных используется метод задержанной вызванной отоакустической эмиссии (ЗВОАЭ). Он представляет собой ответный звуковой сигнал, возникающий на 8–12 миллисекунде после включения стимуляции и продолжающийся 10–30 миллисекунд. Методика обследования занимает не более 5–15 минут.

Метод ЗВОАЭ настолько чувствителен, что с его помощью фиксируются даже незначительные отклонения в функции слухового анализатора. В связи с этим его используют на первом этапе скрининга, а при обнаружении отклонений от нормы на втором этапе обследования применяют методику коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП). Таким образом, обе методики не заменяют, а дополняют друг друга.

Ранняя диагностика дефектов слуха у новорожденных и своевременная коррекция специалистами – залог профилактики последующей инвалидности по слуху.

Таким образом, в настоящее время отработанная система скринирующих программ значительно расширяет возможности ранней диагностики и профилактики аномалий развития у новорожденных.

8.4. Отказные дети

В гамму острых медико-социальных проблем, связанных с врожденными пороками развития входит проблема так называемых отказных детей. Рождение дефектного ребенка весьма трагично для его родителей. Как поступить правильно? Принять или отказаться от ребенка еще в условиях родильного дома? Эти ситуации возникают часто, т.к. **статистика неумолимо свидетельствует о неустанном росте первичной инвалидизации детей.** Она к 2000 г. возросла более чем до 600 000 [42, 43, 44]. В структуре инвалидности детей 69,5 % приходится на три класса заболеваний:

- патология нервной системы и органов чувств (52,45 : 10 000 детей);
- психические расстройства (31,02 : 10 000);
- врожденные аномалии развития (28,2 : 10 000);

За период с 1979 по 1997 год происходило постоянное увеличение числа инвалидов в детстве: с 16,6 : 10 000 в 1980 г. до 160,7 : 10 000 (в возрасте от 0 до 15 лет), т.е. произошел рост в 9,7 раза [45, 46, 42, 47, 48].

Об этом красноречиво говорят и данные обращаемости в лечебно-профилактические учреждения (из расчета на 100 000 населения). Так, динамика роста врожденных пороков по годам составила:

- в 1991 г. – 116 978,2
- в 1999 г. – 139 299,6
- в 2001 г. – 146 289,2

Ежегодно в Российской Федерации рождается около 30 000 детей с врожденными и наследственными заболеваниями, большая часть из них в последующем признается инвалидами [49, 50].

Отказ от новорожденного с передачей его под опеку государства существовал издавна и расценивается как **социальное сиротство**. Эта проблема характерна для многих развитых и развивающихся стран. Исследователи утверждают, что по всему миру больницы, родильные дома и специальные заведения заполнены брошенными младенцами. По данным международных экспертов ООН, в последние годы отмечается заметный рост числа брошенных детей в странах Западной и Восточной Европы. Эти брошенные своими родителями дети специалистами разных стран называются по-разному: «отказные дети», «казенные младенцы», «рожденные, чтобы быть покинутыми», «вечные новорожденные» и др. [51].

В последние годы в России отмечается значительный рост числа детей-сирот (ежегодно более 105 000). В системе здравоохранения дети-сироты и дети, оставшиеся без родителей, воспитываются в домах ребенка. В стране функционирует 252 учреждения с общим количеством детей — 18 500 («Состояние здоровья детей Российской Федерации, 2000») [52].

В специализированные дома ребенка отказные дети поступают из:

- стационаров (56 %);
- родильных домов (24 %);
- семей (14 %).

Основной причиной поступления в дом ребенка является невозможность пребывания ребенка в семье:

- 35,8 % — тяжелые материальные условия,
- 33 % — юридически оформленный отказ от ребенка,
- 15,4 % — брошенные, подкинутые дети [50].

Распространенность отказничества в России составляет около 20 000 случаев в год [53, 54].

Исследователи обращают внимание, что уровень здоровья поступающих в дома ребенка, чрезвычайно низкий и ухудшается. Так, если в 1980 г. удельный вес детей с органическими заболеваниями нервной системы, нарушениями психики и наследственными заболеваниями составил 40 %, то в 1996–1998 гг. достигал 81 %. **Лишь 4,7 % детей считались практически здоровыми.** Состояние этих детей, по данным Государственного доклада о состоянии здоровья детей Российской Федерации в 1998 г. [55], чаще всего **обусловлено врожденными и психическими аномалиями.**

Дети, отстающие в физическом развитии, составляют 52 %, отставание в психическом развитии обнаруживается более чем у 90 % питомцев домов ребенка. У 52 % диагностируются задержка психического развития, у 44 % — олигофрения в стадии дебильности, 3 и 6 % — в стадии имбецильности и идиотии соответственно [50].

Н.В. Из этой категории отказных детей в последующем формируется обширная группа инвалидов с детства. Об этом могут свидетельствовать данные, представленные в таблице 1 [48].

Анализируя причины отказа родителей (чаще всего матерей) от родившихся детей, исследователи обращают внимание на существующий **кризис семьи** в современном обществе. Это проявляется в нарушениях ее структуры

Таблица 1 . Динамика нарушений здоровья и ограничений жизнедеятельности детей-инвалидов в стране (на 10 000 детского населения)

Виды нарушений и ограничений	1997	1998	1999	2000	2001	2001/ 1997, %
Умственные	33,4	34,8	38,9	37,0	38,8	+16,1
Слуховые	8,9	9,3	9,7	9,6	9,3	+4,4
Зрительные	13,7	15,1	17,6	16,7	16,0	+16,8
Висцерально-метаболические	40,1	44,5	49,7	48,8	47,3	+17,9
Двигательные	38,7	42,2	47,5	46,0	43,9	+13,4
Уродующие	8,8	9,6	12,2	11,1	10,2	+15,9
Общие и генерализованные	5,8	6,3	7,9	7,2	7,3	+25,8
Снижение способности адекватно себя вести	58,6	63,4	74,4	70,8	71,8	+22,5
Снижение способности к приобретению знаний	26,0	29,4	33,6	33,1	34,3	+7,8
Снижение способности общаться с окружающими	31,8	33,7	39,6	36,0	34,3	+7,8
Снижение способности передвигаться	42,3	47,4	53,7	51,0	49,7	+17,5
Снижение способности ухаживать за собой	14,2	15,4	20,0	16,9	15,9	+12,0

и функции, в росте числа разводов и количества неполных семей, в асоциальном образе жизни ряда семей, в падении жизненного уровня и снижении нравственных норм [51, 54]. Давая характеристику семей детей-инвалидов, авторы обращают внимание на высокий процент (35 %) детей из семей алкоголиков, матерей и отцов, страдающих туберкулезом, сифилисом, психическими заболеваниями [50, 8], а также на нежеланность детей (21 %), когда используются различные средства для прерывания нежеланных беременностей, а также на детей (10 %), несовершеннолетних матерей [56].

Из года в год наблюдается рост нежеланных беременностей у девушек-подростков. Так, зарегистрированный брак у них составлял лишь 33,4 %, гражданский брак у – 28,9 %, не были замужем 15,7 %. Более половины из них не имели постоянного рода деятельности, 80 % – самостоятельного дохода, 18,7 % курит и 1 % употребляет наркотики.

В этой среде очень высок индекс инфекционных заболеваний, у 62,6 % выявляются венерические болезни (гонорея, трихомониаз, хламидиоз, и др.) Первая беременность прерывается абортom в 20 % случаев. Наряду с этим высок процент самопроизвольных выкидышей. Возникшая и сохранившаяся беременность в 87,5 % случаев протекает с осложнениями.

У 80 % новорожденных в неонатальном периоде обнаруживается целый ряд заболеваний, в том числе и врожденных пороков развития. Отказ от ребенка в 17,4 % происходит еще в родильном доме.

8.5. Морально-этические проблемы перинатальной медицины

Риск, связанный с использованием новых перинатальных технологий

Заболевания новорожденных, протекающие из ante- и перинатальных периодов жизни (болезни ЦНС, скелета и др.), формируют обширную группу детей с разной степенью инвалидности:

- повышенную частоту врожденных пороков при беременностях высокого риска,

- повышенную выживаемость недоношенных детей с тяжелыми церебральными, соматическими и инфекционными заболеваниями.

Казалось бы, что используемый в последние годы широкий спектр диагностических и лечебных технологий должен был принципиально изменить существующую ситуацию. Тем не менее показатели, свидетельствующие об инвалидности с детства, не только не снижаются, а имеют явную тенденцию к росту [45, 46].

Динамичное снижение перинатальной смертности сопровождается неуклонным ростом числа врожденных пороков развития, несовместимых с жизнью. По результатам патологоанатомических аутопсий пороки развития ЦНС среди умерших новорожденных достигают 45,8 %. Среди них голопроэнцефалия, гидроцефалия с атрофией полушарий головного мозга, микрогирия, пороки развития мозжечка и мозолистого тела и др.). Пороки сердечно-сосудистой системы составляют 25 % (дефект межжелудочковой перегородки, стеноз клапанов легочной артерии, кардиомегалия и др.). Смешанные пороки обнаруживаются в 29,2 % случаев. Среди них: остеоплазии в сочетании с поликистозом почек, гипоплазия легких, дефектом межжелудочковой перегородки, атрезией мочеточников и мочевого пузыря [13, 57, 58, 59, 60]. Это позволяет утверждать, что возможности перинатальной медицины велики, но не беспредельны. Перинатальная патология, вызвавшая смерть новорожденных, несмотря на высокие технологии (интенсивная терапия и реанимация), оказалась несовместимой с жизнью. Следовательно, принятые экстраординарные меры по сохранению патологически протекавшей беременности во всех этих случаях оказались неэффективными, а использованная современная неонатальная технология смогла лишь на короткое время отсрочить неизбежную смерть [8]. При анализе состояния здоровья выживших детей приходишь к выводу о том, что **снижение перинатальной и ранней неонатальной смертности не отражает качество здоровья, а свидетельствует лишь о повышенной выживаемости** за счет использования современных технологий [6, 8].

Парадокс заключается в том, что **новые репродуктивные и неонатальные технологии, призванные изменить ситуацию в перинатологии, по существу сами могут становиться источниками рождения детей с инвалидизирующей патологией** [9, 8].

Морально-психологические проблемы в перинатальной медицине: родители больных детей и лечащие врачи

Когда рождается желанный и здоровый ребенок взаимоотношения лечащего врача и родителей переполнены радостным возбуждением, выражениями благодарности и признательности. Совсем иная ситуация возникает при рождении ребенка с пороками развития.

Пытаясь понять природу стресса у матери, родившей ребенка с врожденными дефектами, исследователи обращают внимание на психологические переживания женщины на разных этапах беременности. Они склонны определять наступление беременности как кризис адаптации. На первой начальной стадии женщина должна осознать, что она будет матерью и произойдут изменения в семейных взаимоотношениях, возникнут серьезные экономические и внутриперсональные трудности. На втором этапе изменений в сознании женщины в центре внимания оказывается плод как изолированная индивидуальность. Он дает о себе информацию для матери путем появления его двигательной активности. У женщины появляются фантазии о ребенке, атрибуты его персонификации, начинается поиск возможного имени для ребенка. Рождение нормального ребенка является для большинства женщин радостью, хотя они и скрывают страх, что ребенок может быть больным. Поведение родителей и причины их расстройств зависят от очень многих факторов: от общей культуры, образованности, взаимоотношений внутри семьи [61].

В тех случаях, когда рождается больной ребенок, рушатся надежды и это воспринимается как потрясающий шок. Родители в случае рождения ненормального младенца, возможно, страдают больше, чем от ощущения потери здорового ребенка, которого они ждали. Они могут при этом испытывать и крушение веры в современную медицину и врачей, а также потерять веру в собственную способность родить нормального ребенка [63].

Горе матери выражается в приступах беспокойства, озлобленности и тревоги с последующим снижением настроения и потерей смысла жизни. Реальность наступившей потери нередко приводит к психологическому отчуждению, которое может продолжаться месяцы и даже годы. Медицинский персонал родильного дома должен проявлять особое внимание к этим родителям, дать им высказаться, выразить сочувствие, объяснить причину болезни или гибели ребенка. Это позволяет предотвратить непонимание и неправильное толкование произошедшего.

При анализе этих драматических ситуаций возникает потребность посмотреть на эту проблему с позиции медицины. Достижения биологии и генетики последних лет оказали мощное воздействие на мировоззрение врача и сформулировали в медицинской среде психологию «оптимистической репродукции», когда всё, что еще было невозможным, вдруг, стало реальным и достижимым. Это привело, в свою очередь, к снятию определенных, ранее существовавших «запретов» на возникновение и сохранение беременности при тяжелых и плохо корригирующихся патологических состояниях женщины. При

этом руководствовались охраной здоровья и жизни как самой матери, так и ее будущего ребенка.

Теперь, спустя годы, при анализе достигнутого и обобщении наблюдений многих исследователей появилась реальная возможность не только оценивать последствия такой практики, но и принять во внимание недостатки. При этом основными вопросами, требующими ответа, являются, как сугубо медицинские, так и морально-этические. В частности, в каких ситуациях научно-технический прогресс – благо, а в каких ситуациях он противоречит здравому смыслу; где та грань возможностей, которую не стоит переступать?

Таким образом, сформировалось представление об экстремальной перинатологии и детях, рожденных вопреки [9].

Среди проблем, не теряющих своего медико-социального значения, являющихся показателями уровня развития медицины, оказываются, такие как перинатальная смертность, врожденные пороки развития, психоневрологические расстройства и инвалидность с детства. Именно поэтому из общего числа беременных женщин были выделены те, у которых беременность и роды относятся к категории высокого риска. Именно для этой группы женщин создаются региональные перинатальные центры, нацеленные на оказание широкомасштабной высококвалифицированной помощи. Это женщины, имеющие нарушения репродуктивных функций, связанных с первичным и вторичным бесплодием, с привычным невынашиванием беременности, с хроническими, гинекологическими и инфекционными заболеваниями. Анализ современной литературы и собственный опыт убеждает в том, что новая концепция организации системы родовспоможения оказалась настолько эффективной, что повсеместно в различных странах произошло снижение показателей перинатальной смертности. В то же время очевиден и тот факт, что использование новых биомедицинских технологий обладает не только позитивным, но и негативным эффектом. **Борьба за сохранение беременности высокого риска нередко заканчивается рождением детей с теми или иными аномалиями развития, приводящими к инвалидности.**

Это следует признать как неизбежное явление – ведь лечащий врач и сама женщина понимают всю степень существующего риска. Однако женщина, страдающая той или иной патологией, нарушающей ее репродуктивную функцию, **часто поступает вопреки мнению врачей воздерживаться от наступления беременности.** Жажда материнства бывает настолько велика, что женщина предпринимает неоднократные попытки забеременеть. Особенно это очевидно при использовании метода экстракорпорального оплодотворения, при котором фиксируется 5–10 и более попыток.

В большинстве случаев врач ставится перед свершившимся фактом, когда у тяжелобольной женщины наступила беременность. Такие ситуации, имеющие большую степень риска, формируют так называемую экстремальную перинатологию – и не менее экстремальную неонатологию, когда требуется высокое профессиональное искусство ведения лечебного процесса. Причем, как правило, речь идет о коллективном творчестве, в котором, помимо лечащего врача, принимают участие функционалисты, биохимики, иммунологи, генети-



Рис. 1. Здоровый новорожденный

ки, терапевты, педиатры, и многие другие специалисты. Опыт свидетельствует о том, (рис.1) что у беременной женщины, относящейся к категории высокого риска, **всегда существует шанс** рождения живого и здорового ребенка [7].

Дети этих женщин расцениваются как дети, рожденные **вопреки** существующим преградам. И в этом заслуга как самих женщин, **осознанно** идущих на большой для себя риск, так и научного и врачебного коллектива, постоянно осуществляющего необходимую коррекцию на протяжении всей беременности.

Однако постоянно присутствующий высокий риск для жизни и здоровья беременной женщины и ее ребенка требует соблюдения определенных условий особенно тогда, когда врач сомневается в успехе.

Роль врача при оказании медицинской помощи женщине, у которой наступившая беременность относится к категории высокого риска, состоит не только в выборе терапевтической тактики ведения беременности, но и в предоставлении ей информации о возможных рисках. **Досконально информированные родители должны принять самостоятельное решение о сохранении или прерывании беременности** и дать письменное информированное согласие.

В главе, посвященной порокам развития ЦНС, приводились результаты пренатальной диагностики, и матери было известно, что у одного плода из двойни имеется грубый дефект головного мозга – синдром Киари II. Женщина осознанно отказалась от прерывания беременности. Возможно, она надеялась на врачебную ошибку и ей хотелось верить, что ребенок родится здоровым. Информированность не всегда служит поводом для принятия правильного решения. В течение многих лет она страдала бесплодием и предпринимавшиеся ею попытки (5 ЭКО) оказывались неудачными. На 19-й нед. гестации у одного из плодов был диагностирована аномалия Киари II. Благодаря осознанному решению беременность была сохранена, женщина родила здорового и большого ребенка, которому была оказана необходимая нейрохирургическая помощь.

В то же время каждодневная практика свидетельствует и о том, что отказ от прерывания беременности при пренатальной диагностике грубых аномалий развития плода оказывается совместимым с последующим решительным отказом от новорожденного еще в условиях родильного дома. В ряде случаев тяжелое решение не принимается, и женщина не в силах отказаться от желанного, но тяжелобольного ребенка и тогда обрекает себя и своих близких на длительный период страданий, связанных с невозможностью облегчить состояние своего ребенка.

Примером последствий неинформированности родителей о собственном заболевании и существующем высоком риске для их потомства может служить история болезни женщины, страдавшей болезнью Марфана (аутосомно-доминантный тип наследования, 50-процентный риск) и родившей трех детей с этим же заболеванием (рис. 2).

Другим примером принятия решения о сохранении беременности при получении своевременной врачебной информации о наличии высокого риска как для самой женщины, так и ее ребенка, может служить история болезни женщины, страдавшей тяжелой формой несовершенного остеогенеза (1-й тип, аутосомно-доминантный тип наследования, риск 50 %).

I-4, II-6, II-13, II-15, III-3, IV-1, IV-2 – болезнь Марфана
 I-4, I-6, II-5, II-6, II-7, II-13, II-15, III-3, III-9, IV-1, IV-2 – серд. сосуд. заболев.
 III-13 – умств. отсталость

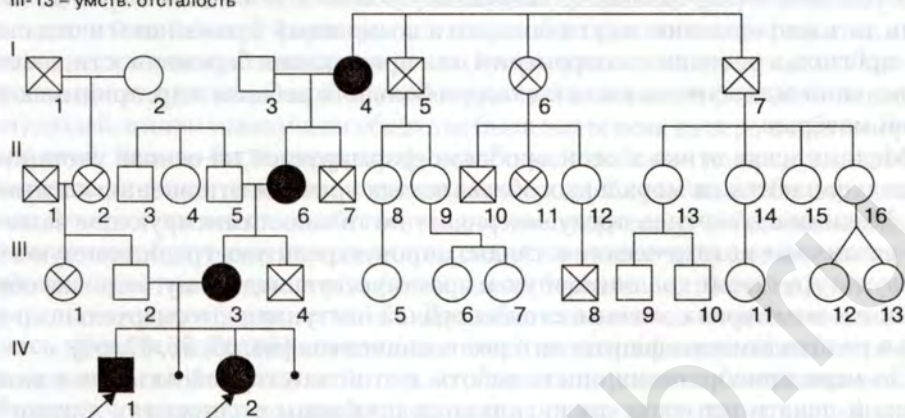


Рис. 2. Болезнь Марфана в 4 поколениях

Наблюдение 1.

Под нашим наблюдением находилась беременная женщина 22 лет с тяжелой формой НК, инвалид 1-й группы. До 1,5 лет она развивалась без проблем. Первый спонтанный перелом правого голеностопного сустава произошел на 2-м году жизни. К 3 годам жизни у нее было зарегистрировано 20 закрытых переломов лучевых, плечевых костей, а также костей голени, шейки бедра и костей таза. К 20 годам количество переломов достигло 45. Наряду с этим с 10-летнего возраста женщина страдала целым комплексом хронических заболеваний (панкреатитом, колитом, холециститом, язвенной болезнью и др.). В то же время ее репродуктивная система функционировала без сбоев (менструации с 14 лет, циклические, половая жизнь с 16 лет).

Первая беременность по желанию женщины закончилась медицинским абортom. Вторая беременность наступила спонтанно в возрасте 21 года, протекала без особенностей. При динамическом ультразвуковом исследовании патологии со стороны плода не выявлялось. На 30–31-й нед. появился целый ряд метаболических расстройств (гиперкоагуляция, гипокальциемия, нарушение клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции), боли в суставах, одышка. На 34-й нед. родоразрешена путем кесарева сечения. Родился недоношенный мальчик с массой тела 2377 г и длиной 47 см, в асфиксии средней тяжести (Апгар – 5/7 баллов). Дыхательные расстройства, связанные с наличием гиалиновых мембран, привели к необходимости прибегнуть к искусственной вентиляции легких в течение 14 суток. На 30-е сутки ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии. При полном клинико-функциональном обследовании у новорожденного ребенка не было обнаружено каких-либо отклонений в состоянии здоровья. Наблюдавшийся нами случай заслуживает внимания уже потому, что возникновение и благополучный исход беременности у тяжелобольной женщины-инвалида – явление крайне редкое. Однако ближайший и отделенный прогноз для родившегося ребенка содержит элемент высокого риска, и мать должна быть информирована об этом.

Таким образом, приведенные нами клинические примеры свидетельствуют о том, что эта проблема чрезвычайно сложна и деликатна. Врач должен лишь дать информацию о сути болезни и возможный ближайший и отдаленный прогноз, а решение о сохранении или прерывании беременности, о методах лечения оставшегося в живых тяжелобольного ребенка и др. принимаются самой матерью.

Медицинская этика в этой проблеме формируется на основе учета прав плода и пациента, на моральных обязанностях врача по отношению к пациентам. Медицинская этика предусматривает не только лимитирующие законы, но и различные полемические взгляды, мировую религию, традиционную этику и культуру семьи, традиционную и практическую медицину, включая образование и опыт врача, значимость для врачей наступившего смертельного исхода и необходимость защиты интересов пациентов [64, 65, 66, 67, 68].

По мере приобретения опыта работы с этой категорией женщин в медицинской печати все чаще дискутируются проблемы о снижении удельного веса инвалидности с детства. Среди этих злободневных проблем:

– необходимость создания четких критериев целесообразности стимуляции и сохранения беременности у тяжелобольных женщин с плохо корректируемой патологией, а также у женщин пожилого возраста, когда риск рождения неполноценного ребенка особенно велик.

Создание четких критериев целесообразности длительного использования реанимационных мероприятий у новорожденных с экстремально низкой массой тела. Существующие возможности интенсивной терапии и реанимации резко изменили представления о жизни и смерти. Возникающие при этом очередные мифы провоцируют такие ситуации, когда искусственная вентиляция легких и другие мероприятия продолжаются в течение 1–2–3 месяцев. Врачи предпринимая огромные усилия, пытаются удержать неуклонно уходящую жизнь новорожденных с грубыми необратимыми изменениями не только ЦНС, но и других органов. **Эти стремления понятны и соответствуют долгу врача, но сохраненная таким образом жизнь почти всегда сопряжена с тяжелой инвалидностью ребенка и отсроченным летальным исходом.**

Обсуждение проблемы перинатальной медицины — весьма деликатная и трудная тема, т.к. она затрагивает широкий круг заинтересованных, но далеко не всегда компетентных лиц. Больные дети и их родители, врачи, организаторы здравоохранения и юристы, духовные пастыри и психологи — каждый руководствуются своими знаниями и догмами. Один просит и надеется, другой хочет помочь и сомневается, третий запрещает и наказывает. **Врач не может находиться на распутье. Он должен руководствоваться четкими правилами, имеющими юридическую силу.** При этом имеется в виду защита прав как больного, так и врача.

Завершая эту книгу, хотелось бы подчеркнуть, что обсуждаемая в ней проблема возникновения тяжелой врожденной патологии не является сугубо медицинской. Она в значительной мере носит социальный и мировоззренческий характер. Главным объектом в ней является человек, личность. В формировании личности, обладающей суммой этических, моральных и интеллектуальных ка-

чества, принимают участие многие слагаемые. Среди них огромная роль принадлежит генетике, воспитанию, образованию, здоровью, окружающей среде и др., в значительной мере формирующих характер, поведенческие реакции, мировоззрение, жизненные ценности и устои. Репродукция в человеческом обществе, бывшая прежде естественной и доминирующей в сознании (и даже в подсознании) людей, в цивилизованном обществе была вытеснена из перечня бесспорных ценностей. Взамен была предложена «свободная любовь», не предусматривающая создание семьи, рождение и продолжение рода. Случайные и беспорядочные связи, безответственность к собственному жизнетворчеству, собственному здоровью и к своему будущему породили, а вернее усилили всегда существовавшие тенденции неприятия беременности (нежеланная беременность), стремление любыми средствами освободиться от нее. **Для общества эта идеология эгоизма оказалась чревата тяжелыми последствиями и демографической катастрофой.** Самое удивительное состоит в том, что эмансипированная женщина нанесла собственноручно удар по своему здоровью и прежде всего по репродуктивному здоровью. Широкое использование противозачаточных средств, криминальные и так называемые медицинские аборты достигли желанной цели – уменьшилось деторождение, появились бездетные семьи, семьи с одним ребенком или с одним родителем (неполная семья). **Предпринятая активная и осознанная система мер борьбы с нежеланной беременностью не осталась безнаказанной.** Как следствие, резко возросло число гинекологических заболеваний – и на этой почве супружеское бесплодие, привычное невынашивание, рождение недоношенных детей и детей с врожденными пороками развития. Отражением этой ситуации является увеличение репродуктивных потерь и ежегодное рождение в России 50 000 инвалидов с детства.

Общество знает об этом, но не очень задумывается о происходящем. Только тогда, когда беда касается кого-то конкретно, он очень быстро и очень болезненно узнает о другой стороне этой демографической проблемы, о семейных трагедиях и безвыходных состояниях, о беспомощности что-либо изменить в своей судьбе.

Когорта женщин, находящихся в центре внимания медицины, определяющая болевые точки перинатологии (патология беременности и родов, недоношенность, врожденные пороки развития и ДЦП) и получившая название «Женщины, беременность и роды категории высокого риска», не так мала и составляет 10 % и более. Невольно возникает вопрос, каково возможное решение этой проблемы? Не вызывает сомнения, что даже если это удастся осуществить, потребуется время:

Время для того, чтобы общество в целом, средства массовой информации, семья, школа и др. органы **формировали мировоззрение, изменили вектор ценности человеческой жизни.** Чтобы главной доминантой жизни стал не эгоизм, а возврат (ренессанс) к здоровому образу жизни и созданию простых и ясных жизненных ценностей. Чтобы стала престижной полноценная, обеспеченная семья, исповедующая достойный образ жизни, способная дать своим детям воспитание и образование, привить гордость за родителей, когда отечественное станет дороже зарубежного и др.

Время требуется и для того, чтобы достижения и возможность практической медицины были бы доступны для каждой семьи, каждой беременной женщины и ее ребенка. Медицинская неграмотность населения такова, что многие не только не знают о реальных возможностях медицины (пренатальный, массовый и селективный скрининг врожденных дефектов, искусственное оплодотворение, клеточная терапия и пр.), но и предпочитают прибегать к помощи знахарей и медицинских невежд. Медицина, ставшая на путь коммерциализации, затуманивает сознание, что все излечимо — стоит только лишь купить крем, мазь или какой-либо аппарат. Люди должны знать, что медицина не всесильна. Несмотря на происшедшие революционные открытия, прежде всего **надо научиться самим отвечать за собственное здоровье** (курение, алкоголь, наркотики, асоциальный образ жизни и неадекватное репродуктивное поведение).

Время требуется для того, чтобы медицина и религия не вступали в противоборство и каждый занимался бы своим делом. Медицина врачевала бы тело, а религия — душу. Это две стороны одной медали и каждая из сторон нашла бы согласие между собой. Стоит ли упорствовать в проведении пренатальной диагностики, ведь она позволяет предупредить рождение тяжелобольных и неизлечимых детей? Разве не стоит согласиться с тем, что в этой ситуации своевременно проведенный аборт — благо для женщины, ее семьи, будущего ребенка и общества в целом? Разве лишена гуманности методика искусственного оплодотворения у бесплодной супружеской пары, когда они мечтают о ребенке и благодаря этой мечте сохраняется семья? Достаточно взглянуть на счастливые лица этих людей, когда в семье после столь длительного ожидания появляется



Рис. 3. Дети, рожденные после экстракорпорального оплодотворения

живой и здоровый ребенок. Разве возможно лишить родителей попытки спасти жизнь ребенка, используя новые лечебные технологии, которые еще не стали традиционными, но обладают эффективностью? (рис. 3). Может быть церкви надо вернуться к той благородной деятельности, когда она давала приют и опекала неизлечимых больных, которым медицина уже не в силах помочь и которым требуется уход и сострадание.

Литература к главе 8

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Генетика человека и гены предрасположенности (Введение в предиктивную медицину). СПб: «Интермедика», 2000.
2. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. «Альфа Виста», Новосибирск, 2004
3. Барашнев Ю.И. Дискуссионные проблемы перинатальной медицины. Акуш. гинекол. 1989, 9, 3–7.
4. Барашнев Ю.И. Перинатальная медицина и инвалидность с детства. Акуш. гинекол., 1991, 1, 12–18.
5. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. Перинатальная патология: истоки и пути снижения – Акуш. гинекол. 1994, 6, 3–8.
6. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология (второе изд.). «Триада-Х», 2005.
7. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. Морально-этические проблемы перинатальной медицины: маловесные дети. Акуш. гинекол., 1995, 1, 3–7.
8. Барашнев Ю.И. Ключевые проблемы перинатальной неврологии. Акуш. гинекол., 2007, 5, 51–54.
9. Новорожденные высокого риска: Новые диагностические и лечебные технологии. Под ред. В.И. Кулакова, Ю.И. Барашнева. «ГЭОТАР-Медиа», 2006.
10. Причины и технология анализа репродуктивных потерь. Под ред. Бурдули Г.М., Фроловой О.Г., «Триада-Х», М. 2008.
11. Базовая помощь новорожденному – международный опыт. Под ред. Володина Н.Н., Сухих Г.Т., «ГЭОТАР-Медиа», 2008.
12. Перинатальный региональный центр: структура и функция. А.А. Баранов, Ю.И. Барашнев. Акуш. гинекол., 1990, 5, 3–8.
13. Барашнев Ю.И., Бубнова Н.И., Сорокина З.Х. и др. Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз. Росс. Вестн. перинатол. и педиатр. 1998, 4, 6–12.
14. Бочков Н.П. Клиническая генетика. «ГЭОТАР-Медиа». 2004.
15. Лильин К.Т. Источники детской инвалидности в России. Всерос. Научн. практич. Конф. «Новые технологии комплексной реабилитации», Москва, 2004, 90–93.
16. Барашнев Ю.И. Новые технологии в репродуктивной и перинатальной медицине: потребность, эффективность, риск, этика и право. Рос. вестн. перинат. и педиатр. 2001, 1, 6–11.
17. Деликова Н.С., Кобринский П.А. Европейский регистр врожденных аномалий. Рос. мед. журн., 2001, 6, 8–11.
18. EUROCAT Guide for the description and classification of limb defects/Stoll C., Mastroiacovo P., De Wals P. et al. Brüssels, 1986, p.61.
19. Eurocat Guide 1.1. Instructions for the registration of congenital anomalies. Ed. M.F. Lechat, Brüssels, 1990.
20. EUROCAT Registry description 1979–1990. Eds. H. Dolk et al. 1991.
21. EUROCAT Working group. Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980–1986. J. Epidemiol. Commun. Hlth, 1991, v. 45, 52–58.

22. Бочков Н.П., Жученко Н.А., Кириллова Е.А. и др. Мониторинг врожденных пороков г. Люберцы Московской области. *Рос. вестн. перинат. и педиатр.* 1996, 2, 20–25.
23. Кириллова Е.А., Никифорова О.К., Жученко Н.А. и др. Мониторинг врожденных пороков развития у новорожденных. *Рос. вестн. перинат. педиатр.* 2000 1, 18–21.
24. Деликова Н.С. Мониторинг врожденных пороков развития и его значение в педитрии, 2003, 4, 13–17.
25. Van Allen M.I., Mc Court C., Lee N.S. Preconception Health: Folic acid for the primary prevention of neural tube defects: a resource document for health professionals, 2002 – Ottawa, O.N: Minister of public works and Government services Canada, 2002
26. Szeizel A.E. Применение поливитаминов, содержащих фолиевую кислоту, в период зачатия. *Euror. J. of obstetr. And gynecol. And reproductive biology*, 1998, 151–161.
27. Eskes TKAB, Mooij PNM et al. Pregnancy care and prevention of birth defects. *J. Perinat. Med.* 1992, 20, 253–65.
28. Буштырева И.О., Чернавский В.В., Левченко М.В. Роль препаратов фолиевой кислоты в профилактике рождения детей с низкой массой тела (обзор литературы). *Проблемы репродукции*, 2007, 6, 90–94.
29. MRC Vitamin study research group. Prevention of neural tube defects: results of the medical research council vitamin study. *Lancet*, 1991, v. 338, 131–137.
30. Pre-conception care of diabetes, congenital malformation and spontaneous abortions. *Diabetes care*, 1996, v. 19, 5, 514–541.
31. Calzolari E. Congenital malformations in 10 000 consecutive birth in Emilia Romagna Region Northern Italy: comparison with the EUROCAT data. *Eur. J. Epidemiol.* 1987, 3: 423–430.
32. Kallen B. Search for teratogenic risks with the aid of malformation registries-Teratology, 1987, 35: 47–52.
33. Lechat M.F. Dolk H. Registries of congenital anomalies: EUROCAT, 1993, 153–157.
34. French S.D. Health promotion in a primary health care setting: neural tube defects and folate. *Australas Chiropr. Osteopathy*, 1997, 6(3), 92–94.
35. Григорян О.Р., Гродницкая Е.Э. Фолацин (фолиевая кислота) в профилактике врожденных пороков развития у потомства женщин с сахарным диабетом. *Акуш. гинек.* 2005, 5, 47–49.
36. Wald N. The micronutrient initiative towards a rational public health policy on folic acid consultative meeting on how to increase the global pace at which folic acid preventable birth defects are prevented. Ottawa, 25th april 2003, Ottawa, 2003.
37. Жученко Л.А. Анализ первых результатов внедрения программы массовой профилактики врожденных пороков развития у детей жителей Московской области. *Рос. вестн. акуш. гинек.*, 2003, 3, 49–51.
38. Grosse S.D., Collins J.S. Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. *Birth defects. Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, 2007, 79 (11): 737–42.
39. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. Путеводитель по клинической генетике. «Триада-Х», 2004.
40. Барашнев Ю.И., Пономарева Л.П. Зрение и слух у новорожденных. Диагностические скрининг-технологии. «Триада-Х», 2008.
41. Norton C.S., Nance W.E. Newborn hearing screening – A silent revolution. *N. Engl. Med.* 2006, v. 354, 2151–2164.
42. Шарапова О.В., Корсунский А.А., Никольская Л.А., Конова С.Р. О проекте концепции государственной политики в области охраны здоровья детей в Российской Федерации. *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2004, 5, 6–7.
43. О.П. Щепин, Е.А. Тишук. Медико-демографические проблемы в Российской Федерации. *Вестн. российск. АМН*, 2005, 9, 3–7.
44. В.Б. Цыбульский. Показатели инвалидности у детей 0–17 лет в 2002 и 2003 гг. 2005.

45. Зелинская Д.И., Кобринский Б.А. Система учета и анализа детской инвалидности. *Рос. Мед. журн.* 2000, 1, 7–9.
46. Зелинская Д.И., Балева А.С. Детская инвалидность. М. «Озон» 2001, 136.
47. Позднякова М.А. О результатах регионального мониторинга детской инвалидности. *Рос. педиатр. Журн.*, 2002, 2, 36–38.
48. Бусук Г.П., Шигинян И.А., Александрова Г.А. и др. Эпидемиологические аспекты современной демографической ситуации в России. *Вестн. российск. АМН*, 2005, 8, 11–16.
49. Камаев И.А., Позднякова М.А. Детская инвалидность. Н. Новгород. 1999, 4–12.
50. Спичак И.В. Медико-социальный портрет воспитанника специализированного дома ребенка для детей с нарушениями центральной нервной системы. *Здравоохран. Росс. Фед.*, 2004, 41–42.
51. Абдулов О.В. Истоки и причины социального сиротства в современной России и пути его преодоления. Липецк, 2001.
52. Брутман В.И., Варга А.Я., Родионова М.С. Особенности семейного воспитания и личностные характеристики женщин, бросающих своих детей. *Ежегодн. рос. психологич. общества: Психология сегодня*, М, 1996, т.2, 151 стр.
53. Состояние здоровья детей Российской Федерации (по данным Государственного доклада о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 1998 г.) *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.* 2000, 4, 56–57.
54. Вишневский А.Г., Население России 2000. Институт народнохозяйственного прогнозирования РАН, Центр демографии и экологии человека. М. 2001.
55. Ветров В.П. Состояние здоровья детей Российской Федерации (по данным Государственного доклада 1998 года). *Рос. вестн. перинатол. и педиатр.*, 2000, 4, 56–57.
56. Захарова Т.Г., Филиппов О.С., Гончарова Г.Н. Медико-социальная характеристика реализации репродуктивной функции девушек-подростков. *Здравоохран. Р.Ф.*, 2002, 5, 30–31.
57. Васильков А.А. Медико-социальные проблемы детей-сирот. *Здравоохран. Р.Ф.* 2001, 1, 32–33.
58. Барашнев Ю.И. Беременность высокого риска: факты, иллюзии и домыслы. *Акуш. гин.* 1991, 11: 13–21.
59. Барашнев Ю.И. Риск репродуктивных потерь и шанс рождения здорового ребенка при желанной и нежеланной беременности. *Рос. вестн. перинат. и педиатр.* 1996, 6, 23–30.
60. Барашнев Ю.И. Достижения и проблемы перинатальной медицины: перинатальные потери и смерть новорожденных. *Рос. вестн. перинат. и педиатр.* 1997, 3, 14–19.
61. Yang Q., Khoury M.J., Olney R.S., Mulinare S. Does periconceptional multivitamin use reduce the risk for limb deficiency in offspring. *Epidemiology*, 1997, 8, 157–61.
62. Klaus M.A., Kenneli J.H. Care of the mother, father and infant – Neonatal-Perinatal Medicine. *Diseases of the fetus and infant*. Ed. A.A. Fanaroff, R.J. Martin – The C.V. Mosby Company. St. Louis, 1987, 379–393.
63. Меррей Энкин, Марк Кейрс, Мэри Ренфрью и Джеймс Нейлсон. Руководство по эффективной помощи при беременности и родах. Санкт-Петербург, 1999.
64. Beauchamp T.L., McCullough L.B. Medical ethics: The moral responsibilities of physicians – Englewood Cliffs, – prentice-Hall, 1984.
65. McCullough L.B., Chervenak F.A. Ethics in obstetrics and Gynecology. New York, Oxford univ. Press, 1994.
66. Engelhardt J.R. HT The foundations of bioethics – 2nd ed. New York. Oxford univ. Press 1996.
67. Schenker J.G. Ethical aspects of HIV infection and reproduction. In.: *Perinatal medicine, proceeding of the 5 World Congress*, Barcelona. 2001, 1127–28.
68. Chervenak F.A., McCullough L.B. Ethics and law in prenatal diagnosis. In.: *Perinatal medicine proceedings of the 5 world Congress*, Barcelona. 2001, 1120–27.

Приложение

В разделе «Приложение» принято отбирать тот материал, который может мешать логике изложения основной идеи в книге. В моем представлении в «Приложении» может быть представлен результат предыдущих исследований, носящих исторический или давно забытый научный характер. Это позволяет взглянуть на проблему через призму времени и убедиться в том, что современные идеи – плод размышлений наших предшественников. Более того, они нередко выполнены на основе тщательных исследований без привлечения сложной диагностической технологии. В то же время использование полученных ранее данных может оказать существенную пользу в интерпретации тех ситуаций, которые наблюдаются сегодня с привлечением ультразвукового сканирования или магнитно-резонансной томографии.

Двойные уродства

К библиографическим редкостям, позволяющим глубже проникнуть в историю изучения проблемы двойных уродств, следует отнести диссертацию на степень доктора медицины Григория Брунса, основанную на изучении препаратов анатомо-патологического музея Московского университета. Диссертация была опубликована в Москве в типографии К.Индриха, Рождественский бульвар, дом Малюшина, 1880 (т.е. 130 лет тому назад). Это солидное произведение на 146 страницах, с иллюстрациями, выполненными в виде рисунков, расположенных на 42 стр. (рис. 1).

Автор весьма основательно изложил изучавшуюся проблему и ее состояние к 1880 году. В этой диссертации обсуждается целый ряд проблем: история тератологии, классификация множественных уродств, их частота как у человека, так и у животных, существующие теории происхождения, роль наследственности, искусственное образование множественных уродств, жизнеспособность и продолжительность жизни при уродствах, беременность и роды при множественных уродствах, попытки оперативного разделения двойных уродств с юридической точки зрения.

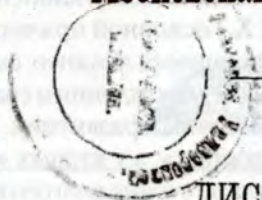
Двойные уродства человека принадлежат к довольно редким явлениям, поэтому основные коллекции могли возникать лишь случайно. Благодаря присылки экземпляров из различных мест. Forster, долго занимавшийся собиранием достоверных случаев, описанных в литературе еще с XVI века, утверждал, что в нескольких германских университетах насчитывалось всего 500 эк-

О ДВОЙНЫХЪ УРОДСТВАХЪ

ПО ПРЕПАРАТАМЪ

АНАТОМО-ПАТОЛОГИЧЕСКАГО МУЗЕЯ

Московского Университета.



ДИССЕРТАЦІЯ

на степень доктора медицины

ГРИГОРІЯ БРУНСА.



МОСКВА.

Типографія К. Илѣриха, Рождественскій бульварь, домъ Малюгина.

1880.

Рис. 1. Диссертация на степень доктора медицины Григория Брунса.
Московский университет, 1880

земляров двойных уродств. Тератологическое собрание в Политехническом музее Московского университета хранится 49 экземпляров и, кроме того, еще 4 экземпляра паразитных форм.

В патологической анатомии немного найдется предметов, о которых столько писали, как об уродках, поэтому тератологическая литература весьма обширна. Литература до 1861 года довольно подробно приведена у Ферстера, а более полное собрание – у Canstatt's Jahresba (1861–1866) и в Jahresber. издаваемом Вирховым и Гиршем (1866–1879).

Краткий исторический очерк тератологии

В древней литературе крайне мало существовало ученых, интересовавшихся уродами. Только в сочинениях некоторых греческих философов-врачей можно найти высказывания или взгляд на происхождение уродств и попытки их классификации. Из греческих ученых Эмпидокл (V век до Р.Х.) объяснял образование уродливостей избытком, недостатком, рассеянием или уклонением направления семени. Демокрит (начало IV века до Р.Х.) основной причиной считал частые совокупления, вследствие чего семя, излившееся позднее, смешивается с прежним извержением, производя таким образом вырождения и срастания. Аристотель различал уродов с недостаточным и избыточным развитием. Первых он характеризовал тем, что «у них чего-нибудь не достает», а у вторых «что-нибудь в избытке». Эта идея Аристотеля господствовала в течение долгого времени (Бишоф, 1842). Много веков прошло, пока ученые пришли к тому, что не следует считать уродов за явления сверхъестественные, противоречащие всей природе. Причину множественных уродств Аристотель видел в яйце и объяснял происхождение их посредством сращения двух зародышей.

С XVI столетия в литературе можно найти подробное описание (наружного вида) многих уродств, а также целые сочинения о них. Однако большинство авторов смотрели на уродов как на *чудеса природы*. У Ликосфена (1557) наряду с описанием и рисунками различных уродств (иногда весьма верными) описаны и приведены рисунки чудес Ветхого и Нового Завета. У многих авторов большая часть описаний и изображений уродств отличается явной *вымысленностью*. Их следует расценивать как предания, исходящие из глубокой древности (о существовании целых народов-уродов). Эти существа были описаны еще Гомером: лошади, рыбы, птицы с человеческими головами (кентавры, минотавры, гарпии и пр.). Для XVII века при описании уродств также используется сверхъестественность и фантастичность их происхождения. В книге Фортуния Лицетты «De monstris», изданной в 1665 г., утверждается, что такие уродства характерны как для человека, так и для животных (рис. 2).

Приближенная к реальности тератология появляется лишь в веке, когда описываются не только наружные формы, но и анатомическое строение уродов (сочинения Haller и Wolff, 1759 и 1772 гг. соответственно). Особого внимания заслуживают работы J.Meckel («Haudbuch der path. Anatomie». 2B, 1816), где *впервые проведена полная классификация двойных уродств и детально описаны многие случаи*.

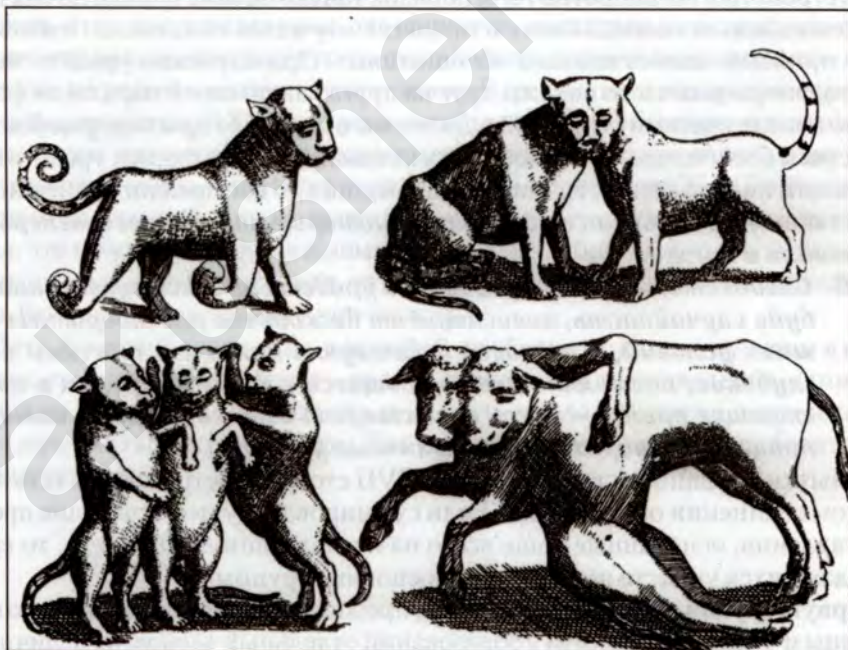
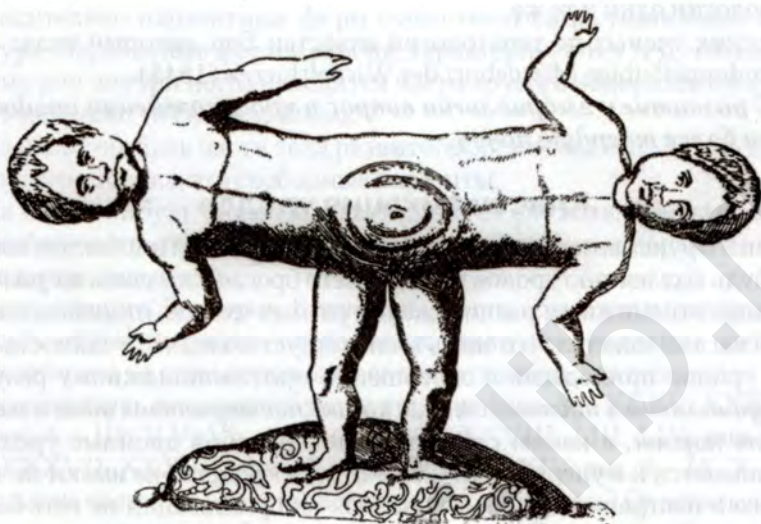


Рис. 2. Иллюстрации из книги Фортуня Лицетта «De monstis» (1665)

Большая монография J.G. St Hilaire («Histoire general et particuliere des anomalies de l'organisation chez l'homme et les animaux», 1832–1837 гг.) посвящена исключительно уродам. В этой работе стараются доказать, что законы тератологии и зоологии одни и те же.

Из русских ученых по тератологии известен Бэр, который издал сочинение «Ueber doppelgebige Missgeburt der Wirbelthiere» (1845).

Н.В. С развитием эмбриологии вопрос о происхождении уродов встал на более твердую почву.

Классификация уродов

Григорий Брунс (автор этой диссертации) отметил: «При беглом взгляде на какую-нибудь коллекцию уродов прежде всего бросается в глаза ***их разнообразие***, странные отношения и расположения разных членов, отдельных половин. На первый взгляд кажется, что здесь господствует полная случайность. Но при изучении уродов приходишь к совершенно противоположному результату: ***нельзя не удивляться постоянству, с каким повторяются одни и те же отклонения от нормы***, с каким сливаются между собой двойные уроды». Эта мысль развивается и в учениях St. Hilaire-отца: «Уродства не имеют ничего беспредельного и неограниченного; беспорядок их организации не есть бесконечное неустройство, но, напротив того, порядок только не замеченный до сих пор».

Размышления, возникающие в процессе изучения коллекции, позволяют автору прийти к весьма важным обобщениям: «При изучении уродств мы видим, что они весьма часто похожи друг на друга как по своей наружной форме, так и по анатомическому строению. Далее мы видим, что ***при кажущейся случайности и бесконечном разнообразии*** на самом деле все формы уродств можно подвести под известные группы. Из дошедших до нас прежних описаний мы видим также, что ***большинство уродств, которые появляются теперь, существовали и прежде.***

Н.В. Следовательно при образовании уродств не действует какая-нибудь случайность, зависящая от бесконечно разнообразных внешних условий, – но здесь действуют какие-то причины более глубокие, постоянно повторяющиеся с древних времен и по настоящее время, – здесь существуют свои законы, по которым происходит образование различных уродств.

Попытки создания классификации с XVII столетия встречаются чуть ли ни в каждом сочинении об уродствах. Если суммировать существовавшие прежде представления, основанные чаще всего на исследованиях Ферстера, то среди наблюдавшихся уродств выделяли три основные группы:

Первую группу составляли уродства, превосходившие обыкновенную меру величины и числа: излишества в образовании отдельных членов, их величины и преждевременной зрелости.

Вторую группу составляли уродства, у которых части тела были образованы несовершенно (большие или меньшие части тела не достают или задержаны в своем развитии, или чрезмерно малы – Monstra deficientia).

К третьей группе были отнесены уродства, при которых развитие зародыша претерпело качественные изменения, тогда как количественные отклонения органов или частей тела нормально (*Monstra aberrantia*).

Относительно паразитных форм существует самостоятельная обширная литература. Паразитные формы вообще характеризуются тем, что на развитом организме или внутри него) находятся части другого недоразвитого (*Foetus in foetus*). Различают несколько видов:

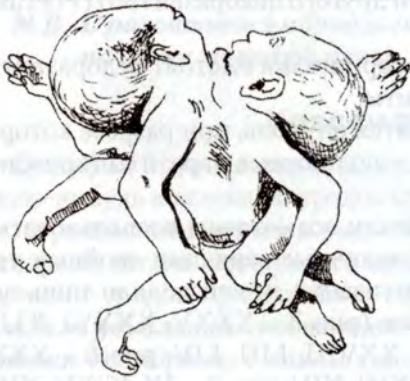
– Из какой-нибудь части тела развитого организма выстоят недоразвитые части другого ребенка; это свободные паразиты.

– На какой-нибудь области тела находится опухоль, при разрезе которой можно найти части недоразвитого ребенка – подкожные паразиты (врожденные кисто-саркомы и пр.).

Из диссертации Григория Брунса мы сочли возможным воспользоваться небольшой частью рисунков, отражавших различные вариации двойных уродов. При этом мы не стремились к их систематизации, это позволяло лишь зрительно представить все многообразие пороков (рис. 3 – XXXV, XXXVI, XLIII, XLIV; рис. 4 – III, IV, V, VI; рис. 5 – XXVII, XXVIII, LIII, LIV; рис. 6 – XXXI, XXXII, XXXVII, XXXVIII; рис. 7 – XI, XII, XIII, XIV; рис. 8 – IX, X, XV, XVI).

Насколько часто эти уродства встречаются у человека? Ответить на этот вопрос трудно, т.к. в массе людей существуют суеверия. Всякая мать боится, стыдится объявить, что у нее родился урод, она старается, насколько возможно, это скрыть. В древности рождение всякого урода считалось предзнаменованием какого-нибудь несчастья, и уродов немедленно уничтожали. В средние века эти предрассудки оставались в полной силе. В XVI веке все сочинения об уродах были переполнены доказательствами, что рождение их предвещает народное бедствие, голод, войну или же смерть какого-нибудь известного лица. В 1605 г. молодой врач Жом Риолан восстал против этих суеверий, а также против безусловного уничтожения уродов, он доказывал, что можно оставлять в живых шестипалых, с большой головой, великанов, карликов, но только при условии, чтобы их скрывали и чтобы они не попадались на глаза. Всех же других уродов – уничтожать.

Петр Великий издал указ, в котором он говорил о существующем в народе обычае умерщвлять и бросать уродов в воду, как произведение «дьявола». В этом же указе есть приказание сохранять уродов в спирте и представлять через начальство в кунсткамеру. Так в Петербурге образовалась богатая коллекция уродов.



XXXV



XXXVI



XLIII



XLIV

Рис. 3. Сросшиеся близнецы:

XXXV – *Prosopothoracopagus tetrabrachius* (вид сбоку)

XXXVI – тот же (вид сверху)

XLIII – *Dicerphalus dibrachuis*

XLIV – *Dicerphalus dibrachuis*



III



IV



V



VI

Рис. 4. Сросшиеся близнецы
 III – Thoracopagus tetrabrachius
 IV – Thoracopagus tetrabrachius
 V – Thoracopagus tetrabrachius
 VI – Thoracopagus tetrabrachius

XXXI – Thoracopagus с задней стороны
 XXXVII – Ischiopagus tetrapus (спереди)
 XXXVIII – Ischiopagus tetrapus с другой стороны



III



IV



V



VI

Рис. 5. Сросшиеся близнецы
 XXVII – *Thoracopagus dibrachius*
 XXVIII – *Thoracopagus dibrachius*
 LIII – *Kephalo-thoracopagus asymmetros*
 LIV – *Kephalo-thoracopagus asymmetros*

XLIV – *Diccephalus dibrachius*



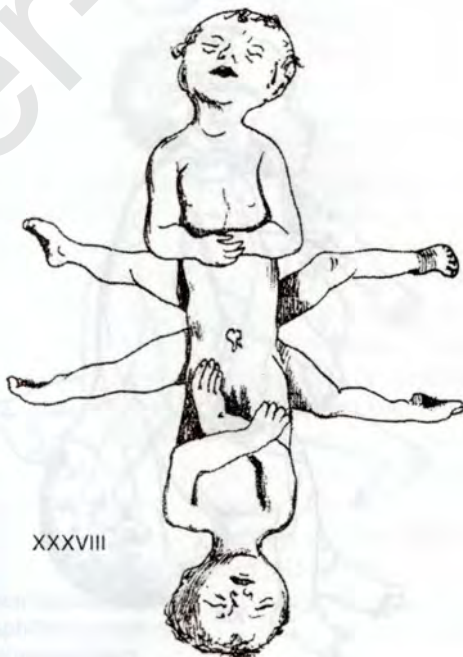
XXXI



XXXII



XXXVII



XXXVIII

Рис. 6. Сросшиеся близнецы

XXXI – Рудорagus с передней стороны

XXXII – Рудорagus с задней стороны

XXXVII – Ischiopagus tetrapus (спереди)

XXXVIII – Ischiopagus tetrapus в другом положении



XI



XII



XIII



XIV

Рис. 7. Сросшиеся близнецы

XI – *Thoroscapagus parasiticus* (спереди)

XII – *Thoroscapagus parasiticus* (вид сбоку)

XIII – *Cysto-hondro-sarcoma congen* (*Pyropagus parasit*)

XIV – *Cysto-hondroma Ossificans* (*Pyropagus parasit*)



Рис. 8. Сросшиеся близнецы

IX – *Diprosopus tetraphthimus triotus*

X – *Diprosopus + anencephalus*

XV – *Kystoma colli congen (Prosopo-thoracopagus parasit)*

XVI – *Dypygus tetrapus anencephalus*

Жизнеспособность множественных уродов

Среди причин, препятствующих жизнеспособности двойных уродов выделяют три:

- пороки образования дыхательного аппарата,
- пороки образования кровообращения,
- пороки образования пищеварительных и мочеобразовательных органов,

при которых возможно то более, то менее продолжительное существование внеутробной жизни.

Однако большинство уродов рождаются мертвыми или же вскоре умирают. **Более или менее продолжительная жизнь двойных уродов весьма редка.** Тем не менее за многие десятилетия в литературе накопились весьма любопытные данные:

– Первое достоверное указание на случай долгожительства обнаруживается в арабской литературе, где описан двойной урод, который дожил до 25 лет.

– **G. Buchanano** в 1490 году был описан двуголовый (*Diccephalus tetrabrachius*), находившийся на службе в качестве трубача при дворе Якова III (или Якова IV), короля Шотландии. Обе половины этого урода были вполне развиты как в физическом, так и в умственном отношении. Умерли один после другого через несколько дней на 28-м году своей жизни.

– **Rygoragus (Елена-Юдифь)**, венгерские сестры, родились 26 октября 1701 года в Венгрии, умерли 23 февраля 1723 года. Они были соединены в крестцовой области, но не только задней, но и боковой поверхностью. Анус был общий, наружные половые органы двойные; акт мочеиспускания, менструации разновременные. Психическая жизнь протекала совершенно раздельно. А общие болезни наступали одновременно у обеих. Умерли от пневмонии, смерть последовала в одно мгновение у обеих.

– **Сращение лбами (Краниорagus)**, описанное J.G.St.Hilaire касается двух девочек, живших в Лондоне. Когда одна из них спала, другая могла есть, плакать и пр. По большей части спали они одновременно. В качестве иллюстрации мы считали возможным воспользоваться ря-



Рис. 9. Сросшиеся близнецы



Рис. 10. Сросшиеся близнецы в старости

дом фотографий выживших сросшихся близнецов, опубликованных во многих каталогах разных стран.

Среди сросшихся близнецов были пары, получившие международную известность. Они неоднократно обследовались в крупнейших европейских клиниках, демонстрировались на выставках и тем самым зарабатывали себе на жизнь. Несмотря на краткие истории:

Сиамские близнецы (близнецы из Сиама или Таиланда) Чанг и Энг родились 11 мая 1811 г. Они были сросшимися в области груди (рис.9). Король Сиама приказал умертвить младенцев, но они остались живы, научились бегать. Прыгать и плавать. В возрасте 11 лет они занялись торговлей, чтобы прокормить членов своей семьи. Спустя 3 года британский торговец взял их от матери «в аренду» за 500 долларов. Близнецов возили по городам Англии и Америки. Этот гастрольный бизнес приносил торговцу большую прибыль. Достигнув совершеннолетия братья расторгли договор и в течение 7 лет самостоятельно гастролировали. Они получили американское гражданство, взяли себе фамилию Банкер, купили ферму и рабов и занялись выращиванием табака. Женились на двух сестрах. Двойная свадьба состоялась в 1843 г., они переехали в специально построенный дом с единой супружеской спальней и с кроватью на 4 человека. Число членов их семьи регулярно увеличивалось за счет рождавшихся детей.

Энг увлекался азартными играми и просиживал за покером ночи напролет, Чанг злоупотреблял алкоголем. Наличие алкоголя в общей крови мешало Энгу и он часто проигрывал и обвинял в этом Чанга. Это послужило поводом разделения имущества и жизнь на два дома – три дня у жены Чанга, три дня у жены Энга. Причем один из братьев полностью подчинялся любому капризу другого – в зависимости от того, в чьем доме близнецы находились в данный момент. К 1860 г. у Аделаиды родилось 7 детей, а у Сары – 9 детей. Чанг и Энг для финансирования своих разросшихся семей стали давать концерты. Гражданская война нанесла сокрушительный удар по благополучию братьев. Уже не-

молодые (рис.10) сиамские близнецы были вынуждены гастролировать по Европе и Америке. Часто ссорились, Чанг стал настоящим алкоголиком, пил больше обычного. Они решили обратиться к их семейному врачу за разделением их друг от друга, но в 1874 г. Чанг скончался, Энг умер спустя 3 часа.

Сросшиеся близнецы всегда привлекали внимание ученых и исследователей. В настоящее время накопилась огромная информация, которая представлена: в каталоге L. Bernard, в коллекции Paul Colston, в музеях, демонстрирующих пороки развития – «Body Doubles: Siamese Twins in Fact and Fiction», Laura E. Beardsley, Philadelphia 1995, в музее уродств и чудес в Чикагском университете, 1982 и др. Нами в качестве иллюстрации отобраны лишь несколько опубликованных изображений сросшихся близнецов: цефалопаги – близнецы, сросшиеся головами (рис. 11), омфалопаги – близнецы, сросшиеся в нижней части грудной клетки (рис. 12) и близнецы – паразиты (рис. 13).



Рис. 11. Сросшиеся головами близнецы (цефалопаги)



Рис. 12. Сросшиеся близнецы (омфалопаги)



Рис. 13. Близнецы-паразиты