

РЕЗНИК Б.Я.  
ЗАПОРОЖАН В.Н.  
МИНКОВ И.П.

# ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ



РЕЗНИК Б.Я.  
ЗАПОРОЖАН В.Н.  
МИНКОВ И.П.

# ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ



ОДЕССА  
 АО БАХВА  
1994

УДК 616-053.2

ББК 57.33

Р34

В монографии излагаются сведения об этиологии, классификации и частоте врожденных пороков развития (ВПР) у детей. Отдельный подраздел посвящен врожденным порокам в связи с загрязнением окружающей среды. Подробно освещаются вопросы профилактики ВПР, широко представлены семиотические алгоритмы диагностики.

В специальной части кратко описаны основные клинические формы ВПР различных органов и систем, а также около 50 синдромов множественных пороков; даны сведения об их пренатальной диагностике и медико-генетическом консультировании. Книга хорошо иллюстрирована.

Монография предназначена для педиатров, врачей-генетиков, акушеров-гинекологов, патологоанатомов, невропатологов, нефрологов и других специалистов.

The monograph contains information about the etiology, classification and frequency of infantine Congenital Development Defects (CDD). A separate subsection is dedicated to Congenital Diseases in connection with the environmental pollution. The problems of CDD prophylaxis are described in details and the semiotical algorithms of diagnosis are widely represented.

In a special part in breaф the main clinical CDD forms of different organs and systems are described, also about 50 multiple failure syndromes are mentioned; information is given about their prenatal diagnosis and medicogenital consultation. The book is well illustrated.

The monograph is intended for pediatricists, genetic physicians, pathoanatomists, neuropathologists, nephrologists and other specialists.

Р.  $\frac{4108170000 - 4}{936 - 94}$  Без объявл.

ISBN 5-7707-7547-5

© АО БАХВА, 1994

---

---

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Эволюция заболеваемости и смертности детей во всех странах мира, в том числе и в нашей стране, характеризуется снижением роста инфекционных болезней и выходом на первый план врожденной и наследственной патологии. Их выявлению способствовали, с одной стороны, достижения фундаментальных наук, — молекулярной биологии, генетики, иммунологии и др., раскрывшие молекулярно-генетическую сущность многих патологических процессов у детей. Так, по данным, которые приводит американский синдромолог Mc-Kusick (1993 г.), количество наследственных и врожденных синдромов у детей составляет 5 тысяч. С другой стороны, факторы внешней среды, особенно в нашей стране, несмотря на устойчивость генетического аппарата человека, оказывают мутагенное и тератогенное действие, приводя тем самым к возникновению врожденной и наследственной патологии у ребенка.

Вместе с тем надо отметить, что эти заболевания наблюдались и в глубокой древности. Об этом свидетельствуют наскальные рисунки сросшихся близнецов в Австралии, сделанные много тысячелетий назад, вавилонская клинопись (3800-2000 лет до н. э.), описание внешности звонаря Квазимоды в романе В.Гюго «Собор Парижской Богоматери». Образно этих несчастных детей можно охарактеризовать следующими стихами из «Сказки о царе Салтане» А.С.Пушкина:

*Родила царица в ночь  
Не то сына, не то дочь;  
Не мышонка, не лягушку,  
А неведому зверюшку.*

Сегодняшняя клиническая нозология в значительной мере представлена заболеваниями врожденной и наследственной природы. Однако низкий уровень научных технологий нашей медицины и недоста-

точные знания многих врачей ограничивают диагностику патологических процессов у ребенка такими же подходами, как во времена Р. Вирхова (XIX век).

В связи с этим, как нам представляется, настоящая монография будет полезна педиатрам.

К сожалению, мы не имеем возможности отразить рассматриваемую проблему во всей ее полноте, так как для этого потребовалось бы создание многотомного руководства. Мы взяли за основу наши наблюдения, вероятно, наиболее значимые для клинической практики заболевания и синдромы, установленные нами без сложных методических приемов, и описали их клиническую сущность.

Авторы благодарят большой коллектив нашей кафедры педиатрии и областной детской больницы, клинический опыт которых помог обобщить материал в настоящую монографию.

Мы полагаем, что дальнейшая работа позволит создать более полное руководство по рассматриваемой проблеме.

*Академик АМН Украины Борис Резник*

---

---

---

## ВВЕДЕНИЕ

Главной задачей современной системы охраны материнства и детства является профилактика и сохранение здоровья подрастающего поколения на основе достижений медицинской науки и врачебной практики. Важнейшим показателем, характеризующим эффективность системы охраны материнства и детства да и всего здравоохранения в целом, считается детская или, как ее часто называют, младенческая смертность (Бедный М.С., 1990; Студеникин М.Я. и др., 1990).

В последние десятилетия произошли существенные изменения как величины самого показателя МС (младенческой смертности), так и структуры детской заболеваемости и причин смертности — на фоне снижения показателя МС и роли алиментарных, паразитарных и бактериальных заболеваний все большую роль стали играть патология перинатального периода, а также врожденные и наследственные болезни, в ряду которых основное место занимают врожденные пороки развития (Вельтищев Ю.Е., 1989; Бочков Н.П., Лазюк Г.И., 1991; Лукьянова Е.М. и др., 1991; Tenovuo A. et al., 1988; Baird P., 1990). Так, если в 20-е — 30-е годы врожденные аномалии развития среди умерших детей по данным И.В. Давыдовского и В.Д. Цинзерлинга составляли 4,0 — 7,7%, а в 50-х — 60-х годах — 12 — 17% (Лазюк Г.И., 1974), то в настоящее время этот показатель по данным отечественных и зарубежных авторов достиг 23 — 29% (Резник Б.Я. и др., 1989; Бережной В.В. и др., 1993; Oakley G., 1986; Young I. et al., 1986; Stein J., Stein M., 1987).

Распространенность врожденных пороков развития колеблется в широких пределах, составляя, по данным ВОЗ, в отдельных странах и регионах от 1,3 до 6,5% и более, причем такие различия во многом зависят от полноты учета (данные клиницистов, патологоанатомов или тех и других); отсутствия четкого определения, какие именно нарушения развития организма следует относить к врожденным порокам, возрастного состава и объема обследованной группы, географических, экологических, демографических и других особенностей изучаемого региона, продолжительности (и давности) наблюдения и т.д. (Лазюк Г.И., 1991; Stevenson A. et al., 1966; Czeizel A., 1989).

Медико-социальная значимость врожденных пороков определяется не только их возрастающей ролью в заболеваемости и смертности детей, но и тем, что больные с этой патологией во многих случаях являются инвалидами с детства и их жизнь превращается в трагедию для семьи и общества (Лазюк Г.И. и др., 1991; Wilson J., 1972; Nicholas A., Lewin T., 1986; Weiss J., 1989). Так, например, по данным бывшего Минздрава СССР на территории Советского Союза ежегодно рождалось около 60 тыс. детей с пороками развития и наследственными заболеваниями. На содержание этих больных государство тратило более 1 млрд. руб. в год (Сарычева С.Я., 1990), а в США лечение и содержание только детей с синдромом Дауна, доля которого составляет лишь около 2% всех наследственных болезней, обходится почти в 250 млн. долларов в год.

Приведенные цифры убедительно показывают, что врожденные пороки и наследственные болезни являются серьезной медико-социальной проблемой и совершенно очевидна необходимость разработки комплекса мероприятий, направленных на профилактику данной патологии.

Известно, что причинами развития ВПР являются генетические факторы, неблагоприятные воздействия внешней среды, а также сочетание тех и других (Вельтищев Ю.Е., 1982; Бочков Н.П. и др., 1986; Лазюк Г.И., 1991). Нарастающие неблагоприятные сдвиги в экологии как глобального масштаба (Nitzsche P., 1988), так и на территориях промышленно развитых районов, в том числе и Украины (Кухарь В.П., 1988; Заставный Ф., 1990; Питюренко Е.И. и др., 1990; Barta V., 1989; Najman M., 1989), создают предпосылки для мощного мутационного воздействия (Антипенко Е.Н., Алексеенко П.Л., 1992; Clayston D., 1980; Drets M., 1990), интегральным следствием которого может быть увеличение генетического груза в популяции, рост врожденных и наследственных заболеваний (Антипенко Е.Н., Когут Н.Н., 1993; Баев А.А., 1993; Bufler P., Aase J., 1992; Lyon M. et al., 1985).

Публикации по этому вопросу в педиатрической литературе весьма немногочисленны. Они касаются, в основном, анализа показателя детской смертности и роли в его структуре врожденных аномалий. Известно, что за последние десятилетия показатель детской смертности во многих странах существенно снизился. Это снижение отмечается на фоне заметного уменьшения заболеваемости детей и тяжести течения таких инфекционных заболеваний, как туберкулез, корь, скарлатина и ряда других (Болотовский В.М. и др., 1981; Тимофеева Г.А. и др., 1985; Митинская Л.А., Яворский К.М., 1991), а также увеличения

роли соматических заболеваний (бронхолегочных, уронефрологических, гастроэнтерологических и др.) в патологии детского возраста (Каганов С.Ю. и др., 1979; Мазурин А.В. и др., 1984; Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е., 1989).

При анализе структуры детской смертности отмечается, что при низких ее показателях, за счет снижения роли экзогенных причин (инфекционные заболевания и болезни органов дыхания), возрастает доля эндогенных причин (врожденные пороки и болезни перинатального периода). Так, если в целом по бывшему Советскому Союзу при общем показателе МС 22,3% (1989) ВПР в ее структуре занимали 3-е место (Баранов А.А., 1990), то, например, в Белоруссии при общем показателе МС 13,1 (1988) они занимали 2-е место (Севковская З.А., 1989), а в странах с наиболее низкими показателями детской смертности (6,7 — 8,5 — Швеция, 1980; Япония, 1980; Швейцария, 1979) — 1-е место (Wegman M., 1981).

Говоря о роли ВПР в заболеваемости детей, необходимо констатировать, что этот вопрос освещен в отечественной литературе недостаточно. Наследственные болезни, изученные наиболее полно (Вельтищев Ю.Е. и др., 1990; Давиденкова Е.Ф., Бутомо И.В., 1985; Ruas R. et al., 1984; Farrioux J. et al., 1988), и врожденные пороки развития среди детей, госпитализированных в общепедиатрические клиники, составляют, соответственно, не менее 4-8% и 1-4%, а по некоторым данным достигают 8% (Sammer G., Cheaf C., 1982; Karnaka M., Twarouska I., 1988).

Еще более высок удельный вес ВПР в специализированных педиатрических клиниках. Так, например, среди больных пульмонологического профиля не менее 8,0 — 9,5% составляют дети с врожденными пороками бронхолегочной системы (Каганов С.Ю., Розина Н.Н., 1986; Рачинский С.В., 1987), среди кардиологических больных этот процент значительно выше (Грабаускене В.В., 1988), а среди больных с заболеваниями мочевой системы почти в половине случаев выявляются врожденные варианты патологии и аномалии развития (Игнатова М.С. и др., 1988; Рапопорт Ж.Ж. и др., 1988).

Учитывая, что современные методы лечения большинства врожденных пороков развития весьма дорогостоящи, а летальность при их использовании все еще высока, наиболее перспективной в борьбе с этой патологией является профилактика.

Основными направлениями в ней являются:

1. Общегосударственные программы, уменьшающие контакт человека с различными мутагенами и тератогенами (оздоровление внешней среды и контроль за ее загрязнением, модернизация произ-



водства, уменьшающая выбросы и отходы; снижение опасности работ на вредных производствах и т.д.).

2. Повышение эффективности медико-генетического консультирования (предупреждение рождения ребенка с каким-либо пороком развития в конкретной семье) на основе раннего и широкомасштабного выявления этих больных педиатрами, акушерами-гинекологами, невропатологами и врачами других специальностей при внедрении и использовании на практике современных методов обследования, включая пренатальную диагностику и массовый скрининг на врожденную патологию.

На современном этапе развития практической медицины актуальными задачами педиатрической службы в этом направлении являются (Минков И.П., 1992):

1. Целенаправленный осмотр педиатрами детей и обследование их с целью выявления врожденных аномалий.

2. Организация и проведение текущей регистрации случаев рождения детей с пороками развития картой экстренного извещения, а также последующий анализ этих материалов, в том числе с использованием ЭВМ.

3. Осуществление массового скрининга новорожденных и детей первых месяцев жизни на основе ультразвуковых методов исследования с целью ранней доклинической диагностики пороков внутренних органов.

4. Установление полного клинического диагноза ВПР на основе комплексного клинико-генеалогического, инструментального и цитогенетического обследования больных и применение для этого специальных дифференциально-диагностических программ, включая компьютерный анализ.

5. Систематическое диспансерное наблюдение детей с ВПР на педиатрическом участке.

Все сказанное выше не оставляет сомнений в том, что есть необходимость более глубокого знакомства врачей-педиатров с основами эпидемиологии, диагностики, реабилитации, психо-социальной адаптации и профилактики врожденных пороков развития. Книги по этим вопросам (Лазюк Г.И. и др., 1983, 1991; Козлова С.И. и др., 1987; Маринчева Г.С., Гаврилов В.И., 1988) стали уже библиографической редкостью, многие аспекты излагаются в специальных руководствах (по пульмонологии, гастроэнтерологии, нефрологии и т.д.), что существенно затрудняет знакомство с ними широкого круга врачей-педиатров.

Данная книга ставит своей целью в какой-то мере облегчить эту задачу.

---

# ОБЩАЯ ЧАСТЬ

## ГЛАВА ПЕРВАЯ

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ

#### ТЕРМИНОЛОГИЯ И НОМЕНКЛАТУРА

Термином ВПР (врожденный порок развития) обозначают «...стойкие морфологические изменения органа или организма, выходящие за пределы вариаций их строения и возникающие внутриутробно в результате нарушений развития зародыша, плода...» (Лазюк Г.И., 1983). D.W.Smith (1975) относит к ВПР лишь «...первичные структурные дефекты, являющиеся результатом локализованного неправильного морфогенеза».

Существует более широкое определение врожденных пороков развития: любое анатомическое или функциональное отклонение, выходящее за пределы нормальной вариации, вызванное генетическими или средовыми факторами и возникающее до рождения ребенка (Агита М., 1988). Однако с методической точки зрения более оправдано первое определение в связи с различными подходами к учету именно функциональных дефектов и возможной очень широкой интерпретацией понятия «функциональное отклонение». Видимо, поэтому в медицинской литературе общепринято первое определение (Лурье И.В., 1984; Тераология, 1991).

Как синонимы понятия «врожденный порок развития» могут применяться термины «врожденные аномалии» и «врожденные пороки». Первым термином чаще всего обозначают пороки развития, не сопровождающиеся нарушением функции организма (Лазюк Г.И., 1991; Вава К., 1979), а под вторым термином понимают и врожденные нарушения обмена веществ. Понятие «порок развития» включает нарушения процессов роста, возникающего не только внутриутробно, но и после рождения (в связи с эндокринопатиями и т.д.).

Исходя из принципов деонтологии, термином «уродство», обозначающим пороки развития, как правило, не пользуются.

Таким образом, исходя из того, что в данной работе пойдет речь исключительно о врожденных пороках развития, термины «врожденные аномалии», «врожденные пороки» и «пороки развития» следует понимать как синонимы ВПР.

Клинико-морфологические проявления врожденных пороков развития весьма разнообразны и представлены нижеперечисленными формами (Лазюк Г.И. и др., 1982; Бочков Н.П. и др., 1984; Лазюк Г.И., 1991).

**Агенезия** — полное врожденное отсутствие органа; **аплазия** — врожденное отсутствие органа с наличием его сосудистой ножки; **гипоплазия** — врожденное недоразвитие органа, клинически проявляющееся дефицитом массы или размеров органа, превышающим 2 стандартных отклонения от средних величин показателей для данного возраста (гипоплазия легких, гипоплазия левого желудочка сердца). Различают простую и диспластическую формы гипоплазии, которые отличаются между собой тем, что первая не сопровождается нарушением структуры органа, а при второй структура органа нарушена.

**Врожденная гипотрофия** (гипоплазия) — уменьшенная масса тела новорожденного или плода по отношению к средней массе тела для данного гестационного возраста. По отношению к детям более старшего возраста при обозначении уменьшенных размеров тела используют термины нанизм, карликовость, микросомия. **Гипертрофия** (гиперплазия) — врожденное увеличение массы и размеров органа за счет увеличения количества (гиперплазия) или объема (гипертрофия) клеток (например тимомегалия). **Макросомия** (гигантизм) — увеличенная длина тела. Этим термином иногда обозначают изменения отдельных органов. При этом чаще пользуются греческим словом «рас- his» — толстый. Например, пахирия — утолщение извилин головного мозга, пахиакрыя — утолщение фаланги пальцев и т.д.

**Гетеротопия** — наличие клеток или тканей одного органа в другом, или в тех зонах того же органа, где их не должно быть. **Гетероплазия** — нарушение дифференцировки клеток в пределах ткани (например, наличие клеток плоского эпителия в дивертикуле Меккеля). **Эктопия** — расположение органа в необычном месте (тазовая эктопия почки, например). **Удвоение**, а также увеличение числа органов или их частей (удвоение мочеточников, двурогоя матки, полиспления). **Стеноз** — сужение канала или отверстия (пилоростеноз, стеноз уретры). **Атрезия** — отсутствие естественного канала или отверстия (атрезия пищевода, атрезия ануса). **Неразделение** (слияние) органов (синдактилия) или двух симметрично или асимметрично соединенных близнецов (тератофаги). **Персистирование** — сохранение эмбриональных структур (артериальный проток у ребенка старше трех месяцев). **Дизрафия** (арафия) — незаращение эмбриональных щелей (например,

расщелина губы и неба, спинномозговая грыжа). **Нарушение лобуляции** — изменение количества долей (легких, печени).

**Инверсия** — обратное расположение органов (*situs viscerus inversus*).

**Ложные водянки** (гидроцефалия, гидронефроз и др.) — нарушение оттока жидкости из органа.

**Экстрофия** — выворот полостного органа (мочевого пузыря).

Из всего вышесказанного следует заключить, что врожденные пороки могут быть на клеточном, тканевом (гетеротопия, гетероплазия) и органном (агенезия, атрезия и др.) уровнях.

### КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ

Известно, что причинами развития врожденных пороков являются генетические факторы (мутации), неблагоприятные воздействия внешней среды непосредственно на эмбрион и плод (тератогенез), а также сочетание тех и других (Гулькевич Ю.В. и др., 1973; Wilson J., 1972).

Под мутацией понимают процесс изменения наследственных структур (генов, хромосом), под тератогенными факторами — любую «вредность», которая, действуя в период беременности, приводит к развитию врожденных пороков, не вызывая при этом нарушений наследственных структур (Лазюк Г.И., 1991).

Имеется много материалов о действии различных факторов внешней среды. Однако их значимость не всегда доказана.

Механизмы возникновения пороков развития изучены недостаточно. Считается, что формирование их происходит в результате нарушения процессов размножения: миграции и дифференцировки клеток, гибели отдельных клеточных масс, замедления их рассасывания, нарушения адгезии тканей (Лазюк Г.И., 1983; Poswillo D., 1976).

Касаясь вопросов формирования пороков развития, необходимо хотя бы в общих чертах остановиться на основных этапах морфогенеза человека и животных.

Общеизвестно, что при половом размножении все клетки тела являются клональными потомками зиготы, но, если ближайшие ее потомки являются одинаковыми, то в дальнейшем они дифференцируются на ряд типов клеток, образующих ткани, которые затем организуются в органы и системы органов с присущими им характерными формой, строением, расположением и т.д. В каждом таком формообразовательном процессе можно выделить 3 основных этапа: детерминацию клеток, их дифференцировку и собственно морфогенез

(Лазюк Г.И. и др., 1982). Важно отметить, что нарушение любого этапа данного процесса может быть причиной развития порока.

Под **детерминацией** клеток понимают предшествующее видимой дифференцировке ограничение онтогенетических потенций дочерней клетки или группы клеток по сравнению с их предшественниками (Лазюк Г.И. и др., 1982).

Детерминация клеток — геноконтролируемый процесс. Об этом свидетельствует наличие особого класса мутаций, пока известных у насекомых, которые обуславливают нарушения этого процесса и проявляются в генеротопических дупликациях определенных морфологических структур (Иванов В.И., 1979).

Вслед за детерминацией клеток наступает их **дефференцировка**, причем оба этих процесса идут в непрерывно растущем эмбрионе, который на каждой стадии своего развития приобретает определенную форму и строение, т.е. претерпевает последовательно протекающие морфогенетические преобразования (Лазюк Г.И. и др., 1982).

Весьма сложные и многообразные этапы и процессы **морфогенеза** у многоклеточных организмов сводятся в определенной мере к простым и однообразным комбинациям клеточных процессов. Здесь подразумевается дифференциальная пролиферация клеток в разных участках развивающейся системы, неслучайная ориентация митозов, локальная гибель клеток, изменение формы клеток, избирательная адгезия клеток, локальные отложения внеклеточных структурных материалов.

Все это нами представлено в довольно схематическом и упрощенном виде. Вместе с тем, в свете сказанного выше, пороки развития следует представлять себе как эндогенные или экзогенно обусловленные ошибки в реализации наследственной программы морфогенеза. Это относится и к тератогенезу под влиянием различных физических и химических воздействий, точками приложения которых являются отдельные звенья в цепи онтогенетического осуществления наследственной программы развития организма. Так, например, возникновение на ранних этапах развития зародыша процессов альтерации искажает нормальное течение морфогенеза и приводит к формированию ВПР (Милованов А.П. и др., 1991).

Условно выделяя внутреннюю и внешнюю среды, причины развития врожденных пороков у человека можно сгруппировать следующим образом (Лазюк Г.И., 1991).

*А. Эндогенные* (спонтанные изменения в генетическом материале; внутриклеточные метаболиты, способные влиять на процессы эмбрио- и фетогенеза; «перезревание» половых клеток; возраст родителей).

*Б. Экзогенные* — физические (радиационные, механические, температурные и др.), химические (производственные и бытовые загрязнители, лекарственные препараты и др.), биологические (вирусы, микоплазмы и др.).

Исходя из данной рабочей классификации, вкратце остановимся на роли каждой из этих причин.

Многие исследователи считают, что генетические факторы играют основную роль в генезе врожденных пороков развития. Среди этих факторов важное место занимают мутации, происходящие на геномном, хромосомном и геномном уровнях (Дубинин Н.П., 1985).

**Генные** мутации связаны с изменением внутренней структуры отдельных генов и обуславливают превращение одних аллелей в другие. Врожденные пороки наследственного генеза связаны главным образом с генными мутациями.

В группу **хромосомных** мутаций объединены все варианты изменений структуры хромосом, выявляемые с помощью светового микроскопа. Сюда относятся: *транслокация* (обмен сегментами между хромосомами) — реципрокные, нереципрокные и Робертсоновские (две акроцентрические хромосомы соединяются своими центромерными районами); *делеции* («поломки» хромосом с утратой части хромосомного материала); *дупликации* (удвоение участка хромосом); *инверсии* (результат двух поломок в одной хромосоме с последующим поворотом участка между поломками на 180°). Наличие у одного индивидуума нескольких вариантов хромосомного набора называется мозаицизмом.

**Геномные** мутации — изменения числа хромосом (анеуплоидия). Чаще всего наблюдаются трисомии (увеличение количества хромосом на одну) или моносомии (отсутствие одной хромосомы). Геномные мутации сопровождаются изменениями фенотипа большого (плода) и могут приводить к самопроизвольному аборту или хромосомной болезни — Дауна, Эдвардса и т.д.

Мутации у человека, как и у всех других организмов, возникают постоянно как обычный физиологический процесс (спонтанный, естественный мутагенез), так и в результате дополнительных воздействий на наследственные структуры факторов внешней среды (индуцированный мутагенез) (Бочков Н.П., Чеботарев А.Н., 1989).

Индукцированные мутации могут быть получены при воздействии ионизирующей радиации, многих химических веществ и вирусов (Шевченко В.А., Померенцева М.Д., 1985; Бочков Н.П., Чеботарев А.Н., 1989), о роли которых будет сказано ниже.

Из эндокринных заболеваний к эмбриофетопатиям наиболее часто приводит сахарный диабет. Диабетическая эмбриофетопатия клини-

чески изучена и описана в литературе. Патогенез ее сложный, многокомпонентный (Князев Ю.А. и др., 1991) и, видимо, поэтому, несмотря на то, что частота диабета у рожениц составляет один случай на 580-650, доля диабетических эмбриофетопатий в общей структуре ВПР невелика и не превышает 1-2 процентов.

Феномен «перезревания» половых клеток в генезе врожденных пороков хорошо изучен экспериментально (Shapiro R., Louis J., 1975) и его роль в тератологии человека можно считать установленной (Nishimura H., 1975). В основе этого феномена лежат процессы, ведущие к десинхронизации овуляции и оплодотворения и поэтому он может касаться как яйцеклеток, так и сперматозоидов (Freiherr G., 1984). Причиной ВПР, особенно анеуплоидий, может быть также «старение» спермы (Martin-DeLeon P., Williams M., 1987).

Общеизвестна зависимость состояния здоровья потомства от возраста родителей. Так как общебиологические законы развития, зрелости и увядания касаются в большей степени репродуктивной функции, следует ожидать более частого рождения неполноценного потомства как в периоде становления этой функции, так и в периоде ее увядания.

Действительно, показано, что пороки развития опорно-двигательного аппарата несколько чаще наблюдаются у детей юных матерей, чем у детей, родившихся от матерей возраста 22-34 лет (Лазюк Г.И., 1991). У матерей возраста старше 35 лет увеличивается число детей с множественными пороками (Лазюк Г.И. и др., 1983), а также с пороками центральной нервной системы (Coffey V., 1983). Особенно это касается болезни Дауна, Эдвардса и многих других трисомий.

Установлена взаимосвязь возраста отца с частотой рождения детей с ВПР, особенно с аутосомно-доминантно наследуемыми синдромами (Лурье И.В., 1984; Martines-Frias M. et al., 1988).

Увеличение частоты ВПР у потомства, обусловленное возрастом родителей, объясняется увеличением частоты мутаций в половых клетках и является хорошо установленным фактом (Jones K. et al., 1975).

После краткого рассмотрения эндогенных причин развития врожденных пороков у детей следует остановиться и на экзогенных причинах их формирования, которые включают в себя ряд физических факторов и прежде всего радиационные воздействия. Вопросам радиационной цитогенетики человека посвящено большое число экспериментальных и обзорных работ, на основе которых выработано положение о «всеобщности» воздействия на человека ионизирующего излучения (Ярмоненко С.П., 1988; Шевченко В.А., 1989).

Прямых доказательств тератогенного воздействия ионизирующего

излучения в тех дозах, которые наиболее часто получает человек в современных условиях жизни, не получено, а данные литературы по этому вопросу противоречивы. Однако в связи с тем, что у всех исследованных видов млекопитающих под воздействием ионизирующего излучения получены врожденные пороки, такой эффект не исключается и у человека (Shepard T., 1986).

Как теперь установлено, тератогенные и генетические эффекты ионизирующего излучения в значительной степени зависят от дозы облучения (Радиация... 1988; Ранние... 1988; Спитковский Д.М. и др., 1992).

Контакт больших контингентов людей с малыми дозами радиации способен существенно повысить генетический риск для будущих поколений, в основном за счет индукции доминантных и сцепленных с полом мутаций (Searle A., Edwards J., 1986). По данным В.А. Шевченко (1988) дозы  $10^{-4}$  —  $10^{-2}$  рад/сутки не приводят к достоверным сдвигам в уровне естественного мутирования. Мутагенным эффектом обладают дозы от 0,1 рад/сутки и выше. По заключению Комитета экспертов ООН доза, удваивающая уровень спонтанных мутаций (как наиболее удобная единица измерения для характеристики соотношения дозы и числа мутаций у человека), составляет 0,46 Гр для мужчин и 1,25 Гр для женщин при остром облучении, а в условиях хронического облучения — соответственно, 1,38 и 10 Гр (Шевченко В.А., Померанцева М.Д., 1985).

Вместе с тем в литературе имеются немногочисленные публикации, отражающие анализ популяционных структур тех территорий, которые подверглись радиоактивному загрязнению, в частности, в результате аварии на Чернобыльской АЭС (Большакова Л.П. и др., 1989; Бугаев В.Н. и др., 1991; Пилинская М.А. и др., 1991; Романенко А.Е., 1992).

Так, ряд авторов, анализируя уровень врожденных аномалий в Народичском районе Житомирской области за период 1986-1988 гг., не зарегистрировал его существенное изменение — 1,7 на 100 родов при республиканском показателе 1,9:100. Другие авторы, хотя и обнаружили возрастание числа аберраций хромосомного типа в соматических клетках лиц, подвергшихся радиационному воздействию в связи с аварией на ЧАЭС, не исключали, что данный цитогенетический эффект возник под действием мутагенных факторов химической, а не радиационной природы.

Интерес представляют данные о существенном росте числа преждевременных родов (с 1,99 до 11,8%), частоте врожденных пороков развития и внутриутробных гипотрофий (соответственно, с 0,958 до 2,331% и с 0,92 до 2,77%) в одном из родильных домов г. Киева за



период 1984-1989 гг., что связывается авторами с влиянием экологических факторов в зоне Чернобыльской аварии (Вертай В.В., Собина Л.В., 1991).

Вместе с тем, высказывается точка зрения, что ионизирующее излучение влияет не столько на общую частоту пороков развития в популяции, сколько на их структуру, увеличивая удельный вес врожденных аномалий опорно-двигательного аппарата и ЦНС (Herrmann T. et al., 1988; Kurka P., Jelinek R., 1989). Так, в середине 80-х годов отмечен существенный рост у новорожденных детей Одесско-Причерноморского региона Украины частоты врожденных гидроцефалий и анэнцефалий (Минков И.П., 1992), в этот же период времени пороки ЦНС занимали 1-е место среди общего числа врожденных аномалий по данным патологоанатомического анализа (Резник Б.Я. и др., 1989). Ряд авторов отметил также влияние экологических факторов на рост частоты врожденных заболеваний опорно-двигательного аппарата у новорожденных (Крисюк А.П. и др., 1993).

Среди физических факторов экзогенных причин ВПР выделяют такие механические воздействия, как амниотические сращения, чрезмерное давление матки или опухоли на развивающийся плод при маловодии или крупной миоме, сдавливание органов плода врожденной опухолью или другим неправильно сформированным органом, а также шумовые воздействия на беременную женщину, вибрация и т.д. (Лазюк Г.И., 1991; Meunier A., 1989).

Из биологических факторов формирования ВПР определенную роль играют воздействия вирусов краснухи, герпеса, гриппа и др. (Семенова Т.Б., Красников Д.Г., 1990; South M., Sever J., 1985; Kunze J., 1989), микоплазменных и протозойных инфекций (малярия, токсоплазмоз) (Шабалов Н.П. и др., 1981; Филиппова-Нутрихина З.Л., Шевкунова Е.А., 1989), значение которых в этиологии врожденных аномалий развития по мнению ряда авторов сильно преувеличено (Лазюк Г.И., 1991; Kurjak A., Funduk-Kurjak B., 1989).

Химические факторы экзогенных причин врожденных пороков, на наш взгляд, целесообразно рассмотреть в аспекте экологических проблем и состояния окружающей среды, анализ которых по данным литературы и наших собственных исследований представлен в следующем разделе.

## ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ И ЗАГРЯЗНЕНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

В последнее десятилетие проблемы экологии получили глобальное звучание. Они волнуют не только ученых, медиков, но и широкие круги общественности, политиков, все население нашей планеты (Кухарь В.П., 1988; Шандала М.Г., Звеняцковский Я.И., 1988; Сидоренко Г.И. и др., 1991; Brinkhorst L., 1988; Crow P., 1990).

В последнее время получено большое число фактов, свидетельствующих о загрязнении окружающей среды как в глобальном масштабе (Mayugh T., 1978; Barta V., 1989; Najman M., 1989; Drets M., 1990), так и на территории Украины (Питюренко Е.И. и др., 1990; Кундиев Ю.И., Гродзинский Д.М., 1991; Романенко А.Е., 1992).

Изучена роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития (Динерман А.А., 1980; Литвинов Н.Н. и др., 1988; Милованов А.П. и др., 1991), установлена взаимосвязь степени загрязнения внешней среды с состоянием здоровья населения (Ледошук Б.А., 1991; Nietzsche P., 1988), в том числе и детского (Студеникин М.Я. и др., 1989; Шабдарбаева М.С. и др., 1990), с перинатальной и неонатальной патологией (Айламазян Э.К., 1990; Измеров Н.Ф., Волкова З.А., 1990; Лукьянова Е.М. и др., 1991), во многом определяющей состояние здоровья подрастающего поколения (Лукьянова Е.М., 1993), а также с уровнем заболеваемости, ростом частоты аллергических, бронхолегочных, гематологических и других заболеваний (Манолова Э.П., Капранов С.В., 1989; Козинец Г.И., 1990; Kasuga H., 1989), с состоянием иммунной системы (Антипкин Ю.Г. и др., 1993; Бебешко В.Г. и др., 1993). Многочисленными исследованиями показано, что загрязнение окружающей среды может приводить к мутациям (Пилинская М.А. и др., 1991; Золотова О.В., Петров Б.А., 1992; Drets M., 1990; Lingjia H. et al., 1990).

Вместе с тем, мутационный процесс является одной из основных движущих сил эволюции и представлен интегральной совокупностью спонтанных мутаций, «шлифующихся» естественным отбором, что влияет на приспособляемость особей к условиям внешней среды (Бочков Н.П., Чеботарев А.И., 1989).

Повышение уровня мутационного процесса ведет к возникновению неблагоприятных (индуцированных) мутаций, увеличивающих генетический груз в популяции (Бочков Н.П., Чеботарев А.И., 1989; Vogel F., 1983; Röhrborn G., 1984; Lyon M. et al., 1985).

Основными источниками загрязнения внешней среды являются промышленное производство, автотранспорт и применение пестицидов в сельском хозяйстве (Гаврилюк Ю.И., 1987; Шандала М.Г., Зве-

няцкий Я.И., 1988; Посмитная Л.В., Ладонин В.Ф., 1989; Valerio F. et al., 1989).

Предприятия атомной промышленности, работающие в режиме безопасности, отрицательного влияния на здоровье новорожденных не оказывают (Булдаков Л.А. и др., 1991).

На рис. 1 представлена схема (по Hemminki K. et al., 1979) возможных последствий мутаций в соматических и зародышевых клетках человека под воздействием различных экзогенных факторов.

Существующие в настоящее время системы оценки мутационной и тератогенной опасности загрязнения окружающей среды для человека опираются, в основном, на результаты выявления мутагенных свойств изучаемых веществ с помощью тест-систем и экстраполяции экспериментальных данных с модельных организмов, что делает их (эти системы оценки) недостаточно точными (Sobels F., 1982; Hoffman G., 1983).

В современном промышленном и сельскохозяйственном производстве синтезируется и применяется свыше полумиллиона химических соединений, однако лишь незначительное их число тестируется на мутагенность. Вместе с тем, многие из них могут обладать мутагенными свойствами (Гаврилюк Ю.И., 1987; Бочков Н.П., Чеботарев А.Н., 1989; Voytek P., 1982; Drets M., 1990).

Как установлено в настоящее время, среди различных загрязняющих окружающую среду веществ промышленного производства свойствами нарушать эмбриональное развитие (формировать ВПП) обладают:

— пыль и сажа (Susanszky E., 1989);

— тяжелые металлы (органическая ртуть, свинец, кадмий, талий, никель, хром) (Динерман А.А., 1980; Бочков Н.П. и др., 1986; Kazantzis G., Lilly L., 1979; Rondia D., 1989; Valerio F. et al., 1989; Taskinen H., 1990);

— продукты химического производства (красители, формальдегид, резино-технические изделия и т.д.) (Александров С.Е., 1987; Haglund U. et al., 1980; Sion G. et al., 1982; Dobias L. et al., 1988; McDonald A. et al., 1988);

— оксиды углерода, серы и азота, сероводорода (Барилляк И.П., Васильева И.А., 1974; Shapiro R., Louis J., 1975; Guerra D. et al., 1981; Barale R. et al., 1989);

— фтор и фтористые соединения (Золотова О.В., Петров Б.А., 1992; Horner J., 1989).

В выбросах автотранспорта наибольшим мутагенным (и канцерогенным) эффектом обладает бенз/а/пирен (Бочков Н.П., Чеботарев А.Н., 1989).



Рис. 1. Возможные последствия мутаций в соматических и зародышевых клетках у человека под действием экзогенных факторов (по Hemminki et al., 1979)

Пищевые продукты и питьевая вода могут содержать остатки применяемых в сельскохозяйственном производстве хлорорганических и других ядохимикатов, а также нитраты, которые обладают мутагенными и тератогенными свойствами (Грязнова Т.П., и др., 1989; Куринный А.И. и др., 1990; Arbuckle T. et al., 1988; McDonald A., 1988; Mott L., Sluder K., 1988).

Мутагенными и тератогенными свойствами обладают также многие лекарственные препараты (Бочков Н.П. и др., 1986; Wilson J., 1973; Hanson J., 1983; Giuffre L., Corsello G., 1989), такие как:

— антиконвульсанты (особенно в комбинации) (Guratolo P. et al., 1986; Lingjia H. et al., 1990);

— некоторые противосвертывающие (варофарин, гепарин) (Бочков Н.П. и др., 1986; Barr M., Burdi A., 1976);

— резерпин (Pauli R., Pettersen B., 1986);

— ряд антибиотиков (Vilokovic M., Carzicik B., 1980).

В 1986 г. в США издан каталог тератогенных агентов, содержащий сотни и тысячи наименований (Shepard T., 1986).

Большинство мутагенов обладает беспороговостью действия и, следовательно, даже при самых незначительных дозах возможен кумулятивный эффект индуцированного мутагенеза (Бочков Н.П., Чеботарев А.Н., 1989). Устранение мутагенных факторов внешней среды — один из наиболее эффективных, как было отмечено выше, методов профилактики наследственных болезней в популяции. Однако в подавляющем большинстве работ по изучению влияния окружающей среды на здоровье населения изучается влияние того или иного отдельно взятого фактора, в то время как на человека в условиях населенных мест, быта, производства и т.д. оказывают воздействие сложные комплексы факторов. Это выдвигает задачу установления реальной нагрузки на организм всего многообразия этих воздействий, с которыми в действительности контактирует человек и которые могут обладать общей мутагенной активностью в комплексе, чем каждый из составляющих в отдельности (Шандала М.Г., Звеняцковский Я.И., 1988; Сидоренко Г.И. и др., 1991).

Исходя из этого, большое практическое значение имеют клинико-эпидемиологические исследования частоты и структуры ВПР в регионах с различной степенью загрязнения внешней среды. Данные литературы по этой проблеме немногочисленны и касаются, в основном, ряда промышленных городов, а также некоторых регионов с неблагоприятно складывающейся экологической обстановкой.

Так, Р.А. Малышева и О.О. Дроздова (1983), сопоставив данные о частоте ВПР у новорожденных в г. Свердловске за 50-е — 60-е годы с аналогичными данными в 1981 г. и найдя отличия этих показателей

между отдельными районами города, не обнаружили связь более высокой частоты пороков ни с возрастом родителей, ни с социальным их положением, ни с данными СЭС о загрязнении внешней среды.

С.А. Булахова (1985), анализируя распространенность врожденных пороков среди новорожденных г. Кемерово (Кузбасс) в 1975 — 1982 гг., установила, что этот показатель в отдельные годы колебался от 19,1 до 24%, но за последние годы достоверно увеличился за счет аномалий ЦНС и ЖКТ.

Убедительные данные о влиянии аварии ЧАЭС на экологическую ситуацию в южных районах Гомельской и Могилевской областей Беларуси получили Г.И. Лазюк и соавт. (1989), отметившие тенденцию к увеличению частоты пороков развития у спонтанных абортусов по сравнению с другими регионами республики.

Вместе с тем, на основании исследования динамики частот ВПР и спонтанных абортов в популяции г. Львова, составляющей около 800 тыс. человек, за период с 1985 г. до 1987 г. по материалам анализа первичной документации всех родовспомогательных и гинекологических стационаров Ю.И. Гаврилюк и соавт. (1990) сделали вывод об относительной стабильности мутационного процесса в изученной популяции за указанный период времени.

На высоком методическом уровне, включающем цитогенетические исследования, Н.В. Ковалевой и соавт. (1990) было проведено обследование жительниц двух районов Сурхандарьинской области Узбекистана с целью оценки возможных генетических последствий действия комплекса неблагоприятных химических факторов алюминиевого производства. Выявлено достоверное увеличение частоты (5,1%) хромосомных aberrаций (парные фрагменты, кольца, транслокации и т.п.) в лейкоцитах периферической крови у жительниц неблагоприятной экологической зоны по сравнению с контролем (3,7%).

Глубокий анализ за 10 лет, касающийся 87186 рождений в г. Томске, известном своим экологическим неблагополучием, был проведен Н.И. Крикуновой и Л.П. Назаренко (1990), которые установили рост частоты ВПР с 1,23% в 1979 г. до 2,0 — 2,6% в 1981 — 87 гг. При этом частота множественных аномалий, в этиологии которых основную роль играет мутационная компонента (Николаева И.В. и др., 1989; Hook E., 1984), в целом составила 0,40%, что выше среднего показателя (0,33%) по 22 городам бывшего СССР за эти же годы (Кулешов Н.П. и др., 1991).

О.В. Золотова и Б.А. Петров (1992) провели оценку суммарной мутагенной активности вредных факторов производственной среды (диоксид серы, оксиды серы и азота, окись углерода, сероводород, пары пыли и аэрозоли, содержащие тяжелые металлы, фтористый водород,

соли фтора и фенола) на металлургических предприятиях Южного Урала. Было установлено, что у работников заводов по сравнению с контролем (здоровые лица мужского пола в возрасте 20-40 лет) отмечается достоверно ( $P < 0,0001$ ) более высокое среднее число сестринских хроматидных обменов в лимфоцитах периферической крови — соответственно 8-10 и 4,3-5,4 на клетку.

Весьма убедительные результаты эпидемиологического изучения врожденных пороков развития у детей в городах с разным уровнем загрязнения атмосферного воздуха были получены в исследованиях Е.Н. Антипенко и Н.Н. Когут (1993). Ими была проанализирована частота ВПР у детей возраста до 1 года в городах Симферополь, Запорожье и Мариуполь, существенно различающихся между собой как по валовому выбросу в атмосферу загрязняющих веществ, так и по уровню различных мутагенных загрязнений, приходящихся на одного жителя этих городов в репродуктивном возрасте. Проведен глубокий, многофакторный анализ. Оказалось, что интенсивность мутагенного процесса, оцененная по средней мутабельности (на ген/поколение), в указанных городах различная и составляет для Симферополя и Запорожья (по частоте аутосомно-доминантных мутаций)  $9,0 \cdot 10^{-5}$  —  $2,5 \cdot 10^{-4}$ , а для Мариуполя, который характеризуется максимальной степенью загрязнения АВ, —  $2,2 \cdot 10^{-4}$  —  $4,7 \cdot 10^{-4}$ . При этом общая частота множественных пороков, включая болезнь Дауна, зарегистрирована на уровне соответственно 1,6‰, 3,4‰ и 4,2‰.

Анализируя клинико-эпидемиологические исследования врожденных пороков развития у новорожденных детей в популяции населения юго-западного региона Украины и сопоставляя их с данными регионального санитарно-гигиенического мониторинга, нами были получены материалы, свидетельствующие о том, что на территориях с высокой степенью загрязненности внешней среды (атмосферный воздух, вода, продукты питания) мутагенными веществами (пыль, сажа, окись углерода и азота, диоксид азота и серы, сероводород, сернистый ангидрид, фенол, формальдегид, фтористый водород, аэрозоль фторидов; ядохимикаты — ДДТ, ДДЭ, ДДД, гептахлор, метоксихлор, эфирсульфонат и др.; годовые дозы внешнего облучения в расчете на одного жителя и т.д.), отмечается более высокий уровень врожденных пороков, в этиологии которых существенную роль играет мутационная компонента (множественные аномалии, болезнь Дауна, синдромы с аутосомно-доминантным типом наследования) (Резник Б.Я. и др., 1991, 1992).

Таким образом, завершая этот раздел, необходимо подчеркнуть следующее. Отрицательные сдвиги в экологии не вызывают сомнений. Медико-биологические последствия этих сдвигов могут быть для

человечества самыми серьезными. Необходимо глубоко изучать влияние окружающей среды на здоровье человека, индикаторными показателями которого являются: самочувствие, заболеваемость, смертность (Tomas F., 1992). Анализ показателей заболеваемости и смертности необходимо проводить в сопоставлении с санитарно-гигиеническим мониторингом на региональном уровне. Опыт стран Европейского Сообщества показывает, что в крупных промышленных регионах, где проживает более 1 млн. человек, местные органы управления должны проводить политику, направленную на улучшение экологии, промышленной и радиационной безопасности (Еременко В.А., 1992; Sims K., 1992).

Что касается роли других химических факторов в генезе ВПР, то следует учитывать возможный тератогенный эффект алкоголя (этанола) (Craplet M., 1988; Mello G. et al., 1988; Kunze J., 1989; Sokolowski F. et al., 1989), курения (не только отцом, но и матерью) (Werler M. et al., 1985; Conde R. et al., 1989), а также гипоксии и неполноценного питания, в частности, дефицита микроэлементов (цинка, меди, марганца) и витаминов (Hurley L., 1974; Scott J., 1989). Причем в отношении курения установлен не только тератогенный, но и мутагенный эффект (Tanper B. et al., 1990). В частности М.М. Ammenheuser и соавт. (1992) установили, что в лимфоцитах пуповинной крови новорожденных от курящих сигареты матерей отмечается повышение частоты мутаций по гену ГФРТ по сравнению с детьми от некурящих матерей — соответственно  $2,12 (\pm 0,29) \cdot 10^{-6}$  и  $0,80 (\pm 0,13) \cdot 10^{-6}$  ( $p < 0,05$ ).

Однако из всех вышеперечисленных возможных эмбриофетопатий наиболее четко описывается алкогольная эмбриофетопатия (Лазюк Г.И. и др., 1983; Хоха А.М. и др., 1988; Jones K. et al., 1973; Willhite C. et al., 1988), хотя тератогенное действие этанола оспаривается некоторыми авторами (Mills J., Graubard B., 1987).

## КЛАССИФИКАЦИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Врожденные пороки принято классифицировать в зависимости от этиологии, по последовательности возникновения, их локализации и распространенности в организме (Лазюк Г.И., 1991).

По этиологическому признаку все пороки разделяют на наследственные, тератогенные (экзогенно-средовые), мультифакториальные и пороки неустановленной этиологии (Бочков Н.П., Лазюк Г.И., 1991).

К ВПР **наследственного** генеза относят пороки, возникшие в результате мутаций в половых клетках родителей или более отдаленных



предков пробанда (гаметические мутации) либо, что наблюдается значительно реже — в зиготе (зиготические мутации) (Бочков Н.П., Чеботарев А.Н., 1989).

К ВПР **тератогенного** (экзогенно-средового) происхождения относят пороки, обусловленные повреждающим действием каких-либо факторов (пестициды, инфекция, лекарства и т.д.) непосредственно отрицательно влияющих на эмбрион или плод (Лазюк Г.И., 1991).

Пороками **мультифакториальной** природы называют те, что сформировались при совместном действии генетических и экзогенных (средовых) факторов, причем ни один из них отдельно не является причиной порока.

В ряде случаев причину порока установить не удастся (группа пороков неустановленной этиологии).

По суммарным данным различных авторов около половины пороков имеют мультифакториальное происхождение (Вельтищев Ю.Е., 1982; Лазюк Г.И., 1991; Fraser F., 1977). Непосредственная связь пороков с наследственными факторами установлена в 23,2% случаев ВПР (Лазюк Г.И., 1986). Со средовыми воздействиями большинство исследователей связывает менее 5% пороков (Лазюк Г.И. и др., 1983; Давиденкова Е.Ф., Бутомо И.В., 1985; Fraser F., 1977; Czeizel A., Sankaranarayanan K., 1984). Причины остальных пороков остаются не установленными.

В зависимости от того, какой объект был подвергнут воздействию повреждающих факторов, врожденные пороки распределяются на пороки, возникающие в результате: а) гаметопатий; б) бластопатий; в) эмбриопатий; г) фетопатий.

**Гаметопатии** — поражения половых клеток «гамет», т.е. повреждение зародышевых клеток у родителей на стадии, предшествующей зачатию. Эти поражения могут быть мутагенного характера и вызывать врожденные пороки наследственного генеза, а могут быть и ненаследственного характера (например, «перезревание половых клеток», аномалии сперматозоидов).

**Бластопатии** — поражения оплодотворенной яйцеклетки в первые 15 дней после оплодотворения. Следствием бластопатий, например, являются двойниковые пороки, циклопия, сиреномелия и, возможно, часть мозаичных моно- и трисомий.

**Эмбриопатии** — врожденные пороки, возникшие в результате повреждения эмбриона, т.е. в период от 16-го дня после оплодотворения до конца 8-й недели. К этой группе относится большинство врожденных пороков независимо от этиологии. Однако к эмбриопатиям целесообразно относить лишь те из них, которые возникли в результате воздействия повреждающего фактора (тератогена), в частности, алко-

голь, ряда медикаментов, вирусной и другой инфекции (Лазюк Г.И., 1991).

**Фетопатии** — повреждения плода в период от 9-й недели внутриутробной жизни до окончания родов. Пороки данной группы редки. Обычно это персистенция эмбриональных структур, задержка миграции органа (почки, тестикулы), пренатальная гипоплазия органа или всего организма. Наиболее часто встречающийся вариант фетопатий — диабетическая фетопатия.

В зависимости от последовательности возникновения различают первичные и вторичные пороки. Первичные пороки возникают непосредственно от действия генетического или экзогенного фактора. Вторичные пороки обусловлены первичными. Это, так называемые, пороки пороков. Например, гипоплазия легкого при диафрагмальной грыже является вторичным пороком по отношению к первичному пороку — грыже. При тетраде Фалло дефект межжелудочковой перегородки является вторичным по отношению к первичному дефекту на ранних стадиях онтогенеза сердечно-сосудистой системы — стенозу легочной артерии.

Первичные врожденные пороки по объему поражения и распространенности в организме делятся (Барашнев Ю.И., 1982) на:

- изолированные (одиночные) — локализованные в одном органе (пилоростеноз, полидактилия и т.д.);
- системные — в пределах одной системы органов (хондродистрофия, тетрада Фалло и др.);
- множественные — комплекс из двух или более не индуцируемых друг другом пороков развития в разных системах.

Изолированные и системные пороки развития классифицируются по анатомо-физиологическому принципу. Выделяют:

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

Если термины «изолированные» и «системные» пороки понимаются достаточно однозначно, то понятие «множественные» ВПР требуют уточнения. В отличие от B.Källén, J. Wimberg (1969), которые считают, что множественность — это сочетание трех и более пороков, Г.И. Лазюк и соавт. (1983) придерживаются мнения, что «... если речь идет о пороках развития, два порока — это уже много (даже слишком)».

В настоящее время общепринято понимать под множественными ВПР комплекс из двух или более не индуцируемых друг другом пороков развития в разных системах (Лурье И.В., 1984; Neuhauser G., Opitz J., 1975).

В отличие от МВПР комплекс пороков, вызванный одной ошибкой морфогенеза, называется **аномаладом**. Это понятие впервые было введено D.W. Smith (1975). Классическим примером аномалада является синдром Пьера Робена, хорошо описанный в литературе (Vixler D., Christian J., 1971; Couly G. et al., 1988).

Множественные пороки делятся по этиологическому принципу на синдромы: хромосомные, нехромосомные: наследственные (моногенные и с неуточненным типом наследования) и ненаследственные (эмбриофетопатии инфекционной, алкогольной, диабетической и др. этиологии); выделяют также неклассифицированные комплексы (Лазюк Г.И. и др., 1983; Лурье И.В., 1984; Давиденкова Е.Ф., Бутомо И.В., 1985; Drew J., 1980);

В происхождении изолированных (системных) и множественных аномалий этиологические факторы имеют различную значимость. Первая группа пороков, как правило, полиэтиологична, лишь некоторые изолированные и системные поражения являются результатом хромосомных мутаций, но большинство (около 2/3) составляют случаи мультифакториальной природы (Давиденкова Е.Ф., Бутомо И.В., 1985; Carter C., 1976; Khoury M. et al., 1983; Toriello H., Higgins J., 1985). По данным Г.И. Лазюка и соавт. (1983) моногенные формы пороков встречаются в обеих группах примерно с одинаковой частотой, а мультифакториальные преобладают среди изолированных и системных (61,2% против 3,5%), хромосомные аномалии — при множественных пороках (соответственно 47,8% против 0,4%). При этом необходимо отметить, что наибольшее число случаев МВПР (35 — 48%) приходится на синдромы хромосомной этиологии, моногенные синдромы составляют 17 — 21% среди всех множественных аномалий, ненаследственные формы не превышают 5% этой патологии, а удельный вес неклассифицированных комплексов колеблется в широких пределах — от 16,1% до 38,4% (Давиденкова Е.Ф., Бутомо И.В., 1985; Бочков Н.П., Лазюк Г.И., 1991).

## МЕТОДЫ УЧЕТА

Исключительно важное значение для интерпретации и репрезентативности результатов клинико-генетических эпидемиологических исследований имеет применяемая методика учета врожденных пороков развития.

Существующие в настоящее время методы учета врожденных аномалий разделяют на проспективные и ретроспективные (Бочков Н.П., Чеботарев А.Н., 1989; Vochkov N. et al., 1986).

**Проспективные** наблюдения — это сбор клинико-статистического материала в виде постоянно текущей регистрации соответствующих больных и сведений о них по заданным критериям программы исследований. Эти наблюдения чрезвычайно трудоемки, нередко накапливают много излишней информации (Еолян Э.С., 1980; Николаева И.В., 1986), но являются, конечно же, весьма ценными.

В клинических условиях наибольшее распространение получили **ретроспективные** исследования (Мальшева Р.А. и др., 1983; Булахова С.А., 1985; Манолова Э.П. и др., 1989) — анализ архивных документов за прошлые годы, либо анамнестических сведений путем опроса, анкетирования и т.д. (Кулешов Н.П., 1979; Лунга И.Н. и др., 1986). Причем наиболее точным из ретроспективных методов является метод опроса — интервьюирования (Николаева И.В., 1986). В целом же проспективные наблюдения во многих случаях точнее ретроспективных (Куандыков Е.У. и др., 1988). Вместе с тем, как подчеркивают Н.П. Бочков и А.Н. Чеботарев (1989), применение любого метода регистрации врожденных пороков должно предусматривать получение точных данных о частоте пороков, так как расхождения в уровнях диагностики, регистрации и т.д. в сравниваемых группах могут привести к возникновению ложных корреляций и, следовательно, к неправильной оценке влияния тех или иных факторов на частоту возникновения ВПР.

В 50-60-х годах Всемирной организацией здравоохранения были проведены широкомасштабные клинико-эпидемиологические исследования распространенности врожденных пороков, ставших уже классическими (Stevenson A. et al., 1966). Эти исследования основывались на данных учета пороков развития у новорожденных детей, определяемых только клинически сразу же после рождения без дополнительных методов обследования.

Такой методический подход нивелирует возможные региональные различия частоты ВПР, обусловленные разным уровнем технической вооруженности органов здравоохранения сравниваемых регионов.

В 1971 году J.F. Crow были впервые сформулированы общие принципы и требования к проведению генетического мониторинга, кото-

рый представляет собой систему длительного слежения или контроля за наследственной изменчивостью.

В основу системы генетического мониторинга положена оценка спонтанного уровня мутаций (Бочков Н.П., Катосова Л.Д., 1992).

Общеизвестно, что спонтанные мутации служат первичным источником генетических вариаций, являющихся основой эволюционного процесса, сформировавшего человека как биологический вид. Поэтому спонтанный уровень мутаций необходимо знать для оценки возможного повышения их частоты в популяции человека.

Базисный уровень мутационного процесса нужно определять теми же методами, которые будут использоваться при проведении генетического мониторинга в дальнейшем.

В систему генетического мониторинга включается учет частоты спонтанных абортов, врожденных пороков развития и перинатальной смертности (Бочков Н.П., 1984; Кулешов Н.П., Ревазова Ю.А., 1991), т.к. не менее 50% самопроизвольных выкидышей (Hook E., 1979, 1984), 10% врожденных аномалий в целом (Wilson J., 1972; Holmes L. et al., 1981) и 50% множественных пороков (Лурье И.В., 1984; Kiss P. et al., 1977), а также не менее 6% перинатальной смертности (Hook E., 1984) этиологически обусловлены новыми (спонтанно возникшими) мутациями.

Практические возможности учета мутаций на разных стадиях онтогенеза неодинаковы (табл. 1). Наиболее доступным является изучение интенсивности мутационного процесса у человека на стадии «эмбрион-плод-новорожденный» (Бочков Н.П., Чеботарев А.Н., 1989; Лазюк Г.И. и др., 1989). Причем интенсивность мутационного процесса на хромосомном уровне может оцениваться по изучению болезни Дауна, как одной из наиболее частых форм хромосомной патологии, частота которой в популяции изучена достаточно хорошо, а также по частоте множественных аномалий, мутационная компонента которых, как было сказано выше, превышает 50%. Учет генных мутаций может основываться на оценке частот хорошо диагностируемых клинических фенотипов (Czeizel A., 1981).

Методы оценки интенсивности мутационного процесса в популяции человека путем анализа фенотипа разделяют на прямой и непрямой. Прямой метод применим к оценке доминантно или кодоминантно наследуемых признаков в тех случаях, при которых заболевание хорошо диагностируется. Сущность метода сводится к определению частоты появления в популяции случаев мутантного фенотипа. Так как каждый индивид имеет двойной набор генов, то для расчета частоты мутирования на гамету необходимо удвоить общее число обследованных:  $U = M/2 N$ , где  $U$  — частота возникновения мутаций;  $M$  — число мутан-

**Результативность методов оценки мутаций  
у человека на разных стадиях онтогенеза**  
(по Бочкову Н.П. и Чеботареву А.Н., 1989)

Стадия онтогенеза	Генные мутации	Хромосомные и геномные мутации	Доминантные летали	Аномальные спермии
Ово- и сперматогонии	—	+	—	—
Мейоз	—	+	—	—
Гаметы	—	+	—	+
Зигота, бластула, гастрюла	—	+	+	—
Эмбрион	—	+	+	—
Плод	±	+	+	—
Новорожденный	+	+	—	—
Взрослый	+	+	—	+

тных фенотипов; N — число обследованных. Условия, при которых можно получить более или менее точные данные, изложены в монографии Н.П. Бочкова и А.Н. Чеботарева (1989).

Непрямой метод фенотипического подхода к оценке мутационного процесса основан на принципе равновесия между этим процессом и элиминацией мутантов, имеющих пониженную жизнеспособность, то есть в генетическом смысле — это количество индивидов, не достигающих репродуктивного возраста. Таким образом, накопление мутантов в популяции зависит от двух факторов: интенсивности мутационного процесса и способности мутантов к воспроизведению.

С помощью непрямого метода можно определить частоты доминантных и рецессивных мутаций (аутосомных и сцепленных с полом), используя следующие формулы (Бочков Н.П., Чеботарев А.Н., 1989):

для доминантных аутосомных  $U = 1/2 (1 - f) x$ ;

для рецессивных аутосомных  $U = (1 - f) x$ ;

для рецессивных аутосомных  $U = 1/3 (1 - f)x^1$ ;

для доминантных сцепленных с полом  $U = 2/3 (1 - f)x^1$ ;

для голандрических  $U = (1 - f) x^1$ ,

где  $U$  — частота возникновения мутаций;

$f$  — относительная плодовитость мутанта;

$x$  — частота мутантов в популяции в целом;

$x^1$  — частота мутантов среди мужчин.

Одним из основных вопросов при планировании и проведении генетического мониторинга является величина выборок, необходимых для установления значимого мутагенного эффекта факторов внешней среды. Очевидно, что чем ниже частота возникновения мутаций, тем больший требуется объем выборки, чтобы с заданной точностью уловить изменения в ее колебаниях, и чем больше типов мутаций включено в систему мониторинга, тем выше общий показатель частоты мутирования и тем меньше требуемый объем выборки. При изучении динамики наблюдаемого явления в связи с изменяющимися во времени уровнями природных или антропогенных факторов необходимо дополнительно учитывать характер процесса (периодический или экспоненциальный), длительность его и продолжительность наблюдения. В этом случае используют метод, разработанный В.А. Минченко и соавт. (1986), при допущении пуассоновского характера распределения событий. Авторы описали две модели (в зависимости от характера процесса) на основе имитационного моделирования. Если частота явления меняется по периодическому закону, то величина необходимой выборки ( $Q$ ) равна:

$$Q=10^{1,5+0,01N} N^{-1,5} \varepsilon^{-2} p^{-1} (1/T)^{-2,24},$$

где  $N$  — число наблюдений во временном интервале исследования, выполненных через равные промежутки времени;

$\varepsilon$  — величина относительного отклонения среднего значения частот изучаемого явления от вероятности реализации изучаемого явления;

$p$  — реализация изучаемого явления;

$T$  — временной интервал исследования.

При экспоненциальной зависимости частот событий для определения величин выборок используют формулу:

$$Q=10^{2,34+0,02N} N^{-1,4} \varepsilon^{-2} p^{-1} (1/T)^{-0,96}.$$

Применяя эти формулы, В.А. Минченко и соавт. построили номограммы (рис. 2 и 3), по которым удобно определять численность выборок в диапазоне чисел наблюдений (например, лет) от 3 до 60 и отношений интервала исследования к периоду процесса  $1/T$  в пределах 0,25-2,5.

Расчеты по этому методу подробно представлены в монографии Н.П. Бочкова и А.Н. Чеботарева (1989), посвященной мутагенам внешней среды и наследственности человека. Н.П. Кулешов и Р. Шрам (1982), J.V. Neel (1981) также рассматривали вопрос о численности выборки при планировании генетического мониторинга. В табл. 2 представлены расчеты объема исследуемой выборки для обнаружения возможного изменения частоты мутаций на 20, 50 и 100% по отно-

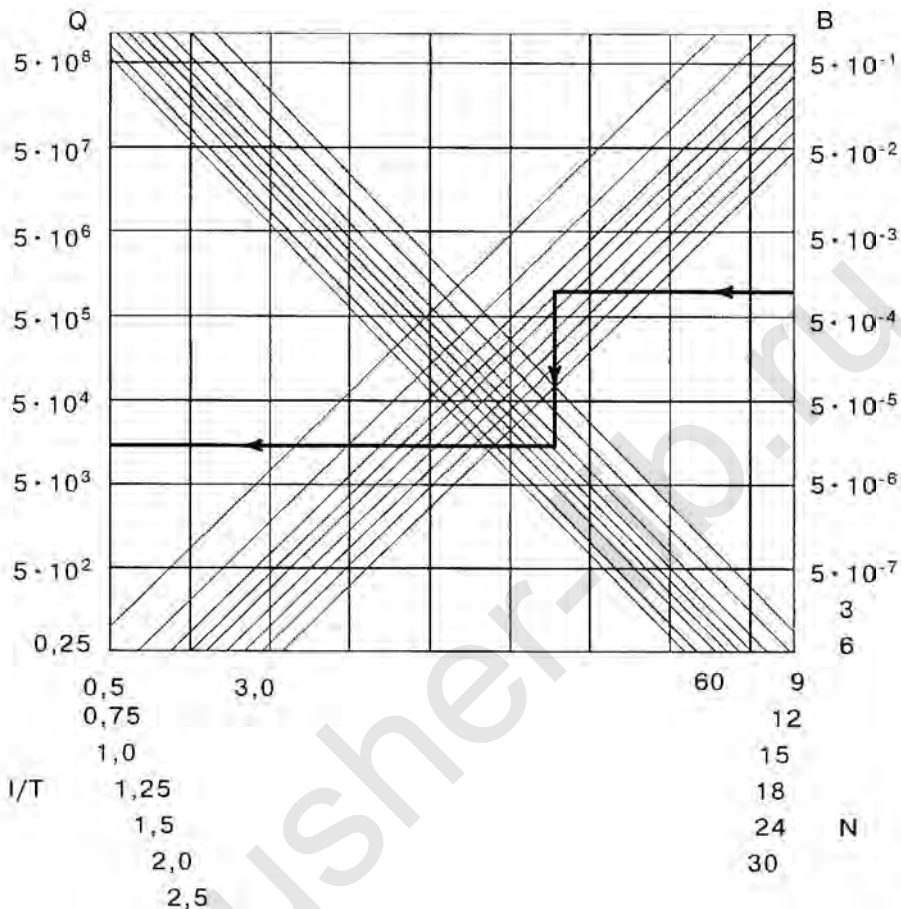


Рис. 2. Номограмма для определения величины выборки при изучении периодического процесса. Следует вычислить величину  $B = \varepsilon^2 p$ . Затем из точки значения  $B$  на правой шкале провести линию, как показано на рисунке до пересечения ее с осью абсцисс, где и находится искомая величина выборки при заданных параметрах  $\varepsilon$ ,  $p$ ,  $I$ ,  $T$  и  $N$ . На номограмме приведен ход определения численности выборки при условии:  $\varepsilon = 0,05$ ;  $p = 0,05$ ;  $I/T = 1$ ;  $N = 12$ . Находим  $B = \varepsilon^2 p = 1,25 \cdot 10^{-4}$ . Ответ по номограмме  $Q = 1,6 \cdot 10^4$

шению к исходному уровню. Взяты 4 условные группы мутаций, суммарная спонтанная частота которых составляет 10, 25, 50 и 100 на 100 тыс. живорождений. В основу проведения расчетов положена пуассоновская модель распределения мутаций в популяции.



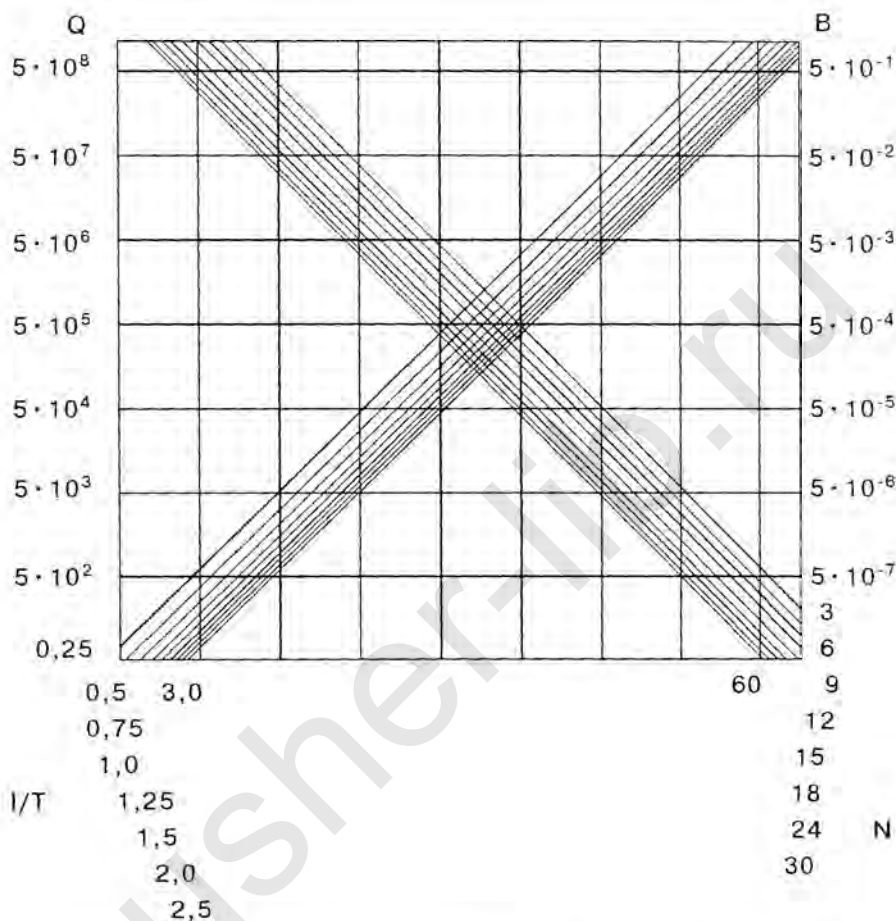


Рис. 3. Номограмма для определения величины выборки экспоненциального процесса

Из представленных в табл. 2 результатов расчета видно, как зависит величина выборки от исходной частоты мутаций, ее предполагаемого уровня изменения при заданной точности измерения. Так, например, чтобы обнаружить изменение уровня мутаций (при исходной их частоте, равной 100:100000) в пределах 20%, требуется провести исследование более 68 тыс. новорожденных (при ошибке первого рода  $\alpha = 0,05$ , второго рода  $\beta = 0,5$ ).

**Величина требуемой выборки (в тыс. индивидов)  
при разных уровнях изменения частоты мутации**  
(Кулешов Н.П., Шрам Р., 1982)

Исходная частота мутаций	Уровни изменения частоты мутаций					
	$\alpha = 0,05 \quad \beta = 0,5$			$\alpha = 0,05 \quad \beta = 0,2$		
	20%	50%	100%	20%	50%	100%
10:100000	677	108	27	1647	286	80
25:100000	271	43	11	659	115	32
50:100000	135	22	5	329	57	16
100:100000	68	11	3	165	29	8

Считается, что не имеет смысла использовать такие объемы выборок, которые не позволяют уловить 20-25%-ное увеличение частоты ВПР (Weatherall J., Haskey J., 1976). По Дж. Нилу (1981) минимальные размеры двух сравниваемых выборок (основной и контрольной) определяются величиной эффекта, который нельзя пропустить незамеченным, и принятой величиной ошибок типа I( $\alpha$ ) и типа II( $\beta$ ). Для первого типа взято значение 0,05, а для второго — 0,20. Минимальный размер выборки вычислялся по следующей формуле:

$$n = \frac{2 (2,487)^2 P_{2i} (1 - P_{2i})}{(P_1 - P_{2i})^2},$$

где  $n$  — размер выборки;

$P_1$  — принятая исходная частота мутаций;

$P_{2i}$  — частота мутаций в настоящее время.

Константа 2,487 основана на одностороннем тесте при уровне  $\alpha = 0,05$  с вероятностью II типа ошибки  $\beta$ , равной 0,2.

В табл. 3 представлены объемы выборок для более часто встречающихся ВПР по сравнению с данными табл. 2.

Таким образом, используя табл. 2 и 3, нетрудно рассчитать, что для определения достоверности изменения общей частоты пороков, которая в среднем составляет 20:1000, хотя бы на 20%, необходимо проанализировать материал, касающийся не менее 18 тыс. новорожденных, а для определения достоверности изменения уровня частоты отдельного порока развития (анэнцефалии и т.д.), который обычно

бывает не выше 1:1000, требуется анализ от 68 до 165 тыс. новорожденных. Вполне понятно, что такие исследования весьма трудоемки, требуют серьезного организационно-методического и компьютерного обеспечения.

Таблица 3

**Минимальный объем выборки  
при заданной частоте ВПР и ее изменении**  
(Neel J., 1981)

Частота ВПР на 1000 новорожденных	Повышение частоты ВПР			
	10%	20%	50%	100%
3	452082	123258	24629	8197
5	270651	73777	14723	5443
10	134577	36666	7316	2425
20	66540	18110	3600	1187
30	43861	11925	2363	775
40	36540	8832	1744	569

Разработанные программы регистрации и долговременного учета дали возможность проводить мониторинг врожденных пороков развития. Такой мониторинг стал проводиться во многих странах мира: в Беларуси (Лазюк Г.И. и др., 1983), Венгрии (Czeizel A., 1989), Испании (Martinez-Frias M. et al., 1990), Канаде (Baird P. et al., 1988), Польше (Wolańska W. et al., 1986), Швеции (Källen B., 1987), Японии (Takeshita K., 1987) и других странах.

Накопленные фактические данные в системе мониторинга врожденных пороков развития позволяют ставить вопрос об анализе и интерпретации этих данных, а также об их сопоставимости.

Абсолютное большинство исследователей считает (Лазюк Г.И. и др., 1983; Лурье И.В., Николаев Д.А., 1983; Резник Б.Я. и др., 1991; Czeizel A., 1989), что мониторинг ВПР, входящий наряду с учетом перинатальной смертности и уровня спонтанных аборт в систему генетического мониторинга (Кулешов Н.П., Ревазова Ю.А., 1991; Бочков Н.П., Катосова Л.Д., 1992), должен учитывать не столько общую частоту пороков, сколько частоту наиболее четко и достоверно выявляемых ВПР, ошибки в диагностике которых у новорожденных детей не превышают 10%. Такими «модельными» («сторожевыми») формами врожденных аномалий развития могут быть: анэнцефалия, спинномозговая грыжа, расщелина губы и/или неба, полидактилия, редукционные по-

роки конечностей, атрезия пищевода и/или трахеопищеводный свищ, аноректальные атрезии, гипоспадия, болезнь Дауна и другие множественные пороки.

Для более строгой оценки интенсивности мутационного процесса из общей частоты врожденных пороков следует вычленять формы с доминантным и X-сцепленным наследованием (Антипенко Е.Н., Когут Н.Н., 1993; Szeizel A., 1989), а также формы с высокой мутационной компонентой — болезнь Дауна, множественные пороки развития, включающие синдромы с аутосомно-доминантным типом наследования (Апера и др.) (Лурье И.В., 1984; Hook E., 1984). При этом должно учитываться, что частота возникновения аутосомно-доминантных мутаций колеблется в пределах  $10^{-4}$  —  $10^{-6}$ , а X-сцепленных —  $5 \cdot 10^{-5}$  —  $10^{-7}$  на ген на поколение (Дубинин Н.П., 1985).

В последние годы разрабатываются программы компьютерного анализа генетического мониторинга, что должно повысить достоверность результатов клинико-эпидемиологических исследований ВПР.

ГЛАВА ВТОРАЯ

**ДИАГНОСТИКА  
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ**

Нозологический и синдромальный диагноз врожденных пороков развития у детей требует большого врачебного искусства, т.к., кроме общеклинических и лабораторно-инструментальных исследований, необходимы глубокие знания семиотического анализа, дифференциальной диагностики, а также специальные клинико-генетические подходы (генеалогия, дерматоглифика, синдромология и т.д.).

Нозологический диагноз врожденного порока развития должен ставиться на основании тщательного анализа совокупности клинико-генеалогических и анамнестических данных, а также в каждом конкретном случае результатов дополнительных методов исследования. Диагностическая программа ВПР включает последовательное применение перечисленных ниже методов.

### **КЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ**

В педиатрической практике обследование ребенка на начальных этапах диагностики заболевания, существенно и даже принципиально определяющих объем и характер дальнейших дополнительных методов исследования, обязательно включает традиционные подходы: выяснение жалоб, расспрос по системам органов, анамнез (болезни и жизни), объективный статус. Врачебное искусство (своевременность обследования, правильность диагноза, лечение, реабилитация и адаптация, наблюдение и т.д.) даже на современном этапе бурного вторжения в эту древнюю сферу деятельности человека научно-технического прогресса и электронно-компьютерного обеспечения в значительной степени определяется умением врача пользоваться этими традиционными методами в своей повседневной клинической практике.

### **Жалобы и анамнез**

Выяснение жалоб и расспрос по системам органов позволяют разграничить главные причины от второстепенных, правильно оценить самочувствие, а затем и состояние ребенка, определиться в дальнейшем сборе анамнестических сведений.

Собирая анамнез, врач должен выяснить, когда появились различные признаки патологии — непосредственно после рождения или

спустя какой-то определенный промежуток времени, начало болезни было острым или постепенным, какова дальнейшая динамика симптомов. Например, одышка и цианоз у ребенка с врожденным пороком сердца и повышение температуры тела у этого же ребенка как признак интеркуррентной инфекции, септического эндокардита, ятрогении и т.д. Важно не только получить сведения от родителей, но также и из медицинских документов, освещающих течение беременности, историю родов, постнатальное развитие ребенка, если проводилось обследование — его результаты и пр. Особое внимание необходимо обратить на антропометрические данные (масса тела, рост, окружность головы и груди) при рождении в сопоставлении с гестационным возрастом на момент рождения (табл. 4), что позволяет констатировать такие важные состояния, как:

**внутриутробная гипотрофия** (пренатальная) — преимущественное отставание в массе тела при нормальном росте для данного срока гестации;

**пренатальная гипоплазия** — уменьшение массы тела и роста для соответствующего гестационного возраста.

Таблица 4

**Основные параметры физического развития при рождении в зависимости от гестационного возраста ( $M \pm \sigma$ )**  
(Дементьева Г.М., Короткая Е.В., 1981)

Геста- ционный возраст, неделя	Масса тела, г	Длина тела, см	Окружность головы, см	Окружность груди, см	Масса тела, г
					Длина тела, см
28	1124±183	35,9±1,8	26,6±1,9	23,9±1,9	31,2±3,9
29	1381±172	37,9±2,0	28,0±1,5	25,7±1,7	36,3±3,3
30	1531±177	38,9±1,7	28,9±1,2	26,4±1,4	39,4±3,7
31	1695±212	40,4±1,6	29,5±1,5	26,7±1,6	41,9±4,3
32	1827±267	41,3±1,9	30,2±1,6	27,9±1,9	44,1±5,3
33	2018±241	42,7±1,8	30,6±1,2	28,1±1,7	46,4±4,6
34	2235±263	43,6±1,7	31,3±1,3	28,9±1,7	49,9±4,9
35	2324±206	44,4±1,5	31,9±1,3	29,6±1,6	51,7±4,6
36	2572±235	45,3±1,7	32,3±1,4	30,1±1,9	53,6±4,9
37	2771±418	47,6±2,3	33,7±1,5	31,7±1,7	57,9±6,6
38	3145±441	49,6±2,0	34,7±1,2	33,1±1,6	63,6±6,9
39	3403±415	50,8±1,6	35,5±0,9	34,3±1,2	66,9±6,6
40	3546±457	51,7±2,1	35,7±1,3	35,0±1,7	68,8±7,5

В анамнезе жизни ребенка с врожденным пороком развития специальное внимание должно быть уделено сведениям о родителях, т.к. здесь могут быть выявлены значимые факторы риска.

Необходимо установить социальный портрет семьи: откуда родом родители, не являются ли они кровными родственниками (родители из одного села, деревни, особенно мононационального, могут быть дальними родственниками, что должно настораживать в отношении ауто-сомно-рецессивного заболевания), их социальное происхождение и положение (рабочие, колхозники, служащие, студенты и т.д.), производственно-профессиональные «вредности» (в частности, род войск во время прохождения отцом воинской службы) и вредные привычки (курение, употребление спиртного; их количественные и качественные характеристики), регистрированность брака, желанность данной беременности.

Затем оценивается состояние здоровья родителей: их возраст (и отца обязательно), наличие хронических заболеваний, эндокриопатий, гинекологических болезней у матери. Влияние предшествующего лечения от бесплодия и т.д., рентгенологическое облучение, рентгено- и цитостатическая терапия в прошлом.

Важен акушерский анамнез матери: кратность по счету данной беременности (1-я, 4-я и т.д.), исходы предшествующих беременностей, отмечались ли в прошлом медицинские аборт (в какие сроки и по каким показаниям — по семейным обстоятельствам, по медицинским показаниям и т.д.), самопроизвольные выкидыши, в том числе в сроке беременности до 12 недель, мертворождения, смертность родившихся детей (в каком возрасте, причины).

Подробно выясняется течение данной беременности в ранние сроки (до 12 недель), был ли токсикоз, угроза прерывания, отмечались ли инфекционные заболевания и какие (грипп, краснуха и т.д.), прием медикаментов, хирургические операции, наркоз и пр., аналогичная характеристика II и III триместров; имели ли место во время беременности многоводие, маловодие.

Косвенно оценивается состояние плода: его активность, наличие признаков внутриутробной гипотрофии плода.

Проводилось ли УЗ-исследование беременности, в каком сроке, по какой причине (массовый скрининг, целенаправленное назначение).

В каком сроке беременности произошли роды, предлежание в родах, течение родового акта, состояние при рождении по шкале Апгар.

Исключительно важной при врожденных пороках развития представляется оценка постнатального физического и психомоторного развития, которая должна обязательно учитывать их возрастные особенности (табл. 5, 6, 7).

Таблица 5

**Прибавка массы тела и роста  
у доношенных детей 1-го года жизни**

Возраст, месяц	Прибавка массы за месяц, г период, г	Прибавка массы за истекший	Прибавка роста за месяц, см	Прибавка роста за истекший период, см
1	600	600	3	3
2	800	1400	3	6
3	800	2200	2,5	8,5
4	750	2950	2,5	11
5	700	3650	2,0	13
6	650	4300	2,0	15
7	600	4900	2,0	17
8	550	5450	2,0	19
9	500	5950	1,5	20,5
10	450	6400	1,5	22
11	400	6800	1,5	23,5
12	350	7150	1,5	25

Таблица 6

**Прибавка массы тела и роста  
у недоношенных детей 1-го года жизни**

Возраст, месяц	Недоношенность, степень					
	I		II		III	
	прибавка массы за месяц, г	прибавка в росте, см	прибавка массы за месяц, г	прибавка в росте, см	прибавка массы за месяц, г	прибавка в росте, см
1	300	3,7	190	3,6	190	3,7
2	800	3,6	700-800	3,6	650	4,0
3	700-800	3,6	700-800	3,6	600-700	4,2
4	700-800	3,3	800-900	3,8	600-700	3,7
5	800	2,3	800	3,3	750	3,6
6	700	2,0	700	2,3	800	2,8
7	700	1,6	600	2,3	950	3,0
8	700	1,5	700	1,8	600	1,6
9	700	1,2	450	1,0	550	2,1
10	400	1,5	400	0,8	500	1,7
11	400	1,0	500	0,9	300	0,6
12	350	1,2	400	1,5	350	1,2



### Возрастное психомоторное развитие ребенка 1-го года жизни

Возрастные навыки	Возраст, месяц
Держит голову в положении на животе	1-2
Держит голову в вертикальном положении	2-3
Следит за игрушкой	1,5-2
Улыбается	1,5-2
Гулит	2-3
Берет игрушку и тянет в рот	3,5-4,5
Поворачивается со спины на живот	5-6
Узнает «своих» и «чужих»	5-6
Лепечет	5-7
Поворачивается с живота на спину	6-7
Сидит посаженный, без поддержки	7-8
Ползает на животе	7-8
Встает на четвереньки	8-9
Садится из положения на спине	9-10
Ползает на четвереньках	9-10
Понимает обращенную к нему речь	8-10
Стоит с поддержкой	8-11
Произносит «мама» и «папа»	10-12
Стоит	10-12
Ходит	10-14

И наконец, при сборе анамнеза особое внимание необходимо уделить выяснению, имеются ли сходные пороки развития у родителей, сибсов (кровных братьев и сестер) и других родственников обследуемого ребенка, что будет учитываться при проведении генеалогического исследования.

### Общий осмотр и исследование по системам органов

Объективное исследование ребенка, а в клинической генетике — изучение фенотипа пробанда (обследуемого лица) осуществляется строго последовательно:

1) масса тела, 2) рост, 3) кожа, 4) ногти, 5) волосы, 6) подкожная клетчатка, 7) мышцы, 8) череп, 9) ушные раковины, 10) область глаз, 11) нос, 12) губы и полость рта, 13) верхняя и нижняя челюсти, 14) зубы, 15) язык, 16) небо, 17) шея, 18) грудная клетка, 19) позвоночник,

20) живот, таз, 21) верхние конечности, 22) нижние конечности, 23) ЦНС, головной и спинной мозг, 24) сердечно-сосудистая система, 25) органы дыхания, 26) желудочно-кишечный тракт, 27) мочевая система, 28) половые органы, 29) железы внутренней секреции, 30) селезенка, тимус.

Осмотр ребенка раннего возраста проводят в спокойной обстановке, желательно после или между кормлениями при температуре воздуха в помещении не менее 25°C. Освещение должно быть естественным. Необходимо вызвать положительную эмоциональную реакцию ребенка (тихая ласковая речь, негромкие звуки, яркие игрушки, контакт в игровой ситуации, если ребенок старше 1-го года и т.д.), т.к. отрицательные эмоции (испуг, плач) во многом затрудняют тщательный осмотр и интерпретацию его результатов.

Итак, придерживаясь той последовательности, что была отмечена выше, рассмотрим особенности объективного исследования ребенка с врожденным пороком развития.

**Масса тела и рост** оцениваются индивидуально с учетом доношенности или недоношенности ребенка, а также данных о возрастных особенностях развития (табл. 5).

**Кожа** исследуется очень подробно. Обращают внимание на пигментные нарушения (альбинизм, витилиго, гиперпигментация), которые могут наблюдаться при многих синдромах МВПП, а также на ксантохромные пятна, невусы, липомы, фибромы, гемангиомы, телеангиэктазии, экзематозные и ихтиозные изменения кожи, ее повышенную фоточувствительность, гиперрастяжимость, повышенное ороговение (гиперкератоз), гипертрихоз, гирсутизм. Оценивается потоотделение, сухость кожи. Обращают особое внимание на крыловидные складки (синдромы «Leopard», Нунан, Тернера, множественных птеригиумов). Каждый из отмеченных выше кожных признаков имеет обширную семиотику. Например, повышенная фоточувствительность отмечается при синдромах Блума, Гетчинсона-Гилфорда, Коккейна, Хартнапа, экзематозные изменения — при синдромах Дубовитца, Криста-Сименса-Турена и т.д.

**Ногти** — их гипоплазия или дисплазия также встречаются при многочисленных синдромах — Базана, Гольтца, ЕЕС, Коффина-Сириса, прогерии, Робертса, Тернера, Эллиса-Ван Кревельда, Эдвардса и т.д.

**Волосы** — тотальная или гнездная алопеция, редкие волосы, жесткость волос: все эти признаки могут иметь диагностическое значение.

**Подкожная клетчатка** — выявляются снижение или отсутствие подкожного жирового слоя, липоатрофии, липомы.

**Мышцы** — оценивается их выраженность и степень развития, обращается внимание на тонус.

**Череп** — осматривается с особой тщательностью. Обращают внимание на следующие его особенности:

1. *Форма* (рис. 4):

- обычная;
- асимметричная;
- увеличение продольного диаметра — долихоцефалическая;
- увеличение поперечного диаметра — брахицефалическая;
- «нависающий» (выступающий) затылок;
- черепно-лицевая асимметрия;
- различные аномалии формы.

Причем у новорожденных чаще всего череп имеет долихоцефалическую форму, через несколько месяцев становится брахицефалическим, а после первого года жизни приобретает обычную форму. Врожденный характер нарушений формы черепа подтверждается их сочетанием с другими признаками дизэмбриогенеза.

2. *Размеры* — оцениваются с учетом возраста ребенка (табл. 8), его индивидуальных и семейных особенностей:

- обычные (соответствующие возрасту);
- макроцефалия;
- гидроцефалия;
- микроцефалия;
- выступающие лобные бугры.

Таблица 8

**Окружность головы у детей раннего возраста**

Возраст	Средняя окружность головы, см	Пределы нормальных вариантов, см
При рождении	35,5	33,0-37,5
1 мес	37,2	
2 мес	39,2	
3 мес	40,4	38,7-43,2
4 мес	41,3	
5 мес	42,2	
6 мес	43,4	42,1-45,9
7 мес	44,1	
8 мес	44,8	
9 мес	45,3	43,8-47,8
10 мес	45,8	
11 мес	46,2	
12 мес	46,6	44,9-48,9
18 мес	47,9	
2 года	49,0	
3 года	50,0	

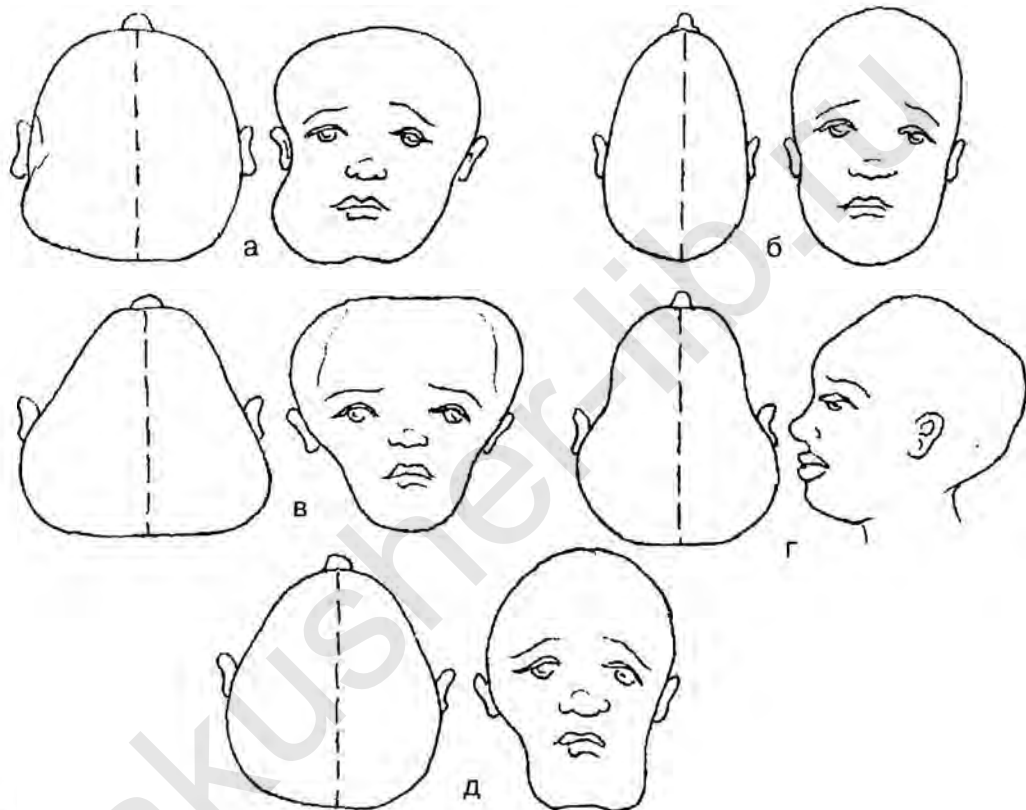


Рис. 4. Виды аномалий формы черепа: а — асимметрия, б — долихоцефалия, в — брахицефалия, г — «нависающий» (выступающий) затылок, д — черепно-лицевая асимметрия

### 3. Состояние швов и родничков:

- нормальное состояние швов;
- расхождение швов;
- швы закрыты, либо наблюдается преждевременное зарастание черепных швов (краниосиностоз), что ограничивает рост черепа в том или ином направлении и приводит к его деформации;
- нахождение костей черепа;
- роднички открыты (оцениваются их размеры);
- роднички закрыты (к рождению или преждевременно).

При этом нужно учитывать, что у новорожденных детей нередко отмечается патологическая конфигурация черепа в связи с особенностями родового акта и нахождением теменных костей друг на друга, или лобной и затылочной — на теменные кости. Спустя некоторое время после рождения (от нескольких дней — чаще, до нескольких месяцев — реже) голова принимает нормальную форму.

Состояние родничков зависит от гестационного возраста к моменту рождения, от зрелости и степени незрелости. У доношенных зрелых детей обычно открыт только большой родничок, боковые роднички и малый к моменту рождения закрыты. У доношенных незрелых новорожденных может быть, кроме того, открыт и малый родничок, а у недоношенных детей иногда открыты (у глубоко незрелых) боковые роднички. Большой родничок после рождения прогрессивно уменьшается и в 12-16 мес. закрывается.

**Ушные раковины** изменены при очень многих синдромах множественных пороков. Могут отмечаться их следующие изменения: низкое стояние, асимметрия расположения, различная величина (большие, маленькие), оттопыренные или прижатые к черепу, аномалии строения завитка и противозавитка. Учитывая, что при описании отдельных пороков органов и систем (см. специальную часть) эти аномалии нами не рассматриваются, целесообразно их отметить в данном разделе в виде диагностического алгоритма.

**Низко расположенные ушные раковины** встречаются при таких синдромах, как:

- acrofacialный дизостоз Нагера;
- acroцефалополисиндактилии (типа I, II, III, соответственно Ноака, Карпентера, Сакати);
- глазо-зубо-пальцевой;
- глухота и преаурикулярные ямки;
- глухота проводящая и деформированные низкопосаженные ушные раковины;
- кампомелическая дисплазия (карликовость):

Ленца;  
лепречаунизм;  
Мардена-Уокера;  
Меккеля;  
миотония хондродистрофическая (синдром Швартца-Джампеля);  
мозго-глазо-лице-скелетный (COFS-синдром);  
Нунан;  
Пенья-Шокейра;  
Поттер-1;  
почек, гениталий и среднего уха аномалий;  
Секкеля;  
Смита-Лемли-Опитца;  
тригоноцефалия Опитца;  
тимуса агенезия (синдром Ди Джорджи);  
хондродистрофия с полидактилией (тип Маевского);  
Цельвегера-Боуэна (церебро-гепато-ренальный);  
черепно-глазо-зубной;  
1q<sup>-</sup>, 1q<sup>+</sup>;  
2q<sup>+</sup>;  
3q<sup>+</sup>;  
4p<sup>-</sup> (Вольфа-Харшхорна);  
4q<sup>+</sup>;  
5p<sup>-</sup> («крик кошки»);  
7p<sup>-</sup>, 7q<sup>+</sup>;  
9p<sup>-</sup>, 9p<sup>+</sup>, 9 трисомия;  
10<sup>-</sup>, 10p<sup>+</sup>, 10q<sup>+</sup>;  
11q<sup>-</sup>, 11 трисомия;  
13 трисомия (Патау), 13q<sup>-</sup> (Орбели);  
14q<sup>+</sup>;  
18 трисомия (Эдвардса);  
21q<sup>-</sup>;  
22q<sup>-</sup>.

**Деформированные ушные раковины** — при таких синдромах, как:

Аарскога;  
acroфациальный дизостоз Нагера;  
Боуэна-Конради;  
гемифациальная прогрессирующая атрофия Парри-Ромберга;  
глухота и преаурикулярные ямки;  
глухота проводящая и деформированные низкопосаженные ушные раковины;  
Гольтца;

Гольденхара;  
диастрофическая карликовость (хондродистрофия с косолапостью);  
Корнелии де Ланге;  
«кошачьего глаза»;  
Ленца;  
лиссэнцефалии Дикера;  
Меккеля;  
микросомия гемифациальная (синдром 1-й жаберной дуги);  
микротия-атрезия;  
нижнечелюстно-лицевой дизостоз Франческетти;  
Ноя-Лаксовой;  
Нунан;  
Поттер-1;  
Ригера;  
Робертса;  
Рубинштейна-Тейби;  
Секкеля;  
Смита-Лемли-Опитца;  
тригоноцефалия Опитца;  
фацио-кардиомелическая дисплазия;  
хондродистрофия с полидактилией (тип Маевского);  
эктодермальная ангидротическая дисплазия Криста-Сименса-Турена;  
4p<sup>-</sup> (Вольфа-Хиршхорна);  
5p<sup>-</sup> («крик кошки»);  
9p<sup>+</sup>;  
10p<sup>+</sup>, 10q<sup>-</sup>;  
11q — трисомия;  
13 трисомия (Патау), 13q<sup>-</sup> (Орбели);  
18 трисомия (Эдвардса), 18q<sup>-</sup>;  
21 трисомия (Дауна).

Ниже перечислены синдромы, при которых встречаются **оттопыренные ушные раковины**:

Вильямса («лицо эльфа», идиопатическая инфантильная гиперкальциемия);  
Коффина-Лоури;  
«Leopard»;  
Ленца;  
липодистрофия тотальная врожденная (синдром Берардинелли-Сейп-Лоуренса);

маннозидоз;  
прогерия Гетчинсона-Гилфорда;  
трихо-рино-фалангеальный, типы I и II (синдром Лангера-Гидиона);  
эндокринный множественный аденоматоз;  
4p<sup>-</sup> (Вольфа-Хиршхорна);  
8 трисомия;  
18p<sup>-</sup>;  
фрагильная X (Мартина-Белла).

**Преаурикулярные фистулы и выросты** встречаются при: акро-фациальном дизостозе Нагера, глухоте с преаурикулярными ямками, синдромах Гольтца, 1-й жаберной дуги, «кошачьего глаза», «крика кошки».

**Глаза.** Обращают внимание на форму разреза глазных щелей: (обычная, монголоидная или антимонголоидная; вторая характерна для болезни Дауна, третья — для синдрома Эдвардса (табл. 9), наличие или отсутствие эпиканта (табл. 10), гипо- или гипертелоризма (табл. 11), микрофтальма (табл. 12), узости глазных щелей, голубых склер. Последние отличаются при синдромах Гольтца (фокальная дермальная гипоплазия), Марфана, несовершенного остеогенеза (Хеве, Лобштейна-Порака-Дуранта), Ригера, Робертса.

Могут выявляться изменения радужной оболочки глаз (колобомы, гетерохромии), неправильная форма зрачка, помутнение роговицы, катаракта.

Очень часто при различных синдромах МВНР могут встречаться глазные симптомы: *птоз* (синдромы Аарскога, акроцефалосиндактилии, Дубовитца, «Leopard», Нуан, Опитца-Каведжиа, Парри-Ромберга, множественных птеригиумов, Робертса, Рубинштейна-Тейби, Смита-Лемли-Опитца, панцитопения Фанкони, фетальный алкогольный синдром, хромосомные синдромы: 2p<sup>+</sup>, 7p<sup>-</sup>, 10q<sup>+</sup>, 11q<sup>-</sup>, 13q<sup>-</sup>, 14q<sup>+</sup>, Эдвардса, 18p<sup>-</sup>, 22q<sup>+</sup>; черепно-глазо-зубной синдром, синдромы Швартца-Джампеля и Элсахи-Ватерса), *экзофтальм* (синдром Альберса-Шенберга, Апера, лепречаунизма, Маршалла, Мелника-Нидлса, прогерии Гетчинсона-Гилфорда, Робертса, метафизарной хондродисплазии типа Янсена, Вольфа-Хиршхорна, черепно-лицевой дизостоз Крузона), *косоглазие, миопия, нистагм, глаукома, атрофия* зрительных нервов и т.д.

Обилие и многообразие изменений со стороны органа зрения требуют обязательного участия в обследовании больного с врожденными пороками высококвалифицированного офтальмолога.



**Синдромы МВНР, при которых отмечается косой разрез глаз  
(монголоидный или антимонголоидный)**

Хромосомные синдромы	Наследственные синдромы				Ненаследственные синдромы МВНР
	с аутосомно-рецессивным наследованием	с аутосомно-доминантным наследованием	с X-сцепленным наследованием	с неуточненным типом наследования	
2p+ 5p- («крик кошки») 7q+ 9 трисомии 9p+ (Реторе) 10p+ 10q+  11p+ 11q- 18q 21q Дауна 14p+ 14q+ Эдвардса 1q+ 3p+ 3q+ 7p- 9p- Полисомия X, 49, XXXXU	Карпентера, Кохена, Лиссэнцефалии Дикера, Тригоноцефалии Опитца, Цельвегера- Боуэна, Чена-Мартина	Блефароназофа- циальный Гипоплазии бедра и необычного лица, Грейга (поли- синдактилия и краниофациаль- ные аномалии), Нагера, Нунан, Опитца-Фриаса, Сотоса, Хондродисплазия точечная типа Конради- Хюнермана	Аарскога Коффина-Лоури	Ди Джорджи «Кошачьего глаза» Рубинштейна- Тейби	Гольденхара

## Синдромы МВПР, при которых отмечается эпикант

Хромосомные синдромы	Наследственные синдромы				Ненаследственные синдромы МВПР
	с аутосомно-рецессивным наследованием	с аутосомно-доминантным наследованием	с X-сцепленным наследованием	с неуточненным типом наследования	
2p+, 3p+ 4p-, 4q+ 5p- («крик кошки») 7p-, 7q+ 8 трисомия (Варкани) 9p-, 9p+ (Реторе) 10q+ 11p+, 11q- 12p+ Патау, 13q- 14q+ 18p-, 18q+ Эдвардса Дауна, 21q- 22q- X моносомия Полисомии X, 48, XXYY 49, XXXXY	Дубовитца,  Карпентера, Шиллена- Прайс-Дэвис, Смита-Лемли- Опитца Тригоноце- фалия Опитца, Цельвегера- Боузана	Вилльямса, Глазо-зубо- пальцевой, Ноака, Нунан, Опитца-Фриаса, Поттер-1, Фримена- Шелдона	Опитца (ВВВ-синдром), рото-лице- пальцевой, тип I	«Кошачьего глаза», Робинова, Робинштейна- Тейби, Сакати	Фетальный алкогольный, Фетальный гидантоиновый

### Синдромы МВНР, при которых отмечается гипертелоризм

Хромосомные синдромы	Наследственные синдромы				Ненаследственные синдромы МВНР
	с аутосомно-рецессивным наследованием	с аутосомно-доминантным наследованием	с X-сцепленным наследованием	с неуточненным типом наследования	
2p <sup>+</sup> , 2q <sup>+</sup> 3p <sup>+</sup> 4p <sup>+</sup> , 4q <sup>-</sup> (Вольфа-Хиршхорна) 6q <sup>+</sup> 8 трисомии (Варкани) 7p <sup>-</sup> , 7q <sup>+</sup> 9p <sup>+</sup> (Реторе) 10p <sup>+</sup> , 10q <sup>+</sup> 11p <sup>+</sup> , 11q <sup>-</sup> 12p <sup>+</sup> 13q <sup>-</sup> (Орбели) 14q <sup>+</sup> 18p <sup>-</sup> , 18q <sup>-</sup> 22q <sup>-</sup> Полисомии X 48, XXУУ 49, XXXУ	Бикслера, Гидролетальный Кампомелическая дисплазия, Лепречаунизм, Лиссэнцефалии Дикера, Мардена-Уолкера, Меккеля, Слая (мукополисахаридоз, VII тип), Ноя-Лаксовой, Пенья-Шокейра, Элсахи-Ватерса (брахио-скелетогенитальный), Робертса, Фациокардиомелическая дисплазия, Цельвегера-Боуэна, Чена-Мартина	Апера, Горлина, Грейга, Книста, Крузона, Ларсена, «Leopard» Маршалла, Опитца-Фриаса, Нунан, Поттер-1, Сотоса, Сэтре-Хотцена, Фримена-Шелдона, Хондродисплазия типа Янсена, Элерса-Данлоса	Аарскога, Гольца, Коффина-Лоури, Опитца (ВВВ-синдром), Опитца-Каведжиа, Тейби	Ди Джорджи, «Кошачьего глаза», Робинова, Срединной расщелины лица	Фетальный аминоптеринный, Фетальный варфаринный, Фетальный гидантоинный

## Синдромы МВНР, при которых отмечается ан- или микрофтальмия

Хромосомные синдромы	Наследственные синдромы			Ненаследственные синдромы
	с аутосомно-рецессивным наследованием	с аутосомно-доминантным наследованием	X-сцепленные	
4p- (Вольфа-Хирш-хорна) 4p+ 9 трисомии 6p+ 10p+, 10q+ 13 трисомия (Патау) 13q- (Орбели) 14 q+ 18 трисомия (Эдвардса) 21 трисомия (Дауна) 21q-	Гидролетальный, Кохена, Меккеля, COFS-синдром, Остеопороза и псевдоглиома, Панцитопения Фанкони, Уокера-Варбурга, Фиброматоз десен, депигментация и микрофтальмия	Глазо-зубо-пальцевой, 1-й жаберной дуги	Гольтца, Ленца, Норри	Токсоплазмоз врожденный, Фетальный варфариновый синдром, Фетальный синдром краснухи

**Нос** — обращают внимание на **аномальную форму**, которая встречается при нижеперечисленных синдромах:

Акроцефалосиндактилии;

Базана синдром;

Блефароназофациальный синдром;

Боуэна-Кондари;

Вернера;

Глазо-зубо-пальцевой;

Глухота проводящая, гипертелоризм, микроглия, лицевые расщелины;

Карликовость Леви;

Коффина-Лоури;

Лепречаунизм;

Окуло-мандибуло-фациальный синдром;

Паллистера W-синдром;

Почек агенезия двусторонняя;

Почек, гениталий и среднего уха аномалии;

Прогерия;

Рото-лице-пальцевой синдром, типы I и II;

Рубинштейна-Тейби;

Секкеля;

Сифилис врожденный;

Срединной расщелины лица;

Трихо-рино-фалангеальный синдром, типы I и II;

Фронтометафизарная дисплазия;

Хондродистрофия с полидактилией, тип Маевского;

Хромосомы 4p;

— 14q<sup>+</sup> синдром;

i (18p);

Череп в форме трилистника;

Черепно-глазо-зубной;

Черепно-лицевой дизостоз;

Эктодермальная дисплазия ангидротическая.

Короткий нос с **вывернутыми вперед ноздрями** встречается при синдромах:

Аарскога;

Акродизостозе;

Вилльямса;

Гипоплазии бедра и необычного лица;

Дауна;

Корнелии де Ланге;

Коффина-Лоури;  
Маршалла;  
Мукополисахаридозе, VII типе (болезнь Слая);  
Опитца-Фриаса (гипоспадия-дисфагия);  
Робинова;  
Смита-Лемли-Опитца;  
Тригоноцефалии Опитца;  
Хромосомы 1q<sup>-</sup>, 3q<sup>+</sup>, 7p<sup>-</sup>, 9p<sup>-</sup>, 11q<sup>-</sup>, 11q-трисомии.

**Гипоплазия** носа и его крыльев наблюдается при следующих синдромах:

Базана;  
гипоплазии бедра и необычного лица;  
глазо-зубо-пальцевой;  
Гольца (фокальная дермальная гипоплазия);  
Фримена-Шелдона («свистящего лица»);  
Митенса-Вебера;  
Робертса;  
рото-лице-пальцевой, тип I;  
Рубинштейна-Тейби;  
срединной расщелины лица;  
Криста-Сименса-Турена (эктодермальная ангидротическая дисплазия).

**Губы и полость рта.** Обращают внимание на целостность верхней и нижней губы (см. главу 6), наличие уздечки верхней губы, ее удвоения, свища нижней губы.

**Тонкая верхняя губа** встречается при нижеперечисленных синдромах:

Базана;  
гипоплазии бедра и необычного лица;  
Корнелии де Ланге;  
синостозов множественных и проводящей глухоты;  
Лангера-Гидиона (трихо-рино-фалангеальная дисплазия);  
Хромосом 4p<sup>+</sup>, 10q<sup>+</sup>, 11q<sup>+</sup>, 14q<sup>+</sup>, 18q<sup>-</sup>.

**Толстые губы** встречаются при синдромах:

Коффина-Лоури;  
Коффина-Сириса;  
Криста-Сименса-Турена;  
лепречаунизм;  
Опитца-Каведжиа;  
Хромосомы 8 трисомии;  
эндокринном множественном аденоматозе, тип III;  
**48 XXYY.**

**Опущенные углы** рта отмечены при синдроме Рассела-Сильвера, 3q<sup>+</sup>, 4p<sup>-</sup> (Вольфа-Хиршхорна), 7p<sup>-</sup>, 9p<sup>+</sup>, 14q<sup>-</sup>.

**Ямочки** на нижней губе — при синдроме Ван дер Вуда и птеригиума подколенного.

**Малый рот** (микростомия) — чрезмерно уменьшенная ротовая щель. Характерна для синдромов 1-й жаберной дуги, Бикслера, Фримена-Шелдона («свистящий рот»), Швартца-Джампеля, Тейби, Рассела-Сильвера, Рубинштейна-Тейби, Ханхарта, Вольфа-Хиршхорна, Рэппа-Ходжкина, фацио-кардиомелической дисплазии.

Осматривая **верхние и нижние челюсти**, могут быть обнаружены следующие аномалии:

*прогнатия* — чрезмерное выступление верхней челюсти с сильным наклоном вперед передних зубов;

*микрогнатия* верхняя — недоразвитие верхней челюсти (в английской литературе — нижней челюсти);

*макрогнатия* (нижняя прогнатия) — массивная нижняя челюсть и подбородок;

*микрогения* (нижняя микрогнатия) — недоразвитие нижней челюсти, придающее лицу вид «птичьего»;

*агнатия* — аплазия нижней челюсти (крайне редкий порок, обычно сочетающийся с другими пороками лица; исход — летальный).

**Зубы** — их пороки часты и многообразны. Различают четыре основные группы (Лазюк Г.И., Кручинский Г.В., 1991):

1-я — аномалии числа, размеров, формы;

2-я — нарушение структуры зубов;

3-я — аномалии положения;

4-я — нарушения сроков прорезывания и роста.

1-я группа встречается при синдромах Альберса-Шенберга, Германа-Паллистера-Тидди-Опитца;

Гольца;

Горлина;

Гурлера (I тип мукополисахаридоза);

Дауна;

Крузона;

Нагера;

Ригера;

Рэппа-Ходжкина;

Станеску;

Эллиса-ван Кревельда;

при глазо-зубо-пальцевом синдроме;

глухоте и ониходистрофии;

гомоцистинурии;

недержании пигмента;  
пикнодизостозе;  
рото-лице-пальцевом синдроме, тип I;  
сифилисе врожденном;  
синдроме ЕЕС;  
фронтонетафизарной дисплазии;  
черепно-глазо-зубном синдроме.

2-я группа ведет к кариесу, который также встречается при многих синдромах МВПП (Горлина, Гольца, Дубовитца, ЕЕС, Кокейна, Клоустона, Шейтхауэра-Мари-Сентона и др.).

3-я группа аномалий наблюдается при волосо-зубо-костном синдроме; гомоцистинурии;  
синдромах: Гетчинсона-Гилфорда;  
Гольца;  
Гурлера;  
Гюнтера;  
Кохена;  
Мелника-Нидлса;  
Тейби;  
Халлермана-Штрайфа;  
пикнодизостозе;  
врожденном сифилисе.

4-я группа аномалий встречается при очень большом количестве синдромов МВПП.

**Язык** — обращают внимание на размеры (аглоссия встречается крайне редко, микро- и макроглоссия — частые признаки МВПП), наличие или отсутствие уздечки языка, добавочного языка. Иногда наблюдается атрофия сосочков языка (синдромы Мелкерсона-Розенталя, Рилея-Дея).

**Макроглоссия** встречается при синдромах Видемана-Беквита, Гурлера, Гюнтера, Крузона, Помпе, Сотоса, при врожденном гипотиреозе, маннозидозе, синдроме  $4p^+$ .

**Небо** — при осмотре полости рта обращают внимание на его целостность (см. главу 6), а также на его форму: высокое «готическое» небо — частый признак синдромов МВПП (табл. 13).

Таким образом, завершая осмотр головы и лица, следует обратить внимание на следующие особенности внешности ребенка.

«**Череп в виде трилистника**» (рис. 5) — характерная деформация черепа вследствие внутриутробного краниосиностаза наблюдается:

- 1) как изолированный порок;
- 2) в сочетании с другими аномалиями скелета (дефекты позвоночника, анкилоз локтевого и коленного суставов, синдактилия и др.);



3) при танатофорной дисплазии;

4) при синдромах множественных ВПР, для которых характерны краниосиностозы (Апера, Карпентера, Крузона, Пфайффера) (Козлова С.И. и др., 1987).

**«Треугольное» лицо** — встречается при синдромах «Leopard», несовершенного остеогенеза, Рассела-Сильвера, 1-й жаберной дуги, (микросомия гемифациальная).

**Грубые черты лица** характерны для мукополисахаридозов, маннозидоза, некоторых муколипидозов, Голоби-Розена, синдромов Коффина-Сириса, Сотоса, лепречаунизма, пахидермапериостоза, Фринса.

**«Кукольное» лицо** — симптом ранних форм гликогенозов.

**«Птичье» лицо** встречается при синдромах жаберных дуг, Марфана, Смита-Лемли-Опитца, Патау, Франческетти, Эдвардса.

**Круглое лицо** наблюдается при синдромах:

Аарскога;

Германна-Паллистера-Тидли-Опитца;

Наследственной остеодистрофии Олбрайта (псевдогипопаратиреозидизм);

Хромосомы 5p<sup>-</sup> («крика кошки»);

Хромосомы 10q<sup>+</sup>;

Щитовидной железы дисгенезии (врожденный гипотиреоз).

**«Плоское» лицо** отмечается при синдромах:

Дауна;

Кампомелической дисплазии (кампомелическая карликовость; врожденное искривление конечностей);

Книста;

Ларсена;

Врожденной спондилоэпифизарной дисплазии;

Хондродисплазии точечной (тип Конради-Хюнермана) и ризомелической;

Хромосомы 10q<sup>+</sup>;

Хромосомы 18q;

Цельвегера-Боузена (церебро-гепато-ренальная дисплазия);

Шварцца-Джампеля (миотония хондродистрофическая).

**Шея** — обращают внимание на кожные складки. Они патномоничны для синдромов Шерешевского-Тернера, встречаются также при синдроме 6q<sup>+</sup>, 49, XXXXУ.

**Короткая шея** — встречается при ахондрогенезе типа Лангера-Салдино;

гликогенозе (болезнь Гирке);

микроцефалии и нормальном интеллекте, сочетающихся с необыч-

## Синдромы МВРР, при которых встречается высокое («готическое») небо

Хромосомные синдромы	Наследственные синдромы				Ненаследственные синдромы
	с аутосомно-рецессивным наследованием	с аутосомно-доминантным наследованием	с Х-сцепленным наследованием	с неуточненным типом наследования	
1q+	Глухота,	Десен	Гольтца,	Корнелии	Гольден-хара
2p+, 2q+	глазные и	фиброматоз	Опитца-	де Ланге;	
3q+	лицевые	Коудена,	Каведжиа,	Рубинштейна-	
7p-	аномалии,	Крузона,	Фронтонета-	Тейби	
8 трисомия	протеинурия,	Марфана,	физарная		
9p-, 9p+, 9q+	Дубовитца,	Нунан,	дисплазия		
10p+, 10q+	Коккейна	Опитца-Фриаса,			
11q-	Лепречаунизм,	Сотоса,			
13q- (Орбели)	Мардена-	Франческетти,			
14q+	Уокера,	Фримена-Шелдона			
18 трисомия (Эдвардса)	Тригоноцефалия	Халлермана-			
	Опитца,	Штрайфа,			
18q-	Цельвегера-	черепно-глазо-			
X моносомии (Тернера)	Боузона	зубной,			
фрагильной X (Мартина-Белла)	Элсахи-Ватерса	Шейтхауэра-Мари-Сентона			



а



б

Рис. 5. Форма черепа в виде трилистника: а — больной с синдромом Апера, вид сбоку;

б — тот же больной, вид спереди;

в — больной с синдромом Крузона (фотографии взяты из атласа Н.Р. Wiedemann et al., 1982)



в

ным лицом, иммунным дефицитом и риском малигнизации лимфоре-  
тикулярной системы;

миотонии хондродистрофической (синдром Швартца-Джампеля);

COFS-синдроме;

муколипидозе, II типе;

мукополисахаридозе (синдромах Гурлера, Гунтера, Моркио-Брай-  
лсфорда, Шейе);

синдромах Ноя-Лаксовой;

Нунан;

Олбрайта (псевдогипопаратиреоидизм);

спондилококостальной дисплазии;

2q<sup>+</sup>;

3q<sup>+</sup>;

тригоноцефалии Опитца;

синдромах 4p<sup>+</sup>;

5p<sup>-</sup>;

8 трисомии;

9p<sup>-</sup>, 9p<sup>+</sup>;

10q<sup>+</sup>;

12p<sup>+</sup>;

Патау; •

13q<sup>-</sup> (синдром Орбели);

14q<sup>+</sup>, Эдвардса;

18p<sup>-</sup> (синдром де Груши);

Дауна;

X моносомии;

49, XXXXУ.

**Грудная клетка** может быть различной формы (воронкообразная, плоская, килевидная), могут отмечаться аномалии лопаток (гипо- или аплазия, врожденное высокое стояние лопатки —болезнь Шпренгеля; крыловидная форма), ключицы, грудины (аплазия).

**Дефекты ребер** встречаются при таких синдромах, как:

Артрогрипоз Германна-Опица;

Асфиксическая дистрофия грудной клетки;

Ахондрогенез, тип Паренти-Фраккаро-Лангера-Салдино;

Базально-клеточного невуса;

Гипофосфотазия;

Карликовость танатофорная;

Метатропная дисплазия;

Мукополисахаридоз, тип I;

Окуло-аудикуло-вертебральная дисплазия;

Поланда;

Радужки колобома и атрезия ануса;

Рубинштейна-Тейби;

Секкеля;

Спондилокостная дисплазия;

Трихо-рино-фалангеальный синдром, тип II;

Хондродистрофия с полидактилией, тип Маевского;

Хондродистрофия Салдино-Нунан;

Хромосомы 8-ой трисомии;

— 14-ой дистального отдела длинного плеча частичной трисомии синдром;

— 14 проксимального отдела длинного плеча частичной трисомии; i (18p);

Церебро-костно-мандибулярный;

Черепно-ключичный дизостоз;

Шпренгеля деформация.

**Позвоночник** — его различные искривления (кифоз — искривление позвоночника выпуклостью кзади, лордоз — выпуклостью кпереди, сколиоз — боковое искривление, сочетающееся с его торсией) встречаются чрезвычайно широко.

Могут быть аплазия позвоночника (касается нижних отделов и встречается очень редко), увеличение числа позвонков, их неразделение (слияние, конкресценция) — в шейном отделе называется болезнью Клиппеля-Фейля; добавочные клиновидные позвонки или полупозвонки, пластипондия — уплощение отдельных позвонков, спондилолиз — отсутствие костного сращения дужек с телом позвонка и др. аномалии.

**Живот** — при его осмотре обращают внимание на состояние передней брюшной стенки (грыжи белой линии живота, пупочные и паховые грыжи, грыжи пуповины у новорожденных, эквентрация кишечника при отсутствии передней брюшной стенки).

**Таз** — аномалии его костей (гипо- и аплазии, расхождение лонного сочленения, глубокая вертлужная впадина) наблюдаются сравнительно редко.

**Верхние и нижние конечности** — аномалии их весьма полиморфны по клиническим проявлениям и по локализации. Встречаются следующие пороки конечностей (Кау Н., 1975; Guzanin S., 1978, 1979):

1. Редукционные пороки (врожденные ампутации, амелии, диземелии, фокомелии, гипо- и аплазии и т.д.).

2. Пороки, проявляющиеся наличием дополнительных анатомических структур (различные виды полидактилий, полифалангии, полиме-

лии, полихейрия — увеличение количества кистей, полиподия — увеличение количества стоп и др.).

3. Пороки, обусловленные неразделением или неполным разделением анатомических структур (многообразные варианты синостозов, сиреномелия — слияние нижних конечностей и пр.).

4. Пороки, связанные с нарушением процессов оссификации костей.

5. Прочие первичные пороки конечностей.

6. Функциональные врожденные деформации.

7. Комбинированные пороки.

**ЦНС, головной и спинной мозг** — изучение этой системы, помимо общего осмотра, осуществляется путем детального выяснения неврологического статуса, что чаще всего требует участия в обследовании больного консультанта невропатолога и психоневролога.

**Сердечно-сосудистая, дыхательная, пищеварительная и мочеполовая системы** при объективном исследовании больного изучаются с применением классических методов — осмотра, пальпации, перкуссии, аускультации. Анализ клинической симптоматики позволяет заподозрить пороки развития той или иной системы органов, составить план дополнительных инструментальных и биохимических исследований, точно верифицирующих диагноз врожденных аномалий.

**Железы внутренней секреции, селезенка и тимус** в значительной степени труднее доступны методам объективного обследования.

Таким образом, только всестороннее тщательное объективное обследование позволяет выявлять или подозревать те или иные пороки развития у обследуемого ребенка, которые, как правило, требуют применения дополнительных методов исследования для точного установления нозологической формы заболевания. Можно привести много примеров необходимости тщательного всестороннего объективного обследования больного. Так, у ребенка диагностирован дефект межпредсердной перегородки, но не выявили или не придали значения трехфаланговости 1 пальца и клинодактилии V пальца, а это все вместе дает основание предположить синдром Холт-Орама с аутосомно-доминантным типом наследования. Или другой случай. Пуповинная грыжа у новорожденных не столь редкий изолированный порок. Вместе с тем вертикальные бороздки («насечки») на мочках ушных раковин могут указывать, что у больного синдром Видемана-Беквита и т.д.

Изложенное выше требует рассмотрения вопросов не только фенситической диагностики, но и дополнительных методов исследования.

## ДЕРМАТОГЛИФИКА

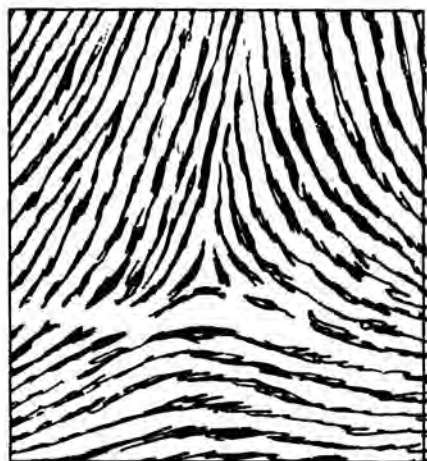
**Дерматоглифика** — специфический метод клинического обследования, изучающий отпечатки кожного рисунка ладоней и стоп (дерматоглифов). Кожные узоры состояются из сосочковых линий — гребешков. Чрезвычайное разнообразие и неповторимость кожного рисунка у индивидуумов зависят от морфогенеза и функции многих систем: костной, мышечной, сосудистой и нервной, а также от состояния дермы и эпидермиса. Интегральный результат этих взаимодействий создает индивидуальный характер дерматоглифов.

Закладка дерматоглифов происходит между 6-й и 19-й неделями эмбриогенеза и их формирование полностью заканчивается к 5-6-му месяцу внутриутробного развития, которое есть результат сложного взаимодействия полигенных наследственных факторов и факторов внешней среды.

Метод дерматоглифики стал широко использоваться в клинической практике после того, как в 1939 г. Н. Cummins описал характерные особенности кожного рисунка ладоней при синдроме Дауна. В дальнейшем были описаны довольно характерные изменения и при других хромосомных синдромах: Патау, Эдвардса, Реторе (частичная трисомия 9p), триплоидии. Вместе с тем, дерматоглифика может быть лишь вспомогательным диагностическим тестом, т.к. большинство аномальных признаков встречается и у фенотипически нормальных людей. Кроме того, для генетического прогноза необходимо знать цитогенетический вариант синдрома, а не просто установить тот или иной диагноз. Поэтому в настоящее время, когда функционирует большое число цитогенетических лабораторий, дерматоглифика имеет значение скринирующего теста при отборе больных для исследований.

Важнейшим опознавательным признаком дерматоглифики является трирадиус — место максимального сближения трех полей изогнутых папиллярных линий, от которых отходят в виде радиусов три эти линии под углом приблизительно  $120^\circ$  относительно друг друга (рис. 6, а).

На подушечках (концевых фалангах) пальцев рук и ног различают три вида кожного рисунка: дуги, петли и завитки. Дуга трирадиуса не имеет, но каждая петля сопровождается одним, а каждый завиток — двумя трирадиусами (рис. 6, б, в, г). Важной характеристикой дерматоглифики является общий гребневой пальцевой счет, который определяется при помощи подсчета числа гребней между центром петли или завитка и трирадиусом (рис. 6, в, г). Увеличивается величина гребневого счета при синдроме Шерешевского-Тернера, при сахарном диабете; уменьшается — при полисомии половых хромосом, при синдроме Эдвардса.



а



б



в



г

Рис. 6. Основные элементы дерматоглифики; а — трирадиус; б — дуга; в — петля; г — завиток



На ладони под II, III, IV и V пальцами располагаются четыре подпальцевых трирадиуса, которые обозначаются, соответственно, буквами а, в, с, d (рис. 7). От каждого подпальцевого трирадиуса отходит одноименная главная линия (А, В, С, Д).

Кроме пальцевых трирадиусов, на ладони между гипотенаром и тенаром в проекции 4-й пястной кости находится осевой трирадиус. У большинства здоровых людей он расположен у проксимального края ладони и обозначается латинской буквой t.

Из сгибательных складок ладони (рис. 8) наибольшее значение имеют складки большого пальца, трехпальцевая и пятипальцевая складки. Четырехпальцевая (поперечная) складка, которая не оканчивается в области гипотенара, а тянется через всю ладонь, редко встречается в общей популяции, но при ряде хромосомных синдромов ее частота резко возрастает.

Осмотр сгибательных складок проводят невооруженным глазом. Кожные гребешки в грудном и особенно в неонатальном возрасте исследуют с помощью 3-х или 5-кратной лупы.

Анализ дерматоглифики, во-первых, важен для клинической диагностики некоторых форм множественных пороков хромосомной этиологии, во-вторых, позволяет в определенной степени судить о генетической компоненте мультифакториальных пороков развития.

Хромосомная болезнь позволяет предположить наличие у исследуемого таких особенностей дерматоглифики, как:

- 1) четырехпальцевая поперечная ладонная складка или другие нарушения сгибательных складок ладоней и пальцев;
- 2) дистальный осевой трирадиус;
- 3) аплазия подпальцевых трирадиусов;
- 4) окончание линии А в поле 1-2 или 5;
- 5) несколько дуг на пальцах рук;
- 6) несколько радиальных петель на I, IV или V пальцах;
- 7) дуговой узор на поле I пальца подошвы.

Наследственный фактор (генетическая компонента) в генезе ряда таких мультифакториальных пороков, как анэцефалия, спинномозговые грыжи, расщелины губы и неба, врожденные пороки сердца и т.д. косвенно подтверждается нижеперечисленными особенностями дерматоглифики: повышение осевого трирадиуса, нарушение сгибательных складок и соотношения типов узоров на пальцах (Усоев С.С., 1972; Шарец Ю.Д., 1974).

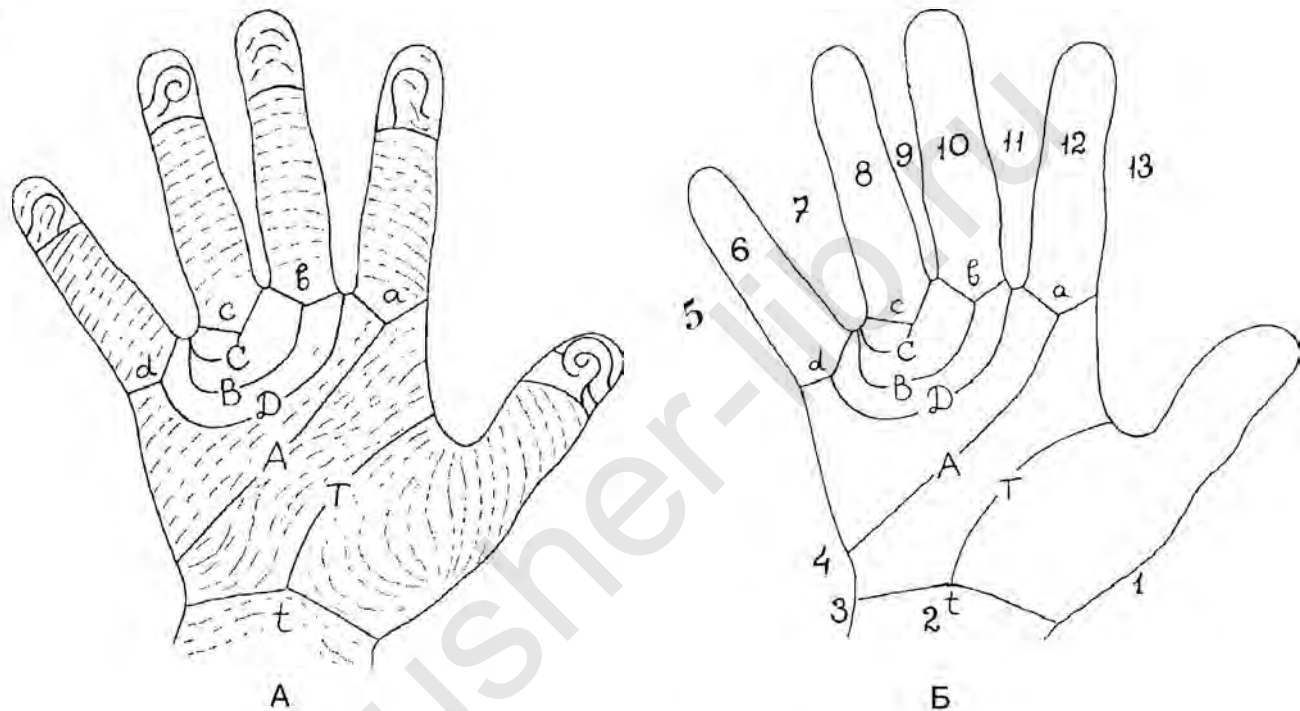


Рис.7. Схема трирадиусов (А) и главных линий (Б) ладони.

А: а,б,с,д — трирадиусы II—V пальцев; т,Т — осевой трирадиус  
 Б: 1—13 — участки краев ладони; а,б,в,г — подпальцевые трирадиусы;  
 А,В,С,Д — главные ладонные линии

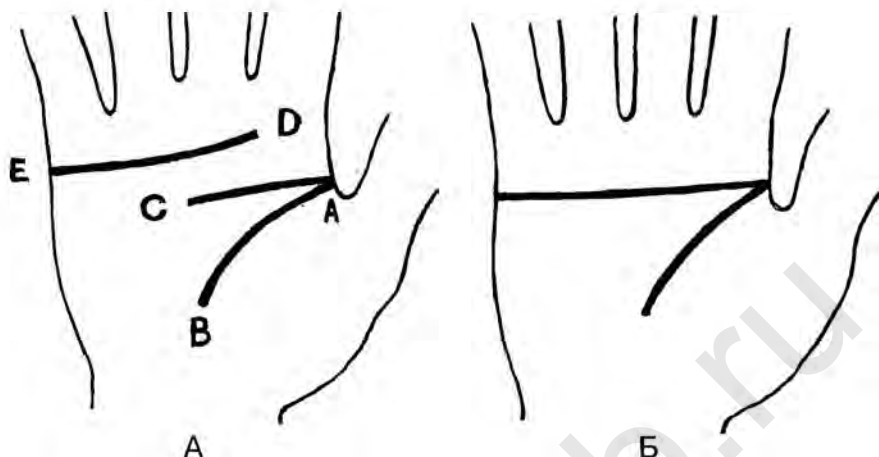


Рис. 8. Сгибательные складки ладони:  
 А: большого пальца (АВ), трехпальцевая (ЕД) и пятипальцевая (АС), Б: четырехпальцевая (поперечная) складка

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Если внешние пороки развития в 100% случаев должны диагностироваться уже при первичном осмотре новорожденного ребенка в первые часы жизни, то пороки развития внутренних органов, лишь частично выявленные при объективном исследовании, требуют обязательного инструментального подтверждения или обнаружения.

С этой целью используются следующие инструментальные методы исследования:

- электрофизиологические (ЭКГ, ЭЭГ и т.д.);
- рентгенологические (по строгим показаниям);
- ультразвуковые (скринирующие программы или целенаправленная диагностика);
- эндоскопические (по показаниям);
- ядерно-магнитный резонанс (ЯМР) и др.

**Электрофизиологические** методы исследования продолжают оставаться в арсенале дополнительного обследования больных с пороками развития.

**Электроэнцефалография** (регистрация биотоков мозга) не выявляет специфических изменений, характерных только для определенного патологического процесса. Исключение составляет лишь эпилеп-

сия. Однако ЭЭГ широко используется для объективизации функционального состояния центральной нервной системы как при аномалиях данной системы органов, так и при множественных пороках, в том числе без морфологического поражения ЦНС. Структурные и локальные изменения выявляются ультразвуковым и другими методами (см. ниже).

**Электрокардиография** занимает важное место среди неинвазивных методов обследования больных с врожденными пороками сердца для их дифференциальной и топической диагностики, т.к. позволяет:

1) хотя и косвенно, но достаточно надежно определить «истинное» расположение сердца в грудной клетке и отличить его вторичные смещения (например, декстrokардию дифференцировать от декстропозиции при легочных дисплазиях, ателектазах, диафрагмальной грыже и т.д.);

2) установить гипертрофию тех или иных отделов миокарда;

3) выявить нарушения сердечного ритма и диагностировать их различные формы (по пульсу можно только констатировать неритмичность деятельности сердца);

4) оценить состояние реполяризиционных процессов.

Методика, анализ и особенности ЭКГ в различные возрастные периоды представлены в монографиях Б.Я.Резника и соавт. (1972), Н.А.Белоконь и М.Б.Кубергера (1987), М.К.Ослопковой (1988).

На ЭКГ последовательно определяют:

1) частоту сердечных сокращений;

2) характер ритма (синусовый номотопный или гетеротопный);

3) вольтаж;

4) электрическую ось сердца;

5) интервалы и зубцы в следующей последовательности: P, PQ, QRS, ST, QT, T.

ЭКГ может использоваться для диагностики:

а) ВПС;

б) аномалий проводящей системы сердца.

**Интервал PQ** соответствует атриовентрикулярной проводимости и измеряется от начала зубца P до начала зубца Q, а при отсутствии зубца Q — до начала зубца R. Нормальные колебания интервала PQ составляют 0,11 — 0,18 с. Замедление атриовентрикулярной проводимости может быть обусловлено ваготонией, что легко диагностируется пробой с атропином (внутривенно или подкожно вводят 0,02 мг/кг препарата однократно — при ваготонии блокада исчезает). Органический генез атриовентрикулярной блокады имеет место при **врожденных аномалиях проводящей системы** сердца (Белоконь Н.А., Подзолков В.П., 1991; Seletti L., Squarcia U., 1987), как генетически детерминированная особенность ЭКГ, при миокардитах, миокардиопатиях.

**Декстрокардия** отображается на ЭКГ при синусовом ритме положительным зубцом Р (всегда отрицательный, исключая случаи ритма коронарного синуса) в однополюсном отведении  $avR$ .

**Гипертрофия миокарда правого предсердия** имеет следующие ЭКГ-признаки (рис. 9):

1) высокий остроконечный зубец Р  $II, III, avF, V_1, V_2$

2) нормальная продолжительность зубца Р (не более 0,09 — 0,10 с).

**Гипертрофия миокарда левого предсердия** — ее ЭКГ-признаки (рис. 10):

1) двугорбость зубцов Р в отведениях  $I, avL, V_5, V_6$

2) увеличение продолжительности зубца Р в этих же отведениях, выше 0,10 (P-mitrale);

3) повышение (более 1,5) индекса Макруза (отношение продолжительности зубца Р к продолжительности интервала PQ).

**Гипертрофия миокарда правого желудочка** на ЭКГ отображается следующими признаками (рис. 11):

1) отклонение электрической оси сердца вправо более  $+140^\circ$ ;

2) амплитуда зубца  $R_{avR}$  превышает 5-6 мм (у детей раннего возраста) и 4 мм (у детей более старшего возраста);

3) высокий зубец  $R_{II,III,avF}$ ;

4) глубокий зубец  $S_I$ ;

5)  $R_1 + S_{V_5}$  более 10 мм;

6) соотношение  $R/S$  в  $V_1$ , более 5-6 (у детей раннего возраста), более 4 (у детей более старшего возраста).

**Гипертрофия миокарда левого желудочка** проявляется следующими ЭКГ-признаками (рис. 12):

1) отсутствие соответствующего возрасту отклонения электрической оси сердца вправо;

2) высокий зубец R в отведениях  $I, II, V_5, V_6$ ;

3) амплитуда  $R_{avL}$  больше 7 мм (у детей раннего возраста) и 8 мм (у детей более старшего возраста);

4) глубокий зубец S в отведениях  $III, V_1, V_2$ ;

5) глубина зубца  $Q_{V_5, V_6}$  более 3 мм при амплитуде зубцов  $R_{V_5, V_6}$  более 16 мм;

6) амплитуда  $R_{V_6} > R_{V_5}$ , а по абсолютной величине более 20 мм (у детей раннего возраста) и более 25 мм (у детей более старшего возраста).

У больных с ВПС может быть использован метод **суточного** (холтеровского) **мониторирования** — запись ЭКГ на магнитную ленту с помощью портативного кардиомонитора с последующей дешифровкой.

**Показаниями** к проведению холтеровского мониторинга у больных с ВПС являются:

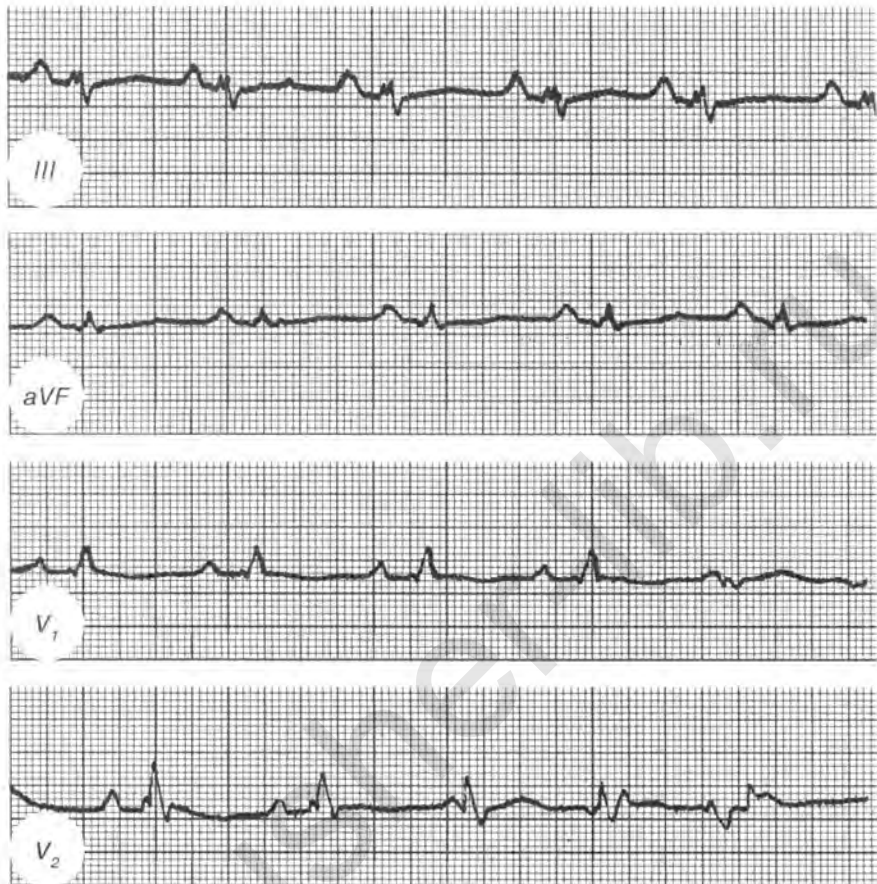


Рис. 9. ЭКГ ребенка с врожденным пороком сердца (P-pulmonale)

II, III, aVF, V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> 1) наличие пароксизмальных и непароксизмальных тахикардий, экстрасистолий, удлинение интервала QT на обычной ЭКГ, сочение с пролапсом митрального клапана, синдром WPW, синдром слабости синусового узла;

2) наличие атриовентрикулярной блокады высокой степени;

3) необходимость оценки эффективности медикаментозного или хирургического лечения нарушений ритма;

4) аритмогенной природы жалобы на сердцебиение, головокружение, боли в сердце, синкопе;

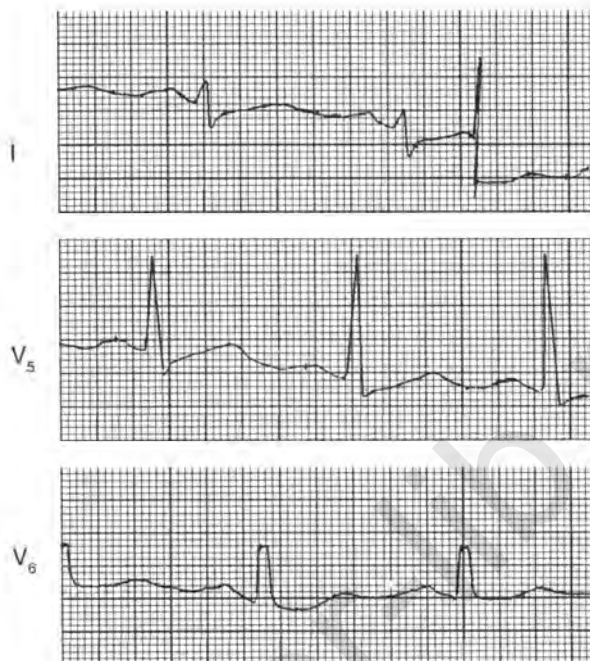


Рис. 10. ЭКГ ребенка с митральным пороком сердца после перенесенного ревмокардита (P-mitrale)

5) оценка работы искусственного водителя ритма.

Регистрация ЭКГ синхронно с ФКГ и каротидной сфигмограммой составляет метод **поликардиографии**.

Другие электрофизиологические исследования (реознцефалография, векторкардиография, электромиография и т.д.) в диагностике врожденных аномалий развития у детей применяются значительно реже.

**Рентгенологические** исследования методически подразделяются на исследования:

- 1) обзорного характера (органов грудной полости, брюшной полости, черепа и т.д.);
- 2) прицельного характера (турецкое седло, какой-либо сустав, запястье и др.);
- 3) с контрастным веществом — бронхография, ангиография, урография и т.д.;

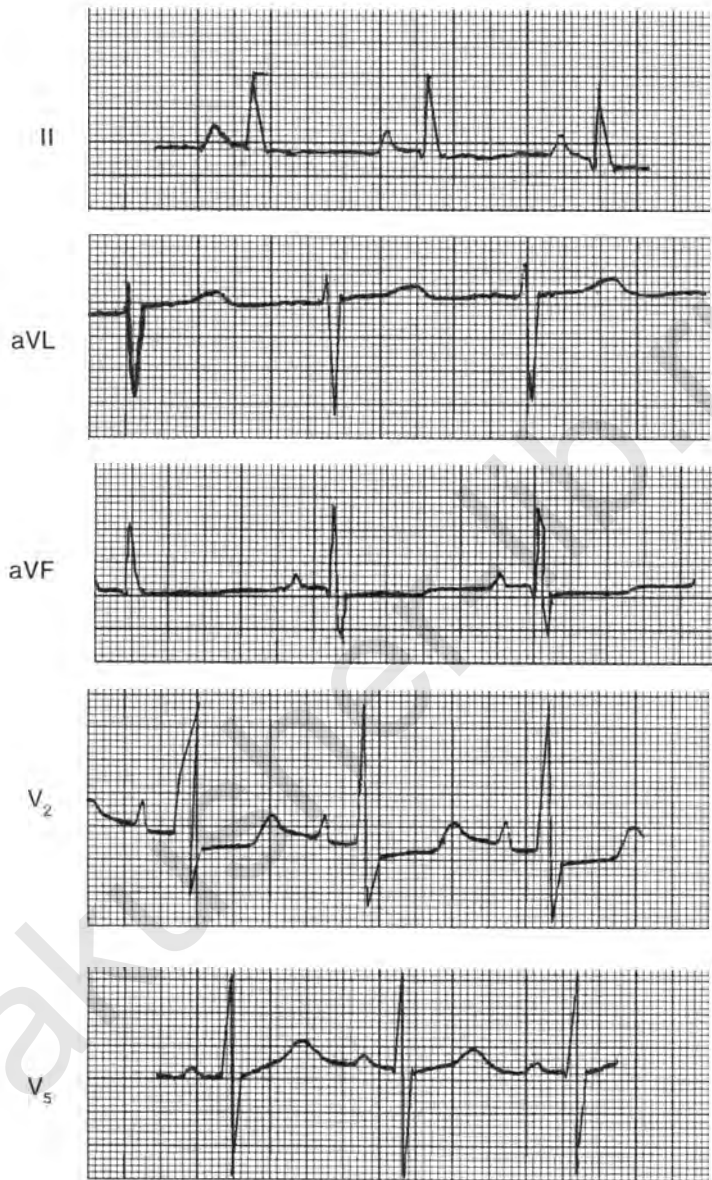


Рис. 11. ЭКГ ребенка с изолированным стенозом легочной артерии



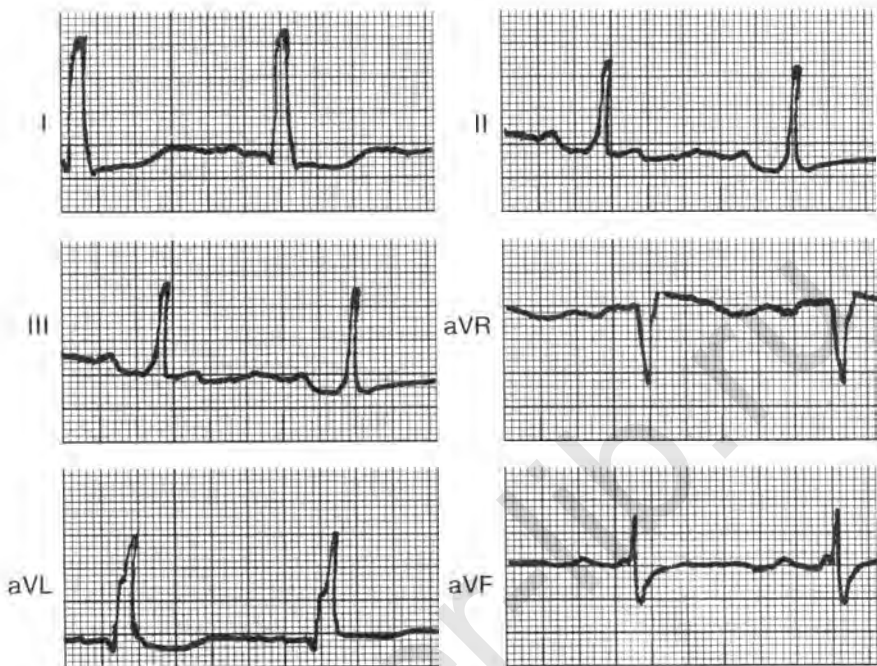


Рис. 12. ЭКГ ребенка при гипертрофии левого желудочка

4) специального характера (рентгенокимография, компьютерная тимография и др.).

Рентгенография органов грудной клетки остается одним из основных рентгенологических исследований, несущих важную информацию о таких органах, как:

а) легкие; б) сердце и магистральные сосуды; в) вилочковая железа; г) печень и желудок (их расположение); д) скелет — шейный и грудной отдел позвоночника, кости грудной клетки (рис. 13).

**Рентгенография легких.** Затемнение со смещением срединной тени указывает на агенезию, аплазию, гипоплазию легкого или его доли (рис. 14). Затемнение базальных сегментов свидетельствует о секвестрации. Просветления характерны для кист или эмфиземы легких, одностороннее просветление — для синдрома Мак-Леода.

При осмотре легочного рисунка необходимо решить нормальный он или аномальный: если аномальный, то усилен или обеднен (при изолированном стенозе легочной артерии, у большинства больных с тетрадой Фалло); если усилен, то за счет артериального или венозного русла (первый вариант отмечается при ВПС с лево-правым сбросом



Рис. 13. Рентгенограмма грудной клетки ребенка возраста 3 мес. с врожденным дефектом III ребра справа



Рис. 14. Рентгенограмма новорожденного ребенка с гипоплазией левого легкого

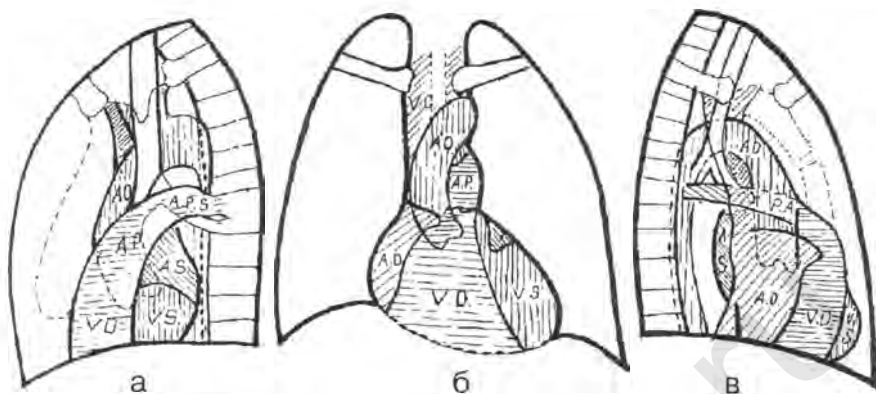


Рис. 15. Схема контуров отдельных камер сердца в прямой (б) и в косых (а,в) проекциях

— ДМЖП, ДМПП, ОАП; второй вариант — при миокардитах, кардиомиопатиях, митральном стенозе, у части больных с тетрадой Фалло — за счет компенсаторного увеличения бронхиального кровотока).

**Рентгенокардиография.** Прежде всего оценивают состояние вилочковой железы, которая у детей раннего возраста «наслаивается» на тень основания сердца. О тимомегалии (увеличении размеров вилочковой железы) говорят, если в прямой проекции тимико-торакальный (кардио-тимико-торакальный) индекс (отношение ширины тени сосудистого пучка на уровне бифуркации трахеи к поперечному размеру грудной клетки на уровне куполов диафрагмы) превышает 0,35 — 0,38 (Кузьменко Л.Г. и др., 1984; Gewolb L. et al., 1979).

Далее обращают внимание на расположение сердца — нормальное (правосформированное леворасположенное: верхушка его над диафрагмой слева, газовый пузырь желудка слева от позвоночника, тень печени — справа) или аномальное.

На рис. 15 представлены контуры отдельных камер сердца в прямой и косых проекциях, что необходимо для дифференциальной и топической диагностики различных вариантов ВПС.

Аномалии внутригрудного расположения сердца делятся на следующие (Брюкони Н.А., Подзолков В.П., 1991):

1. Правосформированное праворасположенное сердце (с нормальным расположением органов брюшной полости).
2. Правосформированное срединнорасположенное сердце (с нормальным расположением органов брюшной полости).

3. Правосформированное леворасположенное сердце (с обратным расположением органов брюшной полости).

4. Левосформированное праворасположенное сердце (с обратным расположением органов брюшной полости).

5. Левосформированное леворасположенное сердце (с обратным расположением органов брюшной полости).

6. Неопределенносформированное лево-, право- или срединнорасположенное сердце (с абдоминальной гетеротаксией).

При анализе рентгенокардиограммы можно использовать рентгенокардиометрию. Расчет кардиометрических показателей приведен в монографии Н.А. Белоконь, М.Б. Кубергера (1987).

Обзорные рентгенограммы черепа, органов брюшной полости и мочевой системы для диагностики врожденных аномалий развития применяются значительно реже.

Прицельные рентгенологические исследования широко используются для диагностики пороков развития опорно-двигательного аппарата (рис. 16, 17).

Рентгенологические исследования с контрастным веществом — ангиография, бронхография, урография и т.д. — подробно рассмотрены в соответствующих руководствах (Панов Н.А. и др., 1972; Мазурин А.В. и др., 1984; Рачинский С.В. и др., 1987; Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е., 1989).

**Ультразвуковые** исследования — высокоинформативные неинвазивные и практически безвредные методы обследования больных с помощью отраженных ультразвуковых волн.

Чаще всего УЗ-исследования используются в режиме реального времени, однако могут применяться методики с линейным изображением (эхозцефалография, эхокардиография в М-режиме). Рассмотрим наиболее часто применяемые варианты УЗ-исследований в инструментальной диагностике врожденных аномалий развития у детей.

**Нейросонография** (ультразвуковое сканирование головного мозга, чрезродничковая эхозцефалография) — впервые у новорожденных детей применена в 1978 г. (Pape K. et al., 1979). Существенными преимуществами этого метода (по сравнению с такими современными, как компьютерная и ЯМР-томография или рутинными, как ЭЭГ) являются его высокая информативность, простота исполнения, практическая безвредность и безопасность. Поэтому нейросонография широко применяется как при плановом или urgentном (внезапное ухудшение состояния) обследовании, так и для скринирующих массовых программ диагностики.

Многие врожденные пороки развития ЦНС сопровождаются анатомическими изменениями головного мозга, что делает чрезродничко-



*Рис. 16. Рентгенограмма длинных трубчатых костей ребенка 2,5 лет с синдромом Мак-Кьюсика (О-образное искривление бедер, остеопороз, расширение и «бахромчатость» метафизов)*

вую секторальную эхоэнцефалографию незаменимым методом в диагностике этих аномалий (Баэртс В., 1990; Воеводин С.М., 1990). Именно благодаря нейросонографии можно диагностировать такие пороки, как синдромы Арнольда-Киари, Денди-Уолкера, лиссэнцефалия, голопрозэнцефалия, агенезия мозолистого тела (рис. 18) и др.

**Эхокардиографическое** исследование прочно вошло в кардиологическую практику для диагностики различных поражений сердца (кардиты, кардиомиопатии, пролапс митрального клапана), но в первую очередь, конечно же, для топической диагностики врожденных пороков сердца. Методика этого исследования известна давно (Тажик А. et al., 1973, 1978), издано немало информативных атласов эхокардиограмм (Allen H. et al., 1978; Nanda N., Gramiak R., 1978). Используются линейные изображения (М-режим), режим реального времени (дву-



*Рис. 17. Рентгенограмма тазобедренных суставов у ребенка с врожденной дисплазией правого тазобедренного сустава*

мерная В-эхокардиография), в последнее время получает распространение доплеркардиография.

При оценке результатов ЭхоКГ исследования необходимо учитывать возрастные особенности объемных показателей фазовой структуры сердечного цикла у здоровых детей (М-режим) (Галстян А.А., Тер-Восканян К.Я., 1984; Иванов А.П., Исаев И.И., 1987).

Различия данных ЭхоКГ у мальчиков и девочек незначительны и несущественны. Определяются следующие параметры ЭхоКГ: диастолический и систолический диаметры левого желудочка, диастолический и систолический объемы левого желудочка, диаметр левого предсердия, диаметр правого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки, толщина миокарда задней стенки левого желудочка и свободной стенки правого желудочка, ударный объем и минутный объем сердца.

Ультразвуковое сканирование печени, желчного пузыря, поджелудочковой железы и селезенки тоже может быть весьма информативным для диагностики пороков развития этих органов (Писарев А.Г., 1982; Дворяковский И.В. и др., 1984).

*Рис. 18. Нейросонограмма новорожденного ребенка с дефектом мозолистого тела*



Оценку ультразвуковой картины почек проводят исходя из эхографических показателей нормальных размеров почек здоровых детей различного возраста (Мазурин А.В. и др., 1989; Christophe C. et al., 1986). Определяются рено-кортикальный индекс, дифференцированность коркового и мозгового слоев, неоднородность мозгового слоя почек, наличие кристаллов солей, камней, структура почек, anomalies структуры и т.д.

Нами был проанализирован материал УЗ-исследования почек у 10396 детей в возрасте от нескольких дней до 15 лет (табл. 14) (Минков И.П. и др., 1991). Исследования проведены на аппарате «Medata АВ» (Швеция) в детской областной поликлинике за период 1986-89 гг. Среди обследованных были как здоровые дети, так и больные с различными патологическими процессами, в том числе уронефрологического профиля. Специальный отбор детей не проводился, поэтому можно считать, что он был случайным.

На втором этапе диагностики выявленные при УЗ-скрининге дети с уронефротатиями направлялись в специализированное нефрологическое отделение, где им, кроме общеклинического, бактериологичес-

кого и биохимического обследования, проводились экскреторная урография, микционная цистография и по показаниям радиоизотопная ренография, а в ряде случаев — цистоскопия.

УЗ-скрининг детей различного возраста выявил у 197 аномалии мочевой системы, что составляет 1,89% обследованных. На клинорентгенологическом этапе диагноз ВПР подтвердился в подавляющем большинстве случаев — у 190 детей (96,4%). При этом выявленный УЗ-скринингом гидронефроз подтвержден рентгеноурологически в 75 из 77 случаев (98,7%), удвоения мочевой системы — в 51 из 53 случаев (96,2%), поликистоз почек — в 9 из 10 (90%), дистопия почек — в 10 из 12 (83,3%), аплазия — в 2-х из 3-х случаев (66,6%).

Таким образом, как показали наши исследования, включающие УЗ-скрининг мочевой системы, распространенность АМС у детей в целом составляет значительно более высокий показатель ( $1,83 \pm 0,196\%$ ), чем по клинорепидемиологическим данным, основывающимся на внешнем осмотре детей при рождении (0,06 — 0,8%). Причем возрастная структура их выглядит так: наиболее высокая частота АМС отмечается у новорожденных детей, снижаясь в последующие возрастные периоды (табл. 14).

Анализируя случаи диагностики АМС при эхосканировании почек, мы отметили, что почти у половины детей субъективные и клинические симптомы заболевания отсутствовали, у 1/3 обследованных выявлялись умеренные изменения в анализах мочи (лейкоцитурия, реже — протеинурия, транзиторная микроэритроцитурия) на фоне неярких дизурических симптомов. Нарушения самочувствия у детей не отмечались. Лишь у около 10% обследованных отмечено нарушение общего состояния.

При эхосканировании почек наиболее часто из АМС, как это показано в таблице, выявились гидронефроз (рис. 19), удвоения в мочевой системе, причем последние встречались примерно одинаково во все возрастные периоды, указывая на их низкую танатогенность. В противоположность этому, поликистоз почек (рис. 20) — один из наиболее танатогенных пороков развития — встречается, главным образом, у детей раннего возраста.

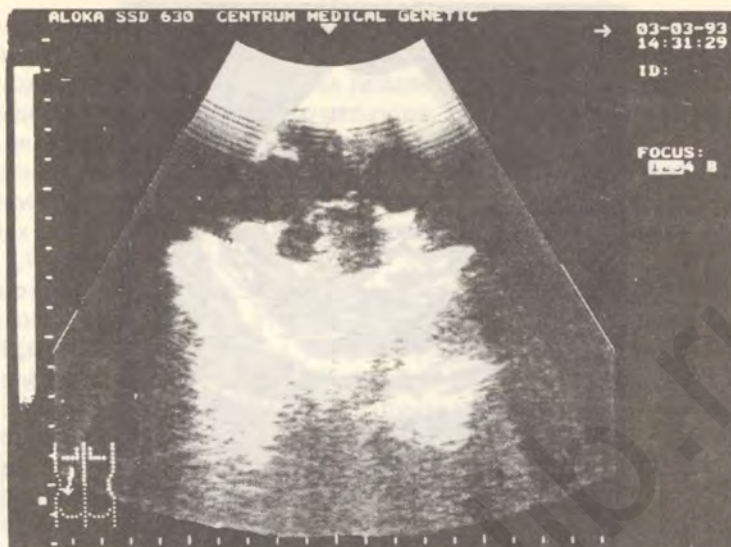
Приведенные материалы свидетельствуют о том, что метод УЗ-исследования позволяет на доклиническом этапе врожденных аномалий уже в первые месяцы жизни ребенка, включая период новорожденности, выявлять пороки развития, что дает возможность их своевременно, то есть до формирования осложнений (инфекция и т.д.) диагностировать и проводить соответствующие лечебно-оздоровительные мероприятия. Этот метод может быть использован как скринирующий при массовой диспансеризации детского населения всех возрастов, вклю-



Таблица 14

**Возрастная структура отдельных вариантов АМС у детей  
по данным ультразвуковых исследований**

Возрастные группы	Количество обследованных	Выявлено всего АМС		В том числе							
				удвоение почек		поликистоз почек		гидронефроз		другие виды АМС	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 1 мес.	308	7	2,27	1	0,32	2	0,65	2	0,65	2	0,65
1-12 мес.	814	16	1,97	4	0,49	2	0,25	7	0,86	3	0,37
1-6 лет	3718	68	1,80	18	0,48	3	0,08	27	0,73	20	0,54
7-15 лет	5556	99	1,78	28	0,50	2	0,04	40	0,72	29	0,52
<b>В с е г о :</b>	<b>10396</b>	<b>190</b>	<b>1,83</b>	<b>51</b>	<b>0,49</b>	<b>9</b>	<b>0,09</b>	<b>76</b>	<b>0,73</b>	<b>54</b>	<b>0,52</b>



*Рис. 19. Эхограмма левой почки у ребенка возраста 10 мес. с врожденным мегауретером, осложнившимся гидронефрозом*

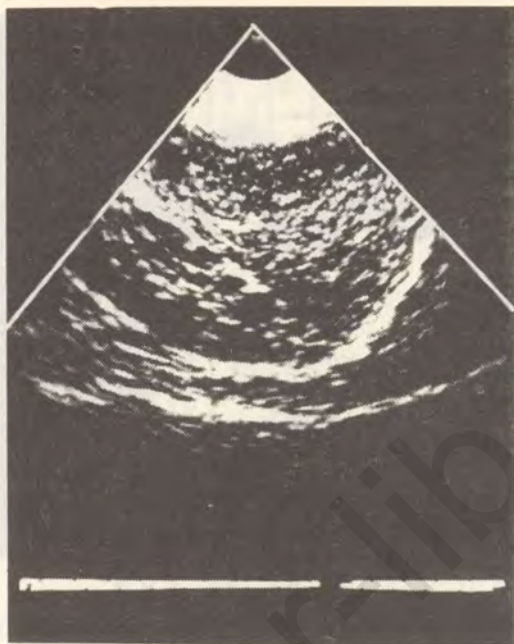
чая самый ранний. Перспективное планирование развития современной лечебно-профилактической помощи детям должно обязательно учитывать необходимость широкого внедрения метода УЗ-исследования в педиатрическую практику.

Помимо перечисленных органов и систем, УЗ-исследование используется для диагностики пороков брюшной полости, легких, опорно-двигательного аппарата и т.д. (Дворяковский И.В. и др., 1986; Писарев А.Г., 1986; Thal W., 1986; Vocouet A. et al., 1988).

**Эндоскопические** исследования включают такие методы, как:

- бронхоскопия;
- фиброгастроскопия;
- ректоромано- и колоноскопия;
- цистоскопия.

Проводятся эти инструментальные исследования профессионально подготовленными специалистами по определенным показаниям в условиях, как правило, специализированных отделений многопрофильных клиник или диагностических центров. При этом необходимо отметить, что диагностика аномалий трахеи и бронхов, пищевода и



*Рис. 20. Ультразвуковое исследование почек у ребенка с поликистозом*

желудка, прямой, сигмовидной и толстой кишок, уретры и мочевого пузыря не мыслима без использования этих инструментальных методов исследования.

**Ядерно-магнитный резонанс (ЯМР-томография)** — один из наиболее современных методов, позволяющих исследовать различные органы человека, который основывается на физическом явлении ядерно-магнитного резонанса. В последние годы этот метод активно внедряется в клиническую практику, т.к. является весьма информативным, однако его широкое внедрение ограничивается неблагоприятным воздействием высокочастотных электрических полей и веществ, обладающих парамагнитными свойствами, на сердечно-сосудистую систему в тех случаях, когда обследуемые лица страдают аритмиями, имеют кардиостимуляторы либо трансплантаты с металлическими протезами, скрепками, сделанными из магнитоактивных материалов (Jacobson H., 1988).

Суть метода ЯМР-томографии заключается в воздействии на обследуемого больного трех полей: однородного статического магнитно-

го поля, необходимого для ориентации ядер (наиболее широко используются протоны водорода), высоко-частотного магнитного поля, необходимого для возбуждения (изменения энергетического состояния) ядер, и градиента магнитного поля, который позволяет выделить в объекте исследуемый слой.

Весьма успешно ЯМР-томография используется в кардиологии (Underwood S. et al., 1989), в диагностике кардиальных и экстракардиальных пороков ССС уже в самом раннем возрасте (Chung K. et al., 1988; Livolsi A. et al., 1989).

**Биохимические исследования** в диагностике врожденных пороков необходимы потому, что при целом ряде наследственных энзимопатий (мукополисахаридозы, болезнь Марфана, синдрома Тея-Сакса, Лоуренса-Муна-Барде-Бидла, Нимана-Пика и др.) в клинической картине заболеваний имеют место различные дефекты органов и ткани (деформации скелета, отставание в росте, патология глаз, сердечно-сосудистой и др. систем), что требует проведения соответствующей дифференциации.

Материал для таких биохимических исследований — моча, кровь, ликвор.

Самым достоверным методом диагностики является определение активности специфического фермента, однако чаще в клинической практике выявляют патологию побочных путей метаболизма, избыток субстрата, недостаточность конечных продуктов реакции и т.д. Вместе с тем определение биохимического дефекта и достоверность диагностики — это основа медико-генетического консультирования и профилактики повторного рождения больных детей.

С целью диагностики наследственных болезней обмена веществ применяют двухэтапную систему биохимического исследования.

На I этапе с помощью качественных реакций (скринирующих тестов) выявляют контингент детей с отклонениями в том или ином виде обмена. Скринирующие тесты можно также использовать для массового обследования больших групп населения, например, новорожденных в родильных домах.

Наряду с биохимическим скринингом широко используются микробиологические тесты Гатри, в основе которых лежит феномен избирательного роста бактерий в присутствии той или иной определенной аминокислоты.

Вторым этапом диагностики наследственных нарушений обмена являются количественные (или полуколичественные) методы оценки содержания метаболитов и активности ферментов в биологических жидкостях и тканях организма.

Подробно клинико-биохимическая диагностика наследственных болезней обмена веществ у детей освещена в монографиях Ю.И. Барашнева, Ю.Е. Вельтищева (1978) и Ю.Е. Вельтищева и соавт. (1983).

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Генетические методы обследования больных играют ведущую роль в постановке нозологического диагноза врожденных пороков развития и в вопросах медико-генетического консультирования.

Генетические методы исследования, традиционно применяемые в клинической практике, следующие:

- 1) генеалогический;
- 2) цитогенетический;
- 3) популяционно-статистический;
- 4) близнецовый.

### Генеалогический метод.

Исключительно важное значение для постановки правильного диагноза ВПР (наследственная, семейная или ненаследственная форма, тип наследования и т.д.) имеют сведения о кровных родственниках обследуемого ребенка. Для этого необходимо уметь построить родословную и проанализировать ее в отношении того или иного признака, что и составляет суть генеалогического исследования.

*1 этап* — сбор информации. Для этого используются:

а) опрос пробанда, его родителей, родственников для максимально полного учета сведений о родословной и ее членах; б) медицинский осмотр (по возможности) родителей пробанда и его ближайших родственников — это дополняет и объективизирует полученные при опросе сведения; в) всестороннее, если это необходимо, обследование (включая выписки из медицинской документации) максимально большего количества представителей семьи. При этом особого внимания заслуживают, казалось бы, совершенно очевидные, но тем не менее не всегда учитываемые практические моменты. (Отсутствие систематизированного подхода не позволяет в дальнейшем анализировать родословную и получать необходимую достоверную информацию). Эти моменты следующие:

1. Особое внимание следует обратить на возможность кровного родства между родителями пробанда и другими членами семьи. При этом нужно иметь в виду, что об этом косвенно могут свидетельствовать данные о месте их рождения (выяснение места рождения необходимо также с точки зрения возможного происхождения родителей из изолятов с высокой концентрацией той или иной мутации).

2. Не следует забывать о возможности внебрачного зачатия, особенно в трудно объяснимых ситуациях. Это требует от врача большой деликатности и такта.

3. Очень важно выяснить подробности о всех без исключения слу-

чаяя абортов (выкидышей), мертворождений и смерти в раннем детском возрасте: сроки беременности, пол, возраст, причина, наличие тех или иных пороков развития и др. признаков.

4. Если возможно, то лучше записывать и возраст, и дату рождения членов семьи. При этом необходимо также указывать дату составления родословной.

5. Полезно записывать адреса нужных членов семьи для последующего сбора дополнительной информации.

6. Если кто-то из опрашиваемых настаивает на том, что с его стороны нет ничего, заслуживающего внимания, то к такому утверждению нужно относиться с осторожностью до тех пор, пока оно не будет проверено.

7. Во всех случаях, чтобы избежать чувства вины или ущерба, которое часто сопровождает одного из супругов, сбор родословной нужно провести в тактичной, доверительной форме, соблюдая все правила деонтологии.

*II этап* — графическое изображение семейного дерева с использованием общепринятых значков и символов (рис. 21). При этом соблюдаются следующие правила:

а) представители одного поколения располагаются на одной горизонтали;

б) женщина в брачном союзе обозначается слева от мужчины (исключение делается для повторных браков);

в) родные братья и сестры (сибсы) обозначаются в порядке их рождения.

Последовательность составления родословной может быть различной. В медицинской практике ее обычно начинают с пробанда.

**Пробанд** — это, как правило, обследуемое лицо, имеющее то или иное наследственное заболевание (признак), из-за которого регистрируется семья. Однако пробандом может быть и вполне здоровый человек, обратившийся, например, за медико-генетической консультацией.

Родословная составляется предпочтительно с центра листа, при этом выделяют достаточно места, чтобы более плодовые ветви семьи не оказались «вытесненными» за пределы листа. Построение идет снизу вверх.

После составления родословной проводится условное обозначение ее членов: поколения нумеруются римскими цифрами сверху вниз, а представители поколений — арабскими слева направо.

К графическому построению прилагают описательную легенду, в которую включают сведения о каждом члене родословной (чем болел, или болеет; если умер, то причина смерти, возраст и т. д.), специально

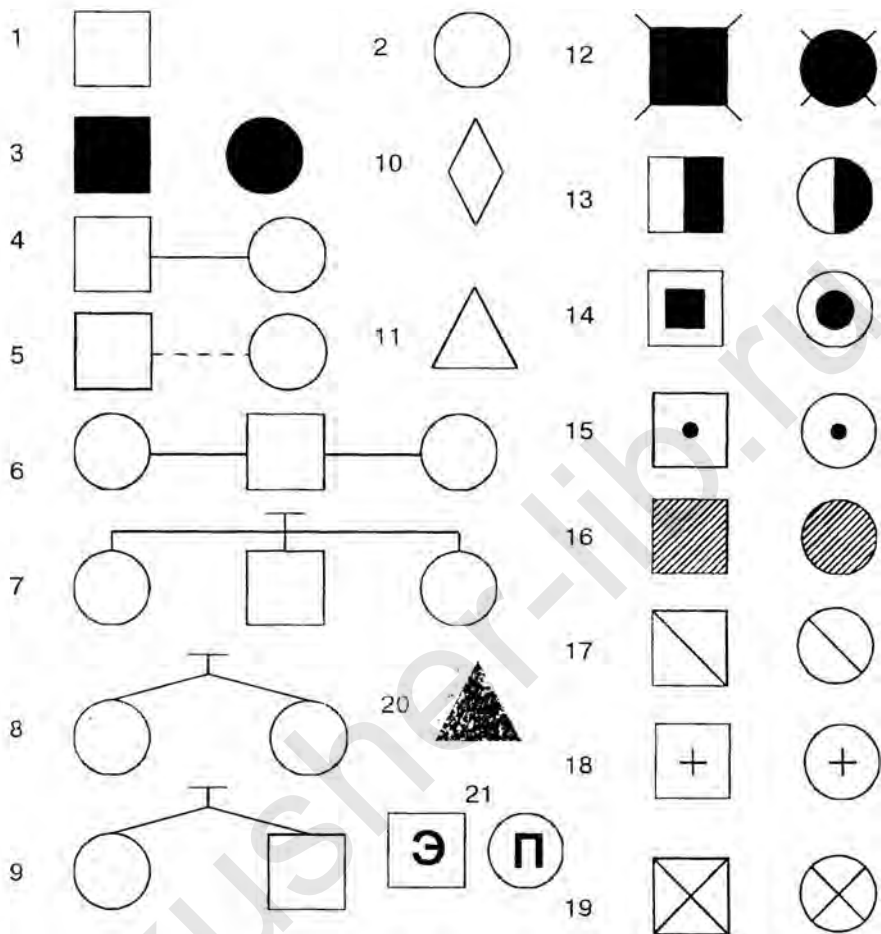


Рис. 21. Условные обозначения при проведении генеалогического исследования (составлении родословной): 1 — мужской пол; 2 — женский пол; 3 — больные; 4 — супруги; 5 — внебрачная связь; 6 — дважды женатый; 7 — дети; 8 — монозиготные близнецы; 9 — дизиготные близнецы; 10 — интерсекс; 11 — пол не выяснен; 12 — ребенок с уродствами; 13 — больной с abortивной формой заболевания; 14 — пробанд; 15 — фенотипически здоровый носитель рецессивного признака; 16 — предполагаемый носитель рецессивного признака; 17 — непроверенные данные об аномалиях; 18 — умер в раннем детстве; 19 — умер до года; 20 — выкидыш; мертворождение; 21 — условные буквенные обозначения болезней (например: э — эпилепсия, п — полидактилия и т. д.)

отмечая наличие интересующего или выявляемого в процессе расспроса признака.

*III этап* — анализ родословной. Его целесообразно проводить при наличии полных сведений не менее, чем о 4-х поколениях.

Прежде всего следует выяснить, имеется ли концентрация анализируемого признака в семье? Ответ на этот вопрос получают при сравнении частоты его в данной семье и частоты в популяции. Для редких признаков (это наиболее распространенная ситуация) вопрос сводится к тому, имеются ли повторные случаи данного заболевания или признака в семье. Наличие их предполагает либо наследственную обусловленность либо действие общего внешнего фактора.

Установив наследственную детерминированность патологии, необходимо определить тип наследования, т.е. ответить на вопрос, локализован ли патологический ген в одной из аутосом или в X-хромосоме, доминирует или является рецессивным.

Анализ родословной позволяет установить тип наследования заболеваний или патологических признаков. Установление типа наследования (рис. 22) нередко является решающим в диагностике заболеваний со сходными клиническими проявлениями, помогает определить прогноз и врачебную тактику.

Доминантный или рецессивный тип наследования определяется доминантностью или рецессивностью гена, обуславливающего признак или болезнь (рис. 23 — 25).

Как известно, ребенок половину своего 46-хромосомного набора получает от матери, половину — от отца. Каждый ген в материнских 23 хромосомах имеет свой аллель, т.е. пару, парный ген в 23 хромосомах, полученных от отца. Нормальная функция может обеспечиваться при наличии даже одного из аллельных генов. В случае мутации одного из аллельных генов (рецессивного) другой (доминантный) полностью или почти полностью компенсирует его функцию. Поэтому клиническое проявление мутации рецессивного гена возможно лишь тогда, когда идентичная мутация имеет место в обоих аллельных генах, внесенных в генотип ребенка и отцом, и матерью.

При аутосомно-рецессивном типе наследования оба родителя больного ребенка должны иметь по одному мутантному рецессивному из двух аллельных генов (гетерозиготное состояние). Родители при этом практически здоровы. Половина половых клеток каждого родителя будет нести мутантный ген, половина — немутантный.

При слиянии половых клеток возможно 4 варианта: а) оба гена мутантны — ребенок болен (гомозиготное состояние); б) оба гена немутантны — ребенок здоров, в) мутантный ген матери плюс немутантный ген отца — ребенок здоров, но является гетерозиготным носителем; г)



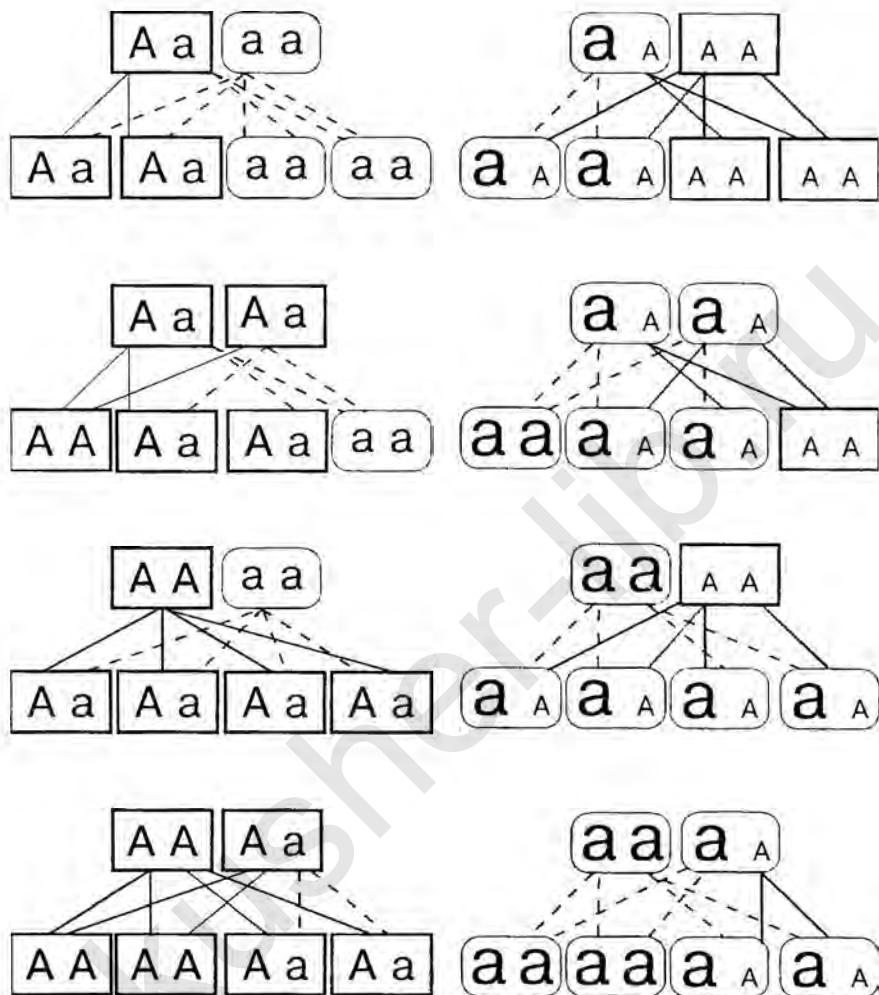


Рис. 22. Генотипические и фенотипические варианты при аутосомно-доминантном (левая колонка) и аутосомно-рецессивном (правая колонка) типе наследования. Обозначения: буквы А, а — мутантный ген; буквы А, а — доминантный аллель; квадрат, отмеченный жирной линией — аномальный фенотип

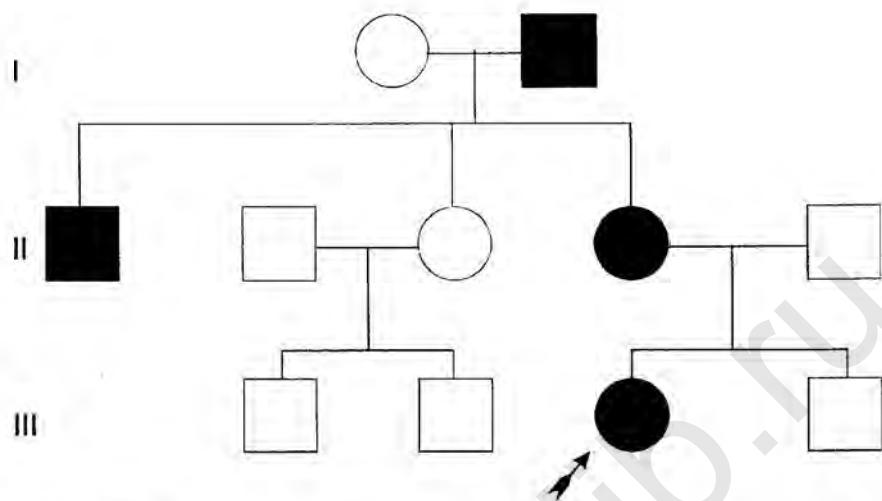


Рис. 23. Родословная семьи с аутосомно-доминантным типом наследования признака

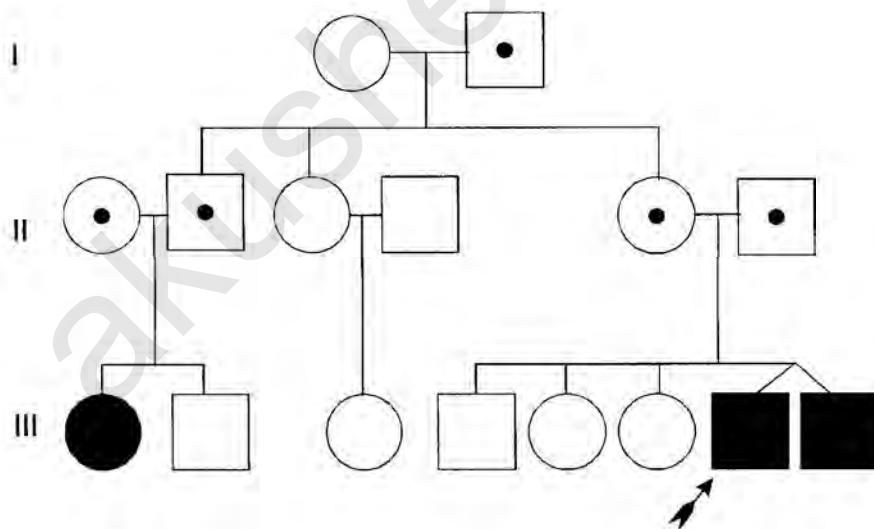


Рис. 24. Родословная семьи с аутосомно-рецессивным типом наследования признака

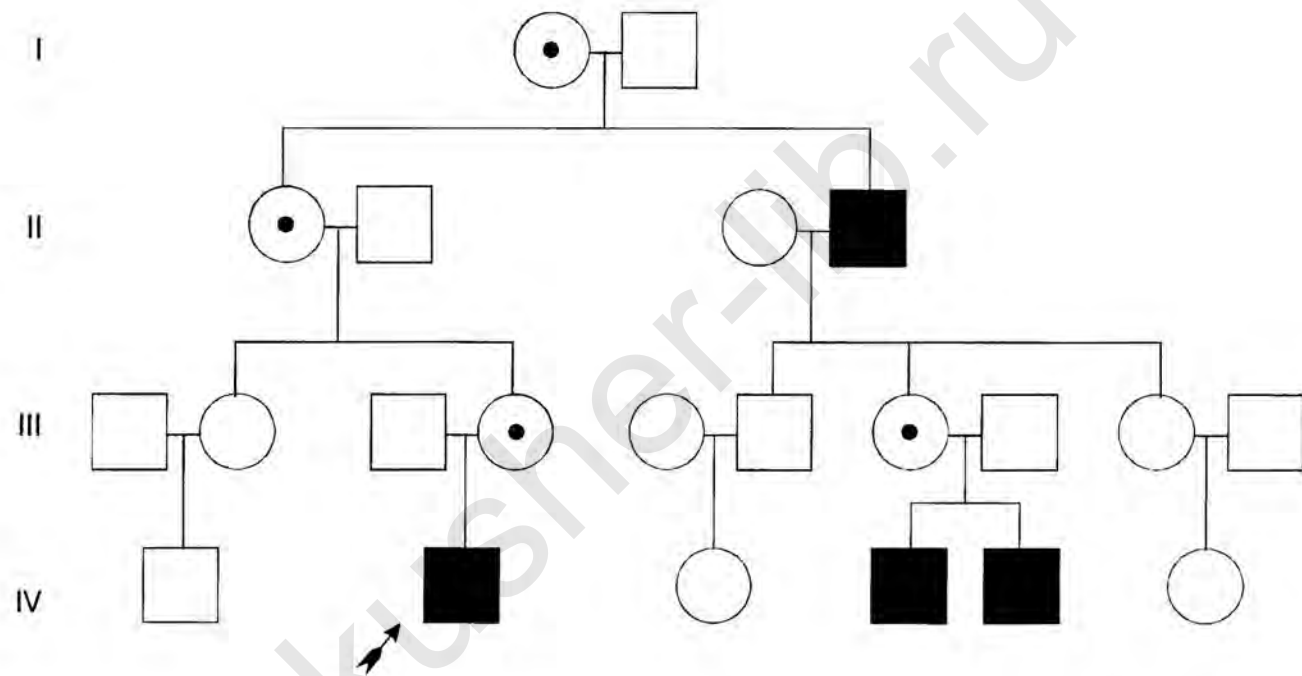


Рис. 25. Родословная семьи с X-сцепленным типом наследования признака

мутантный ген отца плюс немутантный ген матери — тот же результат, что и в предыдущем варианте. В итоге при аутосомно-рецессивном типе наследования 25% детей больных, 25% здоровы и 50% (25% + 25%) тоже здоровы, но являются гетерозиготными носителями мутантного гена, так же, как и их родители.

Учитывая, однако, что в настоящее время относительно редко встречаются многодетные семьи, в поколении детей могут полностью отсутствовать больные, появляясь лишь в поколении внуков или правнуков.

Таким образом, для аутосомно-рецессивного типа наследования характерны следующие закономерности:

- 1) повторные случаи заболевания, располагающиеся в горизонтальных рядах родословной;
- 2) мутантный ген проявляется в гомозиготном состоянии;
- 3) оба родителя являются гетерозиготными носителями рецессивного гена;
- 4) больные мальчики и девочки рождаются с одинаковой частотой;
- 5) в потомстве гетерозиготных носителей отношение больных и здоровых 1:3 (рис. 22), половина здоровых детей является гетерозиготными носителями. Необходимо иметь в виду, что при рецессивных заболеваниях, если один из родителей является гетерозиготным носителем мутантного гена, то все его дети будут фенотипически здоровы (рис. 22). Кровное родство родителей, как и эндогамность брака (родители родом из одной деревни или соседних мононациональных деревень), при прочих равных условиях, также свидетельствует об аутосомно-рецессивном типе передачи.

Для аутосомно-доминантного типа наследования характерны следующие закономерности:

- 1) повторные случаи заболевания прослеживаются в родословной по вертикали;
- 2) один из родителей больного ребенка болен (рис. 22);
- 3) больные мальчики и девочки рождаются с одинаковой частотой;
- 4) в потомстве больного родителя соотношение больных и здоровых 1:1 (рис. 22);
- 5) члены семьи, свободные от мутантного гена, имеют полностью здоровое потомство (рис. 23).

Если то или иное заболевание (признак) наблюдается только у лиц мужского или только у лиц женского пола, то имеется основание предполагать наследование, сцепленное с X-хромосомной или ограниченное полом. Если заболевание (признак) отмечается только у девочек, то речь идет о X-сцепленном доминантном наследовании; если все пораженные только мальчики — то о X-сцепленном рецессивном.

Анализ родословных также определяет порядок рождения ребенка с ВПР, позволяет оценить исходы предшествующих и последующих беременностей, что является важным для суждения о причинах пороков, а также для расчета эмпирического риска повторения при ВПР неясного генеза или мультитракториального происхождения.

**Цитогенетические методы исследования** включают изучение полового хроматина и хромосомного набора (кариологический анализ).

Половой хроматин (тельца Барра) представляет собой неактивную X-хромосому в неделящихся (интерфазных) соматических клетках организма и в норме обнаруживается только у лиц женского пола (у лиц мужского пола половой хроматин отсутствует либо определяется в единичных ядрах), т.к. другая X-хромосома из общего женского набора половых хромосом XX находится в активном состоянии и при обычной микроскопии не выявляется. У лиц мужского пола в общем наборе половых хромосом XY имеется лишь одна X-хромосома, которая всегда активна и поэтому в ядрах клеток мужского организма половой хроматин не определяется.

Изучение полового хроматина имеет большое диагностическое значение при синдромах патологии половых хромосом, а также при ряде эндокринных заболеваний для установления генетического пола ребенка. В основе синдромов патологии половых хромосом лежит нерасхождение половых хромосом в процессе сперматогенеза у отца и овогенеза у матери (рис. 26). В норме каждая женская половая клетка содержит 22 аутосомы и одну X-хромосому, мужская клетка, помимо 22 аутосом, содержит одну X-хромосому или Y-хромосому, так как в процессе мейоза сперматоцит или овоцит делят свой хромосомный набор пополам, отдавая дочерним клеткам половину из 44 аутосом и одну из половых хромосом. При нарушении мейоза может наступить нерасхождение половых хромосом. В результате в части сперматозоидов содержатся обе половые хромосомы (XY), а в других — нет ни одной; при нарушенном овогенезе в половине яйцеклеток имеются две X-хромосомы, а в другой половине — ни одной. При встрече аномальных яйцеклеток с нормальными сперматозоидами или аномальных сперматозоидов с нормальными клетками возможны 4 варианта: XXX (синдром трисомии X возникает при встрече яйцеклетки XX со сперматозоидом X); XO (синдром Шерешевского-Тернера — возникает при встрече яйцеклетки O со сперматозоидом X или сперматозоида O с яйцеклеткой X); YO (встреча сперматозоида Y с яйцеклеткой O); XXY (синдром Клайнфельтера возникает при встрече сперматозоида Y с яйцеклеткой XX или сперматозоида XY с яйцеклеткой X).

Исчезновение у женщины неактивной X-хромосомы ведет к отсутствию полового хроматина. Появление у мужчины дополнительной X-

# СИНДРОМЫ



НОРМАЛЬНЫЙ  
КАРИОТИП



ТРИПЛОИКС



КЛАЙНФЕЛЬТЕРА



ШЕРЕШЕВСКОГО-  
ТЕРНЕРА




















		ЯЙЦЕКЛЕТКИ		НОРМАЛЬНЫЙ МЕИОЗ		НЕРАСХОЖДЕНИЕ ХРОМОСОМ	
СПЕРМАТОЗОИДЫ				 X   X		 XX   O	
		НОРМАЛЬНЫЙ МЕИОЗ	X	 X Y			
Y							
НЕРАСХОЖДЕНИЕ ХРОМОСОМ	XY	 O XY					
	O						

Рис. 26. Схема-таблица генотипических вариантов в норме и при нерасхождении половых хромосом у одного или обоих родителей

хромосомы приводит к формированию тельца полового хроматина. При трисомии X могут появляться дополнительные тельца хроматина. Половой хроматин обычно определяется в клетках соскоба слизистой оболочки полости рта. Метод прост в выполнении и быстро дает ответ.

Исследование хромосомного набора (кариологический анализ) традиционно проводят в метафазных пластинках лимфоцитов (или фибробластов), культивируемых в искусственных средах после соответствующего забора материала: кровь для изучения лимфоцитов, кусочки кожи (а у трупов кусочки ткани любого органа) — для культивирования фибробластов. Эти методики хорошо описаны в литературе (Кулешов Н.П., 1991; Лазюк Г.И. и др., 1991). Используется как обычная окраска, при которой каждая хромосома в световом микроскопе выглядит гомогенной, так и предварительная трипсинизация по методу M. Seabright (1972) для получения дифференцированной исчерченности хромосом, что необходимо при цитогенетической диагностики ряда синдромов.

В последние годы получает распространение метод исследования прометафазных хромосом, позволяющий диагностировать микроделеции хромосом при синдромах Прадера-Вилли, Лангера-Гидеона и др. Могут использоваться и специальные цитогенетические методы при подозрении на синдром Мартина-Белла и др.

Учитывая значительную трудоемкость кариологического анализа и во избежание перегруза цитогенетических лабораторий «непрофильными» исследованиями, следует придерживаться следующих показаний для проведения исследования хромосомного набора:

1) у больных в первые недели и месяцы жизни — пренатальная гипоплазия (гипотрофия), сочетающаяся с высоким уровнем стигматизации и грубыми пороками развития или без них;

2) в более старшем возрасте — выраженный сдвиг дерматоглифической гистограммы у больных с грубой задержкой психо-моторного и физического развития;

3) родители, имеющие детей с хромосомной патологией, также подлежат кариологическому анализу.

**Популяционно-статистический** метод широко используется в клинической генетике.

Установление частоты тех или иных пороков развития в определенной географической зоне необходимо не только для представления о генетическом грузе населяющей ее популяции, но и для расчета риска при некоторых пороках мультифакториального происхождения, т.к. величина такого риска зависит от популяционной частоты оцениваемого порока (Харпер П., 1984; Козлова С.И. и др., 1987).

Статистические расчеты могут касаться различных факторов рис-

ка. Например, возраст обоих родителей при ауtosомных трисомиях часто увеличен, сопоставление времени рождения детей, имеющих пороки развития, с периодом зачатия (месяц, годы, сезон) позволяет в ряде случаев установить этиологическую связь того или иного порока с каким-либо внешне-средовым агентом (повышенная весенняя инсоляция, эпидемия гриппа и т.д.). Необходимые объемы выборок популяции для подобных исследований (чтобы сделать статистически достоверное заключение), а также методы таких расчетов представлены в специальных руководствах (Рокицкий П.Ф., 1974; Гублер Е.В., 1978).

**Близнецовый метод** исследования основан на том, что монозиготные близнецы более конкордантны по наследственным заболеваниям, чем дизиготные. О конкордантности по пороку развития следует говорить, когда аналогичный порок обнаруживается у обоих близнецов, о дискордантности — когда порок обнаруживается лишь у одного из них. Соотношение количества конкордантных и дискордантных пар в зависимости от зиготности позволяет судить, связаны ли данные пороки с изменениями генетического материала или они вызваны внешне-средовыми факторами. На этой основе рассчитывается коэффициент наследуемости.

## СИНДРОМАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Особые затруднения в клинической практике вызывает нозологическая, так называемая синдромальная, диагностика множественных аномалий развития. Эти сложности обусловлены многими причинами. Одна из основных — многочисленность синдромов МВПР. Это группа патологии включает сотни (более 300) нозологических форм, различающихся по этиологии, клиническим проявлениям, по витальному и генетическому прогнозу. Однако многие из них схожи по фенотипическим признакам.

Другая причина трудностей диагностики МВПР состоит в том, что для большинства синдромов нехромосомной этиологии нет не только строго патогномичных признаков, но и отсутствуют надежные лабораторные тесты. Вместе с тем, частота встречаемости большинства этих синдромов весьма низкая.

Третья, на наш взгляд, существенная причина диагностических трудностей синдромов МВПР состоит в том, что клиницисты уделяют основное внимание выявлению у больных грубых «больших» пороков, по поводу которых дети госпитализируются или которые явились причиной смерти ребенка, но не придают значения мелким дисплазиям, малым аномалиям развития. Однако зачастую именно определенные



сочетания нескольких стигм дизэмбриогенеза при однотипных пороках внутренних органов (ВПС, аномалии ЖКТ, почек и т.д.) дают возможность диагностировать те или иные синдромы. Например, пороки сердца, крупных сосудов, почек и микроцефалия очень характерны и для синдрома Смита-Лемли-Опитца и для синдрома Рубинштейна-Тейби. Однако именно внешний вид, малые аномалии развития позволяют безошибочно дифференцировать эти абсолютно различные по генетике синдромы: в первом случае это — эпикант, микрогения, расщелина неба, низко расположенные деформированные ушные раковины, синдактилия II-III и гипоспадия; во втором случае — гипертелоризм, лицо по типу гримасы, напоминающей улыбку, а главное — широкие дистальные фаланги I пальцев.

Сказанное выше свидетельствует о том, что симптоматика каждого синдрома состоит из комплекса признаков-пороков. Весь комплекс аномалий, выявленных у обследуемого ребенка, составляет фенотипический спектр синдрома, диапазон которого весьма широк (от 2 пороков до нескольких десятков их). Вместе с тем все пороки в рамках данного синдрома являются факультативными, и любой из них может отсутствовать в каждом конкретном случае. С другой стороны, почти нет пороков, которые встречались бы только при одном каком-либо синдроме. Поэтому постоянно приходится сталкиваться с тем, что набор пороков одного и того же синдрома оказывается различным. Это не противоречит концепции синдрома как нозологической единицы, поскольку хорошо известно, что даже в рамках определенных аутосомных трисомий при одной и той же хромосомной aberrации выявляется значительная генерогенность фенотипического спектра. Она объясняется разным генофондом самой триплицированной хромосомы, различиями как генетического состава всего генома, так и условиями среды, в которых происходит реализация хромосомной aberrации.

Таким образом, общее число признаков, которые могут быть выявлены у детей с синдромами множественных аномалий, часто бывает достаточно велико. Диагностическая значимость каждого признака весьма различна. Поэтому все признаки при нехромосомных синдромах МВНР можно разделить на четыре группы (А, В, С, Д) (Лазюк Г.И. и др., 1983).

Группа А — фоновые признаки, которые часто встречаются при многих синдромах: физическое недоразвитие, пренатальная гипоплазия, эпикант, микроцефалия, врожденный вывих бедра и т.д.

Группа В — высокоинформативные признаки, устойчивое сочетание которых создает довольно специфический патологический морфотип.

Группа С — специфические признаки, встречающиеся, как правило, только при одном синдроме. К сожалению, число признаков группы С невелико и встречаются они далеко не при всех синдромах. К таким признакам, в частности, относятся: амелия (синдром ЛЛ-амелии), полная синдактилия кистей (синдром Апера), поликистоз почек инфантильного типа (синдром Меккеля) и др.

Группа Д — пороки, не характерные для синдромов вообще: анэнцефалия, спинномозговая грыжа и т.д. Эти пороки мультифакториального происхождения и развитие их не связано непосредственно с мутацией, обусловившей формирование синдрома.

Однако даже при такой систематизации фенотипических признаков синдромная диагностика бывает очень часто весьма сложной. Вместе с тем, как показал анализ, проведенный Г.И. Лазюком и соавт. (1983), сочетание более половины признаков может быть достаточным для постановки диагноза того или иного синдрома.

Число сочетающихся диагностических признаков (С) находится в зависимости от частоты их встречаемости при различных синдромах: чем выше частота признаков, тем больше вероятность сочетания полного набора симптомов, и, напротив, низкие частоты признаков приводят к тому, что у большинства больных число сочетаний таких признаков становится недостаточным для установления диагноза. Подобная зависимость представлена в табл. 15.

Таблица 15

**Вероятность Р числа сочетаний, характерных для синдрома признаков у определенного пробанда в зависимости от их частоты при данном синдроме**  
(Лазюк Г.И. и др., 1983)

С	Частота встречаемости признака, %					
	100	90	80	70	60	50
5/5	100,0	59,0	32,7	17,0	7,8	3,1
4/5		32,0	41,0	36,0	25,9	15,6
3/5		7,3	20,4	31,0	34,6	31,3
2/5		0,8	5,1	13,0	23,0	31,3
1/5		0,0005	0,6	2,8	7,7	15,6
0/5		0,00001	0,03	0,2	1,0	3,1

Вероятность сочетаний числа признаков при условии одинаковой частоты каждого из них вычислена по формуле Бернулли:

$$P_{m,n} = C_n^m p^m (1-p)^{n-m}$$

где  $C_n^m$  — число сочетаний из  $n$  раз по  $m$ ;  
 $p$  — частота входящих в сочетание признаков.

Анализ данных таблицы свидетельствует об изменении характера распределения от пуассонова при высокой частоте признака до биномиального при его низкой частоте. Использование принципа, заключающегося в том, что для диагноза определенного синдрома необходимо наличие у пробанда более 50% основных признаков, показывает, что при 100%-ной частоте 5 основных признаков диагноз может быть поставлен в 100% случаев синдрома, при 90%-ной частоте — в 99,1%; при 80%-ной — в 94,1%; при 70%-ной — в 84%; при 60%-ной — в 68,3% и при 50%-ной частоте признаков диагноз может быть поставлен лишь в 50% случаев.

Объективно оценить диагностическую значимость пороков каждой системы можно при помощи индексов «синдромальности» (отношение числа основных пороков к общему числу пороков, выявленных в той или иной системе) у определенной группы больных. Индексы «синдромальности» систем органов для нехромосомных синдромов представлены в таблице 16.

Таблица 16

**Частота пороков различных систем органов (в процентах) и индексы «синдромальности» у детей с нехромосомными синдромами**  
 (Лазюк Г.И. и др., 1983)

Система или орган	Частота пороков	Индекс «синдромальности»
Опорно-двигательная	84,3±2,6	0,59 (2)
Лицо и мозговой череп	95,0±2,1	0,69 (1)
Центральная нервная	81,3±3,8	0,22 (8)
Мочевая	51,9±4,9	0,33 (5)
Пищеварительная	48,0±4,9	0,17 (9)
Половая	46,0±4,4	0,25 (7)
Глаза (из 53 обследованных)	37,7±6,6	0,55 (3)
Сердечно-сосудистая	37,2±4,7	0,34 (4)
Дыхательная	33,3±4,6	0,26 (6)
Эндокринная	18,6±3,8	0,05 (10)

В скобках проставлен порядковый номер системы по индексу «синдромальности» в убывающем порядке.

Как следует из таблицы, наиболее высокие индексы «синдромальности» отмечены среди пороков лица и мозгового черепа, далее следует опорно-двигательный аппарат, глаза, мочевая и сердечно-сосудистая системы.

Наименее информативными оказались ЦНС, пищеварительная и эндокринная системы. Последовательности систем по «индексам синдромальности» позволяют более целенаправленно проводить поиск основных диагностических признаков хромосомных синдромов.

Резюмируя клинко-генетическую часть диагностики пороков развития у детей, мы представили на рис. 27 весь этот процесс в виде диагностического алгоритма. Итак, I этап диагностики — тщательное клинко-инструментальное обследование ребенка для максимально полного сбора данных о всех «больших» и «малых» внешних и «внутренних» аномалиях развития. В конце этого этапа выделяются 3 группы больных: 1) дети с множественными пороками развития; 2) дети с И и С пороками, сочетающимися с высоким уровнем стигматизации, пренатальной гипотрофией; 3) дети с «чистыми» И и С ВПР.

II этап — это выделение детей с хромосомными синдромами из числа всех больных путем проведения кариологического исследования в двух первых группах (детям из третьей группы это исследование не показано).

III этап — используя генеалогический анамнез, анализ мутагенных и тератогенных факторов, установление наследственных, ненаследственных и мультифакториальных форм пороков развития через дифференциацию семейных и несемейных случаев аномалий.

И, наконец, IV заключительный этап — синдромальная диагностика, позволяющая установить следующие этиологические группы пороков:

1. Хромосомные синдромы МВПР.
2. Моногенные синдромы МВПР.
3. Ненаследственные синдромы МВПР.
4. Изолированные и системные пороки:
  - а) семейного характера;
  - б) как результат вновь возникших мутаций;
  - в) ненаследственного генеза;
  - г) мультифакториального происхождения.
5. Пороки (как множественные, так и И и С) неясного генеза.

В последнее время все большее распространение получает постановка диагноза синдрома при помощи ЭВМ. Такой компьютерный анализ клинической симптоматики является типичной задачей распознавания образов. При этом последовательно решается ряд подзадач, составляющих алгоритм распознавания: 1) отбор и выделение наибо-

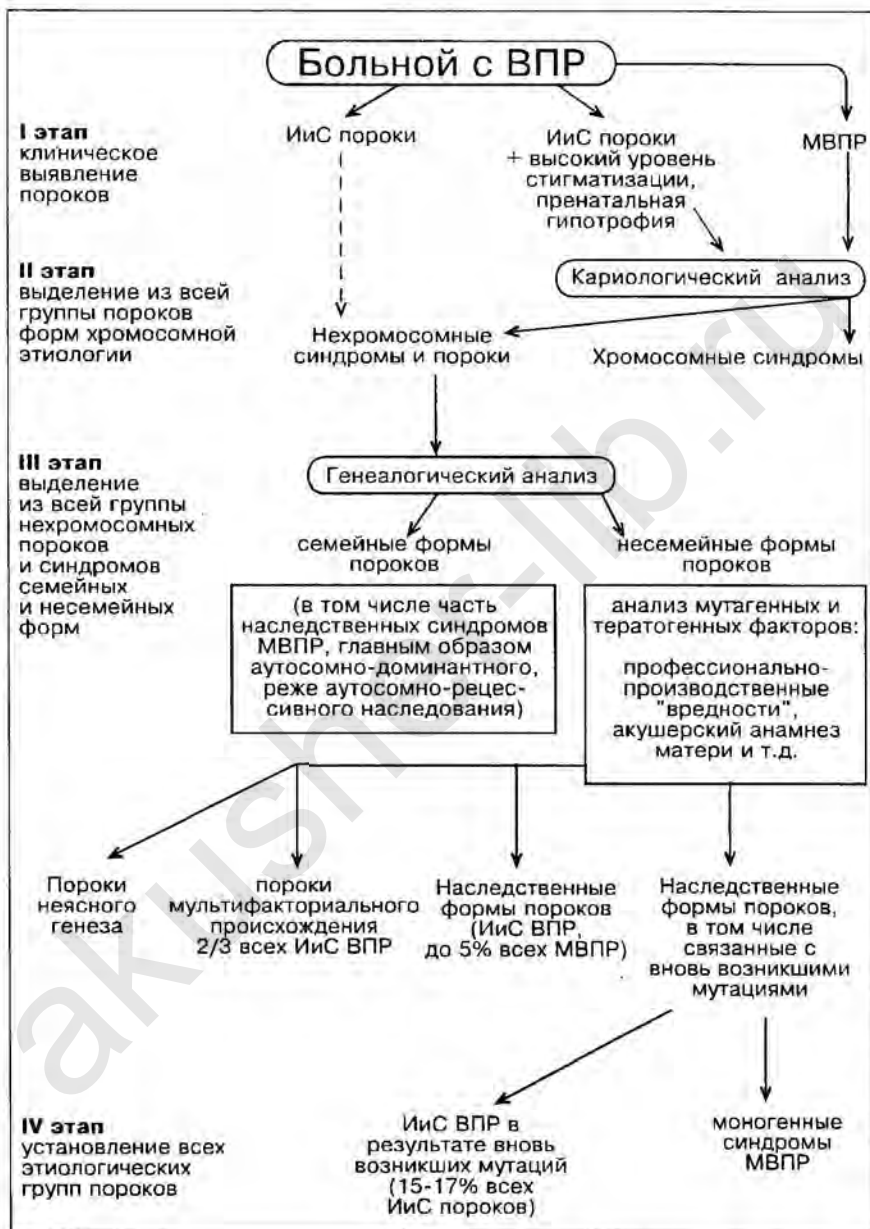


Рис. 27. Алгоритм диагностики пороков развития у детей

лее информативных признаков; 2) выделение из общего числа синдромов групп с близкой клинической симптоматикой, так называемых сообществ; 3) идентификация синдрома.

Базовые данные компьютерной программы диагностики синдромов ВПР должны включать возможно большее число семиотических признаков со стороны всех органов и систем.

Алгоритмы распознавания синдромов хорошо описаны в литературе (Лазюк Г.И. и др., 1983; Антоненко В.Г. и др., 1991). На их основе создан ряд диагностических систем — «Синдром» (Беларусь), «Диоген» (Российская Федерация), за рубежом для этих целей используются такие системы, как французская ГЕНДИАГ, австралийская П.О.С.С.У.М., Лондонская база данных и некоторые др.

Вместе с тем, даже при современных методах диагностики нозологический диагноз удается установить примерно в 70-75% случаев множественных пороков развития. Остальные случаи оцениваются как «неклассифицированные комплексы». Часть этих комплексов представляет собой случайные сочетания двух-трех врожденных пороков у одного больного. Вместе с тем, общий удельный вес таких случайных сочетаний на всю группу неклассифицированных комплексов составляет 10-11%, т.е. почти 90% сочетаний являются не случайными, а представляют собой новые, не выделенные пока в самостоятельные нозологические формы, синдромы, стертые проявления известных синдромов, комплексы «вторично-множественных» пороков развития и др.

В этом отношении перспективным является выделение новых синдромов МВПР в данной категории больных.

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Прежде всего несколько слов следует сказать о терминологии, так как важным моментом при характеристике, описании и анализе заболеваемости является правильное применение терминов и их одинаковое понимание, что делает необходимым оговорить их употребление.

Наряду с термином распространенность в нашей работе используется как синоним термин частота. Оба эти термина обозначают соотношение числа пораженных лиц в обследуемой группе к общему числу лиц в группе, выраженное в процентах (%) или промилле (‰) (Случанко И. С., Церковный Г. Ф., 1983; Hook E., 1982).

Вместе с тем, в более строгом смысле термин «частота» подразумевает частоту возникновения заболевания на определенной стадии онтогенеза, а «распространенность» — долю пораженных индивидов в изучаемой популяции, которая определяется возрастом проявлений и длительностью протекания заболевания, а также выживаемостью пораженных лиц (Hook E., 1982; Miller J., 1984).

### ЧАСТОТА ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Изучение распространенности врожденных пороков развития методически наиболее удобно на стадии онтогенеза «новорожденный ребенок», т. к. почти 100%-ное количество детей «проходят» через родовспомогательные учреждения и на момент рождения подвергаются обязательному врачебному осмотру, который и должен констатировать наличие или отсутствие тех или иных аномалий развития.

Частота врожденных пороков среди новорожденных по данным ВОЗ, касающимся 50 - 60-х годов (Stevenson A. et al., 1966), составляет 1,27% или 12,7:1000. По данным зарубежных исследований (70 — 80-е годы) этот показатель колеблется в довольно широких пределах и расхождения достигают многократных размеров: от 15:1000 и ниже до 50:1000 и выше. По-видимому, имеют значения не только география изучаемых регионов, состояние экологии, демографические процессы, но и уровень развития социальной среды общества, системы здравоохранения и, в частности, медико-генетической помощи населению.

Так, в Японии, например, несмотря на продолжающуюся урбанизацию, старение населения и снижение рождаемости, частота врожденных пороков у новорожденных снижается (Kugoki Y., 1990) и в значительной степени это объясняется разработкой и осуществлением программ по профилактике и лечению врожденных аномалий (Arima M., 1988).

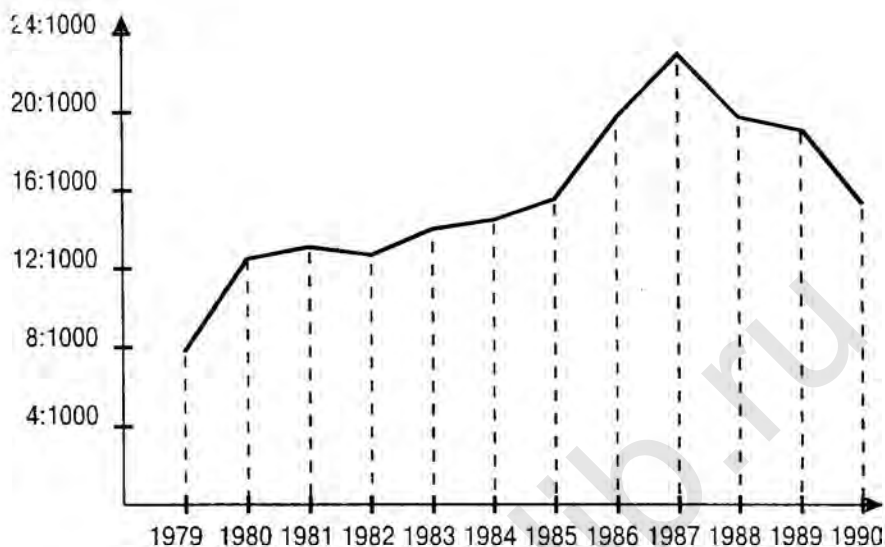
По данным европейских исследователей (Франция, Испания, Венгрия, Польша) частота пороков развития у новорожденных детей в среднем составляет 16-20:1000 (Roth M. et al., 1987; Martinez-Frias M. et al., 1990 и др.), хотя ожидаемая их частота значительно выше — 60:1000 (Czeizel A., 1989).

Исследования частоты пороков развития у новорожденных детей, проведенные в бывшем Советском Союзе, также выявили широкие пределы колебаний этого показателя: от сравнительно низких (6,5 - 11,7:1000) (Брускин Б. Р., 1976; Еолян Э. С., 1980) до относительно высоких (более 30:1000) (Лазюк Г. И., Усова Ю. И., 1983; Тюрин Н. А. и др., 1983; Игнатъева Р. К. и др., 1990). Однако большинство авторов указывает частоту ВПР у новорожденных детей в пределах 13-23:1000 (Арлаускене А. А., 1985; Булахова С. А., 1985; Лавряшин Б. В., 1985; Николаева И. В., 1986; Гаврилюк Ю. И. и др., 1990; Голубцов Б. В. и др., 1990; Куандыков Е. У., 1990).

Анализируя широкие пределы колебаний показателя частоты пороков развития у новорожденных, необходимо отметить следующее. Исследования 60-70-х годов выявили ВПР у 0,7-1,6% новорожденных (Брускин Б. Р., 1976; Малышева Р. А. и др., 1983), в 80-х годах отмечался более высокий показатель — 1,8% и более (Малышева Р. А. и др., 1983; Булахова С. А., 1985; Николаева И. В., 1986). При этом данные литературы о частоте ВПР у новорожденных касаются в основном промышленных городов (Лазюк Г. И., Усова Ю. И., 1983; Малышева Р. А. и др., 1983; Тюрин Н. А. и др., 1983; Николаева И. В., 1986; Игнатъева Р. К. и др., 1990; Куандыков Е. У., 1990), общерегиональные данные, включающие, наряду с промышленными городами, также сельскую местность, единичны (Брускин Б. Р., 1976; Еолян Э. С., 1980; Лазюк Г. И. и др., 1984; Леванюк В. Ф., 1990), а материалов, характеризующих частоту ВПР отдельно в сельской местности, в доступной литературе не выявлено.

В Украине общая распространенность пороков развития у новорожденных имеет выраженные региональные отличия: 1,9:1000 (Тернополь) (Голубцов Б. В. и др., 1990), 12-19:1000 (Львов) (Гаврилюк Ю. И. и др., 1990), 7,7:1000 (Симферополь), 11,5:1000 (Запорожье), 20,2:1000 (Мариуполь) (Антипенко Е. Н., Когут Н. Н., 1993). Ряд авторов склонен объяснить эти отличия разным уровнем загрязнения окру-





*Рис. 28. Динамика общей частоты врожденных пороков развития у новорожденных детей в условиях промышленно развитого города за период 1979-1990 гг.*

жающей среды в таких городах, как Запорожье и Мариуполь, где экологическая обстановка близка к катастрофической, частота ВПР, в том числе и множественных пороков, выше, чем в более благоприятных регионах (Антипенко Е. Н., Когут Н. Н., 1993).

Некоторые авторы выявили рост частоты возникновения уродств у плода по данным одной из клиник г. Киева за период 1984-1989 гг. с 0,958 до 2,331%, что объясняется ими экологической обстановкой после Чернобыльской аварии (Вертай В. В., Собина Л. В., 1991).

Нами были проведены исследования общей частоты пороков развития у новорожденных детей по материалам родильных домов г. Одессы за период 1979-1991 гг. Результаты исследований отражены в табл. 17 и на рис. 28. Как видно из этих данных, наиболее низкие показатели частоты ВПР отмечены в конце 70-х, первой половине 80-х годов, наиболее высокие — в 1986 и 1987 гг. Причем в эти годы общая частота пороков у новорожденных детей достоверно выше, чем за весь предыдущий период наблюдения ( $\chi^2 = 26,5$ ;  $p < 0,001$ ). В 1988-91 гг. отмечается снижение по сравнению с 1986-87 гг. общей частоты ВПР, которая вместе с тем достоверно выше аналогичного показателя за период до 1986 года ( $\chi^2 = 4,2$ ;  $p < 0,05$ ). Таким образом, за послед-

Таблица 17

**Распределение численности новорожденных детей  
и количества выявленных у них пороков  
по отдельным годам наблюдения**

Результаты обследования	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	Всего
Численность новорожденных	3628	2863	3106	3065	2805	3681	8011	7755	6517	7684	7210	10683	2835	69903
Количество выявленных ВПР	30	36	42	40	39	54	129	159	151	150	139	172	46	1187
Частота ВПР	8,3	12,6	13,5	13,1	13,9	14,7	16,1	20,5	23,2	19,5	19,3	16,1	16,2	17,0

ние 6 лет частота пороков развития у новорожденных детей составляет  $19,1 \pm 1,32\%$ , что также значительно выше, чем в 1979-85 гг. —  $13,6 \pm 0,89\%$  ( $p < 0,05$ ).

Различный уровень общей частоты врожденных аномалий у новорожденных, выявленный нами в конце 70-х — начале 80-х годов и через 10-12 лет, можно объяснить улучшением качества диагностики пороков и повышенным вниманием врачей к данной патологии при регистрации аномалий. Этими же обстоятельствами ряд авторов (Roth M. et al., 1987) также объясняет полученные ими данные о разном уровне частоты пороков в 60-е — 70-е годы и в 80-х годах. При этом необходимо отметить, что наши данные об общей частоте ВПР у новорожденных в прошлые годы ( $13,6:1000$ ) близки к данным указанных выше авторов ( $13,1:1000$ ), а также к данным, полученным тогда же по программе исследования ВОЗ ( $12,7:1000$ ) (Stevenson A. et al., 1966).

Частота пороков развития у новорожденных детей г. Одессы, регистрируемая в последние годы ( $19,1 \pm 1,32:1000$ ), значительно выше аналогичного показателя в таких городах Украины, как Симферополь ( $7,7:1000$ ), Запорожье ( $11,5:1000$ ), Львов ( $13-19:1000$ ), Тернополь ( $1,9:1000$ ), но несколько ниже, чем в Мариуполе ( $20,2:1000$ ) (Гаврилук Ю. И. и др., 1990; Голубцов Б. В. и др., 1990; Антипенко Е.Н., Когут Н. Н., 1993). Общая частота ВПР у новорожденных г. Одессы также значительно выше, чем в таких крупных промышленных центрах, как Семипалатинск ( $13,34:1000$ ), Караганда ( $13,8:1000$ ), Павлодар ( $14,2:1000$ ), Кемерово ( $17,3:1000$ ), Свердловск ( $18,8:1000$ ), но несколько ниже, чем в Минске ( $30:1000$ ), Усть-Каменогорске ( $22,5:1000$ ), Алма-Ате ( $20,1:1000$ ) (Лазюк Г. И., Усова Ю. И., 1983; Малышева Р. А., Дроздова О. О., 1983; Лаврашин Б. В., 1985; Куандыков Е. У., 1990).

Отмечено, хотя и статистически недостоверное, но с тенденцией к статистической значимости ( $\chi^2 = 2,35$ ;  $p > 0,05$ ), увеличение общей частоты пороков у новорожденных, родившихся в зимнее время 1989-91 гг. ( $18:1000$ ) с соответствующим пиком зачатия в весенние месяцы по сравнению с родившимися в июле-декабре ( $14,2:1000$ ).

Данные литературы о структуре пороков развития и о частоте аномалий отдельных органов и систем у новорожденных весьма различны.

В табл. 18 приведены результаты исследований, проведенных в разных странах и регионах как в прежние, так и в последние годы. Б. Р. Брускин (1976) по данным анализа материалов Запорожского облздравотдела за 1963-1971 гг., охватывающих 96539 новорожденных детей, установил, что ведущими по частоте являются аномалии опорно-двигательного аппарата и множественные пороки.

По материалам безвыборочного анализа одного из стационаров Москвы для детей первых месяцев жизни (Тюрин Н. А. и др., 1983)

**Частота ВПР у новорожденных детей в различных городах и странах  
(сопоставление собственных данных с данными литературы)**

ВПР	Запорожье и Запорожская область, 1963-1971 гг. n=96539 (Брускин Б.Р., 1976)	Москва, 1975-1981 гг. n=3390 (Тюрин Н.А. и др., 1983)	Свердловск, 1981 г. n=5000 (Мальцева Р.А. Дроздова О.О. 1983)	Кемерово, 1975-1982 гг. n=52852 (Булахова С.А. 1985)	Франция, регион Bas-Rhin n=66068 (Roth M. et al., 1987)	Одесса, 1979-1991 гг. n=69903 (Минков И.П.), 1992)
Общая частота ВПР, ‰	14,1	56,0	10,6	21,04	16,0	17,0
<i>в том числе:</i>						
Пороки:						
опорно-двигательного аппарата, ‰	69,3	11	17,5	44,3	28,0	24,4
сердечно-сосудистой системы, ‰	4,7	15,0	21,7	14,2	33,9	18,3
передней брюшной стенки и ЖКТ, ‰	7,2	49,0	6,6	7,64	6,9	12,1
центральной нервной системы, ‰	5,6	0,5	14,2	8,99	—	12,6
множественные, всего, ‰	7,9	—	18,9	12,67	9,1	15,9
<i>в том числе</i>						
болезнь Дауна, ‰	6,5	1,03	9,4	—	—	7,5
МПС, ‰	6,3	1,03	7,5	4,13	12,5	5,2
РГН, ‰	—	2,1	4,7	5,3	8,2	2,3

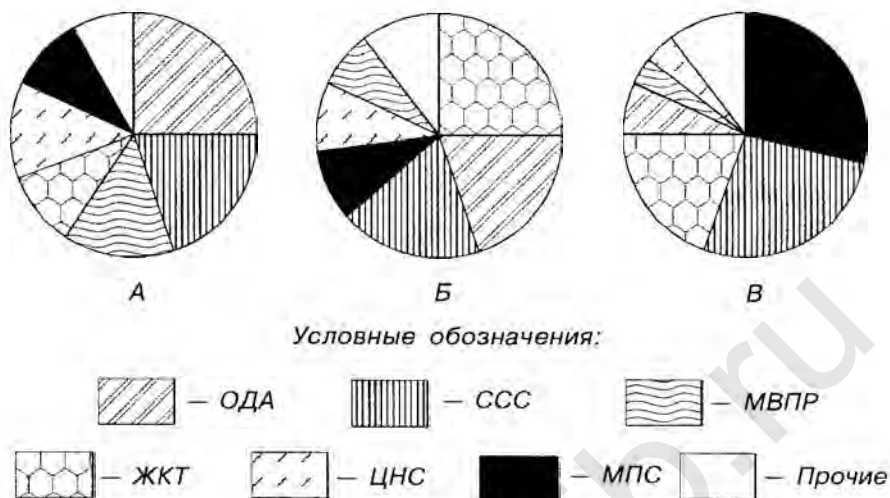


Рис. 29. Структура ВПР у новорожденных (А), детей грудного (Б) и более старшего (В) возраста

структура ВПР иная: около половины составляют аномалии передней брюшной стенки и желудочно-кишечного тракта, следующая по величине группа — врожденные пороки сердца и крупных сосудов.

Исследования Р. А. Малышевой, О. О. Дроздовой (1983) и С. А. Булаховой (1985), касающиеся Свердловска и Кемерово, выявили, что ведущие по частоте — пороки опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы.

Эти две системы также являются ведущими среди пороков развития у новорожденных по данным французского регистра (Roth M. et al., 1987).

Результаты наших собственных исследований структуры пороков развития и частоты аномалий отдельных органов и систем у новорожденных в условиях промышленно развитого города (г. Одесса) представлены соответственно на рис. 29 и в табл. 19. Почти четвертую часть всех врожденных аномалий составляют пороки развития опорно-двигательного аппарата, около 1/5 — сердечно-сосудистой системы, свыше 15% — множественные аномалии. Далее по частоте следуют пороки развития передней брюшной стенки и желудочно-кишечного тракта, аномалии ЦНС и мочеполовой системы. Наиболее низкий показатель частоты изолированных и системных пороков развития общего покрова и органа зрения.

**Частота отдельных групп пороков у новорожденных детей  
в условиях промышленно развитого города**

Группы ВПР	Количество		Частота	
	абс.	%	абс.	‰
ВПР ЦНС	149	12,6	1: 469	2,14
Аномалия органа зрения	16	1,3	1:4369	0,23
Аномалия лица, уха, шеи	35	3,0	1:1997	0,50
Аномалия общего покрова	27	2,3	1:2589	0,39
ВПР ОДА	290	24,4	1: 241	4,15
ВПР ССС	217	18,3	1: 323	3,10
ВПР верхнего отдела пищеварительной системы	20	1,7	1:3495	0,29
ВПР ЖКТ	123	10,4	1: 568	1,76
Аномалии передней брюшной стенки	30	2,5	1:2330	0,43
ВПР ДС	16	1,3	1:4369	0,23
Аномалии половой системы	43	3,6	1:1626	0,62
Аномалии мочевой системы	19	1,6	1:3679	0,27
МВПР	189	15,9	1: 370	2,7
Прочие	13	1,1	1:5153	0,19
<b>В с е г о :</b>	<b>1187</b>	<b>100,0</b>	<b>1:59</b>	<b>17,0</b>

В табл. 20 приведены полученные нами данные о частоте отдельных форм пороков развития у новорожденных в условиях промышленно развитого города, включая группу «модельных» пороков, ошибки в диагностике которых при рождении не превышают 10% (анэнцефалия, спинномозговая грыжа, расщелина губы и неба, полидактилия, редукционные пороки конечностей, атрезия пищевода и/или трахеобронхальный свищ, аноректальные атрезии, гипоспадия, болезнь Дауна, множественные пороки развития).

**Частота некоторых отдельных видов изолированных  
и системных аномалий развития у новорожденных детей  
в условиях промышленно развитого города**

ВПР	Частота (собственные данные)		Данные литературы
	абс.	%	
Анэнцефалия	1: 3884	0,26	1,0*
Врожденная гидроцефалия	1: 736	1,36	0,5**
Микроцефалия	1: 4506	0,22	0,2***
Черепно-мозговая грыжа	1:13518	0,07	0,08****
Спинномозговая грыжа	1: 2589	0,39	0,54***
Анофтальмия	1:13518	0,07	—
Расщелина губы и/или неба	1: 2497	0,40	1,0*
Врожденный ихтиоз	1:34952	0,03	0,02**
Буллезный эпидермолиз	1:13518	0,07	0,02*
Врожденная кривошея	1: 2253	0,44	—
Полидактилия	1: 3005	0,33	0,30-1,59*
Врожденный вывих бедра	1: 845	1,18	2,0***
Врожденная косолапость	1: 901	1,11	5,0***
Аномалии стоп	1: 4506	0,22	—
Редукционные пороки конечностей	1: 2056	0,49	0,3-0,7***
Декстрокардия	1:10683	0,09	0,29***
Атрезия пищевода и/или трахеобронхиальный свищ	1:23301	0,04	0,3*
Диафрагмальная грыжа	1: 4506	0,22	0,43***
Различные варианты атрезии ЖКТ, исключая атрезии пищевода, прямой кишки и/или ануса	1: 2704	0,37	—
Атрезии желчевыводящих путей	1:13518	0,07	—
Аноректальные атрезии	1:34952	0,03	0,2-0,6*
Атрезия передней брюшной стенки с эквентрацией кишечника	1: 6909	0,14	—
Искривление носовых перегородок	1:10384	0,10	—
Атрезия хоан	1: 6769	0,15	—
Поликистоз почек	1: 5182	0,19	—
Гипоспадия	1: 7767	0,13	—
Гермафродитизм	1: 6759	0,15	0,1***

\* (Козлова С.И. и др., 1987); \*\* (Недзьведь М.К., 1970);

\*\*\* (Лазюк Г.И. и др., 1991); \*\*\*\* (Sever L, et al., 1982).

**Сравнительные данные о частоте и структуре отдельных форм ВПР у новорожденных детей промышленно развитого города за период 1979-1990 гг.**

ВПР	Частота ВПР						$\chi^2$	p
	период 1979-1988 гг. n = 49175			период 1989-1990 гг. n = 20728				
	абс.	%	‰	абс.	%	‰		
Анэнцефалия	17	—	0,35	1	—	0,05	4,95	<0,05
СМГ	23	—	0,47	4	—	0,19	2,84	>0,05
Гидроцефалия	77	—	1,57	18	—	0,87	5,25	<0,05
Прочие аномалии нервной системы	6	—	0,12	3	—	0,14	0,26	>0,1
Всего ВПР ЦНС	123	14,8	2,50	26	7,3	1,25	10,5	<0,002
Аномалии органа зрения	8	1,0	0,16	5	1,4	0,24	0,44	>0,1
РГН	15	1,8	0,32	13	3,6	0,63	4,38	<0,05
Другие аномалии лица, уха, шеи	3	0,4	0,06	4	1,1	0,19	2,45	>0,05
Аномалии общего покрова	14	1,7	0,28	14	4,0	0,68	6,32	<0,05
ВПР ОДА	211	25,4	4,29	79	22,1	3,81	0,84	>0,1
ВПР ССС	148	17,8	3,01	69	19,3	3,33	0,55	>0,1
ВПР передней брюшной стенки и ЖКТ	131	15,8	2,66	41	11,5	1,98	2,79	>0,05
ВПР ДС	11	1,3	0,22	5	1,4	0,24	0,03	>0,1
ВПР МПС	32	3,9	0,65	30	8,4	1,44	11,3	<0,001
МВПР	129	15,5	2,62	60	16,8	2,89	0,41	>0,1
в том числе болезнь Дауна	72	8,7	1,46	17	—	0,82	4,76	<0,05
Прочие	5	0,6	0,10	11	3,1	0,53	14,61	<0,001
<b>В с е г о</b>	<b>830</b>	<b>100,0</b>	<b>16,8</b>	<b>357</b>	<b>100,0</b>	<b>17,2</b>	<b>0,11</b>	<b>&gt;0,1</b>

Следует отметить, что за последние годы произошли определенные изменения не только показателя общей частоты пороков у новорожденных, о чем было сказано выше, но и структуры ВПР, а также частоты отдельных видов аномалий (табл. 21). Так, произошло снижение уровня как общей частоты пороков ЦНС, так и отдельных наиболее распространенных форм аномалий (анэнцефалий, спинномозго-



вых грыж, врожденных гидроцефалий). По-видимому, это снижение может быть обусловлено широким внедрением в последние годы массового антенатального скрининга на пороки развития у плода и в первую очередь тех пороков, которые наиболее четко и безошибочно диагностируются во внутриутробном периоде (гидроцефалия, анэнцефалия) (Минков И. П., 1992; Stone D. et al., 1988).

Обращает на себя внимание рост частоты расщелин губы и/или неба — гетерогенного порока, включающего как пороки с мультифакториальным, так и с моногенным типом наследования. Причем ряд авторов считает (McDonald A., 1988; Susanszky E., 1989), что частота этих пороков может быть обусловлена широким применением ядохимикатов и пестицидов в сельскохозяйственном производстве и соответственно пестицидной нагрузкой в продуктах питания, а также загрязнением атмосферного воздуха пылью.

Произошло также достоверное увеличение частоты врожденных пороков мочеполовой системы и аномалий общего покрова.

Статистически значимых изменений в частотах других аномалий лица, пороков органов зрения, слуха, опорно-двигательного аппарата, врожденных пороков сердца, а также множественных пороков развития не отмечается. Вместе с тем, достоверно снизилась частота такой ведущей хромосомной аномалии как болезнь Дауна (с 1 случая на 683 рождения до 1:1219). При этом необходимо отметить, что снижение частоты этого синдрома отмечается многими исследователями как в нашей стране, так и за рубежом (Лазюк Г. И., Лурье И. В., 1982; Mulcahy M., 1979), хотя в Швеции, например, регистрируется рост частоты болезни Дауна, не связанный с увеличением возраста матерей или улучшением диагностики (Iselius L., Lindsten J., 1986).

Завершая характеристику общей частоты пороков развития у новорожденных детей в промышленно развитых городах, необходимо отметить, что, как показали проведенные нами исследования, среди недоношенных детей частота врожденных аномалий в 3 раза выше, чем среди доношенных — соответственно 33,2 на 1000 рождений и 10,9 на 1000 ( $p < 0,01$ ). Причем у недоношенных новорожденных чаще наблюдались тяжелые формы пороков развития: аномалии ЦНС, атрезия различных отделов ЖКТ, множественные пороки. Все это свидетельствует о возможной взаимосвязи невынашиваемости беременности с формированием пороков развития у плода, на что указывается и другими исследователями (Малышева Р. А., Дроздова О. О., 1983; Тюрин Н. А. и др., 1983; Яцык Г. В. и др., 1987).

## ЧАСТОТА ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО, ДОШКОЛЬНОГО И ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТОВ

Исследования частоты и структуры врожденных пороков развития у детей первого года жизни проведены нами по материалам 3-х детских поликлиник г. Одессы за период 1987-1990 гг. Всего было обследовано 14310 детей грудного возраста. При этом было диагностировано 556 случаев различных форм ВПР. Показатель общей частоты пороков у детей грудного возраста составил  $39,9 \pm 9,7$  на 1000, что более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель у новорожденных ( $p < 0,05$ ). Такое увеличение частоты ВПР в грудном возрасте, по-видимому, объясняется лучшей выявляемостью пороков в этом возрастном периоде в связи с расширяющимися диагностическими возможностями (применение инструментальных методов для выявления «внутренних» пороков и ряд других).

Частота и структура ВПР у детей грудного возраста представлена на диаграмме (рис. 29) и в табл. 22. Как видно из этих материалов, структура ВПР в грудном возрасте по сравнению с периодом новорожденности существенно меняется. Ведущими по частоте становятся аномалии передней брюшной стенки и ЖКТ, составляя четвертую часть всех пороков развития, затем следуют пороки ОДА и ССС. Удельный вес аномалий ЦНС и особенно МВПР в грудном возрасте снижается. При этом почти в полтора раза повышается в структуре ВПР удельный вес аномалий мочеполовой системы.

Установленные изменения структуры ВПР у детей грудного возраста по сравнению с новорожденными связаны, по нашему мнению, с рядом обстоятельств. Прежде всего, с повышением выявляемости врожденных аномалий как при углубленном клиническом обследовании и динамическом врачебном наблюдении, так и в связи с использованием дополнительных методов обследования — рентгенографии, электрофизиологических методов и особенно ультразвукового исследования (эхо-КГ, нейросонография, эхоскопия почек и т. д.). Об использовании этих методов исследования для диагностики врожденных аномалий при массовых обследованиях, в частности мочевого системы у детей раннего возраста, более подробно было сказано выше (2 глава).

Другим важным фактором, на наш взгляд, изменения структуры ВПР в грудном возрасте являются естественные элиминационные процессы при таких тяжелых формах пороков развития, как МВПР, критические ВПС, декомпенсированные аномалии ЦНС, комбинированные пороки ЖКТ, смертность при которых даже при современных методах лечения, не говоря о той практике, когда отсутствует хирургич-

**Структура ВПР и частота отдельных форм пороков  
у детей грудного возраста  
в условиях промышленного города**

ВПР	Абс. число	%	Частота, ‰
ВПР передней брюшной стенки и ЖКТ	138	24,8	9,64
в том числе:			
аномалии пищевода	3		0,21
пилоростеноз	8		0,56
др. пороки желудка и тонкого кишечника	5		0,35
пороки толстого кишечника	6		0,42
пупочные грыжи	67		4,68
паховые грыжи	19		1,33
другие грыжи	9		0,62
прочие ВПР ЖКТ	20		1,40
ВПР ОДА	116	20,9	8,11
в том числе:			
ахондроплазия	1		0,07
метафизарные хондродисплазии	2		0,14
врожденный вывих бедра	59		4,12
артрогрипоз	2		0,14
полидактилия	2		0,14
редукционные пороки конечностей	1		0,07
врожденная косолапость	22		1,54
прочие ВПР ОДА	26		1,82
несовершенный остеогенез	1		0,07
ВПР ССС	98	17,6	6,85
в том числе:			
ДМЖП	41		2,87
пороки «синего» типа	9		0,63
прочие ВПС	48		3,35
ВПР МПС	52	9,4	3,63
ВПР ЦНС	45	8,1	3,14
МВПР	38	6,8	2,7
Прочие ВПР	69	12,4	4,82
<b>В с е г о</b>	<b>556</b>	<b>100,0</b>	<b>39,0</b>

ческая коррекция пороков, остается по данным мировой литературы сравнительно высокой (Бураковский В. И., Алекси-Месхишвили В. В., 1986; Воробьев А. М., 1987; Kurzenne J. et al., 1988; Noack L., 1988; Oberhaensli I. et al., 1989).

Отмеченные выше факторы, по нашему мнению, определяют характер изменения общей частоты и структуры пороков развития у грудных детей по сравнению с новорожденными.

Программа изучения частоты и структуры ВПР у детей дошкольного и школьного возрастов осуществлена нами в 2-х детских поликлиниках г. Одессы. Анализ проведен по материалам 1987-1988 гг. Всего были проанализированы истории развития 104243 детей, в том числе 44320 детей дошкольного возраста и 59923 детей школьного возраста.

Как показали наши исследования, общая частота ВПР у детей дошкольного возраста (включая и младший возраст) регистрируется на уровне  $10,1 \pm 3,10$  на 1000, что значительно ниже, чем в грудном возрасте ( $p < 0,05$ ).

Общая частота ВПР у детей школьного возраста почти не отличается от этого показателя в предшествующей возрастной группе и составляет  $9,2 \pm 2,5$  на 1000 ( $p > 0,1$ ), однако достоверно ниже, чем у грудных и новорожденных детей ( $p$  соответственно  $< 0,05$  и  $< 0,05$ ).

Структура врожденных пороков у детей дошкольного и школьного возрастов (рис. 29), отражая меняющиеся соотношения танатогенных и нетанатогенных пороков в общем спектре врожденных аномалий, а также все более расширяющиеся возможности инструментальной диагностики «внутренних» ВПР и проводимое оздоровление детей, благодаря хирургической коррекции дефектов, существенно, как было показано выше, изменяется. Ведущими по частоте становятся аномалии мочеполовой системы — до 30% от общего числа ВПР в этих возрастных группах детей. Затем следуют пороки ССС (25,5%), грыжи и аномалии ЖКТ (21,1%), преимущественно аномалии желчного пузыря, пороки ОДА (7,1%). На долю прочих ВПР приходится 13,7%. Удельный вес пороков ЦНС невелик — 1,8%, МВПР в условиях детских поликлиник, особенно хромосомной этиологии, встречаются редко.

Таким образом, общая частота ВПР у детей в условиях промышленно развитого города меняется в зависимости от возраста обследуемых детей. Структура и частота отдельных форм ВПР свидетельствует о разной роли танатогенных и нетанатогенных пороков в различные возрастные периоды детства.

## ЧАСТОТА ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В ОБЩЕСОМАТИЧЕСКИЕ ОТДЕЛЕНИЯ

С целью изучения роли врожденных пороков развития в патологии, определяющей показатели заболеваемости и смертности детей раннего возраста, нами были проанализированы материалы отделений для больших возрастов 1-го года жизни в областной детской клинической больнице за период 1987-90 гг. Специальный отбор больных при анализе материалов не проводился, в выборку включались все госпитализированные дети.

1 группу (1330 больных) составили дети, переведенные из родо-вспомогательных учреждений г. Одессы и Одесской области в отделение патологии новорожденных. В первые 7 суток жизни в клинику переведено 299 детей (22,5%), в возрасте 7-10 суток — 391 ребенок (29,4%), после 10-го дня жизни — 640 детей (48,1%). Как видно из этих данных, больше половины детей поступило в отделение в возрасте до 10 дней жизни.

Среди госпитализированных доношенными родились 1044 ребенка (78,5%), недоношенными — 265 детей (19,9%), переношенными — 21 ребенок (1,6%). Среди недоношенных детей 1-ая степень недоношенности была отмечена у 64-х (24,2%), 2-ая степень — у 116 (43,8%), 3-я — у 65 (34,5%), 4-я — у 20 (7,5%).

Анализ структуры заболеваний у новорожденных детей, по поводу которых они переводились из родовспомогательных учреждений в отделение патологии, показал следующее (табл. 23). Ведущее место (более 50%) занимают патологические состояния, связанные с родовым актом — различной степени нарушения мозгового кровообращения, родовая травма, перинатальные поражения ЦНС. Затем по частоте следуют гнойно-септические состояния, включая внутриутробное инфицирование и сепсис, далее — врожденная патология легких (пневмопатии, внутриутробные пневмонии). Четвертое место в структуре заболеваний у новорожденных детей занимают врожденные пороки.

Всего среди больных 1 группы обнаружено 129 детей (9,70%) с различными вариантами врожденных пороков. Из этого количества 95 случаев отмечены как основное заболевание, что составило 7,14% по отношению ко всем госпитализированным и 73,6% по отношению к общему числу выявленных пороков развития. 34 случая ВПР (26,4% по отношению к общему числу выявленных пороков) отмечены в клиническом диагнозе как сопутствующие состояния. Таким образом, суммарная частота пороков развития у госпитализированных новорожденных более чем в 6 раз выше общепопуляционной — соответственно 9,70 и 1,57% ( $\chi^2=502$ ;  $p<0,0001$ ).

**Структура патологии  
(по основному заболеванию в диагнозе)  
у госпитализированных детей 1-го года жизни**

Группа патологии	Группа обследованных					
	1-ая		2-ая		3-я	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Родовая травма и перинатальное поражение ЦНС	705	53,0	96	11,0	—	—
СДР и врожденные пневмонии	131	9,9	—	—	—	—
Гипотрофия и задержка развития	89	6,7	9	1,0	—	—
Гемолитическая болезнь новорожденных	44	3,3	—	—	—	—
Гнойные заболевания:						
всего	135	10,2	104	11,9	22	1,2
в том числе: сепсис	27	—	12	—	6	—
ВПР	95	7,1	84	9,6	36	1,9
Наследственные болезни обмена	4	0,4	19	2,2	8	0,4
Инфекционные болезни	1	0,1	4	0,5	26	1,4
Болезни органов дыхания:						
всего	39	2,9	525	60,1	1589	87,3
в том числе:						
ОРВИ	26	—	376	—	1025	—
пневмония	11	—	139	—	545	—
Прочие	86	6,3	54	6,3	151	8,3
<b>В с е г о</b>	<b>1330</b>	<b>100,0</b>	<b>872</b>	<b>100,0</b>	<b>1821</b>	<b>100,0</b>

Врожденные аномалии как основной патологический процесс у новорожденных детей были представлены, главным образом, множественными пороками (48 случаев), большинством пороков сердечно-сосудистой системы (15-ю из 18-ти), желудочно-кишечного тракта (14-ю из 16-ти) и центральной нервной системы (11-ю из 14-ти), а также некоторыми другими пороками развития (поликистоз легких и т.д.).

Среди 34 случаев врожденных аномалий, диагностируемых как сопутствующее состояние, преобладали пороки опорно-двигательного аппарата, грыжи, расщелина губы и/или неба, гипоспадия, некоторые

варианты врожденных пороков сердца без признаков недостаточности кровообращения и т. д.

Структура и удельный вес различных групп врожденных пороков развития у госпитализированных больных возраста 1-го года жизни представлены в табл. 24.

Доминирующей формой пороков развития среди госпитализированных групп детей является группа множественных аномалий (рис. 30). В табл. 25 приводится нозологический спектр этих пороков. Основными по численности (45,8% от общего количества этих пороков) являются хромосомные синдромы (Дауна, Эдвардса, Патау и др.). Причем больше половины из них составляет болезнь Дауна.

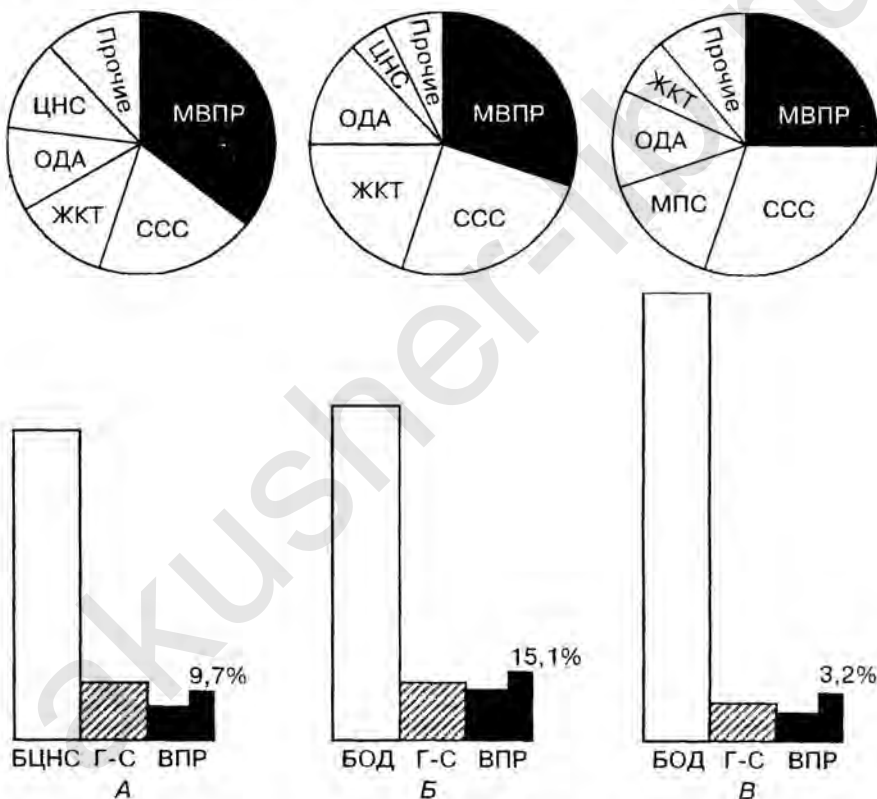


Рис. 30. Частота и структура ВПР среди детей возраста 1-го года жизни, госпитализированных в общесоматические отделения:  
 А – новорожденные (БЦНС – болезни ЦНС, г-с – гнойно-септические);  
 Б – дети 1 – 3 мес. (БОД – болезни органов дыхания);  
 В – дети 3 – 12 мес.

**Суммарная частота и структура ВПР  
среди госпитализированных детей 1-го года жизни**

Структура ВПР	Группы обследованных детей					
	I-я		II-я		III-я	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Общее количество обследованных больных	1330	100,0	872	100,0	1821	100,0
Выявлено всего больных с ВПР	129	9,7	132	15,1	58	3,2
Из них:						
с множественными пороками	48	3,6	43	4,9	18	1,0
с изолированными и системными пороками	81	6,1	89	10,2	40	2,2
в том числе с пороками:						
ЦНС	14	1,05	6	0,69	—	—
ССС	18	1,35	26	2,98	14	0,77
ЖКТ	16	1,20	5	0,57	1	0,05
ОДА	15	1,13	16	1,83	6	0,33
МПС	4	0,30	10	1,15	13	0,71
ДС	8	0,60	4	0,46	—	—
передней брюшной стенки	3	0,23	22	2,52	4	0,22
прочими	3	0,23	—	—	2	0,11



**Нозологическая структура множественных врожденных пороков развития у больных I-й группы**

Группы МВПР	Количество	
	абс.	%
<b>ХРОМОСОМНЫЕ СИНДРОМЫ:</b>		
Дауна	13	27,1
Эдвардса	4	8,3
Патау	3	6,3
другие	2	4,1
<b>МОНОГЕННЫЕ СИНДРОМЫ:</b>		
с аутосомно-доминантным типом наследования	3	6,3
с аутосомно-рецессивным типом наследования	2	4,1
с X-сцепленным наследованием	—	—
с неуточненным типом наследования	3	6,3
Ненаследственные синдромы	12	25,0
Неклассифицированные комплексы	6	12,5
<b>В с е г о</b>	<b>48</b>	<b>100,0</b>

Второй по численности группой среди множественных аномалий являются ненаследственные синдромы (1/4 часть больных с МВПР). При этом в 5-ти случаях из 12-ти диагностирована алкогольная эмбриофетопатия, в 4-х — диабетическая эмбриофетопатия.

Моногенные синдромы (16,7% от общего числа множественных пороков) занимают 3-е место по частоте среди этих форм пороков, а преобладают в этой группе синдромы с аутосомно-доминантным типом наследования. Так, нами были диагностированы синдромы Апера, Вилльямса, фацио-кардиомелической дисплазии. Из аутосомно-рецессивных синдромов были диагностированы синдром Меккеля и COFS-синдром, из синдромов с неуточненным типом наследования — ВВВ-синдром, синдромы Прадера-Вилли и Поттер-I.

На 4-ом месте по частоте были неклассифицированные комплексы

множественных пороков, составившие 12,5% от общего числа больных с этой патологией.

Нозологическая структура изолированных и системных аномалий у госпитализированных новорожденных отражена в табл. 26. Из этих материалов видно, что почти у 1/4 части больных выявляются аномалии сердечно-сосудистой системы, причем ведущие среди них по частоте — врожденные пороки сердца и сосудов «синего» типа. Клинически эти пороки протекают как критические состояния и требуют мер неотложной и интенсивной терапии. Вместе с тем около 1/3 случаев врожденных пороков сердца в этом возрастном периоде протекает без клинических признаков нарушения кардиогемодинамики.

Далее в структуре изолированных и системных поражений следуют пороки желудочно-кишечного тракта. Среди них преобладающими являются тяжелые по своему клиническому течению и прогнозу пороки, требующие для коррекции обширных хирургических вмешательств, — различные варианты атрезий пищеварительного тракта (пищевода, кишечника, желчевыводящих путей). Эта группа пороков с высоким риском летального исхода. Пороки ЖКТ с меньшим риском летального исхода (халазия пищевода, пилоростеноз, пороки толстого кишечника и др.) составляют, к сожалению, меньшую часть этой патологии (около 1/5).

Следующей по частоте среди изолированных и системных поражений является группа аномалий опорно-двигательного аппарата, потом следуют пороки ЦНС, дыхательной системы и лишь затем — пороки мочеполовой системы, имеющие внешние проявления (гипоспадия, экстрофия мочевого пузыря). Грыжи и расщелины губы и неба вместе составляют чуть более 7% от общего числа больных с изолированными и системными аномалиями.

Клинически пороки опорно-двигательного аппарата у госпитализированных новорожденных представлены, в основном, нетанатогенными аномалиями: врожденным вывихом бедра, врожденной косолапостью, другими костными деформациями, а также полидактилией и редукционными пороками конечностей.

Пороки ЦНС у госпитализированных новорожденных клинически проявляются врожденной гидроцефалией, спинномозговыми грыжами различной локализации (чаще в пояснично-крестцовом отделе позвоночника), микроцефалией, черепно-мозговыми грыжами.

Среди пороков дыхательной системы у госпитализированных новорожденных преобладали аномалии верхних дыхательных путей и трахеобронхиального дерева (5 из 8-ми), в двух случаях диагностирована гипоплазия легкого, сочетающаяся с диафрагмальной грыжей, и в одном — поликистоз легких.

**Нозологическая структура И и С ВПР  
у больных I группы**

ВПР	Количество	
	абс.	%
ВПР, ССС, всего	18	22,2
в том числе:		
ВПС «синего» типа	8	
ВПС с обогащением малого круга	3	
ВПС без нарушения кардиогемодинамики	5	
прочие ВПС	2	
ВПР, ЖКТ, всего	16	19,8
в том числе:		
трахеоэзофагальный свищ	2	
атрезия пищевода	3	
пилоростеноз	2	
атрезия кишечника (различные варианты)	5	
атрезия желчевыводящих путей	1	
прочие пороки	3	
ВПР, ОДА, всего	15	18,5
в том числе:		
врожденный вывих бедра	5	
врожденная косолапость	3	
косоруконость	2	
полидактилия	2	
редукционные пороки конечностей	1	
прочие аномалии	2	
ВПР ЦНС, всего	14	17,3
в том числе:		
врожденная гидроцефалия	7	
спинномозговая грыжа	4	
прочие пороки	3	
ВПР ДС, всего	8	9,9
в том числе:		
атрезия хоан	3	
другие пороки верхних дыхательных путей	2	
гипоплазия легких с диафрагмальной грыжей	2	
ВПР МПС, всего	4	4,9
в том числе:		
гипоспадия	3	
экстрофия мочевого пузыря	1	
Прочие ВПР, всего	6	7,4
в том числе:		
грыжи (паховые, пупочные)	3	
расщелина губы и/или неба	3	
<b>В с е г о</b>	<b>81</b>	<b>100,0</b>

Таким образом, представленные материалы по частоте и структуре врожденных аномалий среди различных форм патологии периода новорожденности и их анализ свидетельствуют о важной роли пороков развития в заболеваемости детей данной возрастной группы. По частоте они занимают 3-4 место среди других форм патологии. Клинически в этом возрасте проявляют себя наиболее тяжелые по течению и прогнозу пороки — хромосомные и некоторые другие синдромы, пороки сердечно-сосудистой системы, главным образом «синего» типа, атрезийные пороки желудочно-кишечного тракта, аномалии центральной нервной и дыхательной систем, играющие существенную роль в перинатальной и неонатальной смертности.

2-ю группу обследованных (872) больных составили дети, госпитализированные в отделение в возрасте 1-3 месяца. Ведущими по частоте заболеваниями, по поводу которых дети этого возраста госпитализировались (см. табл. 23), были болезни органов дыхания (ОРВИ, бронхиты, пневмонии), гнойные заболевания (пиодермии, отиты, отомантры, менинготрикулиты, сепсис и т. д.), невро-психомоторные нарушения, связанные с перинатальными поражениями ЦНС в восстановительном периоде.

Всего среди больных 2 группы было выявлено 132 ребенка (15,14%) с различными вариантами врожденных пороков, что почти в 4 раза выше, чем в общей популяции детей грудного возраста. При этом у 84 больных врожденные пороки диагностированы как основное заболевание, что составляет 9,63% по отношению ко всем госпитализированным этой группы и 63,6% по отношению к общему числу выявленных в этой группе пороков.

Структура врожденных пороков развития у больных 2 группы представлена в табл. 24. Как видно из нее, среди госпитализированных детей возраста 1-3 мес. по сравнению с новорожденными детьми суммарная частота пороков увеличивается, что, возможно, связано с расширением диагностических возможностей в данном возрасте. Вместе с тем частота пороков центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта у больных 2 группы по сравнению с больными 1 группы достоверно снижается, что, по всей вероятности, обусловлено процессами естественной элиминации значительной части танатогенных пороков этих групп. Существенно возрастает удельный вес врожденных пороков сердца и аномалий мочеполовой системы. Это в значительной степени связано, по-видимому, с расширяющимися диагностическими возможностями у этих больных (применение ЭхоКГ, рентгеноурогрaфии и т. д.). Возрастает также частота пороков передней брюшной стенки за счет проявляющихся в этом возрасте пупочных грыж и грыж белой линии живота.

**Нозологическая структура МВПР  
у больных 2-й группы**

Группы МВПР	Количество	
	абс.	%
Хромосомные синдромы, всего	7	16,3
в том числе:		
болезнь Дауна	2	
синдром Эдвардса	2	
прочие	3	
Моногенные синдромы, всего	15	34,9
в том числе:		
с аутосомно-доминантным типом наследования	4	
с аутосомно-рецессивным типом наследования	6	
с X-сцепленным типом наследования	1	
с неуточненным типом наследования	4	
Ненаследственные синдромы, всего	8	18,6
в том числе:		
алкогольная эмбриофетопатия	4	
токсоплазмозная фетопатия	2	
вирусная эмбриофетопатия	1	
синдром Гольденхара	1	
Неклассифицированные комплексы	13	30,2
<b>В с е г о</b>	<b>43</b>	<b>100,0</b>

Нозологическая структура пороков у госпитализированных больных 2-й группы представлена соответственно в табл. 27 и 28.

Наиболее многочисленную группу среди множественных аномалий у наблюдавшихся нами госпитализированных детей возраста 1-3 мес. составили моногенные синдромы. В этой группе были диагностированы синдромы с аутосомно-рецессивным (Дубовитца, Меккеля, Смита-Лемли-Олица, Дикера, COFS), аутосомно-доминантным (Сэтре-Хотцена, Крузона), неуточненным (Рассела-Сильвера, Рубинштейна-Тейби, срединной расщелины лица) и с X-сцепленным (Вискота-Олдрича) типа наследованиями. Вторую по численности группу составили неклассифицированные комплексы. Следующей по численности была

**Нозологическая структура И и С ВПР  
у больных 2-й группы**

ВПР	Количество	
	абс.	%
ВПР ССС, всего	26	29,3
в том числе ВПС:		
с обогащением малого круга	10	
«синего» типа	6	
без нарушения кардиогемодинамики	5	
прочие	5	
Аномалии передней брюшной стенки, всего	22	24,7
в том числе:		
пупочные грыжи	17	
паховые грыжи	4	
белой линии живота грыжи	1	
ВПР ОДА, всего	16	18,0
в том числе:		
врожденный вывих бедра	11	
ахондроплазия	1	
деформация грудной клетки	1	
полидактилия	1	
косолапость	1	
вальгусная установка стоп	1	
ВПР МПС, всего	10	11,2
в том числе:		
агенезия левой почки	1	
микрополикистоз	1	
удвоение почки	1	
гидронефроз	1	
мегауретер со вторичным гидронефрозом	1	
гипоспадия	2	
крипторхизм	2	
гидроцеле	1	
ВПР ЦНС	6	6,7
в том числе:		
врожденная гидроцефалия	5	
СМГ	1	
ВПР ЖКТ, всего	5	5,6
в том числе:		
пилоростеноз	2	
прочие аномалии	3	
ВПР ДС, всего	4	4,5
в том числе:		
атрезия хоан	2	
порок развития гортани	1	
гипоплазия легкого	1	
<b>В с е г о</b>	<b>89</b>	<b>100,0</b>

группа ненаследственных синдромов, среди которых чаще всего встречалась алкогольная эмбриофетопатия. Наименьшей по численности группой из множественных пороков развития среди госпитализированных детей возраста 1-3 мес. были хромосомные синдромы.

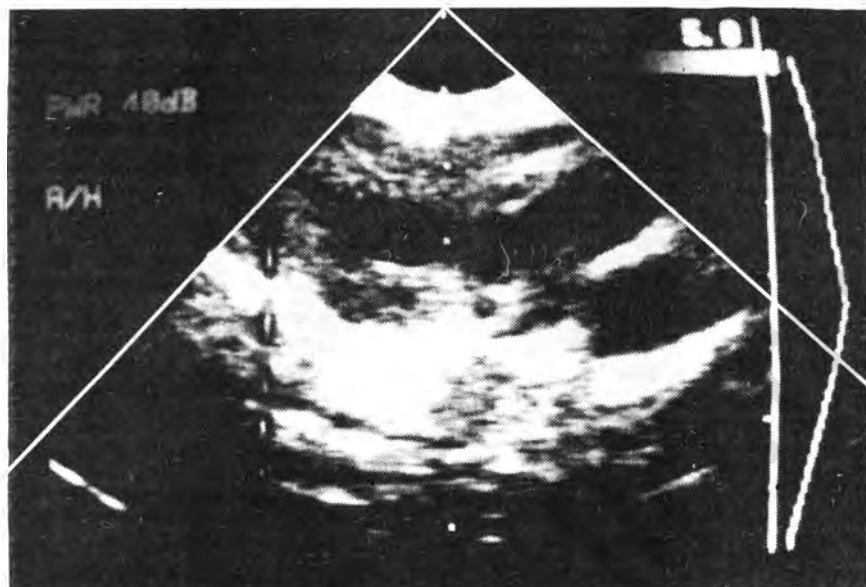
Среди изолированных и системных пороков у больных 2-й группы ведущее место занимают пороки сердечно-сосудистой системы (табл. 28), причем больше половины из них имеют тяжелые клинические проявления (выраженное обогащение малого круга кровообращения, цианотический синдром, кардиогемодинамические расстройства, глубокая гипотрофия), требующие нередко мер интенсивной терапии.

Второе место в структуре занимают аномалии передней брюшной стенки, которые констатируются как сопутствующие состояния в клиническом диагнозе и существенной роли в клинических проявлениях основного заболевания (пневмонии, сепсиса и т. д.) не играют. Далее в структуре пороков следуют различные формы поражения опорно-двигательного аппарата; их удельный вес по сравнению с периодом новорожденности практически не изменяется.

У больных 2-й группы, о чем было сказано выше, существенно возрастает удельный вес аномалий мочеполовой системы. Исходя из этого, для иллюстрации особенностей диагностики и возможных клинических проявлений аномалий мочеполовой системы у детей первых месяцев жизни приводим выписку из истории болезни № 2908/274, наблюдавшегося нами больного.

Ребенок Владимир К., возраста 1,5 мес., у молодых здоровых родителей с родословной без указаний о врожденных заболеваниях, родился от 1 беременности, протекавшей с токсикозом I и II половины, кесаревым сечением. Масса при рождении 2400 г, рост 46 см. За первый месяц жизни прибавил около 1 кг. Заболел остро неделю назад, стал беспокойным, подтягивал левую ногу, повышалась температура до 38-39°, отмечалась повторная рвота. В районной ЦРБ получал антибактериальную и дезинтоксикационную терапию, состояние несколько улучшилось, но из-за диагностических трудностей направлен в клинику.

При поступлении состояние средней тяжести. Масса 3800 г, T - 37,2°, телосложение правильное, движения активные, беспокойный при осмотре. Кожа чистая, видимых пороков нет. В легких — без патологии, тоны сердца приглушены, тахикардия. Живот мягкий, печень +4 см, селезенка у края реберной дуги. Дизурических явлений не отмечается. Стул кашецеобразный. Анализ мочи: реакция кислая, белка нет, клеток плоского эпителия немного, лейкоциты единичные в поле зрения, эритроцитов нет, солей небольшое количество. Анализ крови: гемоглобин 130 г/л, эритроцитов  $3,8 \cdot 10^{12}/л$ , умеренные сдвиги воспали-



*Рис. 31. Эхограмма левой почки ребенка 1,5 мес., страдающего гидронефрозом. Объем левой почки увеличен, размер лоханки 9 мм, в нижнем полюсе чашечнолоханочная система расширена до 12-13 мм*

тельного характера, остаточный азот и мочевины крови соответственно 33,6 и 12,8 ммоль/л, креатинин крови 0,086 ммоль/л, трансаминазы ALT и AST соответственно 0,15 и 0,07 ммоль/л, К<sup>+</sup> и натрий плазмы крови соответственно 4,1 и 142 ммоль/л.

При ультразвуковом исследовании структура печени однородная, желчевыводящая система без патологии, поджелудочная железа, сердце в норме, почки — слева чашечно-лоханочная система расширена (рис. 31). На экскреторной урограмме (рис. 32) — гидронефротическая трансформация левой почки с нарушением выделительной функции. Переведен в урологическую клинику.

3-ю группу обследованных (1821 больной) составили госпитализированные в отделение дети возраста 3-12 месяцев. Доминирующее положение в этой группе среди заболеваний, по поводу которых дети поступали в клинику, занимала приобретенная респираторная патология: ОРВИ, бронхиты, пневмонии и т. д. (табл. 23).





*Рис. 32. Выделительная урограмма (отсроченная на 60 мин) того же ребенка, что и на рис. 31*

У больных 3-й группы выявлено 58 случаев врожденных пороков развития (3,18%), что значительно ниже, чем в 1-ой и во 2-ой группах и приближается к показателям частоты пороков в общей популяции детей этого возраста (см. выше). При этом у 36 больных врожденные пороки диагностированы как основное заболевание, что составляет 1,98% по отношению ко всем госпитализированным и 62,1% по отношению к общему числу выявленных в данной группе пороков. Эти показатели также значительно ниже, чем в 1-ой и во 2-ой группах (табл. 24).

В общей структуре пороков развития у больных 3-й группы (табл. 29) доминирующее положение занимают пороки сердечно-сосудистой и мочеполовой системы. Множественные пороки встречаются значительно реже, чем в 1 и 2 группах. Пороки развития желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата также встречаются значительно реже и представлены нетанатогенными пороками.

В качестве иллюстрации диагностики редкой формы врожденных пороков — аномалии структуры проводящей системы сердца как одного из вариантов врожденных пороков сердечно-сосудистой системы, приводим наше собственное наблюдение.

## Нозологическая структура ВПР у больных 3-й группы

ВПР	Количество	
	абс.	%
МВПР, всего	18	31,0
в том числе:		
болезнь Дауна	3	
моногенные синдромы	3	
эмбриофетопатии	5	
неклассифицированные комплексы	7	
И и С ВПР:		
ВПР ССС	14	24,1
ВПР МПС	13	22,4
ВПР ОДА	6	10,3
Грыжи и пороки ЖКТ	4	6,9
Прочие ВПР	3	5,2
<b>В с е г о</b>	<b>58</b>	<b>100,0</b>

Инна К., возраста 5 мес. (дата рождения 27.3.89 г.), история болезни № 6247/570, была направлена из района области с диагнозом «кардиопатия, аритмия» для обследования. Жалоб у ребенка мать не отмечала.

Из анамнеза: от II беременности (от I — самопроизвольный аборт в сроке 3 мес.), протекавшей без осложнений. Из-за поперечного положения плода — роды кесаревым сечением. Закричала сразу, оценка по шкале Апгар 8 баллов. Масса при рождении 3900 г, рост 54 см. Выписана из роддома своевременно в удовлетворительном состоянии. На искусственном вскармливании с 1,5 мес. В массе прибавляла соответственно возрасту. Ничем не болела. Психомоторное развитие без отклонений. В возрасте 1-го месяца участковым врачом обнаружены сердечная аритмия и непостоянный систолический шум. Наблюдалась амбулаторно, лечение не получала.

В клинике при обследовании: общее состояние не нарушено, телосложение правильное, упитанность средняя, видимых пороков развития нет. Кожа, зев, слизистые чистые от сыпи. Признаков дыхательной недостаточности нет. Перкуторные границы сердца не изменены. Частота сердечных сокращений 70-120 в мин. Систолический шум функционального характера. В легких — пуэрильное дыхание, хрипы не выслушиваются. Живот мягкий, печень у края реберной дуги. Видимых периферических отеков нет. Диурез достаточный. Общий анализ

крови: эр. 4,3 г/л, гем. 146 ш/л, цв. пок. 1,0, лейкоц. 7,3 г/л, с. 25%, л — 73%, м — 2%, СОЭ — 3 мм/час. Общий анализ мочи — без патологии.

На рентгенограмме органов грудной клетки: легочный рисунок не изменен, синусы свободные, сердечная ткань в пределах нормы.

На ЭКГ (рис. 33): полная атриовентрикулярная блокада, ритм желудочков 60-65 в мин, ритм предсердий 100-110 в мин. Вольтаж нормальный, Вертикальное положение электрической оси сердца. Нарушение прохождения возбуждения по предсердиям. Умеренные диффузные изменения миокарда желудочков.

При изучении родословной выяснено (см. рис. 34), что бабушка пробанда по линии отца страдает нарушениями ритма сердечной деятельности с молодого возраста (ЭКГ не сохранились), а при обследовании родителей девочки у отца ребенка на ЭКГ выявлена неполная атриовентрикулярная блокада (рис. 35).

Клинический диагноз: врожденное поражение проводящей системы сердца в виде полной атриовентрикулярной блокады без признаков недостаточного кровообращения.

В течение 3-х недель ребенок получал кардиотрофическую терапию (панангин, АТФ, кокарбоксилазу, витамины В, С, рибоксин), однако данные со стороны ЭКГ сохранились.

Выписана домой в удовлетворительном состоянии. Катамнез через 4 мес. — развитие удовлетворительное, сердечная аритмия удерживается.

Таким образом, клинический анализ врожденных пороков развития среди различных форм патологии у больных возраста 1-го года жизни показывает, что в этом возрастном периоде врожденные аномалии занимают одно из ведущих мест и выявляются у 3-15% госпитализированных детей. Причем наиболее высока роль ВПР у детей возраста первых месяцев жизни как по удельному весу в структуре патологии, так и по частоте тяжелого течения и прогноза пороков. Практическим выводом из этих данных является необходимость пристального внимания врачей-педиатров к диагностике ВПР, повышение их уровня знаний в области клинической генетики и тератологии, использование для установления нозологического диагноза порока современных инструментальных исследований, генеалогического анамнеза, методов генетического обследования и синдромальной диагностики.

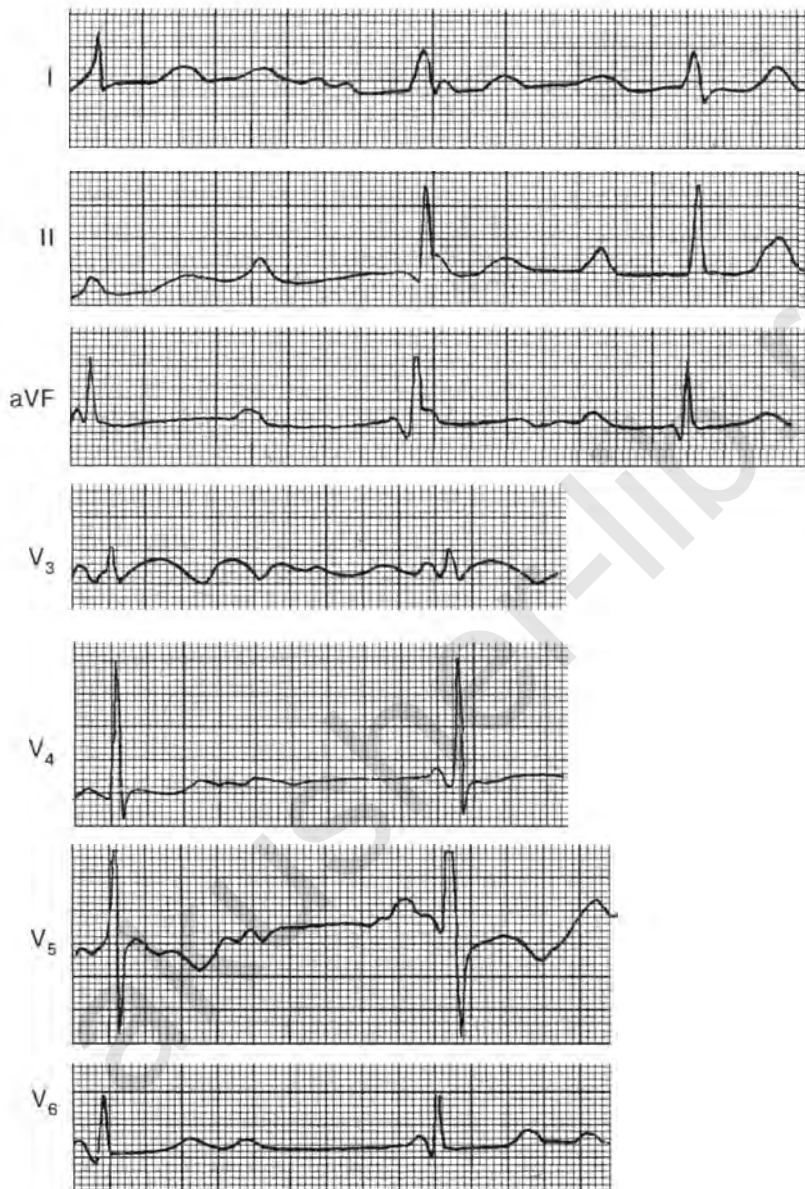


Рис. 33. ЭКГ Инны К., 5 мес.  
(полная атриовентрикулярная блокада)

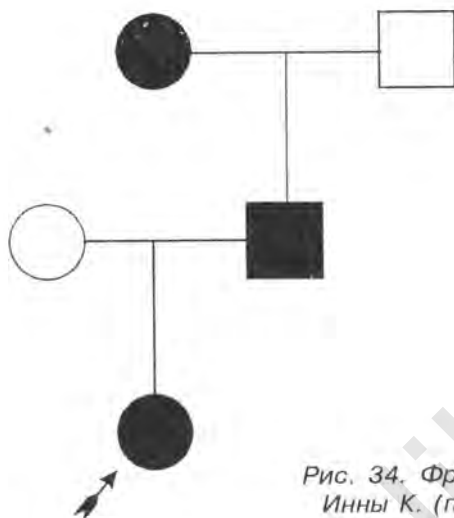


Рис. 34. Фрагмент родословной  
Инны К. (пояснения в тексте)

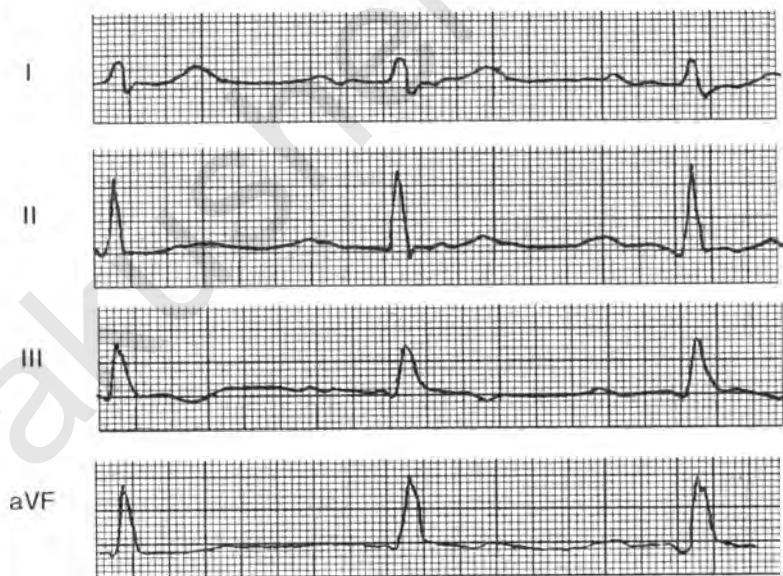


Рис. 35. ЭКГ отца Инны К.  
(атриовентрикулярная блокада I степени)

## ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

В изучении врожденных пороков развития важное место принадлежит патологоанатомическому исследованию (Черствой Е. Д., 1982). Постановка правильного окончательного диагноза определяет пути дальнейшего медико-генетического консультирования, повышение эффективности которого является одной из ведущих задач по профилактике ВПР и предупреждению рождения детей с врожденными аномалиями развития.

Клинико-патологоанатомический анализ требует тщательного сопоставления данных истории болезни умершего ребенка (плода) с материалами, полученными при аутопсии. Это позволяет сделать заключение о танатогенезе каждого конкретного случая смерти больного с ВПР. Только такой поиск причинно-следственных связей и их интеграция с выходом на динамику уровня и структуры показателей младенческой смертности для каждого конкретного региона дает возможность сделать обоснованные выводы и разработать соответствующие целенаправленные лечебно-профилактические мероприятия регионального характера.

Современные материалы как отечественных, так и зарубежных авторов свидетельствуют о том, что частота врожденных пороков развития среди умерших детей составляет 21-29% (Лазюк Г. И., Черствой Е. Д., 1986; Craft H., Brazy J., 1986; Young I. et al., 1986; Stein J., Stein M., 1987). Причем, чем младше возраст детей, тем выше удельный вес врожденных аномалий. Так, например, среди умерших детей в неонатальном периоде частота ВПР составляет от 25 до 41%, тогда как в постнеонатальном периоде этот показатель не выше 20-25% (Hillemanns H., Quass L., 1986; Oakley G., 1986; Kornacka M., Twarowska I., 1988).

Структуре ВПР у умерших детей посвящены немногочисленные публикации (Арлаускене А. А., 1985; Лазюк Г. И., Черствой Е. Д., 1986; Черствой Е. Д. и др., 1989). Согласно этим материалам изолированные и системные пороки составляют 55-65% всех форм ВПР, множественные — 35-45%.

Среди ИиС ВПР наиболее значимыми по удельному весу и роли в танатогенезе являются врожденные аномалии пищеварительной и сердечно-сосудистой систем, а также пороки ЦНС. Суммарно на долю этих пороков приходится более половины всех случаев ИиС ВПР среди умерших детей первого года жизни. Причем наиболее многочисленной группой пороков по одним данным являются аномалии ЖКТ (Лазюк Г. И., Черствой Е. Д., 1986), по другим — врожденные пороки

сердца и сосудов ( Арлаускене А. А., 1985). Перечисленные выше пороки, как правило, являются основным заболеванием в патологоанатомическом диагнозе, что свидетельствует о важной роли этих аномалий в танатогенезе.

Остальные варианты ИИС ВПР (аномалии ОДА, лица и шеи, грыжи и т. д.) имеют значительно меньший удельный вес в структуре пороков. Они, как правило, являются сопутствующим заболеванием в патологоанатомическом диагнозе и редко бывают основной причиной смерти детей:

Среди множественных аномалий наиболее многочисленной группой у умерших детей являются неклассифицированные комплексы, составляющие больше половины случаев МВПР. Второй по численности группой являются хромосомные болезни, на долю которых приходится более 30% всех МВПР. Среди хромосомных болезней наиболее многочисленная — болезнь Дауна. Причем в последние годы частота этой патологии среди умерших детей имеет тенденцию к снижению (Лазюк Г. И., Черствой Е. Д., 1986). Возможно, что это связано с лучшей выживаемостью детей с этим синдромом, которая по данным ряда авторов составляет в настоящее время свыше 70% ( Baird P., Sadovnick A., 1987., Bell J. et al., 1989). Остальные случаи МВПР (10-20%) приходятся на группу нехромосомных генных синдромов. При этом необходимо отметить, что диагностика нозологических форм этой патологии представляет для практических врачей определенные трудности, нередко требующие участия в диагностике генетика.

Анализ данных литературы показывает, что роль множественных аномалий в танатогенезе весьма существенна. Они всегда, как правило, являются основной причиной смерти детей (Резник Б. Я. и др., 1989; Черствой Е. Д. и др., 1989). При этом подчеркивается, что в каждом конкретном случае МВПР необходимо выделить ведущие танатогенные пороки, дающие начало патогенетической цепи при развитии непосредственной причины смерти, хотя в 14% случаев МВПР ведущих танатогенных пороков не выявляется. Важно, как подчеркивают Г. И. Лазюк и Е. Д. Черствой (1986), в танатогенезе каждого случая МВПР установить роль состояния иммунологической недостаточности, особенно, если имела место интеркуррентная инфекция.

Анализируя данные литературы о роли ВПР в структуре показателей смертности по периодам жизни, были получены следующие сведения.

Г. И. Лазюк и соавт. (1989) установили, что у 10168 абортусов чело- века 5-12 нед. внутриутробного развития частота пороков развития составляет  $5,64 \pm 0,31\%$  и при этом наиболее частые пороки — аномалии МПС, режы ЖКТ, конечностей, лица. Вместе с тем, частота поро-

ков развития при самопроизвольных выкидышах в I триместре составляет 56,6%, во II триместре — 10,0%, а при медицинских абортax — 5,64%. Причем наиболее частыми причинами ранних СА являются хромосомные aberrации (Кулиев А. М., 1975; Procter S. et al., 1986; Tharapel A., Wilroy R., 1986; Horn L. et al., 1990), а также множественные аномалии (Chinn A. et al., 1989). Интересно при этом отметить, что до 23 нед. беременности соотношение мужского и женского полов составляет 1,25, то есть преобладают мужские плоды, при сроке 23-28 недель соотношение меняется в пользу преобладания плодов женского пола — 0,92 (Byrne J., Warburton D., 1987).

Среди причин мертворождений ВПР занимают 3-е место после острой и хронической гипоксии плода и инфекционно-воспалительных процессов (Ивановская Т. Е. и соавт., 1986; Lammer B. et al., 1983). Среди ВПР были, в основном, множественные пороки либо изолированные или системные аномалии, несовместимые с внутриутробной жизнью (анэнцефалия, агенезия органов и др.).

Среди причин смерти детей в неонатальном периоде ВПР выходят на 2-е место (Герасимович А. И., 1985), в структуре ведущими являются МВПР, ВПС и пороки ЖКТ.

Таким образом, нами рассмотрены клинико-эпидемиологические и патологоанатомические данные о частоте и структуре ВПР у детей. Следует отметить, что врожденные аномалии имеют высокую распространенность и играют важную роль в показателях смертности. Вместе с тем, из-за выраженной разноречивости данных литературы по этим вопросам, можно считать целесообразным дальнейшее изучение ВПР у детей, их этиологическую структуру для улучшения качества медико-генетического консультирования, а также в целях научно-обоснованного создания комплексных программ по профилактике врожденных аномалий.

Нами были изучены и проанализированы материалы детской областной объединенной прокуратуры г. Одессы, куда поступают трупы умерших детей (плодов) из всех родильных домов, больниц и умершие на дому в г. Одессе, а также в детской областной клинической больнице, где лечатся дети из всех районов Одесской области. Наши исследования охватывали период с 1974 по 1990 год и касались 8018 аутопсий: 2478 плодов (30,9%), умерших в возрасте до 1 месяца — 1727 (21,5%), 1-12 мес. — 3204 (40,0%), старше 1-го года жизни — 609 (7,6%). В табл. 30 представлена структура изученного секционного материала.

Как показали проведенные нами исследования, общая частота ВПР среди детей, умерших в возрасте от 0 до 15 лет, включая мертворожденных, за весь период наблюдения составляет  $24,9 \pm 0,69\%$ . Коле-



## Структура секционного материала

Годы	Общее число аутопсий	В том числе		Количество					
		мертво- рожд.	ново- рожд.	ИИС		МВПР		Всего	
				абс.	%	абс.	%	абс.	%
1974-1980	3187	875	727	519	16,28	236	7,41	755	23,7
1981-1985	2310	805	440	378	16,36	173	7,49	551	23,9
1986-1990	2521	798	560	472	18,72	223	8,85	695	27,6
Итого:	8018	2478	1727	1369	17,07	632	7,88	2001	25,0

- $p < 0,02$  ( $\chi^2 = 5,6$ )  
 ···  $p < 0,05$  ( $\chi^2 = 3,84$ )  
 ····  $p < 0,001$  ( $\chi^2 = 11,34$ )

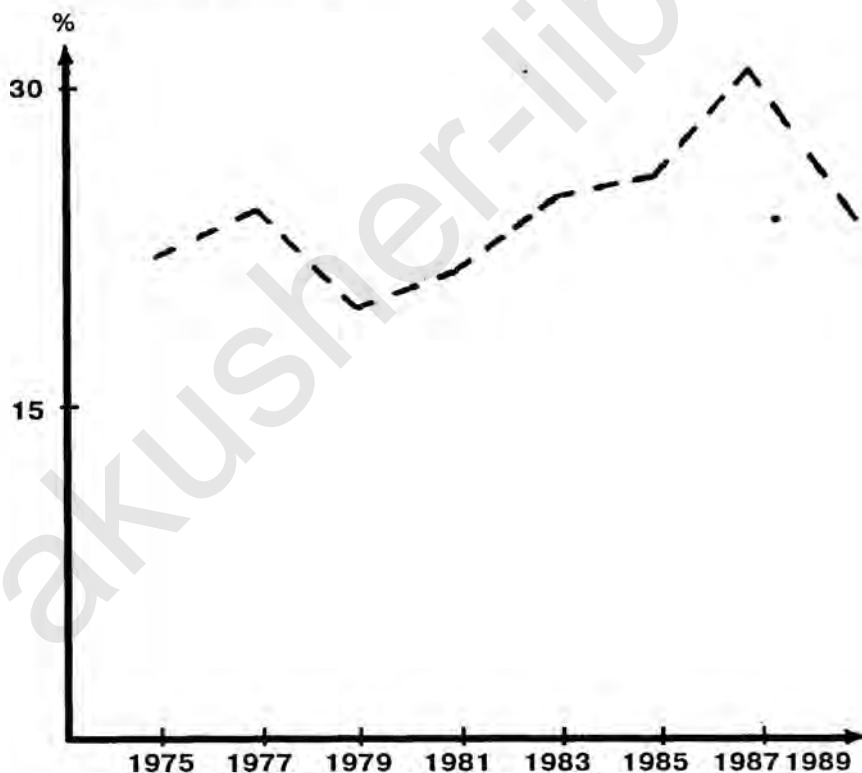


Рис. 36. Динамика частоты ВПР по данным аутопсий

**Структура ВПР по данным аутопсий  
(возраст умерших детей — от рождения,  
включая мертворожденных, и до 15 лет)**

ВПР	Количество ВПР	
	абс.	%
Изолированные и системные в том числе пороки:		
ЦНС	408	29,9
ССС	358	26,2
ЖКТ	306	22,4
МПС	96	7,0
ОДА	68	5,0
грыжи передней брюшной стенки	48	3,5
ДС	21	1,5
иммунной системы	5	0,5
прочие ВПР	54	4,0
Всего	1364	100,0
МВПР	632	—
<b>Итого</b>	<b>1996</b>	

бания этого показателя в отдельные годы представлены на рис. 36, где видно, что в 70-е и в начале 80-х годов частота ВПР среди умерших детей существенно не менялась, но с середины 80-х годов отмечено ее увеличение. Так, за последние 5 лет (1986-1990) по сравнению с прошлыми годами (1974-1980) этот показатель значительно возрос (соответственно 27,6 и 23,7%) и это увеличение статистически достоверное ( $\chi^2 = 11,34$ ;  $p = 1$ ,  $p < 0,001$ ). При этом важно отметить и то, что достоверно увеличилась частота множественных аномалий развития.

Общая структура ВПР среди умерших детей представлена в табл. 31.

Изолированные и системные пороки в целом за весь период наблюдений составляют  $68,3 \pm 1,13\%$ . Ведущими среди них по частоте являются пороки ЦНС, ССС и ЖКТ. На их долю приходится более 3/4 всех случаев ИиС ВПР. Далее по частоте следуют пороки развития МПС, ОДА, грыжи передней брюшной стенки, пороки ДС и другие врожденные аномалии развития.

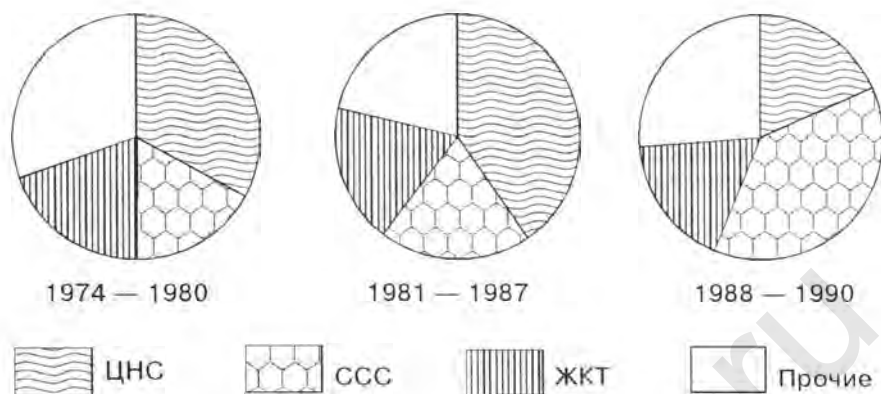


Рис. 37. Динамика структуры ВПР (по основным формам ИиС пороков) среди умерших детей в 1974 — 1990 гг.

Необходимо отметить, что соотношение основных групп ИиС ВПР за последние полтора десятилетия по данным нашего анализа претерпело определенные изменения (рис. 37). Так, если в 70-е и в начале 80-х годов пороки развития ССС в структуре ВПР среди умерших детей занимали 3-е место, составляя  $17,1 \pm 0,66\%$  всех ИиС пороков, то в последние годы (1986-1990) эти аномалии вышли по частоте на 1-е место и составили  $32,9 \pm 3,5\%$  (увеличение достоверное,  $p < 0,05$ ). Роль ВПР ЦНС за этот же период времени также изменилась. Их частота в структуре ИиС пороков существенно снизилась и с 1-го места в 70-е годы они переместились на 3-е в структуре ИиС ВПР среди умерших детей. Причем наиболее существенное их снижение отмечено нами в последние 3 года (до  $20,6 \pm 1,39\%$ ) и это достоверно ниже, чем в 70-е годы ( $p < 0,01$ ). Что касается частоты пороков развития ЖКТ в структуре ИиС ВПР, то за последние более чем полтора десятилетия, как видно на рис. 37, она оставалась примерно на одном уровне, не претерпев существенных изменений.

Далее представляет интерес проанализировать структуру каждой в отдельности из перечисленных выше наиболее значительных по удельному весу групп изолированных и системных пороков среди умерших детей.

В группе пороков развития ЦНС отмечались следующие формы поражений: врожденная гидроцефалия (56,6% от общего числа ВПР ЦНС), спинномозговые грыжи различной локализации, но чаще в пояснично-крестцовой области (16,2%), микроцефалия (11,1%), анэнцефа-

ля (6,1%), черепно-мозговые грыжи (2%), другие более редко встречающиеся пороки мозга (8%), в том числе агенезия моголистого тела, голопроэнцефалия, кистозные и поликистозные поражения и т. д. Таким образом, наиболее частыми пороками развития ЦНС среди умерших детей являются врожденная гидроцефалия и спинномозговые грыжи.

Наиболее частыми непосредственными причинами смерти детей с пороками развития ЦНС были вторичные инфекционно-воспалительные процессы — гнойные менингоэнцефаловентрикулиты (более половины случаев), далее отмечен сепсис (около 1/3 больных), интеркуррентная инфекция (ОРВИ, пневмония), острая сердечно-сосудистая недостаточность и т. д. Причем дети возраста первых недель и месяцев жизни с ИиС пороками ЦНС чаще умирали от сепсиса и вторичных гнойных процессов, а дети второго полугодия и второго года жизни чаще умирали от интеркуррентной инфекции и острых сердечно-сосудистых нарушений.

В группе пороков развития сердечно-сосудистой системы частота отдельных морфологических типов ВПС представлена в табл. 32. По нашим материалам среди изолированных пороков ССС у умерших детей наиболее часто отмечаются стенозы устья аорты и легочной артерии, а также транспозиция магистральных сосудов. Большую группу ВПС составляют комбинированные (системные) пороки — более 40% от общего числа ВПС. В состав комбинированных ВПС чаще всего входят ДМЖП, ДМПП, общий артериальный ствол, ОАП и ряд других пороков.

Клинико-патологоанатомический анализ показал, что в первые 24 часа жизни умерло 20 детей с ВПС (5,5%), в возрасте 1-7 суток — 62 ребенка (17,4%); 8-30 суток — 86 детей (23,9%), 1-3 мес. — 35 детей (9,9%), 3-12 мес. — 43 ребенка (12%), старше 1-го года — 66 детей (18,4%); в остальных случаях ВПС были обнаружены у мертворожденных (12,9%). Таким образом, в первые 3 месяца жизни умирает более половины детей с ВПС, и лишь около 1/5 детей доживает до возраста 1-го года. При этом, если основной причиной смерти детей с ВПС в первые месяцы жизни в подавляющем большинстве случаев (74,1%) являются различные варианты сердечно-сосудистой недостаточности, то у детей возраста старше 3-х месяцев — интеркуррентная патология, чаще всего пневмония (64,4%).

Структура пороков ЖКТ у умерших детей по материалам нашего анализа представлена в табл. 33.

Ведущее место среди пороков ЖКТ по данным аутопсий занимают различные варианты атрезий тонкого кишечника, затем следует атрезия пищевода, пороки толстого кишечника, брыжейки и т. д. Комбинирован-

ный характер пороков ЖКТ наблюдается значительно реже, чем комбинированные пороки других систем органов (например, ССС, МПС).

Проведенный анализ показал, что в первые 24 часа жизни умерло 22 ребенка с пороками ЖКТ (7,2%), в возрасте 1-7 суток — 104 (34,0%), что составляет основную массу больных с данным вариантом ИиС пороков, 8-30 суток — 76 детей (24,8%), 1-3 мес. — 47 (15,4%), 3-12 мес. — 39 (12,7%), старше 1 года — 11 детей (3,6%), 7 случаев ВПР ЖКТ отмечены у мертворожденных (2,3%). Таким образом, почти 2/3 больных с пороками ЖКТ умерли в неонатальном периоде, т. е. на первом месяце жизни.

Таблица 32

### Структура ВПС по данным аутопсий

Варианты ВПС	Частота	
	абс.	%
Изолированные пороки:		
Стеноз устья аорты	47	13,1
Стеноз легочной артерии	43	12,0
Транспозиция магистральных сосудов	35	9,8
ДМЖП	22	6,1
Общий ствол	16	4,5
ДМПП	13	3,6
ОАП	9	2,5
«3-х камерное» сердце	9	2,5
«2-х камерное» сердце	5	1,4
Коарктация аорты	4	1,2
Гипоплазия левого желудочка	3	0,8
Аномалии коронарных сосудов	2	0,6
Стеноз митрального клапана	1	0,3
Аномалии венозных сосудов	1	0,3
Комбинированные (системные) пороки		
всего	148	41,3
в том числе:		
варианты Фалло	14	3,9
аномалия Тауссиг-Бинга	2	0,6
<b>Итого</b>	<b>358</b>	<b>100,0</b>

Наиболее частыми и непосредственными причинами смерти детей с пороками ЖКТ были различные осложнения — перитонит, пневмония, чаще аспирационная, сепсис с ДВС-синдромом, а также тяжесть самих пороков: атрезия значительных участков кишечника, эвентрация его, общая брыжейка и т. д.

Таким образом, как видно из наших материалов, суммарное число пороков ЦНС, ССС и ЖКТ составляет 78,6% от общего числа умерших детей с изолированными и системными ВПР, являясь, как правило, основным заболеванием в патологоанатомическом диагнозе. Пороки остальных органов и систем выявляются чаще всего как сопутствующие состояния. Исключение составляют некоторые пороки МПС (мегалоуретер с гидронефрозом, мультиполикистоз и ряд других) и большинство пороков ДС (агенезия легкого, простая гипоплазия легкого, поликистоз). Суммируя изложенное, можно сказать, что около 80%

Таблица 33

### Структура пороков ЖКТ по данным аутопсий

Варианты пороков	Частота	
	абс.	%
<b>ИЗОЛИРОВАННЫЕ ПОРОКИ:</b>		
Атрезия 12-перстной кишки	85	27,7
Атрезия пищевода	45	15,0
Пороки толстого кишечника	23	7,5
Общая брыжейка	22	7,1
Диафрагмальная грыжа	21	6,9
Пороки желчного пузыря и желчевыводящих путей	20	6,6
Эвентрация кишечника	16	5,2
Дивертикул Меккеля	10	3,3
Пилоростеноз	9	2,9
Эмбриональная грыжа пупочного канатика	6	2,0
Атрезия прямой кишки	5	1,6
Пороки языка и полости рта	3	1,0
Прочие пороки	12	4,0
<b>КОМБИНИРОВАННЫЕ ПОРОКИ</b>	28	9,2
<b>Итого</b>	<b>305</b>	<b>100,0</b>

ИиС пороков являются основной причиной смерти детей и менее 20% пороков можно отнести к сопутствующим состояниям.

**Множественные пороки** среди общего количества ВПР по данным аутопсий составляют за весь период наблюдений  $31,7 \pm 1,13\%$ . При этом следует отметить, что частота МВПР в 70-е годы была 7,41% от общего числа аутопсий, в первой половине 80-х годов — 7,49%, во второй половине 80-х годов — повысилась до 8,85%. Таким образом, прослеживается четкая тенденция роста этой патологии среди умерших детей.

В целом среди общего числа МВПР (табл. 34) более 1/3 случаев составляет хромосомная патология, главным образом болезнь Дауна — почти 92% всех хромосомных синдромов по данным аутопсий. Причем частота болезни Дауна по отношению к общему числу аутопсий к концу 80-х годов (1986-1990) значительно ниже, чем в 70-е годы — соответственно  $3,1 \pm 0,08$  и  $2,1 \pm 0,13\%$  ( $p < 0,05$ ). Далее по частоте среди хромосомной патологии следует синдром Эдвардса (8 случаев — 3,4% по отношению ко всем хромосомным синдромам); синдром Патау (5 случаев — 2,2%), прочие синдромы («кошачьего крика», Вольфа-Хиршхорна, Шерешевского-Тернера, Орбели и др.) — всего 6 случаев (2,6%).

Удельный вес нехромосомных синдромов, как видно из табл. 34, невелик. Отмечены как моногенные синдромы (Дубовитца, Холт-Орама, Апера, Опица-Фриаса, Поттер-1), так и синдромы ненаследственного генеза.

Таблица 34

### Структура множественных ВПР по данным аутопсий

Формы МВПР	Частота	
	абс.	%
Хромосомные болезни	232	36,7
в том числе:		
болезнь Дауна	213	33,7
синдром Эдвардса	8	1,3
синдром Патау	5	0,8
другие хромосомные синдромы	6	0,9
Нехромосомные синдромы	48	7,6
в том числе:		
моногенные	33	5,2
ненаследственные	15	2,4
Неклассифицированные комплексы	352	55,7
<b>В с е г о</b>	<b>632</b>	<b>100,0</b>

Более половины случаев МВПР по данным аутопсий составили НК пороков, среди которых в последние годы чаще регистрируются случаи поражения более 2-х систем органов. Коэффициент «более двух систем/две системы» за последние 5 лет составляет  $2,27 \pm 0,155$ , а за предыдущие годы в целом —  $0,83 \pm 0,062$  ( $p < 0,01$ ).

По-видимому, это в значительной степени связано с повышенным вниманием в последние годы патологоанатомов к проблеме ВПР и более полным в связи с этим отражением в протоколах вскрытий натамогенных пороков.

И в заключение этого раздела представляется необходимым проанализировать роль ВПР в перинатальной, неонатальной и младенческой смертности. При этом следует отметить, что по нашим материалам, говоря о перинатальной смертности, удельный вес мертворождений в общем количестве аутопсий составляет за весь период наблюдения  $30,9 \pm 1,11\%$ . Причем, если в 70-е годы этот показатель составлял  $29,3 \pm 0,74\%$ , то в последние пять лет (1986-1990) он возрос до  $32,4 \pm 1,44\%$  ( $p < 0,05$ ). Подавляющее большинство (более 2/3 случаев) составили мертворождения при сроке беременности менее 38 недель. Более чем в половине случаев мертворождений имела место внутриутробная гипотрофия.

Ведущими причинами мертворождений, как показал наш анализ, были острая и хроническая гипоксия плода (60,21%), инфекционно-воспалительные процессы (12,7%), на 3-ем месте — ВПР (12,2%), далее следует родовая травма (4,9%), эритробластоз плода (3,3%), прочие причины (6,8%).

Структура ВПР у мертворожденных представлена на диаграмме (рис. 38). Ведущими по частоте пороками развития являются МВПР, которые отмечены почти в половине случаев (48,4%), затем следуют пороки развития ЦНС (21,0%), из которых около одной четверти приходится на такой тяжелейший и несовместимый с жизнью порок развития как анэнцефалия. На 3-ем месте в структуре ВПР у мертворожденных находятся аномалии ССС, составляющие 12,9%. Это такие тяжелые пороки, как изолированная полная транспозиция магистральных сосудов, «2-х камерное» сердце, общий артериальный ствол и ряд других ВПС. ВПР остальных органов и систем у мертворожденных составляют около 1/5 всех случаев пороков развития (17,7%). В их числе — поликистоз легкого, агенезия почек, различные варианты атрезий ЖКТ и т. д.

Выше нами было отмечено, что среди недоношенных плодов ВПР встречаются более чем в 2 раза чаще, чем среди доношенных. И при антенатальной гибели плода пороки развития также встречаются чаще, чем при интранатальной.



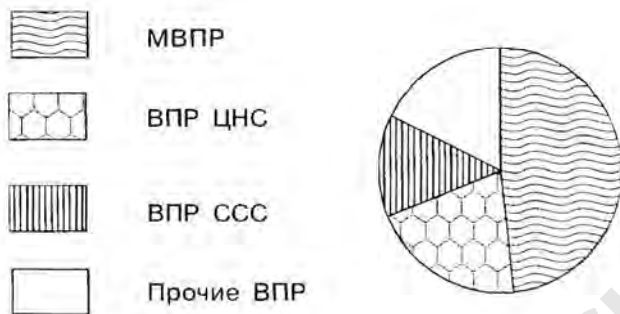


Рис. 38. Структура врожденных пороков у мертворожденных

Что касается в целом роли ВПР как причины смерти детей в перинатальном периоде, то следует отметить, что она заметно возрастает. Так, в 70-е годы (1974-1980) удельный вес пороков развития в перинатальной смертности составлял 13,1%, в 1981-1985 гг. — 13,5%, а в 1986-1990 гг. — 16,2%. Среди причин смерти детей в период новорожденности удельный вес врожденных аномалий возрос за эти же годы с 25,5 до 29,2%.

В целом же дети I-го года жизни среди умерших с пороками развития составляют подавляющее большинство — 92,4%. При этом различные варианты ВПР в 77,5% случаев являются основным заболеванием в патологоанатомическом диагнозе умерших детей.

Таким образом, проведенные нами исследования показали следующее. Во-первых, удельный вес как ВПР, так и МВПР среди умерших детей достаточно высокий, имеет тенденцию к росту и на порядок выше, чем в целом в детской популяции, что указывает на возможную существенную роль пороков развития, в том числе и множественных, в танатогенезе у детей.

Во-вторых, дети от врожденных пороков умирают преимущественно на I-ом году жизни и этот факт подтверждается, в частности, тем, что ВПР в структуре причин перинатальной, неонатальной и в целом младенческой смертности занимает одно из ведущих мест.

В-третьих, одной из наиболее частых непосредственных причин смерти детей с ВПР являются инфекционно-воспалительные процессы (ОРВИ, пневмония, сепсис и т. д.). Последнее обстоятельство дает основание более глубоко изучить состояние функционально-морфологических параметров иммунной системы у детей, имеющих ВПР.

## ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

Создание научно обоснованных программ антенатальной охраны плода, учитывающих современные тенденции в состоянии здоровья новорожденных и их матерей и направленных на предупреждение рождения детей с врожденными аномалиями, является актуальной проблемой (Вихляева Е. М. и др., 1990; Савельева Г. М., 1990; Гречанина Е. А., 1991). Медико-социальная значимость ее заключается в том, что ante-, intra- и ранняя неонатальная патология оказывает существенное влияние на показатели развития детей во все последующие периоды, на формирование их здоровья (Вельтищев Ю. Е., Дементьева Г. М., 1988; Лукьянова Е. М. и др., 1990; Яковлева Э. Б., 1990).

Сказанное выше полностью относится и к проблеме профилактики ВПР, особенно если учесть, что современные методы лечения большинства врожденных аномалий весьма дорогостоящи, летальность при них остается сравнительно высокой (Бураковский В. И., Алексимесхишвили В. В., 1986; Kurzenne J. et al., 1988; Noack L., 1988).

По мнению И. В. Лурье (1991), профилактика врожденных пороков развития включает две группы мероприятий:

*1 группа* (массовые, общегосударственные) — охрана и улучшение окружающей среды. Сюда могут быть отнесены:

1. Прекращение ядерных испытаний (наземных — привело к снижению радиоактивности).
2. Индивидуальные средства защиты и радиологический контроль военнослужащих.
3. Тщательная проверка на мутагенность и тератогенность:
  - а) ядохимикатов и пестицидов;
  - б) лекарств;
  - в) пищевых красителей и добавок.
4. Сужение круга показаний для рентгеновских обследований органов малого таза, особенно в детородном возрасте и защита гонад от облучения при проведении рентгеновских обследований.

5. Улучшение условий для работников ряда профессий с вредным трудом:

- а) персонал атомных электростанций;
- б) рентгенологи и рентгентехники;
- в) лица, работающие с радиоактивными изотопами;
- г) рабочие литейных цехов, химических производств и т. д.

*II группа* (индивидуальные) — предупреждение рождения ребенка с каким-либо пороком развития в конкретной семье (медико-генетическое консультирование).

По нашему мнению, основными направлениями медицинских мероприятий по профилактике ВПР у детей являются следующие:

1. Выявление семей с детьми, имеющими пороки развития, их медико-генетическое консультирование, расчет степени риска повторного рождения ребенка с ВПР, последующая дородовая диагностика.

2. Массовый УЗ-скрининг беременных женщин с целью ранней (до 24-25 недель беременности) диагностики пороков развития у плода.

3. На тех территориях, где по каким-либо причинам массовый УЗ-скрининг не производится, необходимо осуществлять целенаправленную (селективную) пренатальную диагностику с учетом коэффициентов значимости факторов риска.

Эффективность таких профилактических программ должна оцениваться в системе регионального генетического мониторинга (Резник Б. Я. и др., 1991).

Таким образом, исходя из перечисленных выше мероприятий, необходимо, хотя бы кратко, остановиться на таких вопросах, как:

медико-генетическое консультирование;

дородовая диагностика;

значимость УЗ-скрининга беременных женщин на врожденную патологию у плода;

использование факторов риска по формированию ВПР в предупреждении этой патологии;

организация регионального генетического мониторинга, в частности, мониторинга ВПР.

### **Медико-генетическое консультирование**

Вопросам медико-генетического консультирования посвящено большое количество как отечественных, так и зарубежных публикаций. В одних работах излагаются принципы и задачи медико-генетического консультирования (Барашнев Ю. И. и др., 1979; Вельтищев Ю.

Е. и др., 1981; Hanson J., 1983), в других — отражены методы исследования больных с генетической патологией и программы их консультирования (Ворсанова С. Г. и др., 1987; Goodman R. et al., 1989; Kumta N., 1989), третьи работы представляют собой руководства и практические рекомендации по медико-генетическому консультированию (Харпер П., 1984; Козлова С. И. и др., 1987; Лурье И. В., 1991; Kelly T., 1986), четвертые — излагают свой опыт работы и освещают перспективы решения проблемы врожденной и наследственной патологии (Казанцева Л. З. и др., 1989; Вельтищев Ю. Е. и др., 1991; Arima M., 1988; Wong H., 1987; Witkoski R., Scróck E., 1990). Есть работы по экономическим вопросам медико-генетического консультирования (Bernhardt B., Pyeritz R., 1989).

Основой медико-генетического консультирования является правильный нозологический диагноз наследственного заболевания, что представляет собой ключ к пониманию типа наследования, без которого невозможно определить степень повторного риска данного заболевания.

Когда диагноз установлен и известна этиология врожденного порока, можно провести оценку такого риска.

Расчет риска зависит от того:

- возник ли порок под действием факторов внешней среды,
- возник ли порок в результате мутации единичного гена,
- детерминирован ли он группой генов,
- связан ли с патологией хромосом.

Если порок развития вызван действием экзогенно-средовых факторов (инфекция, прием лекарств и др.), необходимо предусмотреть исключение таких воздействий (когда это возможно) при следующей беременности.

Если врожденный порок возник в результате мутации единичного гена, то наследование его подчиняется законам Менделя, а в рамках моногенного наследования существует два основных типа передачи: рецессивный и доминантный.

**При рецессивно наследуемой патологии** будь то изолированный порок (поликистоз почек инфантильного типа) или синдром множественных аномалий (например, синдром Смита-Лемли-Опитца), риск повторного рождения в данной семье больного ребенка составляет 25%. Причем он не зависит от пола ребенка и числа пораженных детей в семье — один или более.

Если речь идет о потомстве пациента, имеющего рецессивно наследуемый порок, в браке с супругом, не имеющим такой же патологии, то риск рождения ребенка с данным рецессивно наследуемым пороком в целом невелик: он равен половине популяционной частоты мутантного гена (Лурье И. В., 1991). Поскольку в большинстве случаев для пороков развития их популяционная частота не превышает 1%, то и риск для потомства пациента с рецессивно наследуемым пороком, как правило, не превышает 0,5%. Другие варианты встречаются исключительно редко.

Одной из форм рецессивного наследования является X-сцепленное рецессивное наследование. В таких случаях болезнь проявляется только у лиц мужского пола, гемизиготных по данному патологическому гену. У лиц женского пола такой порок чаще всего не возникает, но может возникнуть (что бывает очень редко) лишь у дочери больного отца и матери-носительницы (рис. 39, а, — гомозиготизация по мутантному гену) или при утрате X-хромосомы (рис. 39, б, — синдром Шерешевского-Тернера, сочетающийся с X-сцепленным пороком).

Если женщина — носительница мутантного X-сцепленного рецессивного гена, то риск для ее сыновей от «здорового» отца будет составлять 50% и половина дочерей будут носительницами мутантного гена (рис. 39, в).

У больного отца: (в браке со «здоровой» женщиной) сыновья — все здоровы, все дочери — носительницы патологического гена (рис. 39, г).

Если случай в семейной родословной спорадический, то тогда высока вероятность, что он обусловлен вновь возникшей мутацией. Такая мутация возникает в половых клетках деда пробанда по материнской линии. Тогда мать пробанда становится первой в родословной носительницей мутантного гена и заболевание клинически проявляется у одного из ее сыновей. Такова генетика вновь возникших мутаций при X-сцепленных рецессивных заболеваниях. Вариант этих заболеваний, когда вновь возникшая мутация связана с поражением ооцитов матери пробанда, практически не наблюдается.

**При доминантно наследуемой патологии** риск повторного рождения в данной семье больного ребенка следует оценить в 50%, хотя в части случаев мутантный ген вызывает лишь субклинические изменения. Указанный риск оценивается в семейных случаях заболевания. В спорадических случаях риск для sibсов ничтожно мал, т. к. каждый такой случай — результат вновь возникшей мутации в половых клет-

ках одного из родителей и повторение такого случая весьма маловероятно. В связи с тем, что частота доминантных мутаций увеличивается с возрастом отцов (Friedman J., 1981), возраст отца более 35 лет может свидетельствовать о возникшей новой мутации.

Надежность оценки степени риска в каждом конкретном случае зависит от того, насколько тщательно обследованы родители, насколько достоверны генеалогические данные и насколько можно быть уверенным в том, что данный случай действительно является результатом спорадической мутации, а не наследования мутантного гена, не проявившего себя клинически (Лурье И. В., 1991).

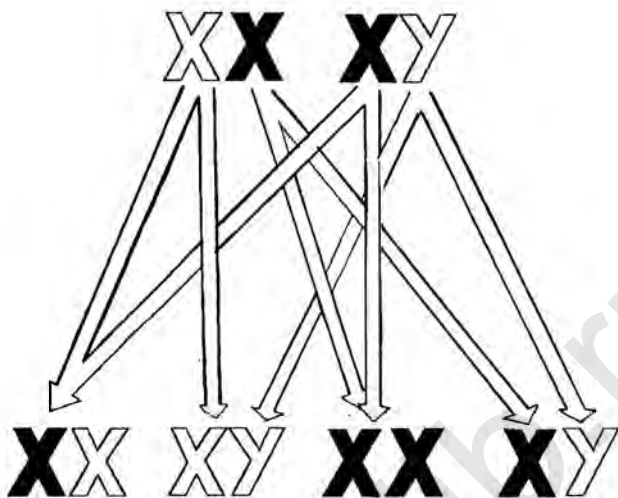
Одной из форм доминантного наследования являются случаи, когда мутантный ген локализован в X-хромосоме — X-сцепленное доминантное наследование. В этих случаях болеют только лица женского пола, мальчики, гемизиготные по патологическому доминантному гену, как правило, нежизнеспособны и потому погибают внутриутробно.

**Несколько слов о риске пороков мультифакториального происхождения.**

Если порок детерминирован мутацией не единичного гена, а группой генов, то риск повторного рождения ребенка с данным заболеванием подчиняется более сложным закономерностям. При расчете этого риска должны применяться гипотезы о полигенной детерминации с пороговым эффектом. За таким порогом упорядоченное развитие организма нарушается. Так наследуется большинство изолированных и системных пороков, в том числе наиболее распространенные — анэнцефалия, спинномозговая грыжа, расщелина губы и неба, пилоростеноз, атрезия пищевода, большинство пороков сердца, косоплоскость и т. д. (Лурье И. В., 1991). Большинство полигенных моделей исходит из предположения об аддитивном (взаимно дополняющем) действии примерно одинаковых по эффекту факторов — генов (нескольких, но без главного гена) и тератогенных воздействий.

Для всех пороков этой группы наследования (с полигенной детерминацией) характерным является то, что их частота у близких родственников пробанда выше общепопуляционной. Причем, чем ближе родство, тем выше степень риска. Поэтому риск повторения пороков зависит от числа пораженных в семье и такой риск в 10-20 раз выше, чем частота этого порока в популяции. Но поскольку популяционная частота их сравнительно невелика для большинства из них, то риск повторения составляет 2-3% (Carter C., 1976).

a)



б)

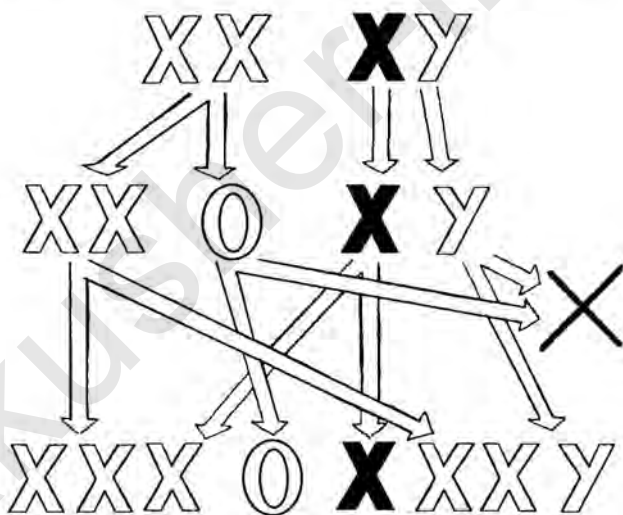
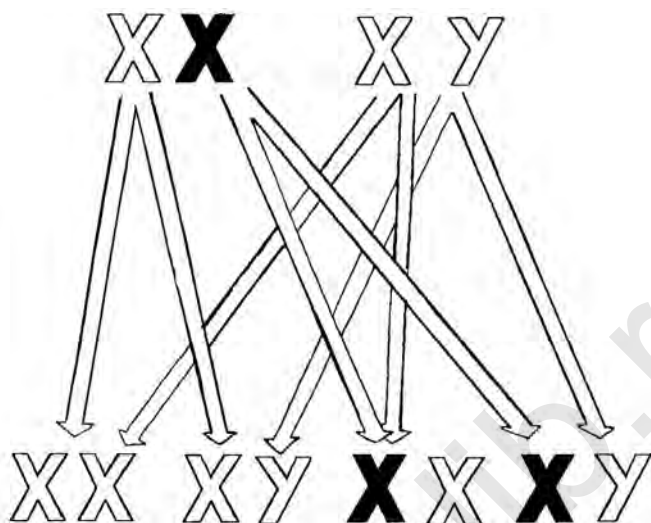
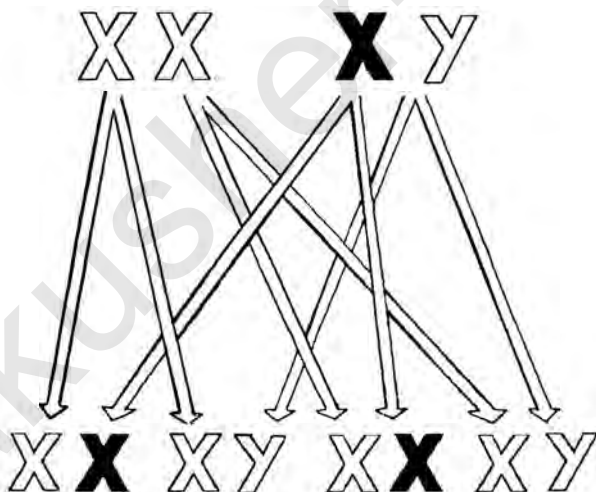


Рис. 39. Схемы X-сцепленного рецессивного наследования: а — мутантного гена, отец — болен X-сцепленным заболеванием); б — хождение половых хромосом, отец — болен X-сцепленным заболеванием X, синдром Шерешевского-Тернера, синдром Кляйнфельт-мутантного гена), отец — здоров; пояснения в тексте; г — мать

в)



г)



гомозиготизация по мутагентному гену (мать — носительница редкая ситуация (мать — здорова, но в мейозе отмечается нерасщеплением): все потомство имеет хромосомную патологию (полира, нежизнеспособный мальчик, OY) в — мать (носительница здорова, отец — болен



Подробно методики расчета степени этого риска приводятся в специальных руководствах, используемых врачами-генетиками (Харпер П., 1984; Козлова С. И. и др., 1987; Bonaiti-Pellie C., Smith C., 1974).

**При хромосомных синдромах** медико-генетическое консультирование и определение риска повторного рождения ребенка с этим синдромом представляет особую задачу. Все многообразие нозологических форм хромосомной патологии необходимо разделить на две принципиально различных с точки зрения медико-генетического консультирования группы заболеваний: 1) хромосомные болезни, возникшие в результате новой мутации, произошедшей в гаметях родителей (или при мозаицизме самого больного); 2) синдромы, вызванные мутацией, которая произошла у более отдаленных предков, но, находясь в сбалансированном состоянии, клинически не проявлялась, а проявилась у пробанда в несбалансированном состоянии.

В тех случаях, когда причиной хромосомного заболевания явилась новая мутация, риск повторного рождения ребенка с такой же патологией весьма мал, т. к. равен частоте повторного возникновения этой же мутации. Вместе с тем достаточно существен характер самой мутации и ее частота в популяции. Так, например, риск повторения любой структурной перестройки хромосом составляет сотые доли процента, а вероятность повторного нерасхождения хромосом в мейозе и формирование плода с синдромом аутосомных трисомий (Дауна, Эдвардса, Патау и др.) у женщин старших возрастных групп существенно возрастает и составляет не менее 1% (Лурье И. В., 1991).

Таким образом, при нормальных кариотипах родителей риск повторного рождения ребенка с хромосомной патологией практически не превышает 1%, если возраст родителей в пределах 20-35 лет.

При наличии у одного из супругов структурных перестроек хромосом оценка риска представляет определенные трудности и требует специальных генетических расчетов, которые подробно изложены И. В. Лурье в Руководстве по тератологии человека (1991), а также в монографии П. Харпера (1984).

Оценка риска, какой бы точной она ни была, ставит супругов, как справедливо замечает И. В. Лурье (1991), перед дилеммой: решаться на дальнейшее деторождение или нет. Однозначно отрицательный ответ можно дать лишь при 100%-ном риске, что практически встречается исключительно редко. Риском ниже 1%, как отмечает большинство генетиков (Харпер П., 1984; Козлова С. И. и др., 1987; Лурье И. В., 1991), можно пренебречь и решить положительно вопрос о дальней-

шем деторождении в данной конкретной семье. Однако на практике большинство оценок риска находится в диапазоне от 1 до 25% и это существенно затрудняет выбор. Решающее значение в таких ситуациях приобретает дородовая (пренатальная) диагностика — современная система обследования, позволяющая установить наличие или отсутствие пороков развития у плода и в случае необходимости прервать беременность по медицинским показаниям (тератаназия). Такой подход в настоящее время является наиболее действенным по предупреждению рождения детей с ВПР.

### **Пренатальная диагностика**

В организационно-практическом плане пренатальную диагностику следует разделить на:

- 1) целенаправленную,
- 2) массовую (скринирующую).

Первый вариант ПД — *целенаправленная диагностика* — осуществляется, как правило, на основе медико-генетического консультирования супружеских пар. Основные показания к целенаправленной ПД изложены в табл. 35.

Методы ПД делятся на: а) неинвазивные (ультразвуковое исследование, амнио- или фетоскопия) и б) инвазивные (исследование крови матерей, биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез — пункция сосудов пуповины плода; фетоамниография и т. д.).

Выбор метода ПД зависит от характера диагностируемого пренатального заболевания. Часто при медико-генетическом консультировании по поводу многих врожденных и наследственных заболеваниях инвазивные методы по своей очередности используются первыми. А так как сама процедура ПД небезопасна и при положительном результате тестирования предполагает элиминацию плода, то ее необходимо проводить только после того, как супруги будут информированы о данной тактике, то есть об опасности осложнений, а также согласны на досрочное прерывание беременности. В противном случае ПД проводить не имеет смысла (Харпер П., 1984). Предварительно супругам должны быть даны положительные ответы на предлагаемые вопросы:

1. Порок достаточно тяжелый и прерывание беременности оправдано.
2. Лечение либо невозможно, либо результаты его неудовлетворительны.

**Основные показания  
к целенаправленной пренатальной диагностике**

Супружеские пары, не имеющие детей с ВПР	Супружеские пары, у которых имеются (имелись) дети с ВПР
<p>1. Возраст матери — старше 35 лет.</p> <p>2. Возраст отца — старше 40 лет.</p> <p>3. Один из супругов — носитель сбалансированной хромосомной транслокации.</p> <p>4. Мозаицизм у одного из родителей по хромосомной аномалии.</p> <p>5. В родословной семье имеются представители с тяжелыми врожденными пороками (внешние дефекты, умственная отсталость и т. д.).</p> <p>6. Воздействие ионизирующей радиации или цитостатической терапии на одного (или обоих родителей).</p>	<p>1. Дети (живые или мертворожденные) с пороками развития: — нервной трубки — сердца и крупных сосудов — желудочно-кишечного тракта — скелета (тяжелые формы)</p> <p>2. Дети с тяжелым аутосомным или X-сцепленным рецессивным заболеванием.</p> <p>3. Дети с аутосомным или X-сцепленным доминантным заболеванием.</p> <p>4. Дети с аутосомными трисомиями или другими хромосомными синдромами.</p>

3. При постановке ПД тест на данную аномалию достаточно точен.

4. Генетический риск неблагоприятного исхода беременности очень высок.

Если при положительном ответе на один из этих вопросов супруги дадут согласие на прерывание беременности, то проведение ПД оправдано и целесообразно.

Основным методом целенаправленной ПД в *I триместре беременности* является трансцервикальная (реже — трансабдоминальная) биопсия ворсин хориона с последующим установлением:

— кариотипа плода (путем культивирования или так называемым «прямым» методом),

— генной патологии с помощью «ДНК-зондов» (полимеразная цепная реакция — PCR).

**Исследование кариотипа плода** необходимо при подозрении на хромосомные синдромы и X-сцепленные заболевания.

**ДНК-зонды** позволяют установить гетерозиготное носительство или гомозиготное состояние с последующим клиническим проявлением заболевания при некоторых генетических пороках развития (синдромы Коффина-Лоури, Норри и т. д.), но, главным образом, при наследственных энзимопатиях (муковисцидоз, гемофилия, миопатия Дюшенна, синдромы Гоше, Нимана-Пика, Тея-Сакса, мукополисахаридозы и др.).

Биопсию хориона проводят в сроке беременности 7 недель, но не ранее 5-ти. Эффективность получения ткани хориона составляет 50-80%. Техника этого исследования хорошо освещена в литературе (Баранов В. С., 1987; Кулиев А. М. и др., 1989; Гнатеико О. З. и др., 1990).

#### **Показания к хорион-биопсии:**

1) возраст матери старше 35-40 лет; 2) хромосомные перестройки у родителей; 3) наличие в семье заболеваний, сцепленных с X-хромосомой; 4) наследственная патология метаболизма, гемоглобинопатии; 5) предыдущий ребенок в семье с хромосомным синдромом.

*Противопоказания:* 1) вагинальная инфекция, угроза прерывания беременности; 2) миома матки больших размеров. В подобных случаях ПД переносится во II триместр или в ряде случаев выполняется после соответствующего курса лечения (Кулиев А. М. и др., 1989).

Так как методически и биопсия хориона и последующие исследования (цитогенетические, молекулярно-генетические) представляют немалые трудности, этот метод ПД не может быть широко распространен в системе медико-генетической службы, поэтому его необходимо осуществлять в крупных центрах перинатальной медицины.

**Во II триместре беременности** для целей ПД могут использоваться:

— исследования крови матери,

— амниоцентез,

— исследование крови плода (кордоцентез) и других тканей (например, кожи),

— ультразвуковое исследование плода.

Кратко остановимся на диагностических возможностях каждого из этих методов.

**Исследование крови матери** на содержание альфа-фетопротеина радиоиммунологическим методом позволяет выявить значительную часть открытых (но не закрытых) дефектов нервной трубки (анэнцефалия, СМГ), при которых оно повышается. Данное исследование проводится в сроки 16-18 нед. беременности. При нормально развивающейся беременности уровень альфа-фетопротеина в плазме крови увеличивается с 7-8-й по 30-32-ую неделю соответственно с 20-30 до 200-300 нг/мл, а затем постепенно к сроку родов снижается в среднем до 60-150 нг/мл (Нестерова А. А. и др., 1978). У взрослых людей этот белок практически отсутствует и выявляется лишь при некоторых заболеваниях (рак и другие поражения печени, эмбриональные опухоли — семинома, хорион эпителиома, нейро- и нефробластома) (Матвеева Н. К. и др., 1980).

Вместе с тем, определение альфа-фетопротеина в крови беременной женщины является скорее скринирующим, чем диагностическим тестом (Харпер П., 1984; Brock D., 1981; Hemke G., Weise W., 1981), потому что нормальный его уровень не исключает дефектов нервной трубки, а повышенный — может наблюдаться и при другой патологии плода (внутриутробная гибель, изоиммунный конфликт и т. д.). Поэтому исследование альфа-фетопротеина с диагностической целью следует проводить в амниотической жидкости.

**Амниоцентез** с последующим исследованием амниотической жидкости:

— на альфа-фетопротеин и другие белки (Цапок П. И., 1983),

— на кариотип плода (Золотухина Т. В. и др., 1986),

— на генетическую патологию обмена веществ (Харпер П., 1984) проводится в сроки 17-22 нед. беременности. Техника этой манипуляции, требующей от врача высокой квалификации, также хорошо описана в литературе (Гнатейко О. З. и др., 1990; Лурье И. В., 1991). Показания к проведению амниоцентеза те же, что и для хорион-биопсии, противопоказания — угроза прерывания беременности.

Альфа-фетопротеин в амниотической жидкости при нормально развивающейся беременности между 15-й и 20-й неделями составляет 5-40 мкг/мл (Nevin N. et al., 1974), по данным А. А. Нестеровой и соавт. (1978) к 22-23-й нед. достигает 1500 - 2500 нг/мл, затем постепенно снижается к сроку родов до 200 нг/мл.

Повышение альфа-фетопротеина может быть обусловлено многими причинами (табл. 36).

Уменьшение альфа-фетопротеина в амниотической жидкости встречается значительно реже и наблюдается, например, при трисомии 21 у плода, хотя это снижение может быть более выраженным в крови беременной женщины (Guibaud S. et al., 1988).

**Исследование крови плода** путем пункции сосудов пуповины (кордоцентез) проводится под контролем эхо-сканирования.

Показаниями к этой весьма сложной манипуляции являются (Гнатенко О. З. и др., 1990): 1) мозаицизм хромосом, обнаруженных в культуре клеток амниотической жидкости; 2) наличие в родословной лиц мужского пола с задержкой развития (для выявления X-хромосомы, обуславливающей данную патологию); 3) аномалии развития плода, выявленные в поздние сроки и несогласие родителей на прерывание данной беременности; 4) для решения вопроса о постнатальной терапии и хирургической коррекции; 5) отсутствие роста культуры клеток амниотической жидкости у женщин старше 40 лет; 6) многоплодная беременность с подозрением на хромосомную патологию; 7) наличие «родительской хромосомной аберрации»; 8) первая беременность после 38 лет, возраст мужа после 40 лет.

**Ультразвуковое исследование плода** может широко использоваться для пренатальной диагностики развивающейся беременности, начиная с 3-х недельного ее срока.

### ***I ТРИМЕСТР БЕРЕМЕННОСТИ. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ:***

- диагностика маточной беременности;
- изображение плодного яйца, хориона, эмбриона;
- определение развивающейся беременности, измерение плодного яйца, копчико-теменного размера эмбриона;
- оценка срока беременности;
- диагностика многоплодной беременности.

#### *Патологическое течение беременности:*

- угрожающий выкидыш;
- гипертонус матки;
- отслойка хориона;
- неполный и полный выкидыш;
- неразвивающаяся беременность;
- пустое плодное яйцо (анэмбриония);

**Состояния, при которых уровень альфа-фетопротеина  
в амниотической жидкости повышен**

Синдром МВГР	Открытые дефекты невральной трубки	Другие пороки развития	Патология беременности	Прочая патология плода
Тернера Меккеля	Анэнцефалия Спинально-мозговая грыжа Черепно-мозговая грыжа	Аномалии ЖКТ Омфалоцеле Экстрофия мочевого пузыря Врожденный нефротический синдром финского типа (микрокистоз почек) Крестцово- копчиковая тератома Фокальная гипоплазия дермы	Угрожающий выкидыш Многоплодная беременность Токсикоз бере- менности Плацентарная недостаточность Резус- иммунизация беременных	Внутриутробная гибель плода Внутриутробная гипотрофия

- аномалия прикрепления плодного яйца (трубная, брюшная беременности).

### **II-III ТРИМЕСТРЫ БЕРЕМЕННОСТИ. ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ:**

- эхографическая анатомия плода;
- расположение плода;
- биометрия плода. Измерение бипариетальных размеров (лобно-затылочный, окружность головки, длина бедренной кости, диаметр головки, грудной клетки, живота), некоторых внутренних органов плода;
- точность оценки срока беременности (срока гестации) по данным фетометрической оценки зрелости плода;
- определение предположительной массы и роста плода;
- многоплодная беременность (определение расположения плодов, ассоциированный и диссоциированный рост двойни, тройни и т. д.);
- определение пола;
- оценка жизнедеятельности плода;
- диагностика месторасположения плаценты;
- биометрия плаценты;
- оценка состояния плаценты;
- оценка количества и качества околоплодных вод;
- оценка состояния пуповины.

#### *Патологическое течение беременности:*

- оценка жизнедеятельности плода (диагностика мертвого плода);
- диагностика симметричной и асимметричной гипотрофии плода;
- эхографическая диагностика аномалий развития плода (пороки развития центральной нервной системы;
- анэнцефалия, гидроцефалия, микроцефалия, черепно- и спинномозговые грыжи; пороки развития сердечно-сосудистой системы;
- кардиомегалия, гипоплазия правого сердца, дэкстрокардия, дефекты перегородок сердца, коарктация аорты, пороки развития желудочно-кишечного тракта;
- атрезия пищевода, кишечника, ануса, диафрагмальная грыжа, грыжа передней брюшной стенки; пороки развития мочевыделительных органов — агенезия одной или двух почек, поликистоз почек, гидронефроз, обструктивные уropатии; аномалии конечностей



и скелета — отсутствие конечностей, хондродистрофия, пороки развития отдельных участков конечностей);

- асцит у плода;
- оценка состояния печени;
- плацентография;
- локализация плаценты (предлежание плаценты);
- преждевременное «старение» плаценты (кальциноз);
- эхографическая картина плаценты при гемолитической болезни плода;
- амнистические нити (тяжи Симонарта);
- опухоли плаценты (кисты, гемангиомы);
- отслойка плаценты;
- оценка количества околоплодных вод (многоводие, маловодие);
- оценка качества околоплодных вод («мутность»);
- обвитие пуповиной шеи плода;
- оценка состояния пуповины (толщина, грыжи, узлы);
- диагностика пороков развития матки (седловидная, однорогая матка, опухоли матки, яичников) во время беременности;
- оценка состояния рубца на матке после предыдущей операции кесарева сечения;
- оценка истмико-цервикальной недостаточности при эхографических исследованиях;
- оценка размеров таза и состояния лонного сочленения.

Ультразвуковая диагностика с помощью аппаратов, работающих в реальном масштабе времени на протяжении всего срока беременности оказывает помощь в оценке состояния и развития плода, решении вопроса о возможности и целесообразности ее пролонгирования.

**Массовая (скринирующая) пренатальная диагностика** патологии плода осуществляется, главным образом, с помощью ультразвукового исследования, хотя могут применяться и другие методы (например, определение альфа-фетопротеина в крови беременной женщины и в случае его повышения — дальнейшее обследование).

**Значимость УЗ-скрининга беременных женщин** на врожденную патологию у плода хорошо иллюстрируется следующими наблюдениями.

Нами была проанализирована популяционная частота анэнцефалий у новорожденных детей как порока наиболее полно и четко учитываемого клинически и патологоанатомически до и после внедрения в юго-западном регионе Украины 100%-ного охвата беременных УЗ-исследованием. Было установлено, что в 70-е годы частота анэнцефалий

составляла 0,2:1000. Случаи пренатальной диагностики были единичны. В середине 80-х годов частота анэнцефалий повысилась до 0,5:1000. При этом около 20% их было диагностировано пренатально. В последние годы (1993-94 гг.) все случаи анэнцефалий диагностируются в сроки беременности до 24-28 нед. на основе массового УЗ-скрининга беременных. Это позволяет своевременно осуществлять тератаназию и ни один ребенок по данным мониторинга ВПР с анэнцефалией не рождается. Но при этом с учетом абортного материала частота анэнцефалий в эти же годы продолжает расти и составила 0,7:1000.

Вместе с тем, не всегда удается осуществлять массовый УЗ-скрининг беременных. Он, как правило, не проводится в сельской местности, в небольших городах и т. д. Однако на этих территориях проживает примерно 50% населения, что делает актуальным использование факторов риска для проведения целенаправленной ПД.

С целью изучения роли факторов риска по формированию врожденных пороков развития у детей и выявления среди них ведущих факторов, учитывающих современные тенденции в состоянии здоровья детей и их матерей, нами было проведено клинико-анамнестическое исследование 708 безвыборочных случаев рождения детей с ВПР (1-я основная группа) и 760 случаев рождения детей без ВПР (2-я контрольная группа).

Связь формирования порока (ов) развития с тем или иным фактором риска характеризовали вычислением коэффициента риска (КР) по специальной формуле (Двойрин В. В., 1985):

$$КР = \frac{А \times Г}{Б \times В}$$

где *А* и *В* — соответственно число случаев рождения детей с пороками развития, подверженных и не подверженных действию факторов риска;

*Б* и *Г* — число случаев рождения детей без врожденных аномалий, подверженных и не подверженных действию факторов риска.

При этом, чем больше или меньше единицы оказывался коэффициент риска, тем теснее была положительная или отрицательная связь между частотой формирования ВПР и изучаемым фактором риска. Если коэффициент риска был меньше единицы, то влияние изучаемого фактора риска на формирование ВПР оценивалось как маловероят-

ное. Значение коэффициента от 1 до 2 оценивалось как относительный риск, от 2 до 4 — как повышенный риск, а при значении коэффициента свыше 4-х риск оценивался как высокий.

В табл. 37 представлены значения коэффициента риска для целого ряда факторов, которые могут иметь значение в формировании ВПР у плода.

Как видно из этих данных, возраст матери как фактор риска по формированию ВПР в целом для всей группы пороков значения не имеет. И это отмечается во многих публикациях по данному вопросу (Савенко Л. А., 1975; Лазюк Г. И., 1991). Вместе с тем, в группе множественных аномалий риск возрастает у женщин старше 35 лет. Так, средний возраст матерей при болезни Дауна (в годах) составляет  $30,9 \pm 0,99$  (в контрольной группе —  $25,4 \pm 0,28$ ;  $p < 0,01$ ). При других хромосомных синдромах возраст матерей также достоверно выше, чем в контрольной группе и в среднем составляет  $27,0 \pm 0,57$  ( $p < 0,05$ ). Средний возраст отцов в I-й и во 2-ой группах статистически не отличается и только у пробандов с множественными пороками развития с аутомно-доминантным типом наследования он был достоверно выше, чем в контроле (соответственно  $30,3 \pm 0,92$  и  $27,7 \pm 0,82$ ;  $p < 0,05$ ), что также совпадает с данными литературы (Бочков Н. П., Чеботарев А. Н., 1989; Лазюк Г. И., 1991).

Среди других социальных факторов статистическую значимость имеет частота нерегистрируемых браков, которая в основной группе почти в 2 раза выше по сравнению с контрольной, а также профессионально-производственные «вредности», особенно действие ионизирующего излучения и электричества, ядохимикатов, химических реактивов, красителей в группе детей с множественными пороками развития.

Среди изученных факторов риска по формированию ВПР высокая роль, по нашим расчетам, кровнородственных браков (особенно при МВПР), наличия в семейном анамнезе ранней детской смертности и/или мертворождения, токсикоз и инфекционные заболевания в I половине данной беременности, угроза ее прерывания во втором триместре.

В табл. 38 представлены выделенные нами путем приведенного выше расчета группы факторов относительного, повышенного и высокого риска по формированию как множественных, так и изолированных и системных пороков развития у плода. Этот алгоритм может быть применен в практике женских консультаций и при медико-генетичес-

**Факторы риска по формированию ВПР у детей  
и их математическая оценка**

Факторы риска	КР для всей группы ВПР	КР	
		для МВПР	для ИиС ВПР
Возраст матери, годы			
до 20 лет	1,2	1,4	1,03
21-35 лет	0,5		
старше 35 лет	2,7	3,1	1,7
Социальное положение — одинокая	2,0		
Профессионально- производственные «вредности»	1,9		
в том числе:			
действие ИИ,	2,2	3,9	0,7
ядохимикатов, красителей,	1,6	2,04	1,2
химических реактивов,	0,9		
электрического поля			
Кровнородственный брак	5,8	9,7	2,1
Самопроизвольные аборт в анамнезе:			
ранние	1,4	2,4	0,6
поздние	2,3	1,5	3,1
Сибсы с ВПР	2,9	3,7	2,2
Ранняя детская смертность и/или мертворождения в анамнезе	4,1	6,7	1,9
Беременность (данная) по счету			
1-3	0,6		
4-ая и более	1,7		
Токсикоз I половины беременности	3,8	4,0	3,7
Токсикоз II половины беременности	1,4		
Угроза прерывания беременности			
в I триместре	1,3	—	—
во II триместре	4,7	5,4	3,9
в III триместре	0,5	—	—
Инфекционные заболевания:			
в I половине беременности	3,4	4,1	2,6
во II половине беременности	0,7	—	—

**Группы факторов риска  
по формированию различных форм ПР**

Формы ПР	Группы факторов		
	относительного риска, $1 < КР < 2$	повышенного риска, $2 < КР < 4$	высокой степени риска, $КР > 4$
МВПР	возраст матери менее 20 лет, поздние СА	возраст матери старше 35 лет, профессионально-производственные «вредности» (действие ИИ, ядохимикатов, красителей, хим. реактивов) ранние СА сибсы с ПР	кровнородственный брак, ранняя детская смертность и/или мертворождения в семейном анамнезе, токсикоз I половины беременности, угроза прерывания беременности во II триместре, инфекционные заболевания матери в I половине беременности
ИИС ПР	возраст матери моложе 20 лет, возраст матери старше 35 лет, профессионально-производственные «вредности» (ИИ, ядохимикаты, красители, хим. реактивы) ранняя детская смертность и/или мертворождения в семейном анамнезе	кровнородственный брак, поздние СА, сибсы с ПР	токсикоз I половины беременности, угроза прерывания беременности во II триместре, инфекционные заболевания в I половине беременности

ком консультировании в тех случаях, когда по каким-либо причинам не производится массовый УЗ-скрининг беременных на врожденную патологию у плода.

Эффективность профилактических мероприятий, направленных на предупреждение рождения детей с пороками развития, в частности, эффективность медико-генетического консультирования и дородовой диагностики оценивается с помощью программ регионального генетического мониторинга, включающего мониторинг врожденных аномалий.

*Организация регионального мониторинга ВПР* должна осуществляться областной медико-генетической консультацией или аналогичным региональным центром. Методика его проведения такова. Все родовспомогательные учреждения (города, области, региона) при рождении ребенка, включая мертворождение, с пороками развития направляют экстренное извещение, в котором отражаются все минимально необходимые сведения (паспортные данные, дата родов, перечень выявляемых пороков и т. д.). Больной фотографируется, желательно при этом фотографировать родившегося в этот же день здорового новорожденного. Аналогичным образом поступают, если порок развития или пороки обнаруживаются при патологоанатомическом исследовании у умерших детей без видимых пороков.

Все случаи ВПР должны рассматриваться и анализироваться в медико-генетическом центре для верификации полного и точного клинико-генетического диагноза. Медико-генетический центр должен также определить программу лечения, оздоровления и диспансеризации детей с ВПР.

Занесение всех получаемых данных в ЭВМ позволяет не только оперативно накапливать текущую информацию, но и создавать в перспективе генетический банк данных о населяющей конкретный регион популяции.

Таким образом, рассмотрев основные пути профилактики врожденных пороков развития у детей и завершая этот раздел, необходимо еще раз подчеркнуть, что эта проблема — проблема предупреждения рождения детей с пороками развития — не является сугубо педиатрической, сугубо генетической либо акушерской, а представляется не только общемедицинской, но и государственной. И на примере ряда высокоразвитых стран мы видим, что успешно она решается там, где сохранение генофонда страны, предупреждение

рождения детей с этой тягчайшей патологией возведено в ранг государственной политики (Япония, Израиль, Швеция и др.). Вместе с тем, медицинский комплекс профилактических мероприятий должен включать совместные усилия многих врачей-специалистов, гигиенистов, экологов, инженеров по программированию и т. д. Особого внимания требует развитие медицинской генетики и, в частности, педиатрической генетики. Важное значение приобретает знание широким кругом врачей-педиатров вопросов диагностики основных нозологических форм пороков развития у детей, их этиологии и тактики лечения. Освещению этих вопросов посвящена следующая часть нашей книги.

---

# СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

## РАЗДЕЛ ПЕРВЫЙ

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗОЛИРОВАННЫХ И СИСТЕМНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

В общем спектре врожденных пороков развития у новорожденных детей изолированные и системные поражения составляют свыше 80% (Давиденкова Е.Ф., Бутомо И.В., 1985; Roth M. et al., 1987).

Как было отмечено выше (глава 3), среди госпитализированных детей возраста первого года жизни в общесоматические отделения изолированные и системные пороки развития регистрируются у 2/3 больных с ВПР (Минков И.П. и др., 1992). Изолированные и системные пороки выявляются у большинства умерших детей с врожденными аномалиями (Лазюк Г.И., Черствой Е.Д., 1986).

Сказанное выше убеждает в необходимости знания врачами-педиатрами наиболее распространенных и практически значимых форм изолированных и системных пороков развития у детей. В последующих главах этого раздела представлены общие сведения по этиологии, классификации и структуре врожденных пороков отдельных органов и систем, а также даны клинические характеристики наиболее распространенных нозологических форм пороков.



## ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Аномалии ЦНС относятся к тяжелым формам патологии, при которых прогноз жизни и психомоторного развития детей весьма серьезен (Корниенко В.Н. и др., 1986; Скворцов И.А. и др., 1988; Бадалян Л.О., 1990; Chervenak F. et al., 1988).

Общая частота пороков развития ЦНС среди новорожденных детей по данным разных авторов в среднем составляет 1-2 случая на 1000 (Прытков А.Н., 1979; Gutierrez J. et al., 1986; Stoll C. et al., 1988; Wiswell T. et al., 1990). При этом выявляются четкие географические отличия — в Великобритании этот показатель выше, чем в Беларуси, на западе Украины выше, чем на юге и т.д. В последние годы в регионах, где широко используется медико-генетическое консультирование и пренатальная ультразвуковая диагностика, отмечается тенденция к снижению частоты аномалий ЦНС (Минков И.П., 1992; Kuroki Y., 1990).

Частота врожденных пороков нервной системы среди умственно отсталых детей составляет от 8 до 36% (Лазюк Г.И. и др., 1991; Kashama T., 1987; Dereumaeker A. et al., 1988). При этом ведущим генетическим фактором умственной отсталости считается нестабильность («ломкость») X-хромосомы (Мутовин Г.Р., 1987; Li S.-Y. et al., 1988).

**Этиология.** Аномалии ЦНС могут иметь место при многих хромосомных и нехромосомных синдромах. Однако в большинстве своем это мультифакториальная патология. Многие авторы не обнаруживают этиологической связи пороков ЦНС с возрастом матери, ее социальным происхождением, а также с частотой спонтанных и искусственных аборт в акушерском анамнезе (Borman G. et al., 1986; Ericson A. et al., 1988). Ряд авторов отмечает увеличение частоты ВПР ЦНС в зимнее время года с соответствующим пиком зачатия в весенние месяцы (Stoll C. et al., 1988), возможно, за счет повышения интенсивности ионизирующего излучения в это время года, которое, наряду с мультифакториальными причинами, занимает важное место в этиологии данных пороков развития (Kurjak A., Funduk-Kurjak B., 1989).

Установлена этиологическая роль в формировании ВПР ЦНС сахарного диабета у матери, приема ею лекарств (диуретики, антигистаминные, сульфаниламиды) в I триместре беременности, гестоза первой половины беременности, острых и хронических заболеваний матери во время беременности.

Среди больных с ВПР ЦНС выявлено преобладание:

- 1) рождения ребенка от 4-й и последующих беременностей;
- 2) недоношенных детей;
- 3) внутриутробной гипотрофии;
- 4) лиц женского пола (Резник Б.Я., Минков И.П., 1991; Seller M., 1987; Vamforth S., Baird P., 1989; ).

Врожденные пороки развития ЦНС являются следствием нарушений процессов развития мозга: образования нервной трубки и ее разделения в краниальном отделе на парные образования, миграции и дифференцировки клеточных элементов нервной ткани (Недзьведь М.К., 1991). ТТП для многих пороков развития мозга составляет 3-8 недель внутриутробного развития.

Так как рассматриваемая группа аномалий характеризуется чрезвычайным клиническим полиморфизмом и особенности клинических симптомов зависят от локализации и степени поражения ЦНС, то в основу их классификации положен структурно-морфологический принцип (Недзьведь М.К., 1991).

## КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА

### I. Врожденные пороки развития конечного мозга

#### A. Общая группа пороков

- 1) анэнцефалия — отсутствие большого мозга, костей свода черепа и мягких тканей;
- 2) экзэнцефалия — отсутствие костей свода черепа (акрания) и мягких покровов головы: большие полушария располагаются открыто в виде отдельных узлов;
- 3) инионцефалия — отсутствие части или всей затылочной кости со значительным расширением затылочного отверстия;
- 4) черепно-мозговые грыжи — грыжевое выпячивание в области дефекта костей черепа;
  - а) менингоцеле — грыжевой мешок представлен твердой мозговой оболочкой и кожей, а содержимым является спинномозговая жидкость;
  - б) менингоэнцефалоцеле — в грыжевой мешок выпячивается тот или иной отдел головного мозга.
- 5) аплазия (агенезия) мозолистого тела — отсутствие основной комиссуральной спайки, в результате чего III желудочек открыт;
- 6) порэнцефалия — наличие в ткани конечного мозга полостей, сообщающихся с вентрикулярной системой и субарахноидальным пространством.

*Б. Пороки в результате неразделения конечного мозга.*

1) проэнцефалия — весь конечный мозг разделен продольной бороздой, но в глубине оба полушария связаны друг с другом пластинкой вещества мозга;

2) алобарная проэнцефалия — разделена только задняя треть конечного мозга, лобные доли не разделены и гипоплазированы;

3) голопроэнцефалия — конечный мозг не разделен на полушария и имеет вид полусферы;

4) ателэнцефалия — отсутствие больших полушарий и подкорковых ядер.

*В. Пороки, являющиеся следствием нарушения миграции и дифференцировки нервных клеток.*

1) гетеротопия — островки серого вещества в белом веществе;

2) микро- и полигирия — большое число мелких и аномально расположенных извилин больших полушарий;

3) пахигирия (макрогирия) — утолщение основных извилин;

4) агирия (лиссэнцефалия) — отсутствие извилин и борозд больших полушарий (гладкий мозг);

5) микроцефалия — уменьшение массы и размеров головного мозга;

6) макроцефалия (мегацефалия) — необычное увеличение массы и размеров головного мозга, сопровождающиеся нарушениями расположения извилин, изменениями цитоархитектоники коры, очагами генеротопии в белом веществе.

## **II. ВПР обонятельного анализатора:**

1) аринэнцефалия — аплазия обонятельных луковиц, борозд и т.д., с нарушением в ряде случаев гиппокампа.

## **III. Пороки развития ножек и моста (варолиева моста).**

## **IV. Пороки развития продолговатого мозга.**

## **V. Пороки развития мозжечка:**

1) аплазия и гипоплазия — в основном касаются червя мозжечка;

2) структурные нарушения — представлены гетеротопиями грушевидных нейроцитов в зернистый слой коры и белое вещество.

## **VI. Пороки развития спинного мозга и позвоночника:**

1) кистозная расщелина позвоночника (спинномозговая грыжа) — в области расщелины имеется менингоцеле или менингомиелоцеле;

2) скрытая расщелина позвоночника (*spina bifida occulta*) грыжевого выпячивания нет, а дефект закрыт неизмененными мышцами и кожей;

3) полный рахискиз — расщелина позвонков с дефектом мозговых оболочек и мягких покровов, грыжевого выпячивания нет, спинной мозг лежит в области дефекта открыто и имеет вид деформированной тонкой пластинки или желоба;

4) диастематомиелия — разделение спинного мозга по длиннику на две части костной, хрящевой или фиброзной перемычкой;

5) амиелия — полное отсутствие спинного мозга с сохранением твердой мозговой оболочки и спинальных ганглиев;

6) гидромиелия — водянка спинного мозга;

7) дипломиелия — удвоение спинного мозга;

8) порок Клиппеля-Фейля — сращение I шейного позвонка с затылочной костью, а также сращение шейных позвонков между собой или с I грудным позвонком.

## **VII. Пороки развития вентрикулярной системы и подпаутинного пространства:**

1) атрезия:

а) межжелудочковых отверстий (отверстий Монро) — при одностороннем процессе развивается асимметричная, при двустороннем процессе — симметричная гидроцефалия;

б) срединной (отверстие Мажанди) и латеральных (отверстия Лушки) апертур IV желудочка сопровождаются развитием порока Денди-Уолкера; сдавление этих апертур при вклинении в большое затылочное отверстие продолговатого мозга и миндалин мозжечка является причиной внутренней гидроцефалии при синдроме Арполяда-Киари;

2) стеноз, расщепление и атрезия водопровода среднего мозга (сильвиева водопровода) могут быть причиной внутренней гидроцефалии;

3) гидроцефалия — водянка головного мозга: чрезмерное накопление в вентрикулярной системе или подпаутинном пространстве спинномозговой жидкости, сопровождающееся атрофией мозгового вещества;

4) гидранэнцефалия — отсутствие больших полушарий при сохранности костей свода черепа и мягких покровов головы.

## **VIII. Пороки развития мозговой части черепа:**

1) краниосиностоз — преждевременное зарастание черепных швов, что ограничивает рост черепа в том или ином направлении и приводит к его деформации;

2) краниостеноз;

3) платибазия — уплотнение основания черепа;

4) коронарный синостоз — преждевременное зарастание венечных

швов черепа, что ограничивает его рост в передне-заднем направлении.

Ниже нами рассмотрены клинически наиболее значимые врожденные пороки развития ЦНС.

### АРНОЛЬДА-КИАРИ СИНДРОМ

**Арнольда-Киари синдром** (1894 г., J. Arnold., H. Chiari, Германия) — комбинированный врожденный порок ЦНС, при котором происходит вклинение продолговатого мозга и миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие в связи со спинномозговой грыжей (чаще менингомиелоцеле), в поясничной области (Agmanolis D. et al., 1984) и формирование внутренней гидроцефалии из-за сдавления срединной и латеральных апертур IV желудочка, нарушающего отток спинномозговой жидкости. Вклинение продолговатого мозга и мозжечка в большое затылочное отверстие, по-видимому, происходит вследствие тракции спинного мозга, дизэктольный конец которого фиксирован в области грыжевого мешка (Недзьведь М.К., 1970).

В 1894 г. немецкие исследователи J. Arnold и H. Chiari описали очень редкий врожденный порок из группы дизрафий.

**Этиология** порока мультифакториальная, в ряде случаев удается установить действие тератогенного фактора в ранней стадии эмбриогенеза (ТТП — между 21-26-м днем).

**Клиника.** Непосредственно после родов выявляется спинномозговая грыжа. Гидроцефалия имеет различную выраженность в зависимости от степени смещения продолговатого мозга и мозжечка, нарушения оттока спинномозговой жидкости, морфогистологических изменений в указанных отделах мозга. Клинически различают быстро прогрессирующее и медленно прогрессирующее течение патологии. При первом варианте порок Арнольда-Киари развивается на протяжении всего внутриутробного периода и новорожденный ребенок имеет весь клинический симптомокомплекс: врожденную гидроцефалию, сочетающуюся со спинномозговой грыжей, неврологическую симптоматику (общемозговые явления — беспокойство, судороги, дыхательные расстройства; мозжечковые проявления — дисфагия, нистагм, интенционное дрожание; поражение черепно-мозговых нервов — паралич лицевого и глазодвигательного нервов и т.д.). При втором медленно прогрессирующем варианте течения синдрома Арнольда-Киари формирование гидроцефалии и неврологической симптоматики происходит постепенно и может затянуться на годы. При этом отмечаются: головная боль, головокружение, нарушения статических функций, спастические парезы и параличи, атрофия зрительного нерва

вплоть до полной слепоты, вегетативные расстройства. Дети отстают в психофизическом развитии.

**Диагноз** устанавливается при обследовании. Люмбальная пункция категорически противопоказана, т.к. может ухудшить состояние больного и даже вызвать летальный исход из-за внезапного понижения давления и полного вклинения мозжечковых миндалин и продолговатого мозга в позвоночный канал. Нейросонография, рентгенография и компьютерная томография выявляют малые размеры задне-черепной ямки, расширение большого затылочного отверстия и верхнего отдела позвоночного канала, внутреннюю гидроцефалию, сплюснутость турецкого седла; пальцевые вдавления костной пластинки свода черепа, смещение мозжечка и продолговатого мозга.

**Лечение** — эффективным является нейрохирургическое вмешательство как в области большого затылочного отверстия, так и в области спинномозговой грыжи. Обычно проводится несколько этапов операции. Наряду с хирургической коррекцией показана консервативная терапия и психоневрологическая реабилитация с длительным диспансерным наблюдением.

**Прогноз** при быстро прогрессирующем течении порока и появлении всего клинического симптомокомплекса у новорожденного ребенка чаще неблагоприятный, т.к. в этом случае пренатальные морфогистологические изменения продолговатого мозга и мозжечка несовместимы с жизнью. Хирургическая коррекция порока улучшает прогноз для жизни, но психомоторное развитие больных запаздывает, может сохраняться неврологическая симптоматика.

**Медико-генетическое консультирование.** Степень риска невысока (Харпер П., 1984).

**Пренатальная диагностика** основана на эхографическом обнаружении у плода в сроки беременности до 24 недель сочетания спинномозговых грыж и гидроцефалий, дородовое выявление которых хорошо описано в литературе (Демидов В.Н. и др., 1986; Donald I., Brown T., 1961; Campbell S., 1974; Pulu G. et al., 1986).

## ГИДРОЦЕФАЛИЯ

**Гидроцефалия** — врожденная водянка головного мозга, сопровождающаяся атрофией мозгового вещества.

Популяционная частота порока колеблется по данным разных авторов в широких пределах: от 0,48 до 3-4 на 1000 рождений (Недзьведь М.К., 1971; Касимова О.А.-А., 1988; Trimble B., 1974; Bamforth S., Baird P., 1989; Wiswell T. et al., 1990).

**Этиология** гидроцефалии гетерогенна. Этот порок встречается: 1)

изолированно, 2) в составе системных поражений ЦНС (например, синдром Арнольда-Киари, аномалия вены Галена и т.д.), 3) при хромосомных и нехромосомных наследственных и ненаследственных синдромах множественных пороков развития, 4) при ряде других врожденных и генетических заболеваний (табл. 39).

Классифицируют гидроцефалию по характеру нарушения ликвородинамики и различают следующие ее формы: окклюзионную (обструктивную) и коммуникационную (сообщающуюся), наружную и внутреннюю, компенсированную и декомпенсированную.

**Окклюзионная (обструктивная) гидроцефалия** характеризуется нарушением ликворооттока внутри желудочковой системы, в результате чего жидкость из желудочков не поступает в субарахноидальное пространство и формируется расширение желудочковой системы (**внутренняя гидроцефалия**). Это расширение всегда бывает проксимальнее места окклюзии (обструкции).

Окклюзия желудочковой системы может быть связана с такими причинами, как:

- 1) Аномалии ее развития:
  - стеноз силвиева водопровода врожденный (X-сцепленная гидроцефалия у мальчиков);
  - порок вены Галена;
  - синдром Дэнди-Уолкера.
2. Спаечный процесс:
  - стеноз силвиева водопровода в результате инфекции (токсоплазмоз, цитомегалия, др. вирусы).
3. Новообразования:
  - срединные опухоли мозга;
  - папиллома хориоидального сплетения.
4. Субдуральная гематома задней черепной ямки в результате перинатальной патологии.

**Коммуникационная (сообщающаяся) гидроцефалия** характеризуется свободной циркуляцией избыточного количества ликвора в желудочковой системе и в субарахноидальном пространстве (открытая гидроцефалия), а отток жидкости нарушен либо в связи с окклюзией субарахноидальной цистерны, либо в связи с облитерацией субарахноидального пространства на конвексальной поверхности мозга.

Такое наружное затруднение оттока ликвора может быть обусловлено такими нижеперечисленными причинами, как:

1. Аномалии ЦНС (Арнольда-Киари синдром, порок Клиппеля-Фейля и др).
2. Наследственные мукополисахаридозы (болезнь Гурлера).
3. Наследственные болезни скелета (ахондроплазия).

### Заболевания, при которых отмечается врожденная гидроцефалия

Хромосомные и наследственные синдромы МВГР	Ненаследственные синдромы МВГР	Системные пороки ЦНС	Перинатальные поражения ЦНС и врожденные инфекции	Другие причины
<p>Хромосомы 8 трисомия</p> <p><b>синдромы, наследуемые аутосомо-рецессивно:</b></p> <p>гидролетальный, COFS-синдром, Коффина-Сириса, Меккеля, Уокера-Варбурга, Фринса, Цельвегера, Эллиса-Ван Кревельда</p> <p><b>синдромы, наследуемые аутосомно-доминантно:</b></p> <p>Апера</p> <p>Хиппеля-Линдау</p> <p><b>синдромы с неустановленным типом наследования:</b></p> <p>CHARGE-ассоциация</p>	<p>VATER-ассоциация</p> <p>Диабетическая эмбриофетопатия</p> <p>Фетальный синдром краснухи (Грегга синдром)</p>	<p>Арнольда-Киари синдром</p> <p>Врожденный стеноз синьвиева водопровода (X-сцепленная гидроцефалия у мальчиков)</p> <p>Денди-Уолкера синдром</p> <p>Клиппеля-Фейля синдром</p> <p>Порок развития вены Галена</p>	<p>Субдуральная гематома задней черепной ямки</p> <p>Субарахноидальное кровоизлияние</p> <p>Токсоплазмоз врожденный</p> <p>Цитомегаловирусная инфекция врожденная</p> <p>Другие врожденные инфекции с поражением мозга</p>	<p><b>Наследственные болезни:</b></p> <p>Ахондроплазия</p> <p>Мукополисахаридозы</p> <p><b>Опухоли:</b></p> <p>Папиллома хориоидального сплетения</p> <p>Опухоли срединных структур мозга</p> <p><b>Прочие:</b></p> <p>Врожденная билирубиновая энцефалопатия</p> <p>Отравление витамином А</p>





*Рис. 40. Ребенок с врожденной гидроцефалией*

4. Кровоизлияния субарахноидальные.
5. Папиллома хориоидального сплетения и т.д.

При наружной гидроцефалии жидкость скапливается в субарахноидальном пространстве, при внутренней — в желудочках мозга. Отсюда ясно, что открытая гидроцефалия может быть как наружной, так и внутренней, тогда как окклюзионная форма болезни всегда является внутренней. При открытой наружной гидроцефалии переполняются и расширяются субарахноидальные пространства, а при внутренней наблюдаются резкое расширение желудочков мозга и истончение мозгового вещества со всеми вытекающими последствиями для клиники и психоневрологического развития больного ребенка.

**Клиника** — наиболее важным диагностическим симптомом является прогрессирующее увеличение размеров головы, преимущественно за счет лобных бугров (рис. 40). Мозговой череп преобладает над лицевым; может наблюдаться асимметрия черепа и лица. Большой родничок увеличен в размерах, может выбухать, пульсировать. Открыты малый и боковой роднички, сагитальный и другие швы расширены. Усилен венозный рисунок на голове.

Если гидроцефалия сочетается с повышением внутричерепного

Рис. 41. Нейросонография ребенка с врожденной гидроцефалией



давления, то дети возбуждены, кричат, плохо сосут, срыгивают. Может отмечаться разнообразная неврологическая симптоматика: спастический парез с повышением сухожильных рефлексов, косоглазие, нистагм, парез лицевого нерва по центральному типу, страдают вегетативные функции (увеличена потливость, сосудистые признаки и т.д.). Характерна задержка умственного, статомоторного и физического развития. На глазном дне — застойные явления.

Для постановки диагноза имеют значение динамика еженедельных измерений окружности головы, результаты дополнительных методов обследования: нейросонография (рис. 41), люмбальная пункция, реоэнцефалогарфия, электроэнцефалография, компьютерная томография и др.

Так как увеличение размеров головы предшествует расширению желудочков, диагностируемых на ранних этапах только нейросонографией, то лечение гидроцефалии нужно начинать до появления клинических признаков патологического роста головы.

**Лечение.** Консервативную терапию сочетают с хирургическим вмешательством по показаниям (Голыш Н.Н., 1981; Семенов В.Н., 1987). Консервативная терапия должна быть комплексной, учитывающей причины, которые вызвали заболевание. В случае постынфекционного происхождения гидроцефалии показана противовоспалительная терапия, включающая антибиотики, а затем на этапе реабилитации — рассасывающие средства (алоз, лидаза) и стимулирующие обмен в нервной системе (витамины группы В, глутаминовая кислота, ноотропы, аминолон — при отсутствии противопоказаний).

Важнейший аспект лечения — нормализация ликвородинамических нарушений дегидратирующими препаратами (микстура с цит-

ралью, диакарб или салуретики в сочетании с оротатом или хлоридом калия, инъекции сернокислой магнезии внутримышечно).

Для улучшения статомоторных функций показаны лечебная гимнастика, массаж.

Отсутствие эффекта от консервативной терапии является показанием к хирургическому лечению, которое должно быть вместе с тем максимально ранним. Цель хирургического вмешательства — устранение обструкции и создание дополнительного оттока для ликвора (Симерницкий Б.П., 1974; Пурин В.Р., Жукова Т.П., 1976; Ростоцкая В.И., Комаров В.И., 1977; Воробьев А.М., 1987; Schanseil-Zipf U. et al., 1987).

**Течение и прогноз.** Нередко дети с гидроцефалией рождаются мертвыми или умирают вскоре после рождения. У оставшихся в живых детей с врожденной гидроцефалией клиническая и прогностическая эффективность терапии прямо зависит от возраста пациента, в котором ему проведено шунтирование — основной хирургический метод лечения гидроцефалии в настоящее время.

У детей с врожденной гидроцефалией резко понижена сопротивляемость, они часто болеют различными интеркуррентными заболеваниями и, если умирают в первые месяцы или годы жизни, то непосредственной причиной смерти являются инфекционно-воспалительные процессы (Цукер М.Б., 1972; Касимова О.А.-А., 1988). Возможная причина этого — иммунологическая недостаточность, выявляющаяся у этой категории больных (Касимова О.А.-А., 1988; Минков И.П., 1992). Поэтому в плане диспансерных мероприятий обязательно должны быть предусмотрены меры профилактики инфекционных заболеваний (уменьшение контактов, элементы закаливания, санация гнойных очагов, общеукрепляющие средства, иммуномодуляторы).

### **Медико-генетическое консультирование.**

Прежде чем рассматривать гидроцефалию как изолированный и первичный порок развития, необходимо проводить тщательный контроль и исключить другие этиологические варианты гидроцефалий, при которых отмечается «свой» генетический риск.

Гидроцефалия часто сочетается со спинномозговыми грыжами и другими аномалиями ЦНС.

Необходим также анализ родословной, т.к. хотя и очень редко, но встречается X-сцепленный тип этого порока в сочетании со стенозом силвиева водопровода (Недзьведь М.К., 1991).

Повторный риск при «обычной врожденной гидроцефалии» независимо от анатомической основы составляет около 3% после рождения одного пораженного ребенка и около 8% после рождения двух пораженных детей (Харпер П.С., 1984).

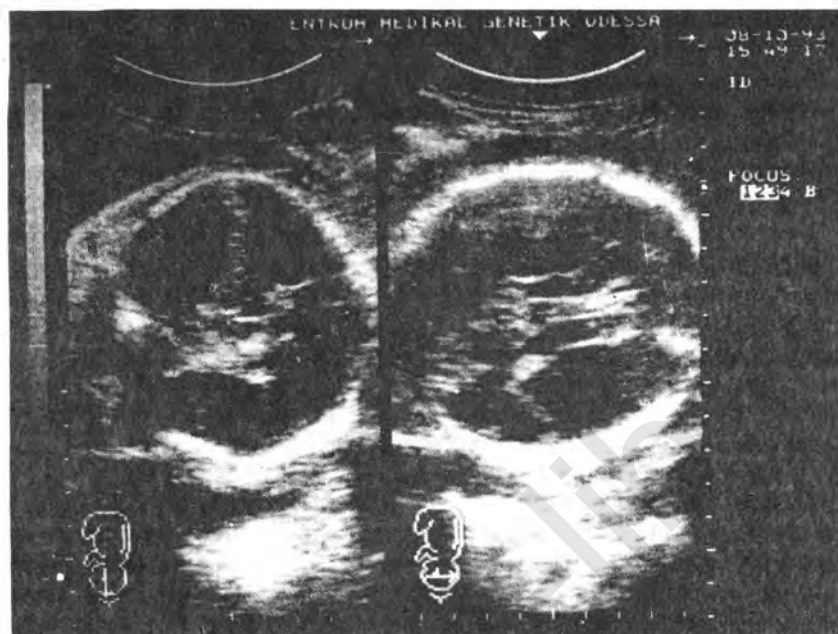


Рис. 42. Ультразвуковое исследование плода с внутренней гидроцефалией

**Профилактика и пренатальная диагностика.** Предупреждение рождения детей с гидроцефалией основывается на данных массового ультразвукового скрининга беременных женщин в сроки до 24 недель внутриутробного развития (Минков И.П., 1993).

Для целенаправленной пренатальной диагностики гидроцефалии у плода используются: а) исследование материнской крови на содержание в ней альфа-фетопротеина, б) амниоцентез с последующим исследованием амниотической жидкости; в) данные ультразвукового исследования плода (рис. 42).

Показаниями для целенаправленной пренатальной диагностики гидроцефалии являются:

- 1) 4-ая по счету и более беременность;
- 2) наличие аномалий ЦНС у сибсов будущего пробанда или у его родителей;
- 3) предшествующее воздействие ионизирующего излучения (лучевая терапия родителей, профессионально-производственные «вредности», проживание в зоне Чернобыльской аварии и т.д.);
- 4) гестоз первой половины данной беременности;

5) инфекционные заболевания, перенесенные во время беременности, а также микробоносительство (краснухи, токсоплазмоза, герпеса и др.);

6) внутриутробная гипотрофия плода;

7) угроза прерывания беременности, особенно во втором триместре.

Выявление гидроцефалии у плода в сроки до 24 недель внутриутробного развития давно описано в литературе и широко внедрено в практику (рис. 42) (Персианинов Л.С., Демидов В.Н., 1982; Гречанина Е.Я., 1991; Donald I., Brown T., 1961; Campbell S., 1974; Pihu G. et al., 1986). Обнаружение этого порока является основанием для постановки вопроса о досрочном прерывании беременности по медицинским показаниям, который решается в конечном счете строго индивидуально (Кулиев А.М. и др., 1988; Савельева Г.М., 1990);

## ДЕНДИ-УОЛКЕРА СИНДРОМ

**Денди-Уолкера синдром** (1919 г., W. Dandy; 1942 г., J. Taggart, A. Walker) — порок развития ЦНС, при котором выявляется резкое увеличение IV желудочка из-за препятствия оттоку ликвора в связи с атрезией центрального отверстия Мажанди и боковых отверстий Лушка, связывающих этот желудочек мозга с субарахноидальным пространством. Большинство случаев синдрома Денди-Уолкера сопровождается частичной или полной аплазией червя мозжечка, что позволяет говорить о диагностической триаде морфологических признаков данного порока развития (Masuzawa T. et al., 1984): 1) кистозное расширение IV желудочка; 2) внутренняя гидроцефалия; 3) аномалия мозжечка.

Впервые синдром был описан W.E. Dandy в 1919 г., позже — J.K. Taggart., A.E. Walker. Общепринятое название синдрома утвердилось после публикации С. Venda в 1954 г.

**Этиология** порока гетерогенна. ТТТ — 3-4 нед. эмбриогенеза. Генетическая природа синдрома недоказана. Существует мнение, что первичным звеном при этом пороке является аномалия развития мозжечка как результат очаговой дизрафии нервной трубки в раннем эмбриональном периоде (Недзьведь М.К., 1991; Hart M. et al., 1972). Синдром Денди-Уолкера описан при трисомии по длинному плечу хромосомы 17 (Gallien J. et al., 1981), а также при синдроме Коффина-Сириса (Tunnesen W. et al., 1978). Анализ цитогенетических вариантов мозаичных форм синдрома трисомии 9, при которых также описывается порок Денди-Уолкера, показывает, что происхождение его возможно связано с трисомией по сегменту 9q22 — 9q33 (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991).

Гидроцефалия, наблюдаемая при синдроме Денди-Уолкера и вызываемая любым этиологическим фактором, способным привести к

повышению секреции спинномозговой жидкости или нарушить ее реорбцию на менингеальной поверхности, может быть по своему механизму развития:

— постгеморрагической (вследствие внутричерепной родовой травмы с нарушением мозгового кровообращения);

— воспалительной (как следствие врожденного или приобретенного менингеального процесса любой этиологии: кокковой, токсоплазмозной и т.д., включая туберкулезную), посттромбофлебитической;

— опухолевой (папилломы сосудистых сплетений, краниофарингомы, опухоли III и IV желудочков, опухоли шишковидной железы и т.д.).

**Классификация и клиника.** Следует выделять врожденные и приобретенные формы порока Денди-Уолкера. Врожденные формы синдрома могут быть первичными (генетической или тератогенной этиологии) и вторичными (постгеморрагическими, поствоспалительными и т.д.). Возраст появления клинических симптомов болезни зависит от степени и длительности компенсации внутренней гидроцефалии. Существует мнение, что аномалия Денди-Уолкера может быть хорошо переносима долгое время (Попеску О., 1977). Мы считаем, что врожденные формы проявляются уже в раннем возрасте. Основные клинические симптомы:

— признаки внутричерепной гипертензии,

— мозжечковые расстройства.

Нередко этот порок сочетается с другими аномалиями головного мозга (микро-, поли- или пахигирией, агенезией мозолистого тела и т.д.) или других органов (поли- и синдактилия, палатосхиз) (Недзьведь М.К., 1991).

Может отмечаться умственная отсталость и ранняя смертность этих больных (Golden J. et al., 1987; Maria B. et al., 1987).

**Рентгенологически** (снимок черепа в 2-х проекциях) выявляется увеличение объема задней черепной ямки и пальцевидные вдавления на внутреннем своде.

**Ультразвуковое** исследование (нейросонография) и компьютерная томография наиболее информативны (Базртс В., 1990; Воеводин С.М., 1990). В задней черепной ямке при сканировании в сагиттальной, фронтальной и горизонтальной плоскостях определяется эконегативная кистозная структура, соединяющаяся с IV желудочком. Червь мозжечка не выявляется. Может наблюдаться расширение боковых и III-го желудочков в сочетании с признаками микроцефалии.

**Диагноз** при обнаружении увеличенной задней черепной ямки и дилатации IV желудочка не вызывает сомнений. Дифференцировать следует с арахноидальной кистой, с семейной агенезией червя мозжечка (Sarti D., 1987).

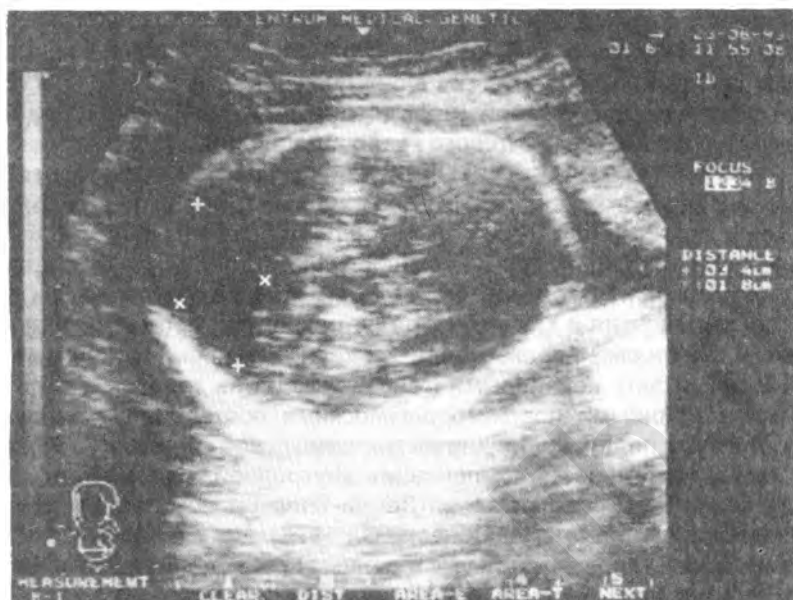


Рис. 43. Ультразвуковое исследование плода с синдромом Денди-Уолкера (увеличены размеры IV желудочка мозга и задней черепной ямки)

**Лечение** зависит от предполагаемой этиологии порока и сочетает консервативную терапию (противовоспалительные, дегидратационные и рассасывающие средства) с хирургической коррекцией — наложение вентрикулоперитонеального шунта.

**Прогноз:** при ранних формах — всегда серьезный; при поздних формах определяется причинами развивающегося синдрома, степенью их выраженности, тяжестью клинических проявлений, своевременностью и эффективностью терапии.

**Медико-генетическое консультирование.** Учитывая сомнительность генетической природы порока и преобладание вторичных форм, можно считать, что риск для sibсов весьма мал.

**Пренатальная диагностика.** При массовом УЗ-скрининге беременных женщин может быть обращено внимание на увеличение размеров IV-го желудочка у плода (рис. 43). Дальнейшая тактика определяется данными, получаемыми при углубленном клинико-лабораторном и генетическом обследовании. В литературе описаны

случаи пренатальной диагностики синдрома на основе эхографического выявления у плода гидроцефалии и затылочного энцефалоцеле (Alfieri G. et al., 1983; Crowe C. et al., 1986).

## МИКРОЦЕФАЛИЯ

**Микроцефалия** — уменьшение размеров черепа и мозга, при котором окружность головы более чем на 2 стандартных отклонения ниже нормы.

Популяционная частота порока по данным разных авторов колеблется от 0,11 — 0,15 на 1000 (Trimble B., Doughty J., 1974) до 0,5 — 1,0 на 1000 (Tolmie J. et al., 1987; Sujatha M. et al., 1989).

**Этиология.** Причины микроцефалии весьма разнообразны. Как изолированный порок развития она может быть генетически обусловленной. Это так называемая истинная (генуинная) микроцефалия (Schinzel A., Litehgi M., 1984). Она составляет 7-34% от всех форм микроцефалий. Наследуется аутосомно-рецессивно. Описаны семейные случаи заболевания, когда у фенотически здоровых родственников выявляются уменьшенные размеры черепа, сопровождающиеся невысоким интеллектом. В родословной таких больных нередко отмечаются кровнородственные браки. Возраст родителей и порядок рождения как факторы риска не имеют статистической значимости.

Помимо истинной микроцефалии выделяют: 1) вторичную микроцефалию, развивающуюся в результате органического поражения головного мозга различной этиологии (внутриутробная инфекция и гипоксия, родовая травма, токсические воздействия на плод и т.д.); 2) микроцефалию как один из признаков хромосомных, генных (наследственных) и ненаследственных синдромов множественных пороков развития (см. таб. 40).

**Клиника** микроцефалии проявляется с рождения. Очень характерен внешний вид больного: выражена диспропорция между мозговым и лицевым черепом, между головой и туловищем. Голова сужена сверху, лоб низкий, покатый, выступают надбровные дуги, уши большие, много стигм дизэмбриогенеза (высокое небо, кариозные зубы и т.д.). У большинства больных (но не у всех) отмечается в той или иной степени задержка умственного развития. При этом психопатологический процесс может протекать по двум клиническим вариантам: торпидный (больные вялые, малоподвижные, безучастные) и зрелищный (больные чрезвычайно подвижны и суетливы, склонные к деятельности, но их способность к концентрации внимания крайне неустойчива). Последний клинический вариант наблюдается чаще.

При вторичных формах микроцефалии очень характерна разнообразная неврологическая симптоматика (спастические парезы и пара-



### Заболевания, при которых отмечается микроцефалия

Симптоматическая микроцефалия			Вторичная микроцефалия
при хромосомных болезнях	при наследственных синдромах	при ненаследственных синдромах	
1q <sup>-</sup> 4p <sup>-</sup> (Вльфа-Хиршхорна) 4p <sup>+</sup> , 4q <sup>+</sup>	<b>С аутосомно-рецессивным наследованием:</b> Боуэна-Конради Блума Диггве-Мельхиор-Клаусена Дубовица Коккейна	Диабетическая эмбриофетопатия Фетальный алкогольный	При внутриутробных инфекциях (токсоплазмоз, цитомегаловирусы и др.)
5p <sup>-</sup> («крик кошки») 6q <sup>+</sup>	Коффина-Сириза Лепречаунизм	Фетальный гидантоиновый Фетальный синдром краснухи (Грегга)	При гипоксическо-травматических перинатальных поражениях ЦНС
9p <sup>+</sup> (Реторе) г (9) синдром	Лиссэнцефалия Дикера	Фетальный радиационный	При воздействии прочих факторов (интоксикация и др.)
10p <sup>+</sup> 10q <sup>+</sup>	Лоуренса-Муна-Барде-Бидла Меккеля COFS-синдром		
11q <sup>+</sup>	Ноя-Лаксовой Робертса Секкеля		
Трисомия 13 (Патау) 13q <sup>-</sup> (Орбели) 14q <sup>+</sup>	Смита-Лемли-Опитца Панцитопения Фанкони		
15q <sup>+</sup>	Эллиса-Ван Кревельда		
17q <sup>+</sup> 18p <sup>-</sup> (де Груши) 18q <sup>-</sup> (Лежена) 21q <sup>-</sup> 22q <sup>-</sup> (r)	Тригоноцефалия Опитца <b>Х-сцепленные:</b> Ленца <b>С неуточненным типом наследования:</b> Корнелии де Ланге Клиппеля-Треноне-Вебера Прадера-Вилли Рубинштейна-Тейби Ренпенинга		

личи, судорожный синдром, задержка стато-моторных функций и т.д.), которая, как правило, не встречается при истинной наследственной микроцефалии.

В случае смерти больных на аутопсии обнаруживают уменьшение размеров и массы головного мозга (микроэнцефалию), недоразвитие и неправильное строение больших полушарий при сравнительно нормальном строении стволовых отделов и мозжечка. При вторичных формах могут быть кистозные полости, очаги кровоизлияний и обызвествления (Dias M. et al., 1984).

**Диагностика** микроцефалии не вызывает затруднений. При дифференциации вторичной микроцефалии (врожденный токсоплазмоз, фетальный цитомегаловирусный или краснушный синдромы, хромосомные болезни, наследственные синдромы множественных пороков развития и т.д.) могут возникать немалые трудности.

**Лечение** микроцефалии необходимо проводить дифференцированно. При первичных формах болезни показаны седативные средства (пустырник, валериана), препараты, улучшающие обмен веществ в мозговой ткани (вит. В<sub>1</sub>, В<sub>12</sub>, глутаминовая кислота, аминолон, церебролизин, ноотропы), психолого-педагогические занятия, воспитательные мероприятия, что в значительной мере повышает психо-социальную адаптацию таких больных.

При вторичных формах микроцефалии назначают дегидратационную и противосудорожную терапию, массаж, лечебную физкультуру, при отсутствии противопоказаний (судороги!) — нейротрофические препараты.

**Прогноз** зависит от формы микроцефалии, степени умственной отсталости, наличия и характера неврологической симптоматики. Все больные подлежат диспансерному наблюдению с участием невропатолога и генетика.

**Медико-генетическое консультирование** учитывает гетерогенность микроцефалии. При оценке величины риска повторного рождения ребенка с истинной наследственной формой заболевания необходимо исходить из аутосомно-рецессивного типа наследования данной патологии и этот риск достаточно высок (25%). Другие формы микроцефалий по мнению П. Харпера (1984) сопряжены с низким повторным риском.

**Пренатальная диагностика** проводится в системе массового УЗ-скрининга беременных женщин. Обнаруживаемая у плода микроцефалия должна привлечь на себя внимание как один из возможных признаков хромосомного синдрома или комплекса множественных пороков развития, что требует дальнейшей дифференциальной дородовой диагностики.

## СПИННОМОЗГОВАЯ ГРЫЖА

**Спинномозговая грыжа** — относится к дефектам невральнoй трубки и является сочетанным врожденным пороком спинного мозга и позвоночника, клинически проявляющимся грыжевым выпячиванием спинного мозга и его оболочек (миеломенингоцеле) в дефект позвоночного канала. Грыжевое выпячивание может быть образовано только оболочками спинного мозга и заполнено спинномозговой жидкостью. В отличие от этого дефекта может быть незаращение спинального канала без грыжевого выпячивания — *spina bifida occulta* (диагностируется рентгенологически).

Популяционная частота спинномозговых грыж также очень вариабельна и имеет четкие демографо-географические отличия. Так, например, в Чехии она составляет 0,27:1000 (Кучера И., 1977), в Японии — 0,32:1000 (Kuroki Y., Konishi H., 1984), в Канаде (Британская Колумбия) — 0,37:1000 (Bamforth S., Baird P., 1989), в Беларуси — 0,54:1000 (Недзьведь М.К., 1991), в Южной Америке — 0,62:1000 (Castilla E., Orioli I., 1985), в Ирландии достигает 4,5:1000 (Elwood Y., Nevin N., 1973), т.е. в среднем, если отбросить крайние значения, — 0,46:1000. По данным наших исследований (Юго-Запад Украины), проведенных за период 1974-1978 гг., частота спинномозговых грыж составляет  $0,302 \pm 0,044:1000$  (Резник Б.Я., Минков И.П., 1991).

**Этиология.** Происхождение дефектов невральнoй трубки остается неизвестным. Спинномозговые грыжи, как правило, не входят в состав комплексов генных синдромов МВРР (Лазюк Г.И. и др., 1983). Эти пороки иногда обнаруживаются при некоторых хромосомных аномалиях, в частности, при синдроме Эдвардса (Moore C. et al., 1988), синдроме трисомии по короткому плечу хромосомы 2. Высказывается предположение о связи возникновения спинномозговых грыж с трипликацией сегмента 2p13 на том основании, что у тех детей, где в симптомокомплексе синдрома 2p<sup>+</sup> были отмечены эти пороки, выявлена трипликация 2p13 — pter (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991). В остальных же случаях спинномозговых грыж, которые составляют абсолютное большинство, происхождение порока мультифакториальное (Недзьведь М.К., 1991; Lemire R., 1988). Причем в этиологии порока генетическая компонента составляет до 20% (Гущина Л.А. и др., 1976). ТТП — от 17-го до 30-го дня эмбриогенеза (Lemire R., 1988). Показано также, что оперативное вмешательство в эти сроки у беременных женщин может приводить к формированию дефектов невральнoй трубки (анэнцефалий, спинномозговых грыж и др.) (Källen B., Mazze R., 1990).

**Клиника.** Грыжевое выпячивание (рис. 44) обнаруживается у новорожденного ребенка сразу после рождения. Наиболее часто оно локализуется в поясничном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника

Рис. 44. Новорожденный ребенок со спинномозговой грыжей в поясничном отделе позвоночника



— 60-75% случаев (Бадалян Л.О. и др., 1980; Лебедев Б.В. и др., 1981; Vamforth S., Baird P., 1989); очень редко — в шейном отделе (2-7%). Это выпячивание характеризуется как пигментированное синюшной окраски округлое или продолговатой формы образование с истонченной, нередко мацерированной кожей из-за происходящей, как правило, ликвореи. Ликворея может осложняться вторичным менингитом, носящим подострый или хронический характер (Бадалян Л.О. и др., 1980).

Если в грыжевое выпячивание вовлекается вещество спинного мозга (менингомиелоцеле), то у больных наблюдается грубая неврологическая симптоматика — вялый парализ или паралегия ног с выраженными атрофиями мышц и трофическими расстройствами (цианоз, снижение кожной температуры, отечность, изъязвления и т.д.). Наблюдаются полное выпадение чувствительности нижних конечностей, вторичные деформации, особенно стоп, недержание мочи и кала. Неврологическая симптоматика минимальна или отсутствует, если в грыжевое выпячивание вовлекаются только оболочки спинного мозга без самого вещества мозга (менингоцеле).

Спинномозговые грыжи нередко сочетаются с гидроцефалией. Такое сочетание на фоне расширения большого затылочного отверстия описывается как синдром Арнольда-Киари.

Спинномозговые грыжи почти у половины больных сочетаются с врожденным вывихом бедра, эквиноварусной деформацией стоп (Vamforth S., Baird P., 1989), значительно реже встречаются другие пороки — расщелины губы и неба, аномалии почек, диафрагмальные грыжи и т.д. При изолированной форме спинномозговых грыж интеллектуальное развитие в большинстве случаев нормальное.

**Диагностика** сложностей не представляет. Рентгенологически уточняют характер дефекта остистых отростков и дужек позвонков (spi-

na bifida posterior), а также дефект развития тел позвонков — spina bifida anterior.

О состоянии головного мозга судят по данным нейросонографии (Воеводин С.М., 1990; Chervenak F. et al., 1988). По показаниям может быть проведена компьютерная томография для диагностики сопутствующих пороков ЦНС и других органов и систем.

При подозрении на хромосомную патологию (пренатальная гипоплазия, множественность аномалий и стигм дизэмбриогенеза, особенности дерматоглифики) необходимо кариотипировать больного.

**Лечение.** В первую очередь необходимо устранить ликворею и связанную с этим опасность менингита, что достигается наложением специальной повязки с эмульсией, содержащей антибиотика или сульфаниламиды (Лебедев Б.В. и др., 1981). В первые недели жизни показано нейрохирургическое вмешательство, которое, однако, не устраняет неврологическую симптоматику. На различных этапах консервативного и хирургического лечения проводится антибактериальная терапия. В послеоперационном периоде необходима длительная реабилитация (улучшение трофики паретических конечностей, массаж, витаминные группы В, физиопроцедуры).

Проводится также лечение сопутствующих состояний (гидроцефалии, ортопедических и т.д.).

**Прогноз.** Зависит от многих факторов: этиология, изолированность и локализация поражения, гнойные осложнения, психо-физическое развитие, уход и т.д. В целом — всегда серьезный. Больные являются инвалидами с детства.

**Медико-генетическое консультирование.** Эмпирический риск: для пробанда, если болен один из родителей, составляет 3-4%; для сибсов, если болен один ребенок в семье, составляет 5%, если больны двое детей — 12% (Харпер П., 1984; Carter С., Evans К., 1973).

**Пренатальная диагностика.** Осуществляется в двух направлениях. Первое направление — скринирующие исследования беременных женщин с помощью эхоскопии: массовые, которые должны проводиться в сроки 16-24 нед. (Савельева Г.М., Сигинава Л.Г., 1990; Стрижаков А.Н. и др., 1991), и при их недоступности (проживание в сельской местности, в небольших городах) — селективные (по факторам риска, таким как токсокоз I половины и угроза прерывания во II триместре беременности, признаки внутриутробной гипотрофии (Резник Б.Я., Минков И.П., 1991), а также профессионально-производственные «вредности» у родителей, оперативные вмешательства у беременной в I триместре (Källen B., Mazze R., 1990).

Второе направление — целенаправленная дородовая диагностика по данным медико-генетического обследования семьи (больные сибсы, родители, родственники), которая включает в себя:

1) определение альфа-фетопротеина в крови беременной при сроке 14-16 нед.;

2) определение альфа-фетопротеина в амниотической жидкости;

3) эхоскопическое исследование плода, а при необходимости — его кариотипирование.

Наиболее информативным и безопасным является ультразвуковой метод, хорошо описанный и апробированный для пренатальной диагностики пороков ЦНС у плода (Демидов В.Н. и др., 1986; Pilu G. et al., 1986; Lemire R., 1988).

## ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ГРЫЖА

**Черепно-мозговая грыжа** — грыжевое выпячивание в области дефекта костей черепа (Недзьведь М.К., 1991).

Распространенность этого порока невелика: она составляет 0,08-0,24 на 1000 родившихся (Sever L., 1982; Castilla E., Orioli I., 1985; Wiswell T. et al., 1990), в юго-западном регионе Украины — 0,07:1000 (Минков И.П., 1991).

**Этиология** данного порока гетерогенна. Черепно-мозговые грыжи могут: 1) быть изолированным пороком, 2) входить в состав системного поражения ЦНС, 3) отмечаться при множественных аномалиях развития (например, затылочное энцефалоцеле — один из основных признаков синдрома Меккеля). В первых двух случаях происхождение черепно-мозговых грыж в большинстве своем мультифакториальное, в последнем случае встречаются наследственные формы. ТТП — до 4-го месяца внутриутробного развития.

Различают два основных морфологических варианта черепно-мозговых грыж: а) менингоцеле (содержимым грыжевого мешка является только спинномозговая жидкость), менингоэнцефалоцеле (в грыжевой мешок выпячивается тот или иной отдел головного мозга).

Размеры дефекта у разных больных могут быть различными: от небольших отверстий, не изменяющих нормальной конфигурации головы (cranium bifidum occultum) до значительных, в которые проникает большая часть головного мозга.

Локализируются грыжи обычно в местах соединения костей черепа: между лобными костями, у корня носа, между теменной и височной костями и т.д., наиболее часто — по срединной линии.

**Клинические проявления** черепно-мозговой грыжи зависят от ее локализации, степени вовлеченности в грыжевой мешок вещества мозга, развития вторичного инфицирования. При менингоцеле клиническая картина более благоприятная, при энцефаломенингоцеле часто наблюдаются тяжелые неврологические нарушения. В периоде но-



*Рис. 45. Новорожденный ребенок с передней черепно-мозговой грыжей*

врожденности при локализации грыжи в затылочной области могут быть расстройства жизненно важных функций: сосания, глотания, дыхания. При локализации дефекта в области решетчатой кости грыжи располагаются интраназально и в этих случаях клинически преобладают дыхательные расстройства из-за нарушения носового дыхания.

**Диагноз** черепно-мозговой грыжи ставится на основании внешнего осмотра ребенка (рис. 45) и рентгенологического исследования черепа.

**Лечение** черепно-мозговых грыж нейрохирургическое. При сопутствующей гидроцефалии показана дегидратация, при вторичном инфицировании — антибиотики, иммунотерапия. В восстановительном периоде показаны рассасывающие средства и препараты, улучшающие обмен в нервной ткани.

**Прогноз** определяется локализацией и размерами дефекта, характером грыжевого выпячивания. При изолированном выпячивании только оболочек без вещества мозга (менингоцеле) прогноз может быть благоприятным.

**Медико-генетическое консультирование** должно учитывать, что черепно-мозговые грыжи следует рассматривать как составную часть

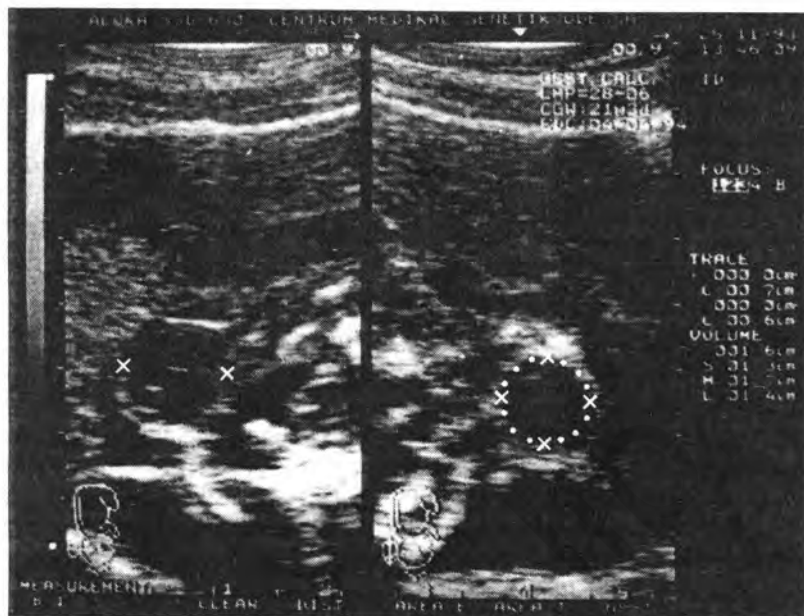


Рис. 46. Ультразвуковое исследование плода (имеется дефект в кости свода черепа и грыжевое выпячивание)

комплекса дефектов нервной трубки и при консультировании давать соответствующие этой группе оценки риска (Харпер П., 1984). Вместе с тем необходимо помнить, что энцефалоцеле в сочетании с поликистозом почек и другими аномалиями входит в состав аутосомно-рецессивного синдрома Меккеля.

**Пренатальная диагностика** — черепномозговые грыжи хорошо визуализируются при ультразвуковом исследовании плода (рис. 46) и потому должны выявляться в системе массового УЗ-скрининга беременных женщин.



## ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ЛИЦА — РАСЩЕЛИНЫ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И/ИЛИ НЕБА

Расщелина губы и неба — один из наиболее распространенных врожденных дефектов в популяции человека. Общая распространенность всех его вариантов в среднем составляет 1 случай на 1000 рождений (Козлова С.И. и др., 1987; Куандыков Е.У., 1990; Лазюк Г.И., Крученский Г.В., 1991; Woolf С., 1971; Shapiro В., 1976), хотя имеются и четкие регионально-географические отличия: в Японии частота этого порока — 1,83-2,1:1000 (Kuroki Y., Konishi H., 1984; Leck J., 1984), на Кубе (г. Гавана) — 0,81:1000 (Касерес П., 1979), в Нигерии — 0,4:1000 (Leck J., 1984). Все авторы отмечают, что чаще поражаются мальчики, чем девочки. У большинства больных этиология расщелины губы и неба мультифакториальная (Козлова С.И. и др., 1987). По всей видимости сложное взаимодействие генетических и внешнесредовых факторов при мультифакториальных вариантах этого порока приводит к большим различиям его популяционных и семейных частот для разных стран мира, географических зон и народностей.

Лицевые расщелины возникают как результат нарушения срастаний лицевых и небных отростков в раннем эмбриогенезе (ТТП — до 7-8 нед.). Помимо изолированных форм около половины случаев расщелины губы и неба входят в состав многих хромосомных болезней (Патау, Вольфа-Хиршхорна и т.д.), в симптомокомплексе более 60 синдромов множественных пороков развития (Ван дер Вуда, Пьера Робена и др.). Как показывает генеалогический анализ, семейный характер расщелины губы и неба сравнительно редок, в 90% — это спорадические случаи.

Учитывая клинико-генетические особенности расщелины губы и неба, целесообразно рассмотреть каждый из этих вариантов порока в отдельности.

**Расщелина верхней губы** (хейлосхиз, «заячья губа») — незаращение мягких тканей, проходящее сбоку от фильтрума. Это незаращение может быть одно- или двусторонним, а также полным, неполным (частичным) и скрытым (подкожным или подслизистым).

**Срединная (пренебная) расщелина верхней губы** — располагается по средней линии и сопровождается уздечкой и диастемой — очень редкая аномалия (изолированная или сочетающаяся с более тяжелыми пороками, например, челюстно-лицевым дизостозом).

**Расщелина неба** (палатосхиз, «волчья пасть») — бывает полной (щель в мягком и твердом небе), частичной (только в мягком или только в твердом небе), срединной, одно- или двусторонней, сквозной или подслизистой.

Популяционная частота расщелины неба в среднем составляет 0,40-0,48:1000 (Касерес П., 1979; Bixler D. et al., 1971; Shapiro B., 1976).

**Этиология.** Расщелина неба может быть изолированным дефектом, может входить в состав аномаладов (Пьера Робена, фронтонзальной дисплазии) и комплексов множественных пороков развития различного генеза, что имеет существенное значение для медико-генетического консультирования (табл. 41).

Предполагается, что наследственные формы расщелины неба наряду с пороками прямой кишки, а также диафрагмальные грыжи и прекурикулярные выросты формируются главным образом под влиянием трисомии, вовлекающей 7q31.2, а также генетического материала триплицированного сегмента 22 pter — 22q11 (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991).

**Медико-генетическое консультирование.** При изолированной расщелине неба (в спорадических случаях) обобщенный риск для sibсов составляет 1,8%, после двух больных детей в семье — повышается до 8%, а для потомков (детей) пробанда составляет 6,2% (Bixler D. et al., 1971; Shapiro B., 1976).

**Пренатальная диагностика** спорадических изолированных форм в системе массового УЗ-скрининга представляет, по-видимому, большие трудности; при целенаправленной диагностике дородовое обнаружение расщелины неба при эхографии плода в поздние сроки возможно, однако особого значения для тактики не имеет.

**Сквозная расщелина верхней губы и неба** (хейлогнатопалатосхиз), при которой имеется широкое сообщение между полостями носа и рта, что резко затрудняет сосание, глотание и в последующем развитии ребенка — его речь; может быть одно- или двусторонней (рис. 47) и сопровождается деформацией крыльев носа, искривлением носовой перегородки, нарушением прикуса, аномалиями зубов.

Популяционная частота этого порока составляет 0,48-0,73:1000 (Касерес П., 1979; Куандыков Е.У., 1990).

Расщелина губы и неба может встречаться как изолированный дефект развития главным образом мультифакториального генеза, а также входить в состав комплексов множественных пороков развития хромосомного, нехромосомного, ненаследственного и неустановленного происхождения (табл. 42). В ряде случаев происхождения хейлогнатопалатосхиза связывается с трипликацией проксимальных сегментов хромосомы 1(q22-qter) (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991).

**Синдромы множественных пороков развития различной этиологии,  
при которых может наблюдаться расщелина неба**

Хромосомные синдромы	Синдромы МВПР, наследуемые			Ненаследственные синдромы МВПР	Синдромы МВПР с неуточненным типом наследования
	по аутосомно-рецессивному типу	по аутосомно-доминантному типу	X-сцепленные		
2q <sup>+</sup> Трисомия 8  Трисомия 18  Трисомия 22  3q <sup>+</sup> 11q <sup>+</sup> 12p <sup>+</sup> 14q <sup>+</sup> 1q <sup>-</sup>  7p <sup>-</sup> 7q <sup>+</sup> 18p <sup>-</sup> 18q <sup>-</sup>	Бартсокаса-Паласа, Бикслера, Дубовитца, Жиллена-Прайс-Дэвис, Коффина-Сириса, Мардена-Уолкера, Меккеля, Множественных птеригиумов, Рото-лице-пальцевой синдром II тип Мора, Робертса, Смита-Лемли-Опитца, Фринса, Церебро-костномандибулярный, Чена-Мартина, Акрокаллезный синдром Шинцеля, Элсахи-Ватерса (брахиоскелетогенитальный)	Апера, Артрогрипоз Германна-Опитца, Ваарденбурга, Ван дер Вуда, ЕЕС, Книста, Крузона, Ларсена, Маршалла, Нуан, Пфайффера, Спондилоэпифизарная дисплазия, Франческетти, Холт-Орама	Аарскога, Ленца, Рото-лице-пальцевой синдром I тип, Тейби, Эктодермальная дисплазия типа Рэппа-Ходжкина	Гольденхара, VATER-ассоциация, Ханхарта	Корнелии де Ланге, Рубинштейна-Тейби



*Рис. 47. Сквозная расщелина верхней губы и неба*

**Медико-генетическое консультирование** при расщелинах губы и неба, учитывая их преимущественно мультифакториальное происхождение, строится эмпирически, исходя из данных генеалогического анализа (наличия или отсутствия у родителей пробанда и его сибсов этого порока развития) (Козлова С.И. и др., 1981). Повторный риск для будущего потомства очень вариабелен: от 0,07% (если оба родителя здоровы и в семье уже есть здоровый мальчик) до 28,15% (для мальчика в том случае, если оба родителя имеют этот порок и в семье уже есть три больные девочки).

**Лечение расщелины губы и/или неба** зависит от характера анатомического дефекта.

Оперативное вмешательство на губе можно проводить в первые сутки после рождения. Противопоказаниями к ранней пластике губы у новорожденных является травма в родах, асфиксия, гнойно-воспалительные процессы. В настоящее время оптимальным для пластики губы считают возраст 3-6 мес., и результаты операций в этом возрасте

**Синдромы множественных пороков развития различной этиологии,  
при которых может наблюдаться расщелина губы и неба**

Хромосомные синдромы	Синдромы МВНР, наследуемые			Ненаследуемые синдромы МВНР
	по аутосомно-рецессивному типу	по аутосомно-доминантному типу	X-сцепленные	
Трисомия 9	Бартсокаса-Папаса,	ЕЕС,	Аарскога,	АДАМ-комплекс, Фетальный аминок- птериновый синдром
Трисомия 13	Бикслера,	Опитца,	Паллистера-W,	
Триплоидия	Боуэна-Конради,	Опитца-Фриаса,	Эктодермальная	
1q-	Гидролетальный,	Птеригиума	дисплазия типа	
1q+	Короткие ребра-	подколенного,	Рэппа-Ходжкина	
3r+	«полидактилия»	Стиклера,		
10p+	II тип Маэвского,	Холт-Орама		
10q+	Робертса,			
11q+	Уолкера-Варбурга,			
17q+	Чен-Ван Регемортера,			
4p-	Эллиса-Ван			
18p-	Кревельда			

лучше, чем в периоде новорожденности. Послеоперационную рану оставляют без повязок во избежание мацерации кожи. Кормить ребенка в послеоперационном периоде начинают через 2-3 часа после наркоза или через 1-2 часа после местной анестезии. Кормят до снятия швов через соску, которая должна быть больших размеров, из мягкой резины, с достаточным отверстием. Для предупреждения воспалительных процессов внутримышечно назначают антибиотики. Ежедневно проводят туалет раны. Швы снимают на 6-8-е сутки после операции и чем раньше их снимают, тем лучше косметический результат.

Лечение расщелин неба зависит от тяжести порока, наличия других сопутствующих пороков развития, обязательно включает не только хирургическую коррекцию, но и систематическое диспансерное наблюдение педиатра с участием логопеда и по необходимости других специалистов (психоневролога, ЛОР врача и т.д.).

Расщелины неба до 6 мес. коррегируют obturatorом, после этого проводят пластические операции в возрасте 3-6 лет.

Помимо хирургической коррекции такие больные нуждаются в систематическом наблюдении и лечении у педиатра, ортодонта и логопеда.

**Срединной расщелины лица аномалад** (фронтоназальная дисплазия, назальная расщелина, двойной нос) — полный или покрытый кожей продольный дефект спинки носа, иногда переходящий на альвеолярный отросток и лоб (рис. 48).

Впервые описан W. De Myer в 1967 г. и H. Sedano с соавт. в 1970 г.

Популяционная частота тяжелых форм аномалада составляет 1:80000 — 1:100000 (Лазюк Г.И., Кручинский Г.В., 1991). Соотношение полов — М 1 : Ж 1.

Тип наследования неизвестен. Большинство случаев спорадические, описаны семейные случаи (Warkany J. et al., 1973). В основе аномалада срединной расщелины лица лежит остановка в развитии вентральных отделов 1-й жаберной дуги, в частности носовой капсулы. ТТП — до начала 6-й нед. эмбриогенеза (Лазюк Г.И., Кручинский Г.В., 1991).

**Основные диагностические признаки синдрома:** истинный глазной гипертелоризм, широкое основание носа, срединная расщелина носа.

**Клиника.** В зависимости от выраженности расщелины костей черепа различают 3 формы синдрома (Козлова С.И. и соавт., 1987): I степень — гипертелоризм, широкое основание и скрытая расщелина носа с или без раздвоения его кончика; II степень — гипертелоризм, широкое основание носа и открытая расщелина носа и губы (и неба); III степень — тотальная расщелина носа, отсутствие крыльев носа, деформация глазниц.



*Рис. 48. Новорожденный ребенок с фронтопазальной дисплазией I степени*

В ряде случаев встречается, наряду с вышеперечисленными изменениями, брахицефалия, микрофтальмия, эпикант, колобомы век, катаракта, низко расположенные ушные раковины, клинодактилия, липомы, дермоиды, крипторхизм. Нередки сочетания с аномалиями ЦНС (гидроцефалия, аринэнцефалия, агенезия мозолистого тела и т.д.). У 1/5 больных отмечается неглубокая умственная отсталость.

**Дифференциальный диагноз** проводится с ВВВ-синдромом, с синдромом Гольденхара.

**Лечение** аномалада срединной расщелины лица: I и II степени подлежат хирургической коррекции.

**Прогноз** витальный при III степени аномалада — неблагоприятный.

**Медико-генетическое консультирование.** Так как почти все известные случаи носят спорадический характер, то риск небольшой, но больные редко имеют потомство.

**Пренатальная диагностика:** эхография плода может верифицировать II-III степень аномалада, дальнейшая тактика ведения беременности решается исходя из прогноза при данном пороке.

## ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Врожденные пороки сердца и крупных сосудов — одна из наиболее значимых групп пороков развития у детей. В ней насчитываются десятки нологических форм, что обуславливает многообразие их клинических проявлений и сложность топической и дифференциальной диагностики.

Популяционная частота группы врожденных пороков сердца и крупных сосудов по данным разных исследователей колеблется от 2-3 до 8-10 случаев на 1000 рождений (Белоконь Н.А., Подзолков В.П., 1991; Carlgren L. et al., 1987; Schmaltz A. et al., 1989), по нашим данным частота изолированных и системных врожденных пороков сердца составляет 3,7:1000 или 1 случай на 270 новорожденных (исключая пороки сердца, входящие в комплексы множественных аномалий) (Минков И.П. и др., 1991). При этом в структуре пороков развития у новорожденных детей эти дефекты составляют 16-40% наблюдений и по данным одних авторов занимают 1-е место (Малышева Р.А., Дроздова О.О., 1983), по данным других — 2-е место после аномалий опорно-двигательного аппарата (Булахова С.А., 1985).

Необходимо отметить, что почти у 40% детей с врожденными пороками сердца и крупных сосудов течение болезни с первых недель и месяцев жизни приобретает «критический» характер, многие из них могут погибать в этом возрасте и лишь 20-30% больных достигают возраста одного года (Грабаускене В.В., 1988; Бураковский В.И. и др., 1989; Kelso G. et al., 1973).

По данным патологоанатомических исследований пороки развития этой системы органов имеют от 6,6 до 12,55% детей, умерших в возрасте до 1-го года (Герасимович А.И., 1985; Ostapiuk H. et al., 1988), что составляет 1/4 — 1/5 всех изолированных и системных пороков у умерших детей, а сама эта группа аномалий занимает в их структуре 2-е место (Лазюк Г.И., Черствой Е.Я., 1986; Резник Б.Я. и др., 1989).

**Этиология.** Врожденные пороки сердечно-сосудистой системы — гетерогенная группа заболеваний, возникающая вследствие многообразных причин генетического, таратогенного и мультифакториального характера (Лазюк Г.И., Лазюк И.И., 1991; Nora J., 1971; Boughman J. et al., 1987; Ferencz C. et al., 1989). Причем каких-то специфических этио-



логических факторов, за исключением некоторых, не отмечено. Так, например, практически установленным является тератогенное воздействие алкоголя на развитие сердечно-сосудистой системы в раннем эмбриогенезе (Beattie J., 1988; Craplet M., 1988; Sokolowski F. et al., 1989), а также вируса краснухи (South M., Sever J., 1985; Kunze J., 1989).

Различные варианты врожденных пороков сердца и крупных сосудов могут встречаться при почти 80 синдромах множественных пороков развития (табл. 43). Они наблюдаются при большинстве хромосомных болезней (всего около 5% всех больных с ВПС), при многих генных синдромах МВПР (до 3% всех больных ВПС). В остальных случаях, которые составляют не менее 90% всех врожденных пороков сердца и крупных сосудов, заболевание имеет полигенно-мультифакториальное происхождение (Белоконь Н.А., Подзолков В.П., 1991).

При изучении различных факторов риска по рождению ребенка с ВПС было установлено, что значимыми факторами являются:

- 1) кровнородственный брак,
- 2) эндокринопатии у супругов,
- 3) возраст беременной старше 35 лет,
- 4) в акушерском анамнезе будущей матери — спонтанные аборты,
- 5) наличие в семье 2-х и более детей с ВПС,
- 6) особенности течения беременности пробандом —
  - а) токсикоз I половины,
  - б) инфекционные болезни и др. тератогенные воздействия в I половине,
  - в) угроза прерывания, особенно во II триместре.

**Классификация и нозологическая структура.** Единой общепринятой классификации врожденных пороков не имеется.

В практической деятельности врачам удобно пользоваться простым делением ВПС в зависимости от характера нарушений кардиогемодинамики на три группы, и такое деление позволяет охватывать 9 наиболее распространенных и часто встречающихся аномалий:

1) ВПС бледного тела с артериовенозным шунтом, клинически проявляющиеся признаками увеличения кровотока в малом круге кровообращения (ДМЖП-дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ОАП — открытый артериальный проток),

2) ВПС — синего цвета с веноартериальным сбросом (ТМС-транспозиция магистральных сосудов, тетрада Фалло, атрезия трехстворчатого клапана),

3) ВПС без сброса, но с препятствием к выбросу крови из желудочков (стенозы легочной артерии и устья аорты, коарктация аорты).

**Синдромы множественных пороков развития различного генеза,  
при которых встречаются врожденные пороки сердца и крупных сосудов**

Хромосомные синдромы	Синдромы МВНР, наследуемые			МВНР с неустановленным типом наследования	Ненаследственные синдромы МВНР
	по аутосомно-рецессивному типу	по аутосомно-доминантному типу	X-сцепленные		
<p>Трисомии 8, 9, 13, 18, 21;</p> <p>Триплоидия XO, XXU, полисомия X 1q<sup>+</sup>, 2p<sup>+</sup>, 2q<sup>+</sup>, 3p<sup>+</sup>, 3q<sup>+</sup>, 4p<sup>+</sup>, 4q<sup>+</sup>, 6p<sup>+</sup>, 7q<sup>+</sup>, 9p<sup>+</sup>, 10p<sup>+</sup>, 10q<sup>+</sup>, 11q<sup>+</sup>, 17q<sup>+</sup>, 20p<sup>+</sup>;</p> <p>4p-, 5p-, 9p-, 11q-, 13q-, 18p-, 18q-, 21q-, 22p-.</p>	<p>Аазе, Баллера-Герольда, Боуэна-Кондари, Гидролетальный, Диссегментарная карликовость, «Короткие ребра-полидактиля»</p> <p>I тип Салдино-Нунан, II тип Маевского, Коффина-Сируса, Лиссэнцефалия Дикера, Лоуренса-Муна-Барде-Бидла, Мак-Кьюсика-Кауфмана, Меккеля, COFS-синдром, Тригоноцефалия Опитца, Робертса, Смита-Лемли-Опитца, TAR-синдром, Фринса, Цельвегера, Чена-Мартина, Эллиса-Ван Кревельда, Энтлея-Бикслера</p>	<p>Апера, Вилльямса,</p> <p>Крузона, «LEOPARD», Ларсена, Марфана, Нунан, Опитца-Фриаса, Пфайффера,</p> <p>Сэтре-Хотцена, Холт-Орама</p>	<p>Ленца, ВВВ-синдром,</p>	<p>Аспления, Ивемарка,</p> <p>Видемана-Беквита, Ди Джорджи, Корнелии де Ланге, Робинова, Рубинштейна-Тейби</p>	<p>Гольденхара, VATER-ассоциация, Фетальный синдром краснухи, Фетальный алкогольный синдром</p>

В литературе приводятся многочисленные данные о частоте тех или иных вариантов врожденных пороков сердца и крупных сосудов в грудном возрасте. Однако достоверность этих материалов и их репрезентативность для всей популяции зависит от методов исследования больных, численности обследованной группы и ряда других факторов. По материалам, использующим современные методы инструментальных исследований, включая ультразвуковые, и базирующимся на достаточно обширных выборках, наиболее часто встречающимися пороками сердечно-сосудистой системы считаются: дефект межжелудочковой перегородки (15-31%), транспозиция магистральных сосудов (5,3-21,1%), открытый артериальный проток (6,1-10,8%), коарктация аорты (5,2-10,5%), атриовентрикулярная коммуникация (3,9-9,1%), синдром гипоплазии левого желудочка (3,2-7,4%), стеноз легочной артерии (3,0-7,1%) (Fyler D. et al., 1980; Scott D. et al., 1984; Samanek M. et al., 1989; Schmaltz A. et al., 1989). Другие варианты ВПС отмечаются значительно реже.

У 1/3 — 1/2 больных диагностируются комбинированные ВПС и крупных сосудов (Банкл Г., 1980; Schmaltz A. et al., 1989), у 27-45% больных они сочетаются с другими внесердечными аномалиями (Банкл Г., 1980; Natowicz M. et al., 1989), которые в значительной степени определяют тяжесть течения и прогноз заболевания (Schmaltz A. et al., 1989), хотя в литературе приводится и более низкий процент сочетания ВПС с другими пороками — около десяти (Comellini L. et al., 1984).

**Клиническая диагностика** врожденных пороков сердца у детей должна базироваться на тщательно собранном и проанализированном анамнезе (возраст, в котором впервые стали выслушиваться изменения в сердце, впервые появились одышка, цианоз и т.д.), данных объективного исследования (общее состояние больного, физическое развитие, признаки хронической гипоксии, физикальные данные со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной системы и др.), а также на результатах фонокардио- и электрокардиографии. Клинико-топическая диагностика основывается на данных дополнительного рентгенографического и ультразвукового обследования. В специализированных центрах применяются катетеризация полостей сердца и ангиокардиография, а также ядерно-магнитный резонанс (Chung K. et al., 1988).

В табл. 44 представлены сравнительные данные по структуре ВПС, полученные нами при обследовании и безвыборочном наблюдении за детьми с врожденными пороками в отделениях грудного возраста нашей клиники, а также при анализе материалов областного кардиоревматического центра.

**Структура ВПС у детей грудного возраста  
(собственные наблюдения в сравнении  
с данными литературы)**

Формы ВПС	Собственные данные 1988-1990 гг.		Структура ВПС по данным л-ры, %			
	абс.	%	*)	**)	***)	****)
ДМЖП	54	27,4	48,0	15,7	31,4	16,6
ДМПП	28	14,2	11,0	2,9	11,4	—
ОАП	18	9,2	10,0	6,1	4,8	8,1
Тетрада Фалло	17	8,6	2,8	8,9	3,6	—
Транспозиция магистральных сосудов	16	8,1	11,0	9,9	5,4	21,1
Фиброэластоз эндокарда	11	5,6	—	—	—	—
Коарктация аорты	9	4,6	2,8	7,5	5,8	—
Атриовентрикулярная коммуникация	8	4,1	—	5,1	4,1	9,1
Стеноз легочной артерии	9	4,6	—	3,3	7,1	—
Единый желудочек	3	1,5	—	2,4	—	—
Общий артериальный ствол	3	1,5	—	1,4	—	—
Гипоплазия левого желудочка	2	1,0	—	7,4	—	—
Стеноз устья аорты	1	0,5	—	1,9	7,6	—
Аномалия Тауссиг-Бинга	1	0,5	—	—	—	—
Тотальный аномальный дренаж легочных вен	1	0,5	—	2,6	—	—
Прочие ВПС	16	8,1	14,4	24,9	18,8	45,1
<b>В с е г о</b>	<b>197</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	

\*) Парийская Т.В. и др., 1983;

\*\*\*) Fyler D. et al., 1980;

\*\*\*\*) Samánek M. et al., 1989;

\*\*\*\*) Schmaltz A. et al., 1989.

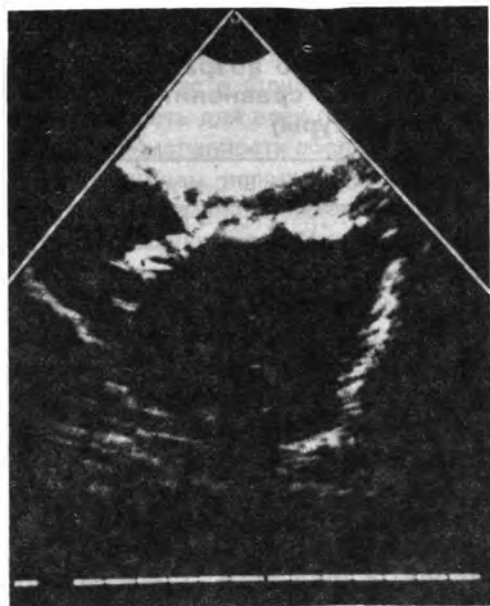


Рис. 49. Эхокардиография сердца при едином предсердии

В указанной таблице, наряду с нашими собственными наблюдениями, приводятся результаты исследований других авторов (отечественных и зарубежных), считающиеся весьма убедительными и по численности наблюдавшихся детей и по методическому уровню диагностики.

Наиболее многочисленной группой по нашим данным (и это совпадает с данными литературы) являются септальные дефекты (ДМЖП,

ДМПП), которые суммарно составляют от 16,6 до 59% больных с ВПС. Клинически эти пороки протекают либо с признаками выраженного обогачения малого круга кровообращения, либо, что наблюдается значительно реже, без видимых нарушений кардиогемодинамики. По-видимому, степень выраженности клинических проявлений данных пороков сердца зависит, главным образом, от размеров дефекта и ряда других факторов. Причем, чем в более раннем возрасте проявляется клиника ВПС, тем тяжелее протекает заболевание и тем серьезнее прогноз.

На рис. 49 и 50 представлены иллюстрации случая тяжелого септального дефекта (единое предсердие) у ребенка возраста 1 мес. с декстрокардией (рис. 51) и нарушением сердечного ритма (рис. 52).

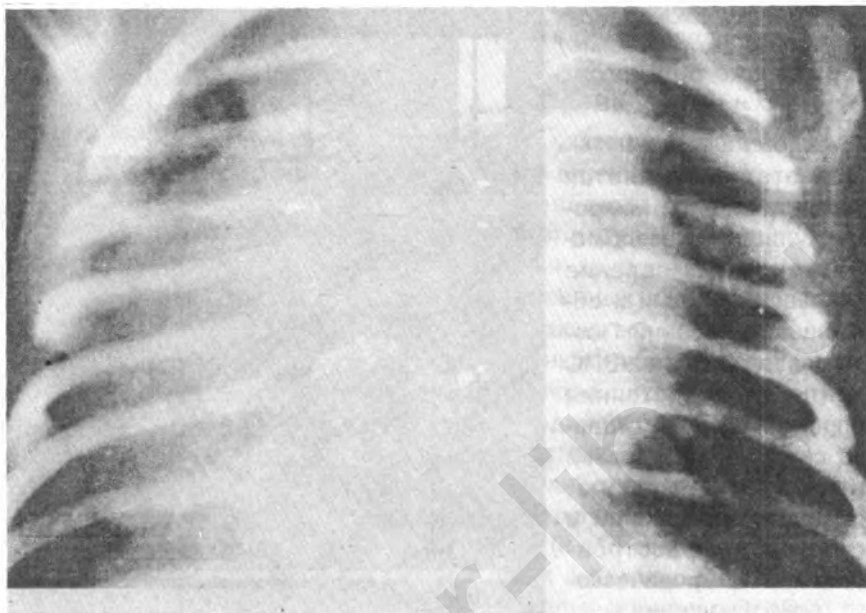
Второй по численности группой ВПС у детей грудного возраста являются так называемые пороки «синего» типа — тетрада Фалло, транспозиция магистральных сосудов, общий артериальный ствол и ряд других, суммарно составляющие более 20% больных. При всем различии кардиогемодинамических нарушений в этой группе пороков общим для всех их является в связи со сбросом венозной крови в артериальное русло той или иной степени выраженности цианотический синдром, при котором, наряду с синюшностью кожных покровов и слизистых, отмечаются гипоксемия и гипоксия, полицитемия, сгущение крови, скрытая анемия.

Рис. 50. Эхокардиограмма (в М-режиме) того же больного, что и на рис. 49

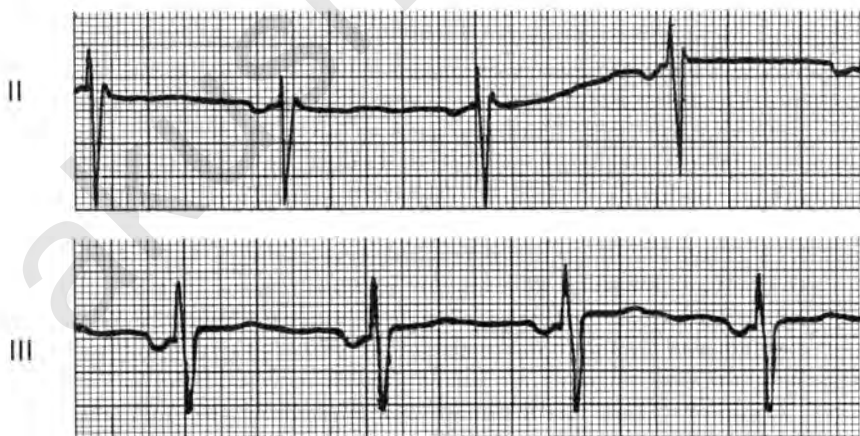


Все это усугубляется расстройствами микроциркуляции и газообмена, усиливает явление тканевой гипоксии и обменных нарушений. Поэтому в клинике этих ВПС критические состояния определяются не столько сердечно-сосудистой недостаточностью, сколько гипоксемией и гипоксией, расстройствами периферического кровообращения.

Проведенные нами исследования структурно-функционального состояния клеточных мембран у больных с ВПС синего типа показали следующее (Минков И.П., 1992). На фоне достоверного ( $p < 0,01$ ) по сравнению со здоровыми детьми снижения парциального давления кислорода в крови — соответственно ( $12,6 \pm 0,26$ ) кПа и ( $6,6 \pm 0,19$ ) кПа и в тканях — ( $9,4 \pm 0,32$ ) кПа и ( $4,4 \pm 0,16$ ) кПа, происходит интенсификация процессов перекисного окисления липидов: содержание малонового диальдегида (конечного продукта этого процесса (Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972)) повышается до  $3,4 \pm 0,11$  мкмоль/л (у здоровых —  $2,05 \pm 0,12$  мкмоль/л,  $p < 0,01$ ). Адекватного повышения активности эндогенного антиоксиданта супероксиддистумазы при этом не отмечается, активность ее по сравнению с контролем ( $182 \pm 21,8$ ) усл. ед. /  $10^8$  эритроцитов снижается до ( $128 \pm 6,5$ ) усл. ед. /  $10^8$  эритроцитов ( $p < 0,05$ ), что, по-видимому, следует рассматривать как один из возможных признаков истощения сложной многокомпонентной антиоксидантной системы детского организма в условиях длительной гипоксии и чрезмерной активации ПОЛ, наблюдающихся у этих больных сразу после рождения. При этом в клеточных мембранах уменьшается процентное содержание ненасыщенных жирных кислот и увеличивается содержание насыщенных. В жирнокислотном спектре мембранных липидов обращает на себя внимание снижение процентного содержания



*Рис. 51. Рентгенограмма органов грудной клетки новорожденного ребенка с декстрокардией*



*Рис. 52 А. ЭКГ того же больного, что и на рис 51 (начало)*

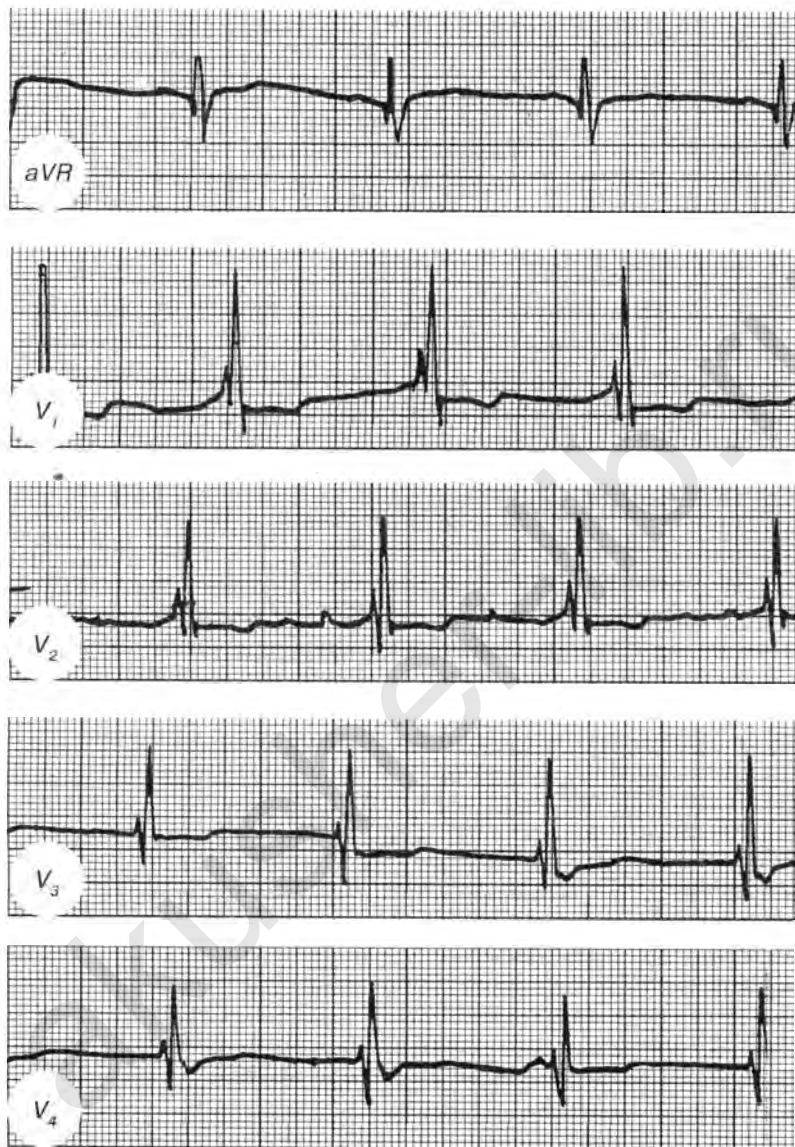


Рис. 52 Б. ЭКГ того же больного, что и на рис 51 (окончание)



ряда ненасыщенных жирных кислот, в частности, незаменимой линолевой ( $C_{18:2}$ ). Фосфолипидный состав клеточных мембран также изменяется за счет снижения количества фосфатидилэтаноламина и фосфатидилхолина при увеличении лизоформ фосфолипидов. Это свидетельствует о дезинтеграции мембранных структур на фоне чрезмерной активации ПОЛ. Наши исследования также выявили нарушения пассивной  $K^+$ -проницаемости мембран, заметное снижение внутриклеточной концентрации АТФ и трансмембранного распределения одновалентных ионов.

Выявленные нами изменения структурно-функционального состояния эритроцитарных мембран, являющихся универсальной моделью клеточных мембран (Gajdos A., 1971) у больных с врожденными пороками сердца синего типа, по-видимому, имеют неспецифический характер и отражают компенсаторно-приспособительные реакции, происходящие в них в ответ на длительное воздействие гипоксии и интенсификации ПОЛ. Вместе с тем это приводит к тому, что клеточные мембраны становятся более «жесткими» и менее функционально «лабильными».

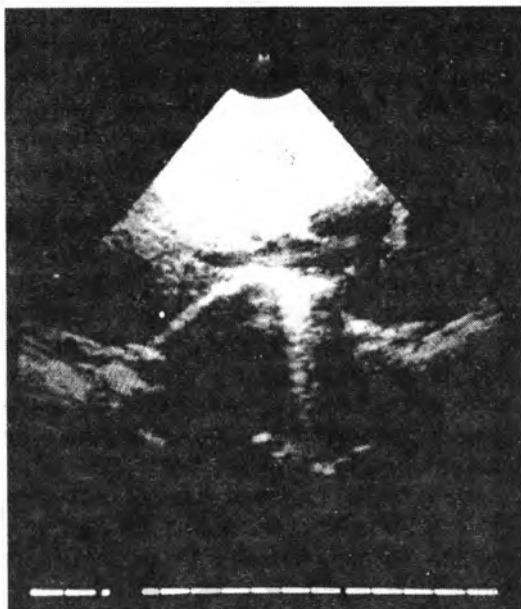
Указанные нарушения метаболизма, структуры и функции клеточных мембран являются важным звеном патогенеза ВПС синего типа и во многом определяют критическое течение данной патологии, что требует проведения мер интенсивной терапии, учитывающих эти нарушения (бета-адреноблокаторы, антиоксиданты и т.д.).

Оставшаяся группа врожденных пороков сердца и крупных сосудов (около 40% больных) объединяет большое число разнообразных по своему характеру анатомических дефектов, имеющих различные клинические проявления, встречающиеся относительно нечасто каждый в отдельности и представляющие немалые трудности для четкой топической диагностики. Сюда следует отнести такие пороки, как коарктация аорты, стенозы легочной артерии и устья аорты, аномалии Таусиг-Бинга и Эбштейна, тотальный аномальный дренаж легочных вен, синдромы гипоплазии левого и правого желудочков и многие другие более редко встречающиеся ВПС.

Рис. 53 иллюстрирует редкий случай ВПС — гипоплазию правого желудочка у ребенка возраста 2-х дней, сочетающуюся с ДМПП и стенозом легочной артерии.

Анализ анамнестических сведений у 197 наблюдавшихся нами больных с ВПС показал, что более, чем у половины больных диагноз ВПС был поставлен еще в периоде новорожденности, у 1/3 больных — в первые месяцы жизни, у оставшихся — во второй половине 1-го года жизни.

Рис. 53. УЗ-исследование сердца у новорожденного ребенка с гипоплазией правого желудочка



Почти у половины детей, у которых диагноз ВПС был поставлен еще в родильном доме и у 1/3 больных возраста первых месяцев жизни заболевание с самого начала характеризовалось тяжелым течением, выраженными нарушениями кардиогемодинамики по лево- и/или правожелудочковому типу. Такие больные из родовспомогательного учреждения

переводились в отделение патологии новорожденных или после кратковременного пребывания на дому вновь госпитализировались.

Лечение таких больных требовало применения комплексных мер интенсивной терапии, включающей оксигенацию, кардиотрофические препараты (панангин, рибоксин, витамины В и С и др.), средства, улучшающие реологические свойства крови (курантил, реополиклокин), по показаниям — сердечные гликозиды (дигоксин, ланикор), ганглиоблокаторы, а также некоторые другие препараты. Весь небольшой объем инфузионной терапии вводится в течение суток дробно со скоростью не более 0,05 мл/кг/мин под контролем частоты пульса и дыхания, центрального венозного давления (при катетеризации центральных вен), артериального давления, показателей ЭКГ (мониторное наблюдение).

У 65 больных, которым диагноз ВПС был поставлен в первые месяцы жизни, течение заболевания было более благоприятным, с более стабильными показателями кардиогемодинамики. Однако у них в анамнезе часто отмечались интеркуррентные заболевания (ОРВИ, пневмонии, диспепсия и т.д.). 9 детей из этой категории больных удалось направить в кардиологические центры для оперативного лечения.

У оставшихся 33 больных, у которых диагноз ВПС был поставлен во второй половине 1-го года жизни, заболевание протекало относительно удовлетворительно, без серьезных расстройств кардиогемодинамики, с неплохими показателями стато-моторного и физического развития.

## **ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА И СИНДРОМЫ МВПР**

Для целей диагностики и дифференциации врожденных пороков сердца и крупных сосудов приводим сводные данные:

а) о частоте встречаемости синдромов МВПР при ряде врожденных пороков сердца и крупных сосудов (табл. 45);

б) о частоте обнаружения тех или иных вариантов этих пороков развития при синдромах множественных аномалий различной этиологии (табл. 46).

Из табл. 45 видно, что большинство синдромов МВПР отмечается при дефектах перегородок, т.е. при достаточно банальных пороках сердца. Вместе с тем имеется целый ряд редко встречающихся ВПС (пороки полых вен, аорты, клапанов сердца), которые могут встречаться при тех или иных синдромах МВПР, что важно использовать в дифференциальной диагностике. Кроме того, обнаружение этих ВПС может нацеливать на поиск у больного других характерных симптомов МВП, что поможет постановке интегрального нологического диагноза.

При рассмотрении табл. 46, которая была составлена на основании анализа данных ведущих справочных руководств по диагностике синдромов множественных пороков развития (Попеску О., 1977; Лазюк Г.И. и др., 1983; Козлова С.И. и др., 1987; Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991), следует учитывать, что перечисление вариантов ВПС и крупных сосудов дается в соответствии с частотой встречаемости: вначале перечисляются более часто встречающиеся ВПС, далее — реже встречающиеся пороки.

Ниже рассматриваются наиболее часто встречающиеся в клинической практике педиатра варианты врожденных пороков сердца и крупных сосудов.

**Синдромы МВПР, наблюдаемые  
при различных вариантах врожденных пороков сердца  
и крупных сосудов**

Вариант ВПС	Хромосомные синдромы	Нехромосомные синдромы
1	2	3
1. Дефект межжелудочковой перегородки	Трисомии 9, 13, 18, 21; триплоидия; 3p <sup>+</sup> , 3q <sup>+</sup> , 10q <sup>+</sup> , 4p <sup>-</sup> , 5p <sup>-</sup> , 11q <sup>-</sup> ; XO, XXU.	Аазе, Баллера-Герольда, Гидролетальный синдром, Карпентера, Салдино-Нунан, Смита-Лемли-Опитца, Цельвегера, Вильямса, Холт-Орама, Видемана-Беквита, Корнелии де Ланге, VATER-ассоциация, Фетальный синдром краснухи.
2. Дефект межпредсердной перегородки	Трисомии 13, 18; 21; триплоидия; 3p <sup>+</sup> , 3q <sup>+</sup> ; 4p <sup>-</sup> , 5p <sup>-</sup> ; XXU.	Диссегментарная карликовость, Карпентера, Коффина-Сириса, Лиссэнцефалия Дикера, Лоуренса-Муна-Барде-Бидла, TAR-синдром, Чен-Мартина, Эллиса-Ван Кревельда, Вильямса, «LEOPARD», Нунан, Холт-Орама, Видемана-Беквита, Корнелии де Ланге, Робинова, Рубинштейна-Тейби, Фетальный алкогольный синдром.

1	2	3
3. Предсердно-желудочковая коммуникация	Трисомия 21	Гидролетальный синдром, Мора, Ивемарка.
4. Открытый артериальный проток	Трисомии 9, 18; 4p-, 5p-; XO, полисомия X, XXV.	Карпентера, Салдино-Нунан, Лиссэнцефалия Дикера, Лоуренса-Муна-Барде-Бидла, Смита-Лемли-Опитца, Цельвегера, Крузона, Рубинштейна-Тейби, Гольденхара, Фетальный синдром краснухи.
5. Декстрокардия		TAR-синдром, Ди Джорджии, Ивемарка, Картагенера.
6. Единое предсердие		Эллиса-Ван Кревельда
7. Единый желудочек		Ивемарка
8. Тетрада Фалло	XXV	Салдино-Нунан, Коффина-Сириса, TAR-синдром, Крузона, Рубинштейна-Тейби, Гольденхара, VATER-ассоциация.
9. Т М С	Трисомия 9	Ивемарка, VATER-ассоциация, Гидролетальный синдром
10. Общий артериальный ствол		VATER-ассоциация.
11. Дестропозиция аорты	Трисомия 9, 13	
12. Коарктация аорты	XO	Диссегментарная карликовость, Мора, Цельвегера, Крузона.

1	2	3
13. Стеноз устья аорты	ХО, ХХУ.	Баллера-Герольда, Эллиса-Ван Кревельда, Вилльямса, «LEOPARD».
14. Аневризма аорты 15. Двойная дуга аорты 16. Пороки клапанов аорты и легочной артерии	Трисомия 9, 18, 21	Марфана Ди Джорджи Пфайффера, Холт-Орама, Корнелии де Ланге VATER-ассоциация. Марфана
17. Проланс митрального клапана 18. Аномалия трехстворчатого клапана		Гидролетальный синдром, Нунан Гольденхара, Ивемарка
19. Атрезия легочного ствола 20. Стеноз легочной артерии	Трисомия 9, 18, ХХУ.	Карпентера, Салдино-Нунан, Вилльямса, «LEOPARD», Нунан, Ивемарка, Гольденхара, Фетальный синдром краснухи.
21. Персистирование левой верхней полой вены 22. Наличие 2-х верхних полых вен 23. Аномальное расположение легочных вен	Трисомия 9	Салдино-Нунан, Гольденхара
24. Аномалии крупных сосудов	Трисомия 21, Триплоидия; 3p <sup>+</sup> , 3q <sup>+</sup> , 10q <sup>+</sup> .	Ивемарка  Ивемарка
25. Аплазия одной из артерий пуповины	Трисомия 18	Холт-Орама, Корнелии де Ланге  VATER-ассоциация

**Врожденные пороки сердца и крупных сосудов  
при различных синдромах множественных пороков  
развития**

Синдромы	Порок сердца и/или сосудов
1	2
<b>Хромосомные болезни:</b> Трисомия 9	Дефект межжелудочковой перегородки обычно в сочетании с незаращением артериального протока или аномалиями крупных сосудов (транспозиция, декстропозиция аорты, аномалии клапанов аорты и легочной артерии). Персистирование левой верхней полой вены
Патау (трисомия 13)	Септальные дефекты — в большинстве случаев компоненты сложных пороков: Фалло, Эйзенменгера или в сочетании с открытым артериальным протоком, с транспозицией сосудов, с коарктацией аорты
Эдвардса (трисомия 18)	Дефект межжелудочковой и дефект межпредсердной перегородки часто сочетаются с аплазией одной створки полулунного клапана аорты и (или) легочной артерии. Аплазия одной из артерий пуповины
Дауна (трисомия 21)	Септальные дефекты — реже изолированные, чаще в сочетании с аномалиями крупных сосудов и клапанов. Предсердно-желудочковая коммуникация.
Триплоидия	Септальные дефекты, изолированные или в сочетании с аномалиями крупных сосудов.
Трисомия 3p	То же
Трисомия 3q	То же
Трисомия 10q	То же
Вольфа-Хиршхорна (4p <sup>-</sup> )	Септальные дефекты, открытый артериальный проток
«Крик кошки» (5p <sup>-</sup> )	Открытый артериальный проток, дефекты перегородок
Шерешевского-Тернера (XO)	Коарктация аорты. Открытый артериальный проток. Дефект межжелудочковой перегородки

1	2
<p>Клайнфельтера (XXY)</p> <p><b>Моногенные синдромы:</b></p> <p>1) с аутосомно-рецессивным типом наследования —</p> <p>Аазе</p> <p>Баллера-Герольда</p> <p>Гидролетальный синдром</p> <p>Диссегментарная карликовость Карпентера</p> <p>«Короткие ребра-полидактилия» I тип Салдино-Нунан</p> <p>«Короткие ребра-полидактилия» II тип Маевского</p> <p>Коффина-Сириса</p> <p>Лиссэнцефалия Дикера</p> <p>Лоуренса-Муна-Барде-Бидла</p> <p>Мора</p> <p>Смита-Лемли-Опитца</p> <p>TAR-синдром</p> <p>Цельвегера</p>	<p>Открытый артериальный проток, стеноз легочной артерии. Иногда — тетрада Фалло, септальные дефекты</p> <p>Дефект межжелудочковой перегородки</p> <p>Дефект межжелудочковой перегородки, подклапанный стеноз аорты</p> <p>Дефект межжелудочковой перегородки, предсердно-желудочковая коммуникация, аномалии дву- и трехстворчатого клапанов, удвоение дуги аорты, общий артериальный ствол</p> <p>Коарктация аорты, дефект межпредсердной перегородки</p> <p>Дефекты перегородок, открытый артериальный проток, стеноз легочной артерии</p> <p>Стеноз легочной артерии, дефекты перегородок, тетрада Фалло, персистирование левой верхней полой вены</p> <p>Дефекты перегородок, персистирование левой верхней полой вены</p> <p>Дефект межпредсердной перегородки, тетрада Фалло</p> <p>Открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки</p> <p>Дефект межпредсердной перегородки</p> <p>Сочетание атрио-вентрикулярной коммуникации с коарктацией аорты</p> <p>Дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток</p> <p>Тетрада Фалло, дефект межпредсердной перегородки. Декстрокардия</p> <p>Открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки, коарктация аорты</p>



1	2
<p>Чен-Мартина Эллиса-Ван Кревельда</p>	<p>Дефект межпредсердной перегородки Дефект межпредсердной перегородки, единое предсердие, реже — дефект межжелудочковой перегородки, клапанный стеноз аорты</p>
<p>2) с аутосомно-доминантным типом наследования Апера Вилльямса</p>	<p>Дефект межжелудочковой перегородки Подклапанный аортальный стеноз, стеноз легочной артерии, спетальные дефекты</p>
<p>Крузона «LEOPARD»</p>	<p>Тетрада Фалло, открытый артериальный проток, коарктация аорты Стеноз легочной артерии, субаортальный стеноз, дефект межпредсердной перегородки</p>
<p>Марфана</p>	<p>Аневризма аорты, пролапс митрального клапана</p>
<p>Нунан</p>	<p>Стеноз легочной артерии, изолированный или в сочетании с дефектом межпредсердной перегородки. Аномалия Эбштейна</p>
<p>Пфайффера Холт-Орама</p>	<p>Аплазия створки аортального клапана Дефект межпредсердной перегородки, изолированный или с другими аномалиями сердца. Дефект межжелудочковой перегородки, еще реже — дефекты крупных сосудов и клапанов</p>
<p>3) с неуточненным типом наследования:</p>	
<p>Аспления Ивемарка</p>	<p>Декстрокардия, предсердно-желудочковая коммуникация, единый желудочек, реже — транспозиция крупных сосудов, атрезия или резкий стеноз легочной артерии, аномальный дренаж легочных вен, наличие двух верхних полых вен</p>
<p>Видемана-Беквита Ди Джорджи</p>	<p>Септальные дефекты Двойная дуга аорты, поворот сердца вправо</p>

1	2
Корнелии де Ланге	Дефекты перегородок, изолированные или в сочетании с аномалиями крупных сосудов и клапанов
Рубинштейна-Тейби	Открытый артериальный проток, реже — дефект межпредсердной перегородки, триада Фалло
<b>Ненаследственные синдромы МПВР:</b>	
Гольденхара	Тетрада Фалло, дефекты перегородок, атрезия или стеноз легочного ствола, реже — персистенция левой верхней полой вены, открытый артериальный проток
VATER-ассоциация	Тетрада Фалло, дефект межжелудочковой перегородки, общий артериальный ствол, транспозиция крупных сосудов, дефекты клапанов, у 1/4 больных — аплазия одной из артерий пуповины
Фетальный синдром краснухи	Открытый артериальный проток, дефект межжелудочковой перегородки, стеноз устья легочного ствола
Фетальный алкогольный синдром	Дефект межпредсердной перегородки

### ДЕФЕКТ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ (ДМЖП)

Наиболее распространенная форма ВПС у детей. Ее частота 1:550 новорожденных.

Анатомически различают две основные формы ДМЖП:

- 1) малые дефекты, локализующиеся в мышечной части перегородок;
- 2) высокие дефекты в мембранозной части перегородки.

Могут быть и другие редкие формы ДМЖП.

Гемодинамика во внутриутробном периоде не страдает, поэтому дети с изолированными ДМЖП могут рождаться с нормальными ростовесовыми показателями. После рождения появляются клинические признаки ВПС, характер и выраженность которых зависят от величины и локализации дефекта.

**ДМЖП со значительным нарушением гемодинамики при высоких дефектах в мембранозной части перегородки** — при данном варианте отмечается значительный сброс крови через указанный дефект из левого желудочка в правый, а затем — в малый круг кровообращения с его выраженным обогащением, что вызывает компенсаторный спазм сосудов легких. Работа обоих желудочков отягощается. Длительно сохраняющийся функциональный спазм сосудов легких приводит к развитию в них вторичных склеротических изменений необратимого характера. Давление в малом круге кровообращения еще больше повышается, что ведет к гипертрофии миокарда правых отделов сердца.

Когда давление в правом желудочке начинает превышать давление в левом желудочке, то направление сброса крови через ДМЖП изменяется справа налево и у больного появляется цианоз (комплекс Эйзенменгера). Наряду с развитием легочной гипертензии может формироваться сужение отверстия легочного ствола (в связи с гипертрофией миокарда и образованием в дистальном отделе желудочка концентрического вала), что клинически будет напоминать тетраду Фалло.

**Клиника.** У больных с отмеченным вариантом ДМЖП имеется одышка, может быть акроцианоз, они часто болеют респираторными заболеваниями, отстают в физическом развитии. Границы сердца, как правило, расширены в поперечнике, выслушиваются тахикардия, систолический шум органического характера, более выраженный по левому краю грудины, над верхушкой может выслушиваться мезодиастолический шум — признак большого левоправого сброса.

В большинстве случаев с первых дней и месяцев жизни в клинической картине выражены признаки сердечной недостаточности: набухание шейных вен, увеличение печени, снижение диуреза, могут быть отеки, влажные хрипы в легких застойного характера, больше слева.

**Рентгенологически** при средних и больших дефектах усилен легочный рисунок по артериальному руслу. Обеднение легочного рисунка возникает при формировании комплекса Эйзенменгера, так как меняется сброс крови справа налево и малый круг кровообращения «разгружается». Может быть выраженная кардиомегалия за счет дилатации полостей сердца и гипертрофии миокарда желудочков (рис. 54).

**ЭКГ** (рис. 55) выявляет гипертрофию миокарда левого желудочка или комбинированную перегрузку обоих желудочков или перегрузку правых отделов сердца. Находят также замедление атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, блокаду левой ножки пучка Гиса.

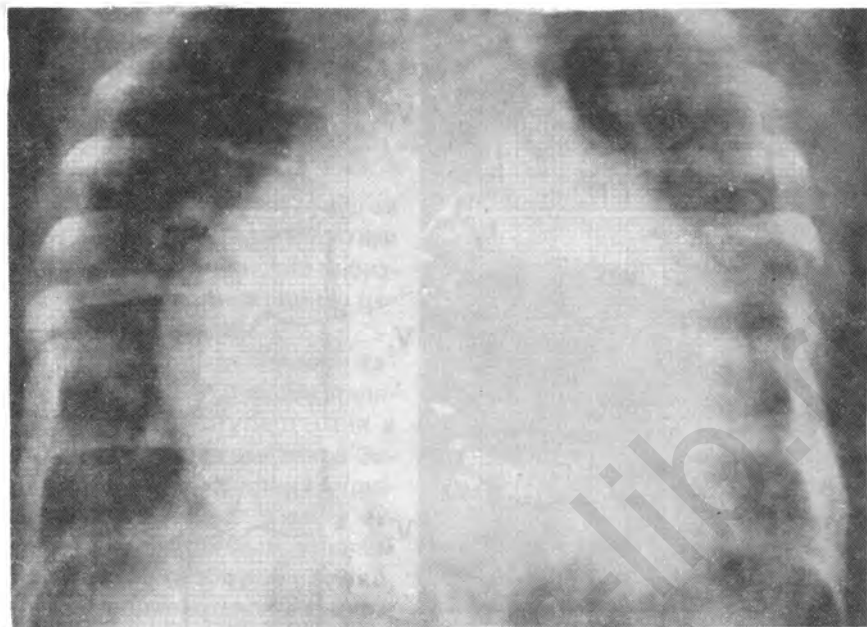


Рис. 54. Рентгенограмма органов грудной клетки у ребенка 7 мес. с ДМЖП (выраженная кардиомегалия и обогащение сосудистого рисунка легких)

**Эхокардиография** в В-режиме выявляет размеры и расположение дефекта (рис. 56).

**ДМЖП в мышечной части перегородки** (болезнь Толочинова-Роже) один из самых благоприятных по прогнозу врожденных пороков сердца. Жалоб, как правило, нет. Клинические проявления порока отсутствуют за исключением скребущего систолического шума над верхушкой и слева от грудины. Легочная гипертензия не развивается. Может отмечаться спонтанное закрытие дефекта.

**Лечение.** Так как при больших дефектах более 50% больных умирают на первом году жизни, показана хирургическая коррекция порока до 2-3-летнего возраста (лучше в возрасте 5-6 мес.).

Комплекс консервативной терапии включает:

- 1) дигоксин и другие сердечные гликозиды;
- 2) мочегонные препараты (лучше калийсберегающие);
- 3) кардиотрофические средства (кокарбоксилаза, витамины В<sub>6</sub>, С, Е, рибоксин, ретаболил);

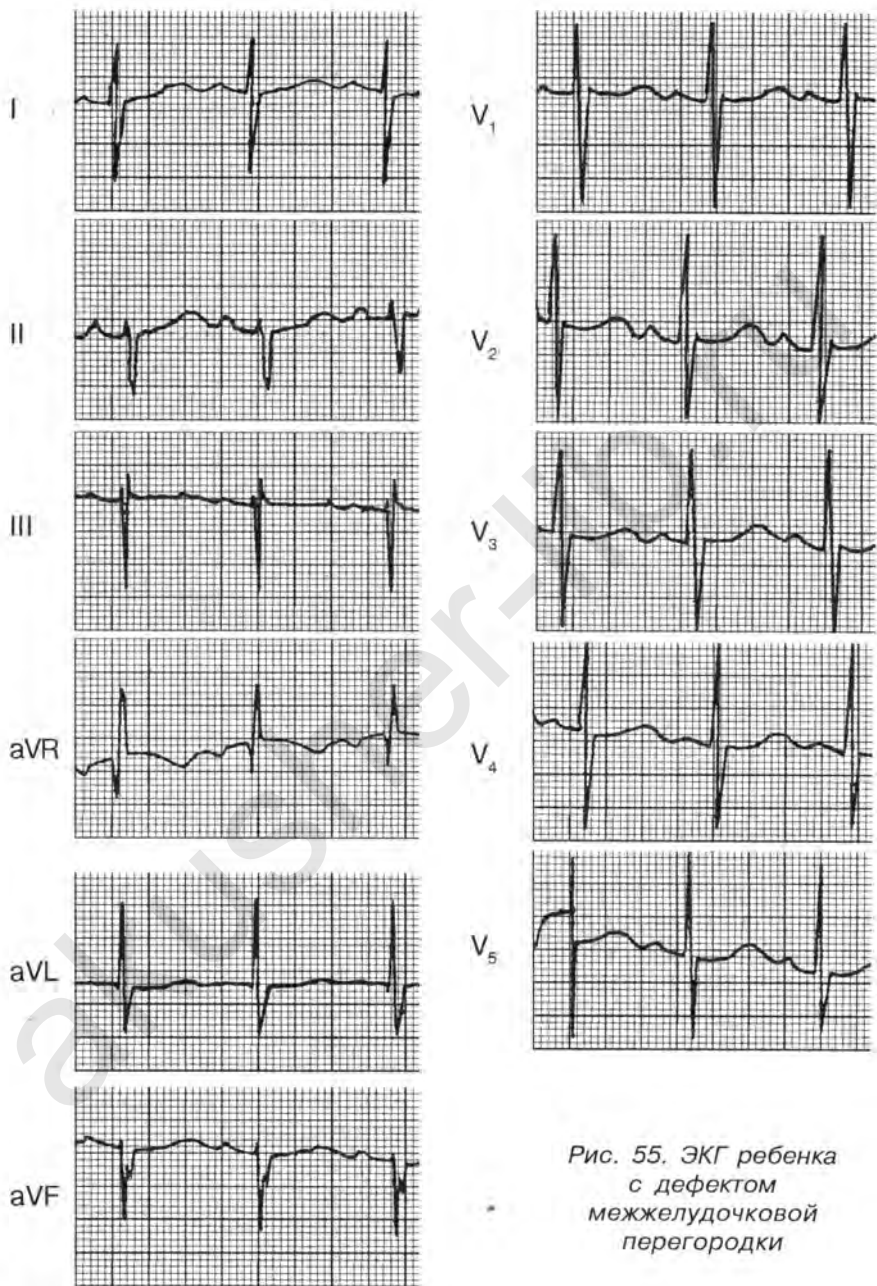


Рис. 55. ЭКГ ребенка с дефектом межжелудочковой перегородки

Рис. 56. Ультразвуковое исследование сердца при дефекте межжелудочковой перегородки



4) при сопутствующей пневмонии — антибиотики (полусинтетические производные пенициллина, цефалоспорины).

Противопоказанием к хирургической коррекции является легочная гипертензия и формирование комплекса Эйзенменгера (появление цианоза, ослабление шума и акцента над легочным стволом во II межреберье слева, уменьшение хрипов в легких,

более редкая респираторная заболеваемость).

#### **Медико-генетическое консультирование.**

Примерный уровень риска повторного рождения sibсов с ДМЖП составляет 3%, после рождения двух больных детей риск повышается до 10%, а для потомства больного родителя он составляет 4% (Харпер П.С., 1984).

**Пrenатальная диагностика** этой и других форм ВПС представлена в конце данной главы.

## **ДЕФЕКТ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ (ДМПП)**

Распространенный врожденный порок сердца. Его частота 1:1550 новорожденных. Различают:

1) вторичные дефекты в области овального окна (рис. 57) вплоть до полного отсутствия межпредсердной перегородки (см. рис. 49);

2) первичный дефект эмбриологически относится к порокам развития атриовентрикулярного канала.

**Гемодинамика.** Сброс крови осуществляется слева направо, что приводит к увеличению минутного объема малого круга кровообращения. Легочная гипертензия развивается редко. Порок чаще отмечается у женщин, чем у мужчин.



Рис. 57. ЭхоКГ (в В-режиме) у ребенка возраста 10 мес. с ДМПП

**Клиника** зависит от выраженности дефекта и гемодинамических расстройств. У части больных ДМПП проявляется уже в раннем возрасте одышкой, тахикардией, отставанием в развитии; другая часть больных детей длительное время неплохо развивается, самочувствие их может быть мало нарушенным. Деформация грудной клетки наблюдается редко. Границы сердца могут быть расширены вправо. Выслушивается негрубый систолический шум слева от грудины, II тон усилен и расщеплен. Может развиваться сердечная недостаточность по правожелудочковому типу.

**Рентгенологически** выявляется умеренное усиление легочного рисунка и некоторое увеличение размеров сердца, больше вправо.

**ЭКГ** (рис. 58):

- 1) электрическая ось смещена вправо — угол альфа больше  $90^\circ$ ;
- 2) имеются признаки гипертрофии миокарда правого предсердия (заостренный, высокий зубец P в отведениях II, III, aVF и  $V_{1-2}$ ) и правого желудочка (высокий R в отведениях II, III, aVF и  $V_{1-2}$ ; глубокий S в отведениях I, aVL и  $V_{5-6}$ );
- 3) неполная блокада правой ножки пучка Гиса типа  $RSR^1$  или  $rsR^1$  в  $V_1$  — у 85% больных.

**Лечение.** У 3% детей с ДМПП может отмечаться спонтанное закрытие дефекта. Если нет явлений сердечной недостаточности на 1-м году жизни, то прогноз более благоприятный, хирургическую коррекцию про-

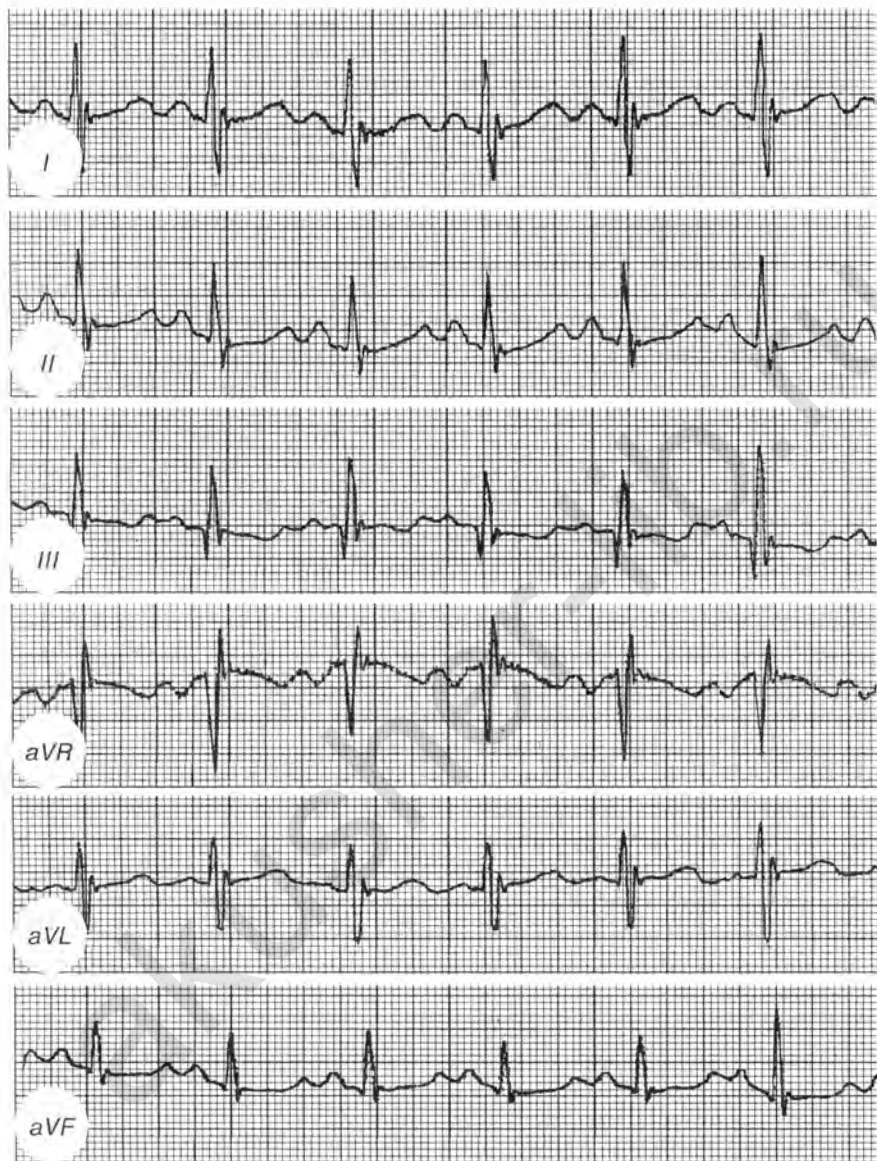


Рис. 58. ЭКГ того же больного, что и на рис. 57  
(высокий зубец P в отведениях II, aVF)



водят к 5-6-летнему возрасту. При развитии сердечной недостаточности показано назначение сердечных гликозидов и мочегонных.

**Медико-генетическое консультирование.** При изолированных случаях заболевания повторный риск для sibсов составляет примерно 3%, для потомства — 2,5% (Харпер П.С., 1984).

## **ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК (Боталлов проток)**

ОАП — это сосуд, функционирующий спустя 1-2 недели после рождения, соединяющий аорту с легочной артерией.

**Гемодинамика.** При открытом артериальном протоке происходит сброс оксигенированной крови из аорты в легочную артерию и обогащение малого круга кровообращения. Это обуславливает расширение преимущественно левых отделов сердца, но при развитии легочной гипертензии, что бывает на более поздних стадиях порока, преобладает дилатация и гипертрофия правого желудочка. Может возникнуть обратный веноартериальный сброс, и развивается цианоз.

**Клиника.** Спустя 1-2 недели после рождения появляется шум в сердце — вначале систолический, затем присоединяется диастолический (шум «мельничного колеса», «машинный шум»). Он лучше прослушивается во II межреберье слева у грудины, а еще четче — в надключичной области слева и на спине. Наряду с типичным систолодиастолическим шумом имеют место признаки обогащения малого круга — тахипноз, акроцианоз, могут быть хрипы в легких, частые респираторные заболевания. Границы сердца расширяются преимущественно влево, формируется сердечный горб. Дети отстают в физическом и моторном развитии. Развивается сердечная недостаточность вначале по левожелудочковому типу, а затем — по мере развития:

- 1) легочной гипертензии (выраженный акцент II тона над легочным стволом);
- 2) гипертрофии правого желудочка;
- 3) смены сброса крови на веноартериальный и по правожелудочковому типу.

**Рентгенологически** (рис. 59) выявляется:

- 1) усиленное кровенаполнение легких;
- 2) увеличение размеров сердца — в начале левых;
- 3) выбухание дуги легочной артерии;
- 4) сглаженность сердечной талии.

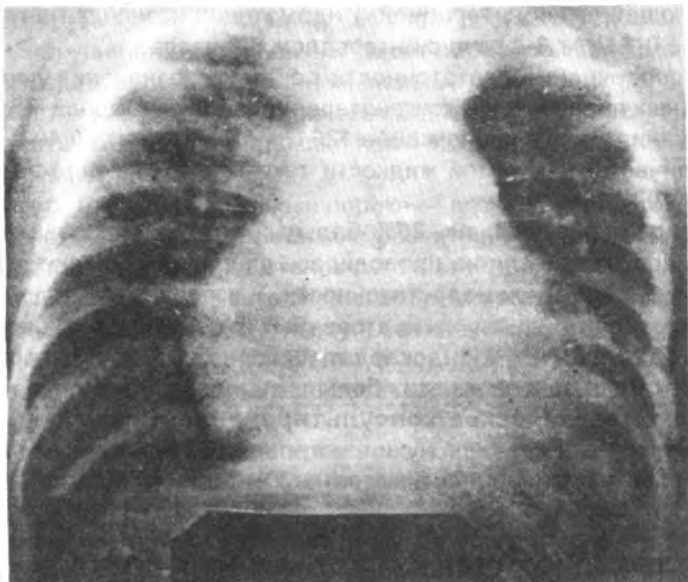


Рис. 59. Рентгенограмма органов грудной клетки у ребенка с открытым артериальным протоком (объяснения в тексте)

При развитии легочной гипертензии — увеличиваются правые отделы сердца, значительно выбухает дуга легочной артерии.

**ЭКГ:**

- 1) электрическая ось расположена нормально или отклонена влево (угол альфа меньше  $30-40^\circ$ .);
- 2) признаки гипертрофии левого желудочка (высокий R в отведениях I и  $V_{5-6}$ .);
- 3) систолический показатель увеличен.

По мере развития легочной гипертензии присоединяются признаки гипертрофии правого желудочка (высокий R в отведениях III и  $V_{1-2}$ , глубокий S в отведениях I и  $V_{5-6}$ .).

**Лечение.** Хирургическая коррекция порока (чаще перевязка ОАП, реже — пересечение с ушиванием артериального и легочного концов) в возрасте старше 6-12 мес.

В первые 8-14 дней жизни возможно «медикаментозное» закрытие артериального протока с помощью индометацина, которые, являясь ингибитором простагландинов  $E_2$  и  $I_2$ , способствует спазму протока с

последующей его облитерацией. Индометацин назначают внутривенно в дозе 0,1 мг/кг 3-4 раза с интервалом 6-8 часов.

При сердечной недостаточности показано назначение дигоксина, мочегонных препаратов, оксигенотерапии, эритроцитарной массы для поддержания уровня Hb не менее 120 г/л и гематокрита 0,40-0,45. Общее количество вводимой жидкости таким детям не должно превышать 70-100 мл/кг/сутки.

**Прогноз** серьезный, т.к. 20% больных детей с открытым артериальным протоком, если не проводилась операция, умирают в раннем возрасте от сердечной недостаточности. У взрослых проведение операции бывает затруднено из-за вторичных изменений (легочная гипертензия, бактериальный эндокардит, склероз сосудов, аневризмы и т.д.), поэтому оперировать этих больных необходимо в детстве.

**Медико-генетическое консультирование.** После исключения врожденного синдрома краснухи в остальных случаях повторный риск как для сибсов, так и для потомства — 3% (Харпер П.С., 1984).

## ТРАНСПОЗИЦИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ (ТМС)

ТМС — одна из наиболее тяжелых форм ВПС, встречающаяся только в раннем возрасте, т.к. при некорригированном дефекте прогноз для жизни больных с данной патологией крайне неблагоприятный. ТМС относится к порокам синего типа.

**Гемодинамика.** Различают полную и неполную (аномалия Тауссиг-Бинга) ТМС, а также ее сочетание с другими ВПС. При полной транспозиции аорта начинается из венозного, а легочной ствол — из артериального желудочка; при аномалии Тауссиг-Бинга (неполная ТМС) аорта начинается из венозного, а легочной ствол — из обоих желудочков.

Следует также различать изолированную ТМС — порок, при котором имеется полное разделение кругов кровообращения, в связи с чем этот дефект несовместим с жизнью: отмечаются мертворождения или новорожденные погибают в первые часы и дни после рождения. Чаще встречается комбинация ТМС с другими пороками сердца и сосудов (септальными дефектами, открытым артериальным протоком), что дает возможность кругам кровообращения сообщаться: часть артериализированной крови в первом случае из левого желудочка через ДМЖП попадает в аорту, отходящую от правого желудочка, а во втором случае круги кровообращения сообщаются через открытый артериальный проток. Таким образом, венозная кровь, циркулирующая в

большом круге кровообращения, частично обогащается кислородом. Тяжесть нарушений гемодинамики имеет обратную зависимость с величиной перекрестного шунта: чем меньше происходит перемешивание крови, тем выраженнее гипоксемия и тяжесть клиники. Наиболее благоприятным для гемодинамики при ТМС является ее сочетание с ДМЖП и ДМПП.

**Клиника.** Основные признаки порока — резкий цианоз, тахикардия, заметное отставание в физическом развитии. При усиленном легочном кровотоке (отсутствует стеноз легочного ствола) у больных отмечается одышка в покое, часто возникают респираторные заболевания, цианоз резко выражен. Заметны пульсация шейных вен и «сердечный горб», границы сердца расширены, II тон под легочным стволом акцентирован, может выслушиваться систолический шум из-за септальных дефектов.

При обеднении легочного кровотока ТМС (со стенозом легочного ствола) протекает легче и по клинической картине напоминает тетраду Фалло.

**Рентгенологически** легочной рисунок чаще (при сопутствующих ДМЖП и открытом артериальном протоке) усилен, реже — нормальный (при легочном стенозе). Быстро развивается кардиомегалия, имеющая типичную форму — «яйцо, лежащее на боку» (рис. 60); Размеры сердца увеличены за счет обоих желудочков.

**ЭКГ** — электрическая ось отклонена вправо, гипертрофия миокарда правого желудочка и правого предсердия (рис. 61). У детей первых недель жизни может быть единственный признак правожелудочковой гипертрофии — положительный Т в  $V_{1-2}$ .

**Лечение** — только хирургическое и по возможности раннее.

**Прогноз:** неоперированные дети с ТМС — в первую неделю жизни умирают около 30%, в первый месяц — больше половины, на первом году жизни — почти 90%.

**Медико-генетическое консультирование.** Повторный риск ТМС для сибсов — менее 2%.

## ТЕТРАДА ФАЛЛО

Наиболее распространенный порок сердца синего типа. Включает 4 признака:

- 1) стеноз легочного ствола (строго говоря, выводного отдела правого желудочка на различных уровнях);
- 2) гипертрофию миокарда правого желудочка;
- 3) дефект межжелудочковой перегородки;

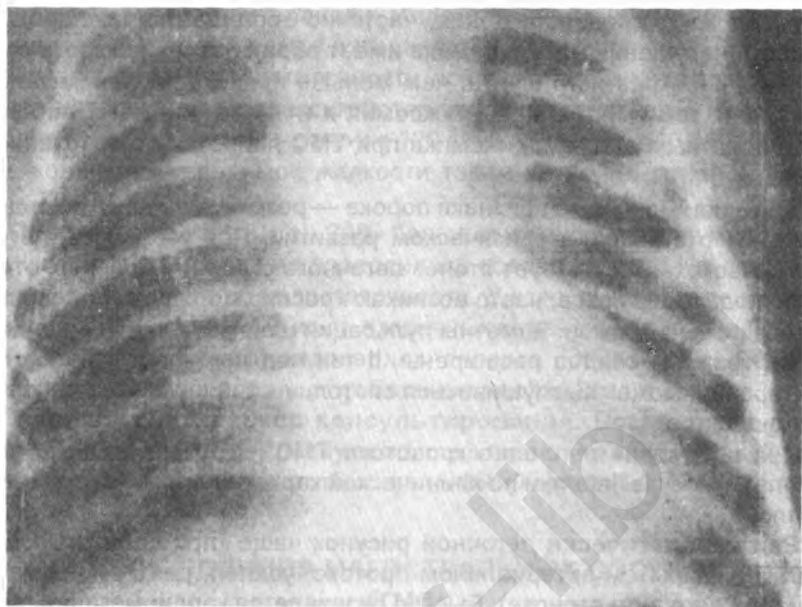


Рис. 60. Рентгенограмма органов грудной клетки у ребенка  
 возраста 1 мес. с транспозицией магистральных сосудов  
 (форма тени сердца в виде «яйца, лежащего на боку»;  
 сосудистый рисунок легких обогащен)

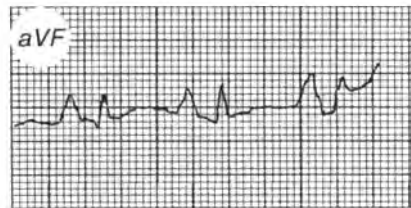
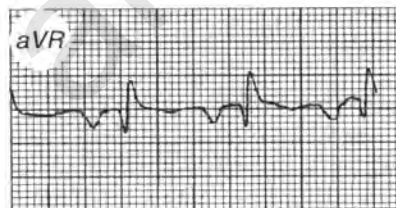


Рис. 61. ЭКГ того же ребенка, что и на рис. 60

4) декстропозицию аорты (вторичную, связанную с субаортальной локализацией ДМЖП).

Почти у 40% больных с тетрадой Фалло имеются другие сопутствующие ВПС: правосторонняя дуга аорты, вторичный ДМПП, открытый артериальный проток, атриовентрикулярная коммуникация, частичный аномальный дренаж легочных вен и т.д.

**Гемодинамика** определяется выраженностью стеноза легочной артерии и размером ДМЖП. При значительном стенозе и больших размерах дефекта (наиболее частая анатомическая ситуация) во время систолы кровь из обоих желудочков поступает в аорту и в меньшей степени в легочную артерию. Расположение аорты «верхом» на межжелудочковой перегородке приводит к беспрепятственному поступлению в нее крови из правого желудочка. В силу этого при тетраде Фалло, как правило, не развивается правожелудочковая сердечная недостаточность. В случаях умеренного небольшого стеноза может иметь место левоправый сброс, что клинически проявляется отсутствием цианоза. Однако он может появиться в более старшем возрасте (после 1-2-х лет) по мере увеличения выраженности стеноза и перехода левоправого сброса крови в праволевый (веноартериальный). Левые отделы сердца при тетраде Фалло у детей функционально недогружены, что является причиной относительной гипоплазии левого желудочка. Этот феномен не встречается у взрослых больных из-за выраженности коллатерального кровообращения.

**Клиника.** Ведущий клинический признак — общий цианоз, который может быть выражен сразу после рождения, а может появляться в более старшем возрасте (к концу 1-го года жизни). Наряду с цианозом имеется тахикардия, полицитемия (эритроцитов более  $5 \cdot 10^{12}/л$ ) при снижении сывороточного железа (менее 9-10 мкмоль/л), высокий гематокрит (свыше 0,50). В сердце (во II межреберье слева) прослушивается грубый систолический шум (из-за стеноза, а не из-за ДМЖП). Может быть одышка (компенсаторная) по типу диспноэ. Дети умеренно отстают в физическом развитии, формируются симптомы хронической гипоксии — «часовые стекла» и «барабанные палочки».

Тяжелейшими осложнениями тетрады Фалло являются одышечно-цианотические приступы и нарушения мозгового кровообращения (из-за высокой вязкости крови, компенсаторной централизации кровообращения и расстройств микроциркуляции). У больных возникает возбуждение, усиливаются тахикардия, тахипноэ и цианоз, может наступать обморочное состояние. Длительность приступа — от нескольких минут до нескольких часов. Дети раннего возраста отказываются от еды, старшего возраста — принимают типичное положение, присаживаясь на корточки.

**Рентгенологически** сосудистый рисунок легких обеднен, тень сердца небольшая, форма сердца типичная — в виде «деревянного башмачка» за счет приподнятой над диафрагмой верхушки и западения дуги легочной артерии. Может иметь место увеличение правых размеров сердца.

**ЭКГ:** угол альфа больше  $100^\circ$ , признаки гипертрофии правого желудочка (высокий R в отведениях III, aVF и  $V_{1-2}$ , глубокий S в отведениях I и  $V_{5-6}$ ; у 1/5 больных определяется неполная блокада правой ножки пучка Гиса (зазубрены и расщепление R в отведениях III, aVR, aVF и  $V_{1-2}$ ).

**Эхокардиография** в В-режиме позволяет определить ДМЖП, степень легочного стеноза и смещения аорты.

**Лечение** — хирургическая коррекция показана всем больным с тетрадой Фалло, т.к. средняя продолжительность жизни неоперированных больных — около 12 лет. Обычно в раннем возрасте делается паллиативная операция, позволяющая детям дожить до возраста 5-6 лет, когда с меньшей степенью риска выполняется радикальная коррекция порока.

В пред- и послеоперационном периодах показано назначение медикаментозного комплекса, улучшающего реологические свойства крови и микроциркуляцию — курантил по 3-5 мг/кг/сутки, бруфен по 20 мг/кг/сутки, реополиглюкин по 5-10 мг/кг/сутки, препараты железа для парентерального введения. Патогенетически оправдано назначение бета-адреноблокаторов (Минков И.П., 1992) — обзидан или анаприлин по 1 мг/кг/сутки.

Неотложная помощь при одышечно-цианотических приступах: 1) оксигенотерапия, 2) седативные препараты (пипольфен, промедол, реланиум, 3) кордиамин, 4) адреноблокаторы (обзидан, анаприлин), 5) курантил. Все препараты вводят парентерально. Для купирования приступов следует воздержаться от применения сердечных гликозидов (увеличивают склонность инфундибулярного стеноза к спазму).

**Прогноз** при радикальной хирургической коррекции благоприятный: через 10 лет после операции 90% пациентов ведут практически нормальный образ жизни.

**Медико-генетическое консультирование.** Повторный риск тетрады Фалло составляет: для sibсов — 3%, для потомства — 4,2% (Харпер П.С., 1984).

## АТРЕЗИЯ ТРЕХСТВОРЧАТОГО КЛАПАНА

При этом пороке отсутствует сообщение между правым предсердием и правым желудочком. По частоте он занимает третье место среди пороков синего типа после транспозиции магистральных сосудов и тетрады Фалло. Частота его 1:10000 новорожденных.

**Гемодинамика** определяется сочетанием атрезии с другими компенсирующими аномалиями — ДМПП, ДМЖП, открытым артериальным протоком. В первом случае сочетания кровь из правого предсердия не может поступать в правый желудочек и через ДМПП поступает в левое предсердие. Оттуда смешанная кровь направляется в левый желудочек и аорту. В этом случае кровь в легкие попадает через открытый артериальный проток. При сопутствующем ДМЖП кровь частично поступает в правый желудочек и далее через легочный ствол в легкие.

**Клиника.** Напоминает проявления тетрады Фалло, но протекает более тяжело.

**ЭКГ:** патогномичным признаком (у 80-85% больных) является сочетание отклонения электрической оси сердца влево с цианозом. Имеются проявления гипертрофии левого желудочка (высокий R в отведениях  $V_6$ ,  $V_5$ ) в сочетании с отрицательным T в  $V_{5-6}$ . Зубец R в отведениях I и II также, как правило, увеличен. Могут быть признаки P-mitralе (зубец P в I, II,  $V_5$ ,  $V_6$  более 0,1 сек, двугорбый).

**Лечение** — только хирургическая коррекция порока: в раннем возрасте паллиативная, в более старшем возрасте — радикальная.

## ИЗОЛИРОВАННЫЙ СТЕНОЗ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Это — один из распространенных ВПС. Клинические особенности полностью зависят от степени стеноза.

При невыраженном стенозе дети неплохо развиваются, жалобы на одышку возникают только при физической нагрузке; нередко кончики пальцев, нос и щеки имеют малиновый оттенок.

При значительном стенозе давление в правых полостях сердца повышается и венозная кровь через овальное окно поступает в левое предсердие (праволевый сброс) — появляется цианоз. Такой комплекс пороков иногда называют триадой Фалло.

**Клинически** при стенозе легочной артерии определяется усиленный сердечный толчок, в большинстве случаев вдоль левого края грудины, особенно во II межреберье, определяется грубый систолический шум, II тон ослаблен. Нередко развивается сердечная недостаточность по правожелудочковому типу.



**Рентгенологически** отмечается резкое обеднение легочного рисунка, выбухает дуга легочной артерии, размеры сердца увеличены, больше вправо.

**ЭКГ:** (рис. 62) признаки выраженной гипертрофии миокарда как правого желудочка (высокий R в отведениях II, III и V<sub>1</sub>; значительное отклонение электрической оси вправо — угол альфа больше 110°), так и правого предсердия (высокий, заостренный P в отведениях II, III, aVF и V<sub>1-2</sub>).

**Лечение** — хирургическое. При сердечной недостаточности дают непродолжительный эффект сердечные гликозиды и кардиотрофические препараты.

## СТЕНОЗ УСТЬЯ АОРТЫ

Этот врожденный порок сердца представляет собой деформацию створок клапана, сопровождающуюся (или не сопровождающуюся) сужением клапанного, надклапанного или подклапанного отверстия. Данный порок составляет 2-7% всех ВПС (Keith J. et al., 1978), лица мужского пола поражаются в 2-3 раза чаще.

Наиболее часто встречается клапанный стеноз — у 50-80% больных, реже — подклапанный и еще реже — надклапанный стеноз устья аорты (Белоусов Ю.В. и др., 1979; Сидельников В.М., 1986). У большинства детей со стенозом устья аорты вместо трех имеются только две створки клапана (Storch H. et al., 1979). Примерно у 1/5 больных отмечается сочетание стеноза аорты с другими ВПС: открытым артериальным протоком, коарктацией аорты, ДМЖП.

При стенозе устья аорты развивается выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка, эндокард его утолщается за счет фиброэластоза (результат дефицита коронарного кровотока и гипоксии). При клапанном стенозе обнаруживается постстенотическая дилатация восходящей аорты.

**Клинические проявления** стеноза устья аорты весьма полиморфны. Жалобы могут быть различными: одышка, боль в области сердца, сердцебиение, головная боль, головокружение, в ряде случаев — обмороки. Причиной кратковременной потери сознания являются уменьшенный сердечный выброс и нарушения ритма сердца.

Примерно у 20% больных порок длительное время может протекать бессимптомно.

Стеноз устья аорты может быть причиной внезапной смерти на фоне бессимптомного течения процесса (резкий дефицит коронарного кровотока).

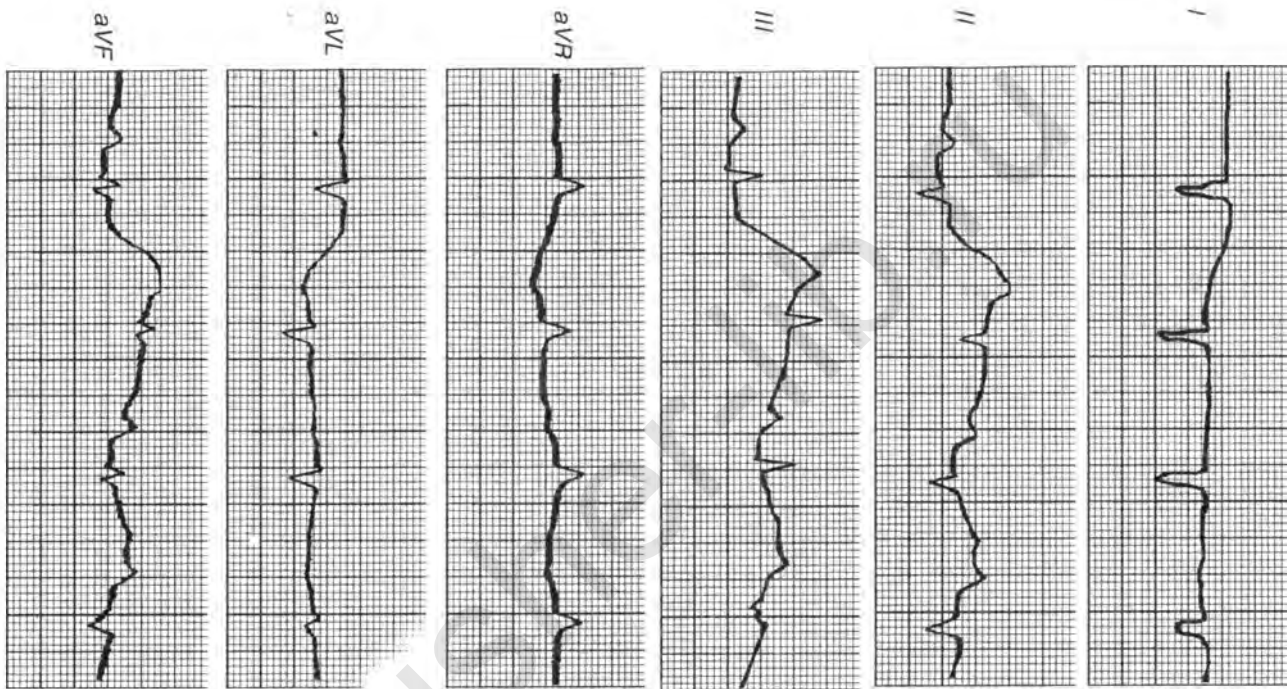
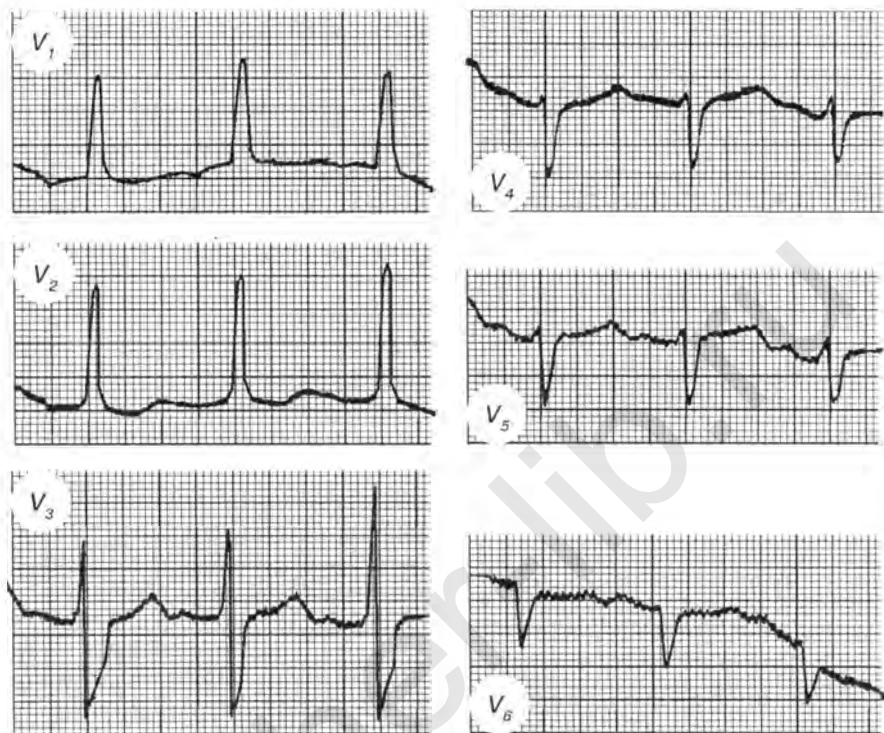


Рис. 62. ЭКГ ребенка со стенозом легочной артерии (выраженные признаки гипертрофии правых отделов миокарда – предсердия и желудочка) (начало)



*Рис. 62. ЭКГ ребенка со стенозом легочной артерии (выраженные признаки гипертрофии правых отделов миокарда — предсердия и желудочка) (окончание)*

Аускультативно I тон громкий (за исключением случаев с выраженным фиброэластозом эндомикарда). Пальпаторно часто определяется систолическое дрожание во втором межреберье справа от грудины (при клапанном и надклапанном стенозе) или в III-IV межреберье слева (при подклапанном стенозе). Грубый систолический шум, связанный с I тоном, выслушивается в этих же участках. Пульс на ногах и руках пониженного наполнения, АД на нижней границе нормы.

Примерно у 1/3 детей с надклапанном стенозом аорты отмечается характерный внешний вид: лицо «эльфа», обилие стигм дизэмбриогенеза, другие, кроме стеноза аорты, пороки развития (краниосиностоз, косоглазие, грыжи, дефекты перегородок сердца). Все это описывается как синдром Вилльямса-Бойрена с аутосомно-доминантным ти-

пом наследования. Раньше его связывали с гипервитаминозом Д у беременной женщины на фоне антенатальной профилактики рахита витамином Д с последующей гиперкальциемией у плода. В настоящее время этот синдром считается одним из признаков наследственного заболевания соединительной ткани.

**Дифференциальный диагноз** стеноза устья аорты представляет немалые трудности. Исключают ревматическое и септическое поражение клапанов аорты, идеопатический гипертрофический субаортальный стеноз, а также ДМЖП, коарктацию аорты, стеноз легочной артерии.

На рентгенограммах при стенозе аорты легочный рисунок не изменен. Его усиление по венозному руслу бывает при значительном стенозе. Талия сердца резко выражена, верхушка приподнята над диафрагмой. У большинства больных кардиомегалии нет. Она может наблюдаться в случаях дискретного (мембранозного) стеноза. Типичный признак клапанного стеноза — расширение восходящей аорты.

Ф К Г фиксирует высокоамплитудный ромбовидной формы систолический шум с максимумом на аорте. Шум достигает максимума в первой половине систолы при умеренном стенозе, а при значительном сужении — во второй половине систолы.

Эхокардиография в М-режиме часто обнаруживает двустворчатый клапан аорты, деформацию клапанов, гипертрофию миокарда левого желудочка, повышение систолического давления и конечного диастолического давления. При двухмерной ЭхоКГ определяется характерный симптом порока: дугообразное выбухание створок в просвет сосуда, маятникообразные их движения. Допплер-эхокардиография регистрирует турбулентный порок на уровне клапана и в надклапанном пространстве.

На ЭКГ: признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (глубокий зубец  $S_{III, V_1}$  и высокий  $R_{I, V_6}$ ; при выраженном стенозе и гипертрофии миокарда в отведениях  $V_{5-6}$  регистрируются снижение сегмента ST на 2 мм и более ниже изолинии с отрицательным зубцом T, что отражает систолическую перегрузку левого желудочка, ухудшение субэндокардиального кровотока. Указанные изменения ЭКГ необходимо дифференцировать с изменениями ЭКГ при врожденных кардиомиопатиях, при других видах гипертрофических кардиопатий (болезнь Помпе и т.д.).

**Лечение.** На дохирургическом этапе лечения при сердечной недостаточности показаны умеренные дозы сердечных гликозидов (0,03-0,05 мг/кг) и мочегонных средств, коронаролитики (гидралазин с нитратами, миноксидил и др.), препараты, улучшающие обменные процессы в миокарде.

Все хирургические манипуляции (аппендэктомия; экстракция зуба, адено- и тонзилэктомия и т.д.) с целью профилактики эндокардита проводятся на фоне антибактериальной терапии.

Показания к хирургическому лечению: прогрессирующая сердечная недостаточность, синкопе, боли в сердце при нагрузке, электрокардиографические признаки гипертрофии и ишемии миокарда левого желудочка (отрицательные зубцы  $T_{V_{5-6}}$ ), градиент давления между левым желудочком и аортой более 50 мм рт. ст. (Белоконь Н.А., Подзолков В.П., 1991).

**Течение.** При естественном течении порока почти 1/4 больных умирает на первом году жизни, более половины — в возрасте до 40 лет. С возрастом больных степень стеноза увеличивается, присоединяется кальцификация клапанов аорты, диффузный склероз миокарда.

Причины смерти неоперированных больных: бактериальный эндокардит, сердечная недостаточность, аритмия, асистолия при физической нагрузке. Поэтому следует помнить — всем больным со стенозом аорты строго противопоказаны занятия спортом, школьная физкультура — только в спецгруппе. Одна из основных причин внезапной смерти молодых спортсменов — своевременно не диагностированный стеноз аорты.

Отдаленные результаты хирургического лечения аортального стеноза, как правило, благоприятны, у части больных проводят повторные операции по поводу рестеноза или аортальной недостаточности.

**Медико-генетическое консультирование.** Исходят из гетерогенности стеноза устья аорты. При синдроме Вилльямса, если заболевают родственники, то следует отдать предпочтение аутосомно-доминантному наследованию. В спорадических случаях риск для sibсов не превышает 10%. В остальных случаях стеноза устья аорты повторный риск порока (после изолированного случая) для sibсов составляет 2,2%, для потомства — 3,9% (Харпер П., 1984).

## КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ

Сужение аорты ниже устья левой подключичной артерии на ограниченном участке в грудной или брюшной ее части. Частота его — 1 случай на 6500 рождений (Харпер П., 1984). Этот порок в несколько раз чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. Сочетание коарктации с открытым артериальным протоком приводит к выраженному обогащению малого круга кровообращения. Изолированная форма порока встречается примерно у половины больных.

У детей раннего возраста коарктация аорты сопровождается повторными пневмониями, явлениями легочно-сердечной недостаточности.

ти с первых дней жизни, бледностью кожных покровов, отставанием в физическом развитии. Границы сердца расширены, больше влево, верхушечный толчок усилен. На основании сердца лучше во II межреберье справа выслушивается систолический шум различной интенсивности — от нежного до грубого, проводящийся в межлопаточную область, где он всегда хорошо слышен. Решающее значение в диагностике коарктации аорты имеет характер пульса и АД на руках и ногах. На руках пульс напряженный, АД повышено значительно, на ногах пульсации ослаблены, давление снижено. Если клинические проявления коарктации аорты появились в раннем возрасте, то прогноз без оперативной коррекции всегда серьезный — больные погибают от сердечной декомпенсации.

У детей более старшего возраста, у которых заболевание в силу лучшей компенсации длительное время может протекать малосимптомно, основной семиотический признак для диагностики — артериальная гипертензия. Дифференциацию помогают проводить симптомы разницы пульса и АД на верхних и нижних конечностях. Нередко коарктация аорты сопровождается болями в ногах и мышцах, что дает основание для ошибочной диагностики ревматизма.

**Рентгенологически** легочный рисунок нормальный или (при сочетании с открытым артериальным протоком) усилен, сердце конфигурировано за счет левых отделов. Могут отмечаться узоры на III-VIII ребрах по ходу межреберных артерий (симптомы коллатерального кровообращения).

**ЭКГ.** При умеренной коарктации ЭКГ мало отличается от нормы; в выраженных случаях — электрическая ось сердца смещена влево, имеются признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

**Лечение** — хирургическая коррекция порока.

**Медико-генетическое консультирование** — риск повторного рождения sibсов с данным пороком — 2% (Лазюк Г.И., Лазюк И.И., 1991).

## **ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

Рассмотрение в совокупности пренатальной диагностики различных вариантов пороков развития сердечно-сосудистой системы обусловлено тем, что многие ее положения (серьезность прогноза при изолированных и системных пороках, неблагоприятность прогноза при сочетании пороков с аномалиями ЖКТ и МПС и т.д.) трактуются однотипно при разных формах ВПС.

Основным и ведущим методом пренатальной диагностики пороков данной системы органов является ультразвуковое исследование. При этом, во избежание многих диагностических ошибок и неправильных трактовок, должны использоваться современные ультразвуковые аппараты, работающие в режиме реального времени (В-метод) и снабженные приставкой для М-режима, а также доплеровским блоком.

Совершенно новым направлением в диагностике ВПС у плода является цветовая доплерэхокардиография. Она позволяет не только регистрировать, но и визуализировать внутрисердечный кровоток, определять его интенсивность и направление. Все это сводит диагностические ошибки к минимуму. Однако необходимость использования весьма дорогостоящей аппаратуры и стадия разработки этого метода для пренатальной диагностики ВПС не позволяют широко внедрять цветовую доплерэхоКГ.

Пренатальную ультразвуковую диагностику ВПС у плода можно проводить с 18-20 недель беременности, когда камеры сердца становятся четко различимы. Более раннюю диагностику (с 12-14 недель) можно осуществлять с помощью трансвагинальной эхографии.

На современном этапе точное выявление ВПС у плода возможно только в центрах пренатальной диагностики, т.к. квалификация специалистов в области антенатальной кардиологии недостаточная, а информативность аппаратуры, используемая в широкой клинической практике, — невысокая. По мнению М.В. Медведева (1991) в такие центры должны быть направлены беременные с предполагаемым пороком сердца у плода.

Показаниями к целенаправленной пренатальной УЗ-диагностике этих пороков являются (Медведев М.В., 1991): возраст беременной старше 38 лет; диабет матери; перенесенные беременной различные инфекционные заболевания, а также воздействие тератогенных факторов в ранние сроки беременности; ВПС у родителей; рождение детей с ВПС в анамнезе; внутриутробная задержка развития плода; нарушения сердечного ритма у плода; другие врожденные пороки развития или генетические заболевания у плода; неимунная водянка, мало- и многоводие.

Эхокардиографические исследования плода следует проводить по специальной методике, используя различные сечения, включающие не менее 6-ти: четырехкамерный срез, четырехкамерный срез с основанием аорты, срез по длинной оси левого желудочка, срез по длинной оси правого желудочка через полые вены, срез через дугу аорты и срез через легочной ствол (Стрижаков А.Н. и др., 1986).

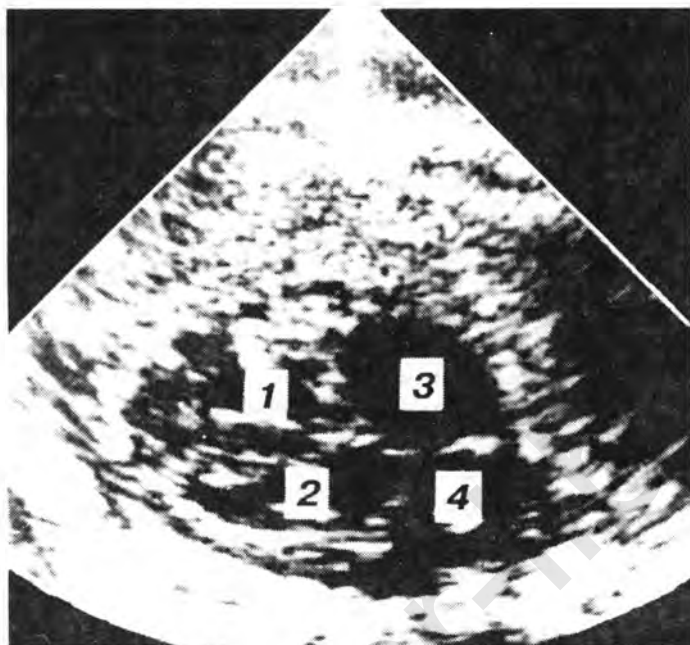


Рис. 63. Ультразвуковое исследование сердца плода (четырёхкамерный срез; беременность 36 нед.); 1 — правый желудочек; 2 — левый желудочек; 3 — правое предсердие; 4 — левое предсердие

Наиболее информативен первый из перечисленных срезов — четырехкамерный, при помощи которого могут быть диагностированы почти 75% всех ВПС у плода. Для получения этого среза датчик устанавливается строго перпендикулярно позвоночнику плода при поперечном сканировании его грудной клетки на уровне атриовентрикулярных клапанов. При правильно выполненном исследовании на четырехкамерном срезе достаточно четко визуализируются правый и левый желудочки сердца плода, правое и левое предсердия, межжелудочковая и межпредсердная перегородки, створки митрального, трикуспидального клапанов и овального отверстия (рис. 63).

Существенно дополняет эхокардиографическое исследование сердца плода доплеровская оценка особенностей кровотока как через атриовентрикулярные отверстия, так и в магистральных сосудах. Показаниями к доплерэхокардиографическому исследованию плода яв-



ляются: подозрение на ВПС или его наличие, выявленное при эхокардиографическом исследовании; расширение камер сердца или изменение диаметра выходных трактов магистральных сосудов; аритмии; невозможность полного исключения ВПС при эхокардиографическом исследовании.

Как было отмечено выше, несмотря на многообразие форм врожденных пороков сердечно-сосудистой системы, наиболее распространенными являются 8-12 форм.

Наименьшие трудности представляет пренатальная УЗ-диагностика аномалий расположения сердца плода (декстрокардия, различные виды эктопии).

Как ни парадоксально, но не вызывает больших трудностей диагностика с использованием эхокардиографии сложных комбинированных пороков сердца плода, так как они имеют специфические эхографические признаки и приводят к заметному изменению интракардиальных структур.

Наибольшие трудности вызывает диагностика септальных дефектов, так как в этих случаях при использовании наиболее распространенного четырехкамерного среза необходимо добиваться получения изображения перегородки на всем ее протяжении. Обширные дефекты подозреваются на основе выявления в их структуре большой эхонегативной зоны, свидетельствующей об отсутствии целостности перегородок (рис. 64).

Особые трудности и недостаточная информативность антенатальной эхокардиографии даже с использованием метода Допплера отмечаются при выявлении мелких и умеренно выраженных дефектов межпредсердной перегородки, т.к. они не приводят к заметному нарушению кардиогемодинамики у плода и плохо дифференцируются с функционирующим во внутреутробном периоде овальным окном. По этой же причине антенатально не диагностируется другой частый ВПС — открытый артериальный проток.

Выявляя пороки сердца у плода и верифицируя их варианты, для окончательного суждения о сохранении беременности и постнатального прогнозе необходимо исключить пороки других органов и систем, кардинально осложняющие такой прогноз. Также необходимо помнить, что частота различных хромосомных нарушений при пренатально выявленных пороках сердца весьма высокая и приближается к 30% (Медведев М.В., 1991). Поэтому весьма часто для выбора оптимальной тактики при выявлении ВПС у плода необходимо прибегать к кариологическому исследованию плода (см. главу 4).

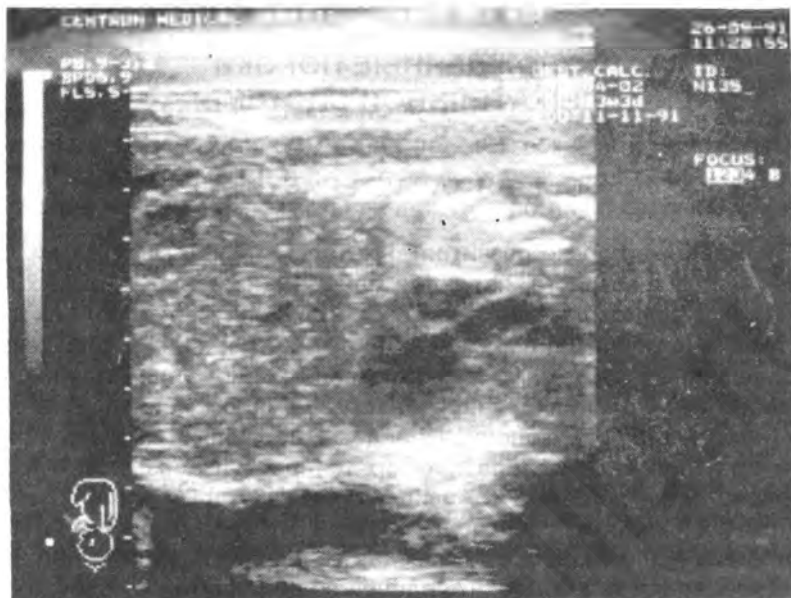


Рис. 64. УЗ-исследование плода с 3-камерным сердцем (верхняя горизонтальная прерывистая линия — позвоночник плода; два предсердия и один «единый» желудочек)

Таким образом, завершая этот раздел, целесообразно подчеркнуть следующее:

1. Для целей пренатальной диагностики ВПС наиболее высокоинформативным методом является эхокардиография. Однако точное выявление этих пороков у плода возможно лишь в специализированных центрах при тесном сотрудничестве специалистов — эхокардиологов и педиатров-кардиологов, хорошо знакомых с эхокардиографией плода.
2. Правильная диагностика пороков сердца у плода, используя методы медико-генетического исследования, при обязательном участии врача-генетика, позволяет рационально решать вопросы целесообразности дальнейшего пролонгирования беременности, выбора метода и сроков родоразрешения, прогноза для ребенка, а также дает возможность своевременно решить тактику специализированной помощи в неонатальном и постнеонатальном периодах.

## ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Врожденные пороки развития дыхательной системы у детей, особенно раннего возраста, являются одной из наиболее сложных проблем современной детской пульмонологии в силу нелегкости их диагностики, многообразия поражения бронхов и легких при врожденных изолированных, системных и множественных аномалиях, при наследственных заболеваниях с вовлечением в процесс этой системы органов (муковисцидоз, мукополисахаридозы, первичные иммунодефициты и др.), при ряде идеопатических (синдромы Аэрзы, Мак-Леода, Хаммена-Рича, легочный гемосидероз) и некоторых приобретенных системных (синдром Гудпасчера, болезнь Бенье-Бека-Шаумана) патологических процессов. Все это создает большие трудности для практического врача тем более, что единой общепринятой классификации врожденных и наследственных заболеваний дыхательной системы нет. В литературе имеется немало спорных положений по этиологии и другим вопросам этих заболеваний. Критерии диагностики ряда из них не разработаны.

Вместе с тем, четко установлено, что врожденные дефекты дыхательной системы нередко являются основой формирования хронических неспецифических воспалительных бронхолегочных заболеваний у детей (Резник Б. Я., 1984; Каганов С. Ю. и др., 1986; Рачинский С. В., 1987), распространенность которых среди детского населения колеблется от 0,6 до 1,5% (Каганов С. Ю. и др., 1984). Однако имеются лишь единичные работы, касающиеся вопроса частоты врожденных пороков развития дыхательной системы у детей. Причем основаны они не на общепопуляционных исследованиях этих пороков, а исходя из их удельного веса среди больных с хронической пневмонией, который по данным С. Ю. Каганова и соавт. (1984) составляет 8,4%. При этом распространенность самой хронической пневмонии по материалам этих авторов, касающихся различных регионов, колеблется от 0,08 до 1,4 на 1000 детского населения.

Данные тератологического центра Минска свидетельствуют о том, что на долю врожденных пороков органов дыхания приходится 6,9% всех пороков среди умерших детей в возрасте до 1 года, причем первичные изолированные пороки этой системы составляют около 1% (Лазюк Г. И., Лазюк И. И., 1991).

По материалам проведенных нами исследований за 10 лет, касающихся 132 288 рождений, в том числе у 20 890 новорожденных, 7 155 детей грудного, 44 320 дошкольного и 59 923 школьного возраста, было установлено, что общая распространенность этих пороков составляет 0,401:1000, или 1 случай на 2495 рождений (Минков И. П., 1991). При этом мы отметили, что за последние 5 лет произошло достоверное увеличение частоты данной патологии по сравнению с прошлыми годами ( $\chi^2 = 4,848$ ;  $p < 0,05$ ).

Проведенный нами анализ секционных материалов среди умерших детей, охватывающий период с 1974 г. по 1990 г. и касающийся 8018 аутопсий, показал, что изолированные и системные пороки дыхательной системы встречаются с частотой 2,62:1000. В структуре изолированных и системных аномалий они составляют 1,5% и занимают 6-е место после пороков сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, ЦНС, мочеполовой системы, опорно-двигательного аппарата. При этом необходимо отметить: почти 2/3 случаев ВПР бронхолегочной системы среди умерших приходится на мертворожденных (9 из 16), что свидетельствует о тяжести указанных пороков (агенезия легкого, гипоплазия легких и т. д.).

**Этиология.** Вопрос о происхождении пороков развития бронхолегочной системы — один из наиболее сложных и неясных. В каталоге С. И. Козловой и соавт. (1987), содержащем сведения о 500 наследственных синдромах, рубрика пороков этой системы органов и их диагностический алгоритм признаков поражения вообще отсутствуют.

Вместе с тем пороки развития дыхательной системы могут быть не только изолированными и системными (Лазюк Г. И., Лазюк И. И., 1991), этиология которых чаще всего мультифакториальная, но могут также входить в состав множественных пороков. Правда, таких симптомокомплексов сравнительно немного.

Пороки развития дыхательной системы выявляются при некоторых хромосомных синдромах: агенезия легкого описана при трисомии по короткому плечу хромосомы 2, атрезия хоан и аномальная лобуляция легких — при трисомии по короткому плечу хромосомы 6, кистозные легкие — при трисомии по короткому плечу хромосомы 10 (Лазюк Г. И., Лурье И. В., 1991).

Описаны также пороки дыхательной системы при генных синдромах множественных аномалий:

1. Наследуемых по аутосомно-рецессивному типу (стеноз и атрезия хоан — Энтлея-Бикслера синдром; стенозы и атрезии гортани, трахеи и крупных бронхов, нарушение лобуляции легких — гидролетальный синдром, синдром Смита-Лемли-Опитца; гипоплазия легких —

синдромы Боуэна-Конради, Ноя-Лаксовой, Пенья-Шокейра, Чена-Мартина, Эллиса-Ван Кревельда, «короткие ребра—полидактилия» ).

2. Наследуемых по аутосомно-доминантному типу (искривление носовой перегородки — синдром Сэтре-Хотцена; необычная мягкость надгортанника и уменьшение числа эластических волокон в хрящах гортани, трахеи и бронхов — синдром Ларсена; аномальная щель между гортанью или трахеей и пищеводом — синдром Опитца-Фриаса; агенезия легкого — синдром 1-й жаберной дуги; гипоплазия легких — аномалад Поттера-1).

3. Тип наследования которых неизвестен (атрезия хоан — ассоциация CHARGE, синдром Корнелии де Ланге; добавочные бронхи и нарушение лобуляции легких — синдром асплении Ивемарка, синдром Видемана-Беквита).

Описаны также пороки развития дыхательной системы при комплексах множественных аномалий ненаследственной природы: расщелины гортани, трахеопищеводные свищи, легочные секвестры — синдром Гольденхара; грыжеподобные выпячивания ткани легкого в межреберные промежутки — синдром Поланда; нарушение лобуляции легких — VATER-ассоциация; агенезия легкого — фетальный синдром краснухи.

## КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА

Как было отмечено нами выше, единой общепринятой классификации пороков дыхательной системы не имеется.

Несомненный интерес в историческом плане представляют некоторые классификации зарубежных и отечественных ученых (Путов Н. В., Федосеев Г. Б., 1984; Szekely F., Farkas E., 1978; Wassner U., 1980).

Представляется удачной по своему морфо-патогенетическому принципу классификация, предложенная А. М. Сазоновым и соавт., (1981). В ней выделены:

1. Аномалии, обусловленные комбинированным нарушением развития нескольких структур, образующих легкое.
2. Аномалии, обусловленные преимущественно нарушением развития бронхопителиального ветвления.
3. Аномалии, обусловленные нарушением развития сосудов.
4. Аномалии других органов и тканей, возникающие в эмбриональном периоде, но поражающие легкое.

Близкая к ней по морфо-патогенетическому принципу является представленная С. В. Рачинским в Руководстве по болезням органов

дыхания у детей (1987) классификация пороков развития трахеи, бронхов, легких и легочных сосудов:

**1. Пороки развития, связанные с недоразвитием бронхолегочных структур:** агенезия, аплазия, гипоплазия легких.

**2. Пороки развития стенки трахеи и бронхов.**

*А. Распространенные пороки развития стенки трахеи и бронхов:*

- а) трахеобронхомегалия (синдром Мунье-Куна);
- б) трахеобронхомалаяция;
- в) синдром Вильямса-Кэмпбелла;
- г) бронхомалаяция;
- д) бронхиолоэктатическая эмфизема.

*Б. Ограниченные пороки развития стенки трахеи и бронхов:*

- а) врожденные стенозы трахеи;
- б) врожденная лобарная эмфизема;
- в) дивертикулы трахеи и бронхов;
- г) трахео-бронхопищеводные свищи.

**3. Кисты легких.**

**4. Секвестрация легкого.**

**5. Синдром Картагенера.**

**6. Пороки развития легочных сосудов:**

- а) агенезия и гипоплазия легочной артерии и ее ветвей;
- б) артериовенозные аневризмы и свищи;
- в) аномальное впадение легочных вен (транспозиция легочных вен).

Следует отметить, что в Руководстве по тератологии человека (1991) пороки развития дыхательной системы вообще не классифицируются, описание их дается в примерной анатомической последовательности (гортань, трахея, бронхи и т. д.).

Наш более чем 20-летний опыт диагностики и лечения больных с врожденными и наследственными заболеваниями легких в условиях специализированного пульмонологического отделения детской многопрофильной больницы (Резник Б. Я., 1993) свидетельствует о том, что врачу в практическом плане удобно выделять 3 формы поражения болезни. В основе их лежат морфолисплазии, гистиодисплазии и химиодисплазии. При этом нужно учесть, что первые две группы поражений представляют собой врожденные аномалии строения (добавочный бронх, гипоплазия легкого и т. д.), а третья — наследственные энзимопатии (муковисцидоз, дефицит альфа-1-антитрипсина первичные формы иммунодефицита и др.).

Таким образом, далее морфо- и гистиодисплазии можно разделить на две большие группы:

1. Пороки развития с преимущественным поражением воздухоносных путей — верхних дыхательных, трахеи и бронхов. К этой группе относят многообразные аномалии ветвления, стенозы, расширения и дивертикулы дыхательных путей (синдромы Мунье-Куна, Вильямса-Кэмпбелла, трахеобронхомаляция, бронхомаляция, бронхиолоэктатическая эмфизема, стенозы гортани и трахеи, лобарная эмфизема, дивертикулы трахеи и бронхов, трахео-пищеводные свищи и т. д.).

2. Пороки развития с преимущественным поражением бронхолегочных структур. Сюда относятся агенезия, а- и гипоплазия легких, кисты легких, секвестрация легкого, нарушения лобуляции легкого и т. д.

Нами было проанализировано 53 случая врожденных пороков дыхательной системы: 9 случаев у мертворожденных, остальные — у детей возраста от рождения и до 15 лет.

Средняя масса при рождении с указанными пороками составила  $2782 \pm 94,9$  г, 1/3 детей родилась недоношенными и почти у половины больных отмечены признаки внутриутробной гипотрофии. Количество мальчиков и девочек было примерно одинаковым.

У 22-х детей (из 53) пороки дыхательной системы сочетались с другими врожденными аномалиями, чаще всего с диафрагмальными грыжами (5 случаев). 16 случаев пороков входили в состав множественных аномалий, таких, как синдромы Дауна (3 случая). Потер-1 (2 случая), Патау, Ларсена, Опитца-Фриаса, Смита-Лемли-Опитца, Сэтре-Хотцена, Карнелии де Ланге — по 1 случаю (остальные 5 — в составе неклассифицированных комплексов).

Клинико-генетический анализ показал, что четвертая часть всех случаев пороков дыхательной системы имела наследственное происхождение, остальная часть — полигенно-мультифакториальное.

В табл. 47 представлены наши данные о частоте в популяции отдельных форм врожденных пороков дыхательной системы у детей. Преобладающей группой являются пороки легких: патология верхних дыхательных путей и трахеобронхиального дерева встречается значительно реже. Так, частота последней группы в популяции сравнительно невелика — 0,076:1000, или 1 случай на 13 229 рождений.

Пороки развития, связанные с недоразвитием легочных структур (агенезия, а- и гипоплазия), встречаются с частотой 0,204:1000, или 1 случай на 4899 рождений. Наиболее частыми среди них являются случаи гипоплазии легких.

Ниже представлены наиболее типичные формы пороков развития дыхательной системы у детей в анатомической последовательности (трахея, бронхи и т. д.).

**Частота отдельных вариантов  
пороков развития дыхательной системы у детей**  
(Минков И. П., 1991).

Варианты пороков	Количество выявленных больных	Частота в популяции	
		абс.	на 1000 рождений
<b>Пороки верхних дыхательных путей и трахеобронхиального дерева:</b>			
Патологическая узость носовых ходов и атрезия хоан	8	1:16 536	0,060
Аномалии надгортанника	3	1:44 095	0,023
Аномалии ветвления трахеобронхиального дерева	2	1:66 144	0,015
Стеноз трахеи	3	1:44 095	0,023
Синдром Мунье-Куна	1	1: 132 288	0,0076
Синдром Вильямса-Кэмпбелла	1	1:132 288	0,0076
Синдром Вильсона-Микити	1	1:132 288	0,0076
Трахеобронхомалация	1	1:132 288	0,0076
Лобарная эмфизема	1	1:132 288	0,0076
<b>Пороки легких:</b>			
Агенезия легкого	1	1:132 288	0,0076
Простая гипоплазия в том числе сочетающаяся с диафрагмальной грыжей	7	1:18 898	0,053
Поликистоз легкого	5	1:26 458	0,038
в том числе:	19	1:6 963	0,144
Синдром Поттер-1	2	1:66 144	0,015
Кисты легких	3	1:44 095	0,023
Синдром Картагенера	2	1:66 144	0,015
<b>В с е г о</b>	<b>53</b>	<b>1:2 496</b>	<b>0,401</b>



## МУНЬЕ-КУНА СИНДРОМ

**Мунье-Куна синдром** (1932 г., R. Mounier-Kuhn, Франция) — врожденная системная аномалия трахеи и бронхов с их значительным расширением (трахеобронхомегалия) вследствие недоразвития (реже дегенерации) хрящевых эластических и мышечных структур трахеобронхиального дерева.

Сведений о популяционной частоте этого порока в литературе не имеется. По нашим данным первичные (врожденные) изолированные формы трахеобронхомегалии составляют менее 1:100 000 (Минков И. П., 1991), вторичные (приобретенные либо на фоне других синдромов, например, Элерса-Данлоса) — по-видимому, несколько чаще. Возможно сочетание трахеобронхомегалии с другими пороками дыхательной системы — гипоплазией легкого и др. (Рачинский С. В., 1987).

**Этиология.** Поскольку порок очень редко встречается, происхождение его не изучено. По некоторым данным он относится к генетической патологии с аутосомно-рецессивным типом наследования (Лазюк Г. И., Лазюк И. И., 1991; Johnston R., Green R., 1965).

**Клиника и диагностика.** Первые описания 15 случаев заболевания были сделаны в 1932 г. Мунье-Куном. В дальнейшем описывались, в основном, единичные больные. J. Zebtrak (1976) наблюдал трех детей с синдромом Мунье-Куна на первом году жизни.

Клинически синдром проявляется битональным раздражающим кашлем, нередко мучительным, напоминающим бляение козы, признаками рецидивирующего трахеобронхита, бронхоэктазов. Возможно наложение хронической инфекции, сопровождаемое выделением гнойной мокроты, постоянными влажными разнокалиберными и сухими хрипами в легких, присоединением дыхательной недостаточности, субфебрилитета, отставанием больного ребенка в физическом развитии. Описаны также кровохарканья.

Окончательный диагноз может быть поставлен с помощью рентгенологического и бронхологического обследования.

При бронхоскопии:

- 1) обнаруживается значительное расширение просвета трахеи и/или бронхов;
- 2) могут наблюдаться выпячивания (дивертикулы) в промежутках между полукольцами и в мембранозной ее части;
- 3) отмечается пролабирование задней стенки трахеи;
- 4) устанавливается распространенность и степень выраженности (катаральный, гнойный, катарально-гнойный) эндобронхита.

Бронхография (с контрастированием) уточняет и документирует полученные изменения при бронхоскопии — распространенность рас-

ширения и его выраженность, наличие дивертикулов и т. д. (Wassner U., 1980); описывается симптом — контуры стенок трахеи в виде «зубцов пилы» (Sollich V., Thal W., 1986).

**Дифференцируют** синдром Мунье-Куна с трахеобронхомаляцией, бронхомегалией, трахеальным бронхом, с синдромом Вильямса-Кэмпбелла, с бронхоэктатической эмфиземой Лемке, со вторичными функциональными трахеобронхомегалиями на фоне хронических неспецифических бронхо-легочных процессов.

**Лечение** делится на консервативное (улучшение дренажной функции трахеи и бронхов, при инфекции дыхательных путей — антибактериальная терапия, общеукрепляющие средства; дыхательная гимнастика) и на хирургическое (оперативное удаление одиночных дивертикулов и т. д.) (Zebraк J., 1976).

**Прогноз** зависит от того, в каком возрасте развилась клиника трахеобронхомегалии (чем в более раннем, тем хуже прогноз), от наличия и характера сопутствующих заболеваний, наслаивающейся инфекции дыхательных путей и т. д. В целом — прогноз переменчивый.

**Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика** ввиду весьма низкой распространенности синдрома Мунье-Куна специально не разработаны и осуществляются в рамках общей тактики при генетических синдромах с аутосомно-рецессивным типом наследования.

## ВИЛЬЯМСА-КЭМПБЕЛЛА СИНДРОМ

**Вильямса-Кэмпбелла синдром** (1960, Н. Williams, P. Campbell) — врожденный системный порок в виде генерализованного недоразвития хрящевой ткани сегментарных и субсегментарных бронхов с 3-го до 8-го порядков с последующим вторичным формированием бронхоэктазий, преимущественно симметричных, в нижних долях.

Популяционная частота синдрома неизвестна, заболевание редкое, по нашим данным встречается с частотой менее 1 случая на 100 000 рождений (Минков И. П., 1991). Чаще болеют мальчики (Токарев Н. В., 1984).

**Этиология.** Врожденное происхождение синдрома считается доказанным (Wayne K., Taussing L., 1976). Предполагается его аутосомно-рецессивное наследование. Суть дефекта — морфологическое отсутствие или недоразвитие хрящевых колец в стенке бронхов, что приводит к их дискинезии — избыточному расширению во время вдоха и сужению на выдохе. Это снижает дренажную функцию бронхов, где легко возникает вторичновоспалительный хронический процесс,

вплоть до формирования бронхоэктазов и пневмосклероза (Рачинский С. В., 1987).

**Основные диагностические признаки:** прогрессирующая бронхиальная обструкция, хроническая бронхопульмональная инфекция, характерные изменения при бронхологических методах исследования (см. ниже).

**Клиника.** По данным Н. В. Токарева (1984), из 15 наблюдавшихся им больных с синдромом Вильямса-Кэмпбелла, у одного ребенка первые признаки заболевания появились в возрасте 3 дней, у двух — в возрасте 1-1,5 мес., у четырех — на 1-м году жизни.

Таким образом, у половины детей первые признаки болезни развиваются в грудном возрасте. По-видимому, имеется латентный период (период компенсации дренажной функции) (Leiber B., Novels O., 1973), декомпенсация связывается с перенесенной интеркуррентной инфекцией дыхательных путей.

Дебют заболевания часто напоминает тяжелую форму пневмонии (одышка, цианоз, кашель с мокротой), однако наличие упорного «бронхообструктивного» компонента, «рецидивирование пневмонии», диссоциация между давностью заболевания (обычно анамнез «короткий») и выраженностью симптомов хронической гипоксии и интоксикации («барабанные пальцы», «часовые стекла», отставание в физическом развитии) позволяют предположить врожденный порок бронхо-легочной системы.

**При обследовании** обычно находят следующие изменения.

**На рентгенограммах** — распространенное усиление и деформация легочного рисунка, вздутие ткани легкого, могут быть небольшие полостные образования.

**На спирограммах** — признаки вентиляционных нарушений (III-IV степени) обструктивно-рестриктивного типа.

**При бронхоскопии** у детей определяется диффузный гнойный эндобронхит, у взрослых (Хоменко А. Г. и др., 1984) выявляют утрату хрящевого каркаса крупных бронхов, вследствие чего мембранная и хрящевые стенки смыкаются.

Решающим методом в диагностике синдрома Вильямса-Кэмпбелла является **бронхография**. Обнаруживаются, как правило, двусторонние кистоподобные расширения в бронхах среднего калибра. При применении водорастворимых рентгеноконтрастных веществ выявляется типичная картина мешотчатых бронхоэктазов, за которыми прослеживаются либо неизменные, либо деформированные, но не расширенные, дистальные отделы бронхов (Рачинский С. В., 1987).

Дифференциальный диагноз представляет трудности, т. к. приходится дифференцировать с другими формами хронической об-

структивной патологии легких (эмфизема, бронхиальная астма, врожденная лобарная эмфизема), с пороками бронхов, с муковисцидозом, с хронической пневмонией, с бронхоэктатической болезнью, с бронхолегочными процессами на фоне иммунодефицитных состояний.

**Лечение** больных с синдромом Вильямса-Кэмпбелла консервативное. Используются антибактериальные препараты в соответствии с чувствительностью к ним высеваемой микрофлоры (это обычно гемофильная палочка в монокультуре или в ассоциации с пневмококком) (Токарев Н. В., 1984). Применяются также муколитические и бронхолитические средства, постуральный дренаж, вибромассаж, лечебная физкультура; при формировании синдрома легочного сердца — кардиотрофические препараты, включая сердечные гликозиды (под ЭКГ-контролем).

**Прогноз.** По мнению одних авторов — прогноз при данном синдроме неблагоприятный (Розинова Н. Н., 1986; Лазюк Г. И., Лазюк И. И., 1991). По мнению других — при систематическом наблюдении и лечении прогноз улучшается, у большинства больных при катемнезе 1-7 лет удается добиться стабилизации бронхо-легочного процесса и урежения его обострений (Токарев Н. В., 1984).

Оперативное лечение больных из-за двустороннего распространенного поражения бронхов неправомерно.

**Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика** ввиду редкости патологии не разработаны.

## ГИПОПАЗИЯ ЛЕГКИХ

**Гипоплазия легких** — одновременное недоразвитие бронхов и легочной паренхимы (Рачинский С. В., 1987).

Сведения о популяционной частоте этого порока развития в литературе единичные: по данным испанского мониторинга за 12 лет (1974-85 гг.) на 48 966 рождений зарегистрировано 27 случаев гипоплазии легких, что составляет 0,55:1000. При этом большинство пороков сочеталось с другими врожденными аномалиями, в основном, с диафрагмальными грыжами, аномалиями мочеполовой и сердечно-сосудистой системы (Navarro S. et al., 1988).

Гипоплазия легких может быть первичной и вторичной, простой и кистозной, одно-, двух- и многодолевой (Лазюк Г. И., Лазюк И. И., 1991).

Вторичные гипоплазии легких развиваются:

1) при уменьшенном объеме грудной полости (диафрагмальные грыжи, гидроторакс, дисплазия грудной клетки),

2) при обструктивных поражениях респираторного тракта и сосудистых легочных аномалиях, а также

3) в тех случаях, когда беременность протекала с выраженным маловодием: при двусторонней аплазии или поликистозе (синдром Поттер-1), атрезии мочеточников или уретры (Landing B., 1979).

В пульмонологической практике гипоплазию легких принято делить на простую и кистозную (поликистоз легких) (Путов Н. В. и др., 1984; Рачинский С. В., 1987).

**Простая гипоплазия** значительно чаще наблюдается у перинатально умерших, чем у детей более старшего возраста (Navarro S. et al., 1988). Популяционная частота ее по нашим данным, исключая случаи сочетания с множественными аномалиями, составляет примерно 1 случай на 20 000 рождений. У большинства больных с простой формой гипоплазии отмечаются диафрагмальные грыжи, что является достаточно типичным сочетанием этих пороков развития (Минков И. П., 1991; Helnes P., 1982).

**Клинические проявления** весьма variabelьны (от асфиксии до бессимптомного течения) и зависят от степени и распространенности гипоплазии. У детей более старшего возраста клиническая симптоматика в значительной степени определяется склонностью гипоплазированной ткани легкого к инфицированию (Розина Н. Н. и др., 1986), а наслоение инфекции обуславливает формирование так называемой вторичной хронической пневмонии. Отмечается кашель с отхождением мокроты, дыхательные шумы над областью поражения ослаблены или полностью отсутствуют. Обращает на себя внимания на ранних стадиях процесса, что позволяет усомниться в его банальности, смещение сердца в сторону недоразвитой доли. Дети с гипоплазией легких чаще, чем при банальном процессе, отстают в физическом развитии.

Данные спирограммы свидетельствуют о дыхательной недостаточности рестриктивного типа. При наслоении хронического бронхита могут присоединиться обструктивные нарушения.

Рентгенологическая симптоматика: уменьшение гемиторакса на стороне порока, интенсивное затемнение в этой области, высокое стояние купола диафрагмы (см. рис. 14). Сердце и органы средостения смещены в сторону гипоплазированного легкого, позвоночный столб как бы «оголенный».

Основное место в диагностике принадлежит бронхологическим методам.

При бронхоскопии определяется сужение главного бронха и соответствующих пороку долевым бронхов; при бронхографии контрастом заполняются крупные бронхи при отсутствии мелких бронхиальных разветвлений, бронхи резко сближены между собой.

**Дифференциальная диагностика** гипоплазии легкого предусматривает исключение экссудативного плеврита, ателектаза, плевральных шварт, диафрагмальной грыжи без гипоплазии, а также первичной хронической пневмонии и туберкулезного процесса.

**Лечение** гипоплазии легкого включает:

- 1) борьбу с наслонившейся инфекцией.
- 2) улучшение дренажной функции бронхов.
- 3) повышение общей реактивности.

Вопрос о целесообразности хирургического вмешательства при этих пороках решается совместно педиатрами-пульмонологами и торакальными хирургами в зависимости от характера порока (распространенность, сочетания с другими аномалиями и т. д.), выраженности легочной инфекции, функционального состояния легких и сердечно-сосудистой системы («легочное» сердце и др.) (Розинова Н. Н. и др., 1986).

**Прогноз** — всегда серьезный; больные часто инвалидизируются.

**Кистозная гипоплазия** (поликистоз) легких — врожденный порок, сопровождающийся, помимо редукции респираторного отдела, формированием кистоподобных полостей и бронхоэктазий.

Поликистоз легких — один из наиболее часто встречающихся пороков развития бронхо-легочной системы, который составляет по материалам терапевтов-пульмонологов до 60-80% всех пороков этой системы органов (Путов Н. В. и др., 1984; Пилипчук Н. С., 1988).

Популяционная частота поликистоза легких — примерно 1 случай на 7 000 рождений (Минков И. П., 1991).

**Этиология.** Поликистоз возникает в результате нарушения развития легких на 2-3-м месяце эмбриогенеза (Путов Н. В. и др., 1984), когда идет формирование мелких бронхов. В пользу врожденного генеза поликистоза свидетельствует его частое сочетание с другими пороками развития. По нашим данным почти у половины больных имеют место другие врожденные аномалии — пороки сердца и сосудов, ЦНС, ЖКТ, аномалии почек и лица (аномалад Поттер-1), дефекты ребер и позвоночника и т. д. Описаны также нарушения кариотипа — реципрокная транслокация 15/19 (Каганов С. Ю., Розинова Н. Н., 1986).

**Клиника.** Характеризуется относительно более благоприятным течением, чем простая гипоплазия легкого (Путов Н. В. и др., 1984). Клинические проявления обусловлены наслоением инфекции, которая нередко возникает уже в младшем дошкольном возрасте. Один из основных признаков — кашель, влажный, с отхождением большого количества мокроты. Иногда отмечается кровохарканье. Физикальная картина очень богатая: аускультативно дыхание иногда имеет амфорический характер (над крупными кистозно-полостными образованиями).

ми); у большинства больных — обилие звучных разнокалиберных хрипов, в периоды обострения возможна оральная крепитация. По наблюдениям С. Ю. Каганова и соавт. (1986), поликистоз легких у детей нередко бывает двусторонним.

Дети с поликистозом легких, как правило, имеют клинические проявления дыхательной недостаточности, отстают в физическом развитии.

Изменения спирограммы неспецифичны: определяются вентиляционные сдвиги обструктивного и/или рестриктивного типов.

На рентгенограмме (и томограммах) обнаруживается ячеистый рисунок легких, кистозоподобные образования (рис. 65).

Бронхоскопия выявляет обильный гнойный эндобронхит; при бронхографии обнаруживаются деформированные и расширенные бронхи, заканчивающиеся колбовидными и шаровидными полостями, что вместе напоминает виноградные гроздья (Каганов С. Ю., Розина Н. Н., 1986).

Радиологическое исследование (сцинтиграфия легких) у больных с поликистозом легкого: в периоде накопления радиофармацевтического препарата выявляет уменьшение в объеме соответствующих отделов легкого; в периоде выведения препарата обнаруживает задержку его выведения на стороне поражения.

**Дифференцируют** поликистоз легких с приобретенными бронхоэктазами (банальная хроническая пневмония), с полостными образованиями после деструктивных процессов.

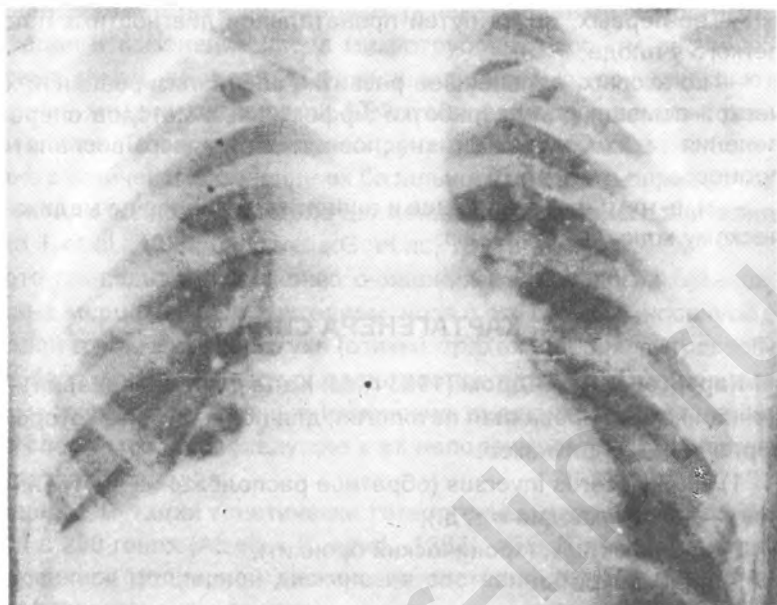
Поликистоз может осложняться нагноением кист, легочным кровотечением, спонтанным пневмотораксом, при длительном гнойном процессе — амилоидозом.

**Лечение** представляет не легкую задачу. Хирургическое вмешательство ограничивается распространенностью процесса, длительностью легочных изменений, формированием осложнений («легочное» сердце, амилоидоз). Терапевтическая тактика включает применение антибиотиков, направленных на подавление активности вторичного воспалительного процесса, лечебных бронхоскопий, общеоздоровительных мероприятий (санаторно-курортное лечение в фазе ремиссии и т. д.).

**Прогноз** серьезный, т. к. подавление вторичного воспалительного процесса — сложная задача даже при применении современных антибиотиков (цефалоспоринов, аминогликозидов); осложнения ухудшают, а иногда и определяют витальный прогноз.

**Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика** при гипоплазии легкого не разработаны, и этим важным обстоятельством определяются ведущие задачи по профилактике указанной патологии:

а —



б —



Рис. 65. Рентгенограмма органов грудной клетки (а — прямая проекция, б — боковая проекция справа) ребенка возраста 2 лет с врожденным поликистозом легких



— во-первых, поиск путей пренатальной диагностики гипоплазии легкого у плода;

— во-вторых, дальнейшее развитие специализированной хирургической помощи для разработки эффективных методов оперативного лечения таких больных до «наслоения» вторичного воспалительного процесса;

— и, в-третьих, накопление и анализ материалов по медико-генетическому консультированию.

## КАРТАГЕНЕРА СИНДРОМ

**Картагенера синдром** (1933 г., М. Kartagener, Швейцария) — врожденная комбинированная патология, для полных форм которой характерна триада признаков:

1) situs viscerus inversus (обратное расположение внутренних органов — дэкстрокардия и т. д.);

2) бронхоэктазы (хронический бронхит);

3) риносинуситы.

Неполные формы могут быть представлены двумя последними признаками без полного обратного расположения внутренних органов или только с дэкстрокардией. Впервые синдром был описан в начале XX столетия киевским врачом А. К. Зивертом (Путов Н. В., Левашов Ю. Н., 1976).

Популяционная частота синдрома Картагенера — 1:50 000 (Gupta O. et al., 1978), по данным наших наблюдений — 1:66144 (Минков И. П., 1991). Лица мужского и женского пола поражаются примерно с одинаковой частотой.

**Этиология.** Синдром Картагенера относится к числу генетических заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования при пенетрантности патологического гена для гомозигот 1/2.

В настоящее время синдром Картагенера рассматривается как одна из клинических форм, которая выявляется примерно у 50% больных и сочетается с situs inversus или только с дэкстрокардией, первичной цилиарной дискинезией — синдрома «неподвижных ресничек» (Розинова Н. Н. и др., 1988; Afzelius B. et al., 1983).

Это состояние представляет собой группу различных генетических заболеваний, общим для которых является врожденный дефект в аксонеме ресничек мерцательного эпителия (Rott H., 1983). Описано около 20 вариантов этого дефекта. Однако основным считается гене-

рализованное отсутствие динеиновых ручек, радиальных мостиков, транслокация и изменение числа микротрубочек аксоном ресничек. Динеиновые ручки, обладая АТФазной активностью, осуществляют превращение химической энергии АТФ в механическую энергию движения ресничек. Потеря динеиновых ручек, а также необычно большая длина ресничек и изменение их базального аппарата определяют нарушения или полное отсутствие движения мерцательного эпителия (Palmlblad J. et al., 1984; Lungarella G. et al., 1985).

Все это приводит к нарушению очищения и к патологии органов, высланных мерцательным эпителием: носа и его пазух (риносинусы), евстахиевой трубы и среднего уха (отиты), трахеи и бронхов (трахеобронхиты, бронхоэктазы). Наряду с ультраструктурными изменениями дыхательных путей идентичные изменения имеют место в строении жгутиков сперматозоидов, ведущие к их неподвижности, результатом чего является бесплодие.

Цилиарные мутации генетически гетерогенны, первичный дефект возможен в 200 генах (Afzelius B. et al., 1983), общая распространенность первичной цилиарной дискинезии составляет 1:15000-1:30000 (Rott H., 1983).

**Основные диагностические признаки** синдрома Картагенера: декстрокардия или полное обратное расположение внутренних органов, рецидивирующие рино-синусо-отиты и трахеобронхиты (бронхоэктазы).

**Клиника.** Наряду с отмеченными выше классическими признаками синдрома Картагенера у больных могут выявляться стигмы диспластичности и пороки развития различных органов и систем: в первую очередь сердца (септальные дефекты, открытый артериальный проток, аритмии, по-видимому, на фоне аномалий проводящей системы и т. д.), скелета (полидактилия, воронкообразная грудная клетка, скрытое расщепление позвонков, укорочение голени), иногда — почек, эндокринных желез и др.

Клиническая картина (кашель, мокрота, рецидивирующие рино-синусо-отиты, физикальные изменения в легких, дыхательная недостаточность, черты хронической гипоксии и интоксикации, отставание в физическом развитии и т. д.) формируется еще в раннем возрасте и даже с первых недель жизни, но не всегда получает правильную нозологическую трактовку, особенно при отсутствии situs viscerus inversus.

**Обследование** при подозрении на синдром Картагенера требует применения разнообразных методов исследования, таких, как:

- 1) генеалогический, включая обследование сибсов, родителей и кровных родственников (ото-синусы, полипы носа, хронические бронхиты, изолированная «немая» декстрокардия и т. д.);
- 2) рентгенологический и бронхологический (бронхоскопия и бронхография);
- 3) сурдологический (аудиограмма);
- 4) электро- и эхокардиографический.

Н. Н. Розина и соавт. (1988) предлагают специальный диагностический алгоритм на первичную цилиарную дискинезию. Этот алгоритм включает последовательное применение методик по принципу «от простых к сложным», когда предшествующая методика дает положительный результат: микроскопия биоптата слизистой носа, далее — радионуклидный метод определения назального слизистого транспорта; электронно-микроскопическое исследование биоптата слизистой бронхов.

Кариотип у больных с синдромом Картагенера нормальный.

**Дифференцируют:** с изолированной декстрокардией, с врожденной бронхоэктатической болезнью, с синдромом Мунье-Куна, с бронхоэктазами различного происхождения, с декстропозицией сердца при гипоплазии правого легкого или при врожденной левосторонней лобарной эмфиземе.

**Лечение.** Консервативная терапия включает:

- 1) постуральный дренаж;
- 2) муколитики;
- 3) при наслоении инфекции — антибактериальные препараты;
- 4) общеукрепляющие средства (витамины А, В, С, Е; анаболики, адаптогены и т. д.);
- 5) физиопроцедуры и ЛФК.

Ингаляторный путь введения лекарственных препаратов (муколитиков, антибиотиков и др.) оспаривается многими авторами, т. к. при этом может угнетаться частично сохранившаяся цилиарная функция (Розина Н. Н. и др., 1988).

Хирургическое вмешательство на легких и в носоглотке при тотальном генетическом поражении слизистой оболочки респираторного тракта не оправдано. Оперативное лечение бронхоэктазов может осуществляться только при ограниченном процессе стойкого гнойного характера на фоне компенсированного мукоцилиарного клиренса, т. к. отдаленные наблюдения хирургов показали, что полного излечения после операции не наступает (Климанский В. А., 1975).

**Прогноз** зависит от многих факторов: объема поражения, возраста, начала клинических проявлений, характера наслонившейся инфекции, возникающих осложнений (кровохарканья, абсцесс мозга, «легочное сердце», амилоидоз). Однако очень важным является состояние сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, сердечные аритмии, недостаточность кровообращения).

**Медико-генетическое консультирование** должно учитывать, что, во-первых, мужчины, страдающие синдромом Картагенера, часто бесплодны, а во-вторых, что передачи заболевания от родителей к детям не наблюдается (Child A., 1980). Повторный риск для sibсов составляет 13% (Харпер П., 1984).

**Пренатальная диагностика** при массовом УЗ-скрининге беременных женщин может выявлять декстрокардию и situs inversus у плода, другие признаки малоинформативны. Вопрос о досрочном прерывании беременности может решаться по настоянию будущих родителей (матери), т. к. абсолютных противопоказаний для сохранения беременности при синдроме Картагенера не отмечается.

## ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Врожденные пороки пищеварительной системы — одна из наиболее распространенных форм изолированных и системных аномалий в детском возрасте. Так, по данным Н. А. Тюрина и соавт. (1983) эта группа пороков, включая наружные брюшные грыжи, составляет около половины всех случаев аномалий развития в общей популяции детей возраста первых 3 мес жизни. По данным С. А. Булаховой (1985) их частота несколько ниже и составляет около 8% всех врожденных аномалий.

Общая распространенность пороков развития ЖКТ в популяции новорожденных по материалам исследований прошлых лет (Дерюго Н. К., 1969; Брускин Б. Р., 1976) составляла в среднем 1,20:1000; по материалам наших исследований, проведенных в 80-е годы, несколько выше — 2,48:1000 (Минков И. П., 1993).

Патологоанатомический анализ среди умерших детей в возрасте до 16 лет (включая мертворожденных) свидетельствует о том, что аномалии ЖКТ регистрируются в 2,8% случаев (Guttermann M. et al., 1984) и занимают ведущее место в структуре врожденных пороков по данным аутопсий (Лазюк Г. И., Черствой Е. Д., 1986).

**Этиология** врожденных пороков пищеварительной системы гетерогенна. Часть этих пороков входит в состав множественных аномалий хромосомного и нехромосомного генеза — синдромы Дауна, Патау, Эдвардса, Орбели и др.; синдромы Баллера-Герольда, Иохансона-Близзара, Коффина-Сириса, Меккеля, Нунан-Салдино, Смита-Лемли-Опитца, Корнелии де Ланге, Гольденхара, VATER-ассоциации и др./ Абсолютное большинство изолированных и системных пороков ЖКТ мультифакториального генеза (Ильина Е. Г., 1985; Лазюк Г. И., Кириллова И. А., 1991). Среди значимых факторов риска выделяют: токсикоз 1 половины беременности (22,8%), многоводие (8%), угроза прерывания и преждевременные роды (16,8%) (Дерюго Н. К., 1969; Минков И. П., 1993.).

**Структура пороков ЖКТ:** около половины случаев составляют аномалии желудка и кишечника, в том числе пилоростеноз; около 7% — аномалии пищевода, 17,6% — диафрагмальные грыжи, 10,8% —

аноректальные атрезии, 10,4% — грыжи пупочного канатика, столько же прочие пороки ЖКТ.

Лица мужского пола поражаются чаще, чем женского. У 1/5 родившихся с этой патологией масса тела меньше 3 кг.

## КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА

Общепринятой классификации врожденных пороков пищеварительной системы нет. Представляется целесообразным пользоваться классификационной схемой и номенклатурой пороков ЖКТ по Г. И. Лазюку и И. А. Кирилловой (1991).

### **I. Врожденные пороки кишечной трубки**

#### *А. Пороки пищевода:*

- 1) агенезия, гипоплазия;
- 2) атрезии и стенозы;
- 3) удвоение;
- 4) гетеротопия.

#### *Б. Пороки желудка:*

- 1) агенезия, гипоплазия (микрогастрия);
- 2) атрезии и стенозы, в том числе врожденный пилоростеноз;
- 3) удвоения;
- 4) очаговая аплазия мышечной оболочки желудка;
- 5) гетеротопия ткани поджелудочной железы.

#### *В. Пороки двенадцатиперстной кишки:*

- 1) агенезия;
- 2) атрезия и стенозы;
- 3) удвоение.

#### *Г. Пороки тощей и подвздошной кишок:*

- 1) агенезия всего кишечника;
- 2) гипоплазия;
- 3) атрезии и стенозы;
- 4) удвоения;
- 5) гетеротопия слизистой оболочки желудка в тощей и подвздошной кишках.

#### *Д. Пороки толстой кишки:*

- 1) аплазия, гипоплазия;
- 2) атрезии и стенозы;
- 3) удвоения;
- 4) очаговая аплазия мышечной оболочки;
- 5) гиперплазия (врожденный гигантизм);

6) долихосигма;

7) долихоколон.

*Е. Пороки прямой кишки и анального отверстия:*

1) эктопия анального отверстия;

2) врожденные свищи в половую, мочевую систему или на промежность при нормально сформулированном заднем проходе;

3) сужения прямой кишки и заднего прохода;

4) атрезии:

а) простые, б) со свищами, в) казуистические.

**II. Врожденные пороки, связанные с нарушением поворота кишечника (синдром Ледда).**

**III. Врожденные пороки производных кишечной трубки**

*А. Пороки поджелудочной железы:*

1) агенезия (аплазия);

2) удвоение;

3) гетеротопия ткани селезенки в поджелудочной железе;

4) кольцевидная (аннулярная) поджелудочная железа;

5) кистозный фиброз поджелудочной железы — одно из морфологических проявлений муковисцидоза.

*Б. Пороки печени и желчных ходов:*

1) агенезия (аплазия) печени;

2) неправильное деление на доли (нарушение лобуляции);

3) удвоение печени;

4) кистозный фиброз (фиброкистозная болезнь) печени как проявление муковисцидоза;

5) кисты в печени;

6) атрезия и стенозы внепеченочных желчных ходов;

7) аномалии желчного пузыря.

**IV. Врожденные пороки сосудистой системы желудочно-кишечного тракта:**

1) преаортальное расположение воротной вены;

2) кистозные лимфангиомы брыжейки (мезентериальные кисты; хилезные кисты брыжейки).

**V. Аномалии иннервации желудочно-кишечного тракта:**

1) ахалазия пищевода;

2) врожденный аганглиоз кишечника (болезнь Гиршпрунга, мегаколон).

Ниже представлены наиболее распространенные и клинически значимые в практике интерниста изолированные и системные пороки развития ЖКТ в той последовательности, в какой они приведены в классификации.

## АТРЕЗИЯ ПИЩЕВОДА

**Атрезия пищевода** — врожденная аномалия развития, при которой наблюдается полная непроходимость пищевода. Впервые ее описал Т. Gibson еще в 1697 г.

Популяционная частота порока: суммарная — около 1 случая на 3000 живорожденных (Баиров Г. А., 1968), изолированных форм — примерно, 1 случай на 5000 рождений (Ильина Е. Г., 1985; Минков И. П., 1993). У мальчиков обнаруживается несколько чаще, чем у девочек.

Около половины случаев атрезий пищевода сочетается с другими врожденными аномалиями.

Характерной особенностью данного порока является частое образование врожденных соустьев (свищей) между пищеводом и дыхательными путями, причем обнаруживается около 100 различных вариантов этих трахеоэзофагальных свищей.

Наиболее распространенный вариант (85-95% всех случаев) — атрезия с трахеопищеводным соустьем между дистальным сегментом пищевода и трахеей.

**Этиология** атрезии пищевода гетерогенна: около 5% случаев обнаруживается при хромосомных синдромах (чаще Эдвардса, реже — при трисомиях 8, 3p, 4q, моносомиях 6q, 13q и триплоидии); еще 7% являются компонентами комплексов множественных аномалий нехромосомного генеза (синдромы Салдино-Нунан, Фразера, ассоциаций VATER, CHARGE и др.) (Ильина Е. Г., 1985; Лазюк Г. И., Кириллова И. А., 1991); остальные случаи имеют, по-видимому, мультифакториальное происхождение.

ТТП атрезий пищевода — до 33-го дня внутриутробной жизни (Tonduy G., 1975). Одним из факторов риска является многоводие (20%).

**Клиника** порока выявляется сразу после рождения: скопление слизи в глотке, пенистые выделения изо рта и носа, приступы цианоза.

Тяжесть состояния нарастает с попытками кормления ребенка, когда диагноз еще не поставлен. Она обусловлена аспирационной пневмонией в связи с забрасыванием через трахеоэзофагальный свищ слюны, молока, желудочного содержимого.

Оптимальные сроки диагностики — до родов с применением ульт-



развукового исследования (Linder R. et al., 1984). Это позволяет сразу после родов не проводить кормлений и оперировать таких больных в первые 24 часа жизни, что предупреждает развитие аспирационных пневмоний.

**Постнатальная диагностика.** Проводится зондирование катетером № 8-10, который вводят через рот в пищевод. При этом катетер задерживается на уровне атрезии, либо может перегнуться пополам, что создает впечатление проходимости пищевода. Поэтому катетер следует проводить на глубину более 24 см: если имеется атрезия пищевода, то конец катетера выходит обратно в рот.

Проба с вдуванием воздуха (предложенная Elephant в 1960 г.): его вводят шприцем через катетер, введенный на 10-12 см в пищевод. При наличии атрезии пищевода воздух с шумом выходит через рот и нос ребенка.

Для установления уровня атрезии проводят рентгенологическое исследование. Наличие газового пузыря на обзорной рентгенограмме при атрезии пищевода указывает на сообщение его нижнего отрезка с трахеобронхиальным деревом, отсутствие — свидетельствует об изолированной форме атрезии, что бывает крайне редко. При необходимости производят контрастное исследование в вертикальном положении ребенка для предотвращения аспирации. В качестве контрастного вещества используют водорастворимые йодистые препараты (но не сульфат бария!), которые после проведения исследования отсасывают. Обычно на снимке определяется либо умеренно расширенный, слепо заканчивающийся верхний сегмент пищевода, либо свищеобразный ход из него в трахею.

**Лечение** — только хирургическое, urgentное. Накладывается анастомоз между отрезками пищевода и ликвидируется трахеопищеводный свищ. Больной помещается в отделение интенсивной терапии. Питание только парентеральное! Ребенок получает увлажненный кислород, антибиотики, сердечные препараты, витамины В, С. Постоянно изо рта и носоглотки отсасывается слизь, проводятся ингаляции.

**Прогноз** — серьезный, летальность без операции 100%, в постоперационном периоде — остается высокий (в среднем 60-80%; лучшие показатели — до 35%) (Noack L., 1988). При этом выживаемость детей с сопутствующими атрезиями пищевода пороками в 3 раза ниже, чем при изолированных формах атрезии. На 1-ом месте среди причин смерти детей стоит аспирационная пневмония (Noack L., 1988).

**Медико-генетическое консультирование** должно учитывать этиологию каждого конкретного случая атрезии пищевода. Удельный вес случаев с аутосомно-рецессивным типом наследования среди всех атрезий пищевода невелик и не превышает 2% (Ильина Е. Г., 1985). В

целом риск для последующих сибсов составляет  $0,88 \pm 0,20\%$ , для потомков пробанда — до 4% (Ильина Е. Г., 1985).

**Пренатальная диагностика** атрезии пищевода (Linder R. et al., 1984) необходима, как подчеркивалось выше, для рациональной постнатальной тактики по предупреждению аспирационных пневмоний (отказ от энтеральных кормлений, помещение ребенка сразу после рождения в отделение интенсивной терапии, парентеральное питание и предоперационная подготовка) и своевременной хирургической коррекции порока (в первые 12-24 часа жизни).

## ПИЛОРОСТЕНОЗ ГИПЕРТРОФИЧЕСКИЙ

**Пилоростеноз гипертрофический** (врожденный стеноз привратника желудка) — врожденное сужение просвета пилорического канала вследствие порока развития (гипертрофии и гиперплазии) мышечных волокон привратника желудка на фоне локального дефицита или дегенеративных изменений интрамуральных нервных клеток.

Классическое описание клиники врожденного пилоростеноза и его патологической анатомии сделал еще в XIX веке Н. Hirschsprung (1877).

Популяционная частота порока по данным разных авторов имеет широкие пределы колебаний: от 0,2 до 4 на 1000 (Дерюго Н. К., 1969; Ильина Е. Г., 1985; Минков И. П., 1993; Gharib R., 1964; Carter C., 1972); в 4-5 раз чаще болеют мальчики, чем девочки.

**Этиология** врожденного пилоростеноза не установлена. Частота семейных случаев составляет 15% (Степанов Э. А., 1984). Лишь около 6% больных имеют другие пороки развития (Ильина Е. Г., 1985). При этом во многих случаях множественных пороков, включающих пилоростеноз, отмечены хромосомные (трисомии 18 и 21, частичные трисомии 1q, 5q, 13q; частичные моносомии 15q и 21q) и моногенные синдромы — как с аутосомно-доминантным (Альпорта, Пфайффера), так и с аутосомно-рецессивным наследованием (Смита-Лемли-Опитца). Изолированные формы врожденного пилоростеноза чаще имеют мультифакториальное происхождение (Schäfer K., Kramer M., 1987).

В основе сужения пилорического отдела желудка лежит перерождение мышечного слоя привратника, его утолщение, главным образом за счет мышечных волокон циркулярного слоя, которое связывают с нарушением интервации, отеком, склерозом слизистого и подслизистого слоев (Ситковский Н. Б., Кукуруза Ю. П., 1973; Пугачев А. Г., 1982; Леньошкин А. И., 1986).

**Клиника.** Первый симптом — рвота, которая появляется не сразу после рождения (латентный период), а на 2-й и 3-й неделе жизни. Рво-

та возникает после кормления, количество рвотных масс превышает количество однократно съеденной пищи (что говорит о застое в желудке). Рвота, как правило, не после каждого кормления, «фонтаном». Длительная, повторная рвота приводит к обезвоживанию по соледефицитному типу (гипокалиемический алкалоз).

При осмотре больного с врожденным пилоростенозом обращают на себя внимание «голодные глаза», признаки различной степени гипотрофии, но аппетит, как правило, сохранен. В эпигастральной области отмечается вздутие, симптом «песочных часов» — перистальтика желудка, которая начинается от левого подреберья при кормлении или штриховом раздражении и распространяется вправо. Отмечаются также редкие мочеиспускания, запоры. В поздние сроки болезни может наблюдаться диспептический «голодный» стул.

**Лабораторное исследование** выявляет анемию, сгущение крови (гематокрит высокий, гемоглобин относительно повышен). Уровень хлора и калия в крови понижены. Метаболический алкалоз. В анализе мочи могут обнаруживаться следы белка, единичные эритроциты.

**Диагноз** ставится на основании характерной клиники, анамнеза и данных объективного исследования.

Наиболее информативным и щадящим методом дополнительного обследования является фиброгастроскопия, которая позволяет оценить состояние пищевода, желудка и его привратника.

При пилоростенозе отмечают:

- 1) точечное отверстие в привратнике;
- 2) конвергенцию складок слизистой оболочки антрального отдела желудка в сторону сужения привратника. При инсуффляции воздухом привратник не раскрывается, провести эндоскоп в двенадцатиперстную кишку невозможно. После инъекции атропина привратник остается закрытым (в отличие от пилороспазма). Во многих случаях врожденного пилоростеноза при фиброгастроскопии выявляют антральный гастрит и рефлюкс-эзофагит.

При обзорной рентгенографии в вертикальном положении ребенка определяется растянутый воздухом и жидким содержимым желудок.

Для контрастной рентгеногастрографии используется 5%-ная водная взвесь бария на сцеженном грудном молоке в объеме одного кормления, которая вводится в желудок через катетер. Снимки делаются до введения контраста, через 15-20 мин., а также через 3 и 24 часа. По методике Ю. Р. Левина (1974) достаточно проводить 1-2 рентгенограммы.

Признаками, прямо указывающими на наличие пилоростеноза, являются:

1) симптом «антрального клюва» (контрастная масса заполняет антральную часть желудка и начальный отдел пилорического канала, что на рентгенограмме выглядит закругленным контуром, заканчивающимся клювовидным выступом);

2) симптом «усика» (сужение и удлинение пилорического канала);

3) симптом «фигурной» скобки (своеобразная инвагинация, когда гипертрофированный пилорус внедряется в антральный отдел желудка, или, наоборот — стенки антрального отдела надвигаются на привратник).

Косвенными признаками пилоростеноза считаются:

1) наличие жидкого содержимого в желудке натощак;

2) скудное количество или полное отсутствие газа в кишечнике;

3) замедленная эвакуация бария из желудка — наличие контрастной смеси в нем через 3 и 24 часа после введения.

**Дифференциальная диагностика** проводится прежде всего с пилороспазмом и сольтеряющей формой аденогенитального синдрома (болезнь Дебре-Фибгера). При этом широкое распространение получили критерии, предложенные Н. И. Ланговым в 1927 г. и дополненные в дальнейшем Ю. Е. Вельтищевым (табл. 48). В ряде случаев прибегают к диагностике терапией *ex juvantibus*; применение пипольфена 0,1-0,2 мл в/м, аминазина 0,1-0,2 в/м, новокаина по 1 ч. л. или атропина по 1 капле перед едой дает положительный эффект при пилороспазме, но является безрезультатным при пилоростенозе и аденогенитальном синдроме.

Дифференцируют также с аэрофагией, невропатией, халазией пищевода, диафрагмальной грыжей, мембранозным стенозом привратника, выпадением слизистой оболочки желудка, кишечной непроходимостью, острыми кишечными инфекциями, в редких случаях — со сдавлением аномальными сосудами, тяжами и т. д.

**Лечение** — обязательно хирургическое (пилоротомия, по Фредерамшtedту) (Баиров Г. А., 1968).

В предоперационном периоде, который длится от 12 часов до 2-3 суток, проводится комплексная подготовка больного, направленная на восстановление водно-электролитного обмена, кислотно-основного равновесия и повышение общей реактивности (внутривенно вливают растворы глюкозы, Рингера, плазмы крови, витаминов). Обычно бывает достаточной инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами в физиологическом соотношении инградиентов: 4 части 10% раствора глюкозы и 1 часть раствора Рингера из расчета суточной дозы 100-120 мл на 1 кг массы тела внутривенно капельно (восполнение остальной части жидкости осуществляется *per os*) (Бушмелев В. А., Абрамова Н. Е., 1988).

В послеоперационном периоде тактика питания следующая (Лукьянова Е. М. и др. 1978): через 2 часа после операции ребенку

**Дифференциально-диагностические признаки пилоростеноза,  
пилороспазма и адреногенитального синдрома**

№ п/п	Признаки	Пилоростеноз	Пилороспазм	Адреногенитальный синдром
1.	Начало болезни (рвота)	2-3-я неделя жизни	Первые дни жизни	2-3-я неделя жизни
2.	Характер рвоты	Не после каждого кормления	Сразу после каждого кормления	2-3 раза в сутки
3.	Количество рвотных масс	Больше съеденной пищи в одно кормление	Небольшое	Непостоянное
4.	Масса тела на момент обследования	Меньше, чем при рождении	Больше, чем при рождении	Может быть меньшей, но может быть и большей, чем при рождении
5.	Натрий крови	Снижен	Нормальный	Снижен
6.	Калий крови (в плазме)	Снижен	Нормальный или немного снижен	Нормальный или повышен
7.	Кислотно-основное состояние	Метаболический алкалоз	Как правило, сдвигов нет	Метаболический ацидоз
8.	Экскреция 17-кетостероидов с мочой	Нормальная или сниженная	Не изменена	Резко повышена (при норме 0,3-0,5 мг/сутки)

дают 5-10 мл 5%-ного раствора глюкозы, затем через 3-4 часа — сцеженное грудное молоко или адаптированные молочные смеси по 10 мл через каждые 2 часа. В последующие дни дозу питания увеличивают на 5-10 мл в одно кормление с переходом в дальнейшем на 3- часовые промежутки между кормлениями. Недостающее количество жидкости (до 150 мл на 1 кг массы в сутки) вводят внутривенно капельно в виде 10%-ного раствора глюкозы, Рингера, гемодеза, реополиглюкина. Альбумин и плазма крови вводятся по показаниям. Может использоваться также парентеральное питание. Обычно дети хорошо прибавляют в массе тела, не менее 30 г в сутки.

**Прогноз**, как правило, благоприятный при своевременно проведенной операции.

**Медико-генетическое консультирование** основывается на данных нозологической диагностики и клинико-генетическом обследовании (изолированный порок, семейный случай или спорадический, хромосомный или моногенный синдром и т. д.).

Риск для братьев пораженного мальчика составляет 4%, для сестер — 3%; риск для сибсов пораженной девочки — соответственно 9% и 4%. Если пробанд мужского пола, то риск для его сыновей и дочерей — соответственно 5,5 и 2,5%, если женского пола — 19 и 7% (Carter C., Evans K., 1969). При обследовании внуков и внучек больших пилоростенозом оказалось, что у больных мужского пола риск для внуков составляет 2,3%, для внучек — 0,5%; у больных женского пола — соответственно 4,3 и 1,7% (Carter C. et al., 1983).

**Пренатальная диагностика** изолированных форм врожденного пилоростеноза (а они при данном пороке развития преобладают) особого значения ни для профилактики, ни для сроков хирургического вмешательства не имеет.

## ДОЛИХОСИГМА

**Долихосигма** — удлинение сигмовидной кишки без признаков ее расширения. Этот термин часто употребляется клиницистами, хотя четких границ патологии не имеется. Установлено, что у 15% здоровых детей может быть длинная многопетлистая сигмовидная кишка, и среди страдающих хроническими запорами долихосигму обнаруживают у 30-40% больных.

В настоящее время считается, что долихосигма — аномалия развития, на фоне которой может возникать различная клиническая патология.

Рис. 66. Ирригография  
при долихосигме



Патоморфологически находят достаточное количество нервных сплетений в стенке кишки, однако они обеднены клетками, которые вакуолизированы, со сморщиванием ядер.

**Клиника.** Проявления долихосигмы возникают уже на первом году жизни, обычно они совпадают с переводом ребенка на смешанное или искусственное вскармливание. У 1/3 больных они появляются в 3-6-летнем возрасте. Основные жалобы — хронические упорные запоры и периодически возникающие боли в животе. Запоры обусловлены снижением моторики сигмовидной кишки, болевой синдром — копростазом, метеоризмом, перегибом петель кишки, их частичным заворотом. В более позднем возрасте могут появляться спайки и рубцы. Рвота бывает редко. Различают три стадии болезни: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную.

Диагноз базируется на тщательном изучении клиники и данных рентгенологического исследования толстой кишки — ирригографии (рис. 66).

**Дифференцируют** долихосигму с болезнью Гиршпрунга, с другими заболеваниями, сопровождающимися запорами и болями в животе.

**Лечение.** Консервативная терапия включает следующие мероприятия, назначаемые повторными курсами:

- 1) соблюдение режима питания, вазелиновое масло через рот, регулярное насильственное очищение кишечника;
- 2) пероральное (амбулаторно) или инъекционное (в стационаре) введение прозерина (можно дибазола) в возрастной дозе в течение 15-20 дней с перерывами 2-3 мес.;
- 3) электростимуляция кишечника. Сочетая вторую и третью группы мероприятий, прозерин лучше вводить утром, а электростимуляцию выполнять во второй половине дня.

Хирургическое лечение проводится по строгим показаниям: стойкие, необратимые нарушения моторной функции сигмовидной кишки с признаками ее дилатации. Суть операции состоит в резекции избыточной петле кишки и ректосигмоидальной зоны.

**Прогноз**, как правило, благоприятный.

**Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика** не разработаны и не проводятся.

## АНОРЕКТАЛЬНЫЕ АТРЕЗИИ

**Аноректальные атрезии** — наиболее многочисленная группа врожденных аноректальных аномалий (в нее входят, помимо этих пороков, эктопия анального отверстия, врожденные сужения и свищи), на долю которой приходится 70-85% всех больных, и характеризующаяся отсутствием просвета в концевой части кишечной трубки (Ленюшкин А. И., Степанов Э. А., 1984).

Популяционная частота аноректальных атрезий: общая по данным разных авторов составляет 0,2-0,5:1000 (Ленюшкин А. И., Степанов Э. А., 1984; Лазюк Г. И., Кириллова И. А., 1991; Christensen K. et al., 1990); частота изолированных форм — 0,04-0,1:1000 или в среднем 1 случай на 10-25 тыс. рождений (Минков И. П., 1993); у мальчиков в 2 раза чаще, чем у девочек.

Различают аноректальные атрезии:

1) простые формы (примерно 1/4 часть всех случаев) в виде прикрытого анального отверстия, атрезии анального канала, атрезии *ani et recti*, атрезии *recti*;

2) со свищами (около 2/3 всех случаев) в половую, мочевую систему или промежность;

3) казуистические формы (единичные случаи) — врожденная клоака, атрезия и удвоение прямой кишки и др. (Исаков Ю. Ф. и др., 1972).

**Этиология** этих пороков гетерогенна. Более 60% случаев аноректальных атрезий сопровождается нарушением развития других органов и систем, образуя комплексы множественных аномалий, 20-25% — сочетаются с другими пороками ЖКТ (трахеопищеводным свищом, атрезией двенадцатиперстной кишки, врожденным аганглиозом толстой кишки и т. д.) (Ильина Е. Г., 1985; Лазюк Г. И., Кириллова И. А., 1991) и только около 15-20% составляют изолированные формы.

Среди детей, имеющих аноректальные атрезии в комплексе множественных аномалий, у 10% отмечается синдром Дауна, нередко встречаются другие хромосомные синдромы: Орбели (13q<sup>-</sup>), трисомии 7, 13, 18, 22, частичные трисомии 3p, 4p, 4q, 10p, 12p, 16q, частичные



моносомии 2q, 5p, 5q, 7p. Аноректальные атрезии являются составной частью многих нехромосомных синдромов наследственного генеза (синдром Баллера-Герольда, Иохансон-Близзара, Ноя-Лаксовой, Смита-Лемли-Опитца, Фразера, Апера, ЛЛ-амелии, Таунса-Брокса, Опитца-Каваджиа, «кошачьего глаза») и ненаследственного генеза (фетальный синдром краснухи, синдром Гольденхара, VATER-ассоциация). Таким образом, изолированные и системные формы аноректальных атрезий имеют преимущественно мультифакториальное происхождение, а в 25% случаев — это доминантные мутации; генетические формы — в ряде случаев имеют хромосомную этиологию, в ряде случаев могут наследоваться по аутосомно-рецессивному, аутосомно-доминантному или X-сцепленному типу (Лазюк Г. И., Кириллова И. А., 1991).

**Клинические проявления** аноректальных атрезий зависят от того, являются ли эти пороки изолированными или сочетаются со свищевыми отверстиями, а также другими пороками развития.

Обычно при рождении ребенка врач-неонатолог должен констатировать наличие ануса, а в последующие часы — отхождение мекония.

Атрезия без свищей проявляется симптомами низкой кишечной непроходимости в первые 6-12 часов после рождения ребенок становится «беспричинно» беспокойным, плохо спит, начинает тужиться, при этом обнаруживается неотхождение мекония. Поздние проявления: вздутие живота, рвота вначале содержимым желудка, а затем кишечника. Далее, если не оказана помощь, явления непроходимости прогрессируют — учащается рвота, присоединяются признаки экзикоза и токсикоза, заболевание может осложняться аспирационной пневмонией, энтероколитом, перфорацией кишечника, перитонитом, от которого ребенок погибает.

Атрезия со свищами характеризуется наличием добавочных отверстий, открывающихся в половые органы (как правило, у девочек), или мочевую систему (почти исключительно у мальчиков), а также на промежность (как у мальчиков, так и у девочек).

**Диагностика** аноректальных атрезий особых трудностей не представляет.

**Лечение** — хирургическое, как правило, экстренное делится на паллиативное (наложение противоестественного заднего прохода) и радикальное в зависимости от характера порока, состояния ребенка и сопутствующих заболеваний.

**Прогноз** при изолированных формах без свищей, как правило, благоприятный; при системных и множественных поражениях зависит от нозологии пороков и других факторов перинатального и индивидуального характера.

**Медико-генетическое консультирование** учитывает нозологию аноректальных атрезий. Риск для сибсов —  $1,28 \pm 0,30\%$ , риск для потомков пробанда — 13-14% (Ильина Е. Г., 1985).

**Пренатальная диагностика** изолированных форм аноректальных атрезий представляет немалые трудности.

## АТРЕЗИИ И СТЕНОЗЫ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

**Атрезии и стенозы желчевыводящих путей** — редко встречающаяся группа пороков развития, при которой наблюдается нарушение оттока желчи из желчевыводящей системы: полное — при атрезиях; частичное — при стенозе.

Популяционная частота этой группы пороков: 1 случай на 20-30 тыс. рождений (Мазурин А. В., Запруднов А. М., 1984).

**Этиология.** В этиопатогенетическом плане следует различать группу атрезий (стенозов) внепеченочных желчных ходов и группу пороков внутрипеченочных желчных ходов. ТТП для первой — до 5-7-й недели эмбриогенеза и их морфогенез принято связывать с персистенцией эпителиальных окклюзий или нарушением дифференцировки печеночного дивертикула. ТТП для второй — 2-й месяц внутриутробного развития. В происхождении данных пороков важное место отводят вторичной облитерации желчных ходов на фоне внутриутробного гепатита, а также других инфекций — цитомегалии, герпеса и т. д. Не исключена роль генетического фактора (примерно у 6-7% больных) (Ильина Е. Г., 1985). Принято выделять (Баиров Г. А., 1968):

- 1) атрезию дистальной части наружных желчных протоков;
- 2) атрезию общего желчного протока;
- 3) атрезию пузырного протока;
- 4) атрезию наружных протоков;
- 5) атрезию внутрипеченочных желчных протоков.

**Клиника.** С первых дней жизни наблюдается обесцвеченный стул, в ряде случаев отдельные порции кала могут быть окрашенными (частичная, неполная атрезия, а также проникновение билирубина из крови в кишечник). Желтуха появляется после рождения и в дальнейшем прогрессивно нарастает. Моча интенсивно окрашена. Гипербилирубинемия прямая. Печеночные ферменты (трансаминазы) в пределах нормы. Однако по мере прогрессирования заболевания, нарушения внутрипеченочного кровообращения, застоя желчи может формироваться билиарный цирроз печени и портальная гипертензия. При этом появляется геморрагический синдром, увеличиваются в размерах жи-

вот, печень, селезенка; появляется асцит. На передней брюшной стенке отмечается венозная сеть, могут быть кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, желудка, кишечника.

**Диагностика** базируется на тщательном анализе клинико-лабораторных данных, особенно начальных исходных изменений (в первые часы и сутки после рождения).

**Дифференцируют** атрезию желчных путей с другими заболеваниями новорожденных, протекающих с желтухой.

Физиологическая желтуха новорожденных, в основе которой лежит временное несоответствие между активностью глюкуронилтрансферазы и повышенным разрушением эритроцитов с образованием билирубина, в отличие от атрезии желчных путей:

- 1) появляется на 3-ие сутки жизни с максимумом интенсивности, на 5-ые сутки и в дальнейшем самопроизвольно исчезает;
- 2) печень и селезенка не увеличиваются, кал и моча не меняют обычной окраски;
- 3) гипербилирубинемия носит непрямой характер.

Коньюгационные желтухи новорожденных, при которых имеется транзиторный дефицит активности глюкуронилтрансферазы, наблюдаются обычно у недоношенных детей и являются проявлением их незрелости, в частности со стороны печени, а также при перинатальных неблагоприятных воздействиях на эту ферментную систему (внутриутробная гипоксия и асфикция в родах, прием некоторых медикаментов — сульфпрепаратов, салицилатов, ряда антибиотиков, гормонов и т. д.).

Транзиторная семейная гипербилирубинемия — синдром Люцея-Дрисколла — может быть заподозрена при сборе семейного анамнеза (желтуха периода новорожденности). Течение благоприятное.

Синдромы Криглера-Найяра и Жильбера — генетически обусловленные дефекты глюкуронилтрансферазной системы, отличающиеся тем, что первая форма имеет неблагоприятный прогноз из-за высокой гипербилирубинемии непрямого энцефалотоксического действия.

Синдромы Дубина-Дженсона и Ротора обусловлены генетическим повреждением гепатоцита, в результате чего нарушается транспорт пигмента через печеночную клетку. В крови накапливается прямой билирубин. Оба синдрома проявляются в более позднем возрасте. Различаются они по гистологическому исследованию печени.

Большие трудности представляет дифференциальная диагностика атрезии желчных путей с фетальными гепатитами, для которых характерно повышение не только непрямого, но и прямого билирубина. Учитывают атенатальный анамнез, данные обследования матери, динамику клинико-лабораторных данных у больного, активность «печеночных» проб, которая при гепатитах повышена.

Крайне редко атрезию желчных ходов дифференцируют с механическими желтухами, возникающими вследствие сдавления общего желчного протока опухолью или лимфатическими узлами.

**Лечение** — только оперативное. Значительно лучшие результаты от оперативного лечения достигаются у больных с атрезией дистальных отделов наружных желчных протоков. Реконструктивные вмешательства на желчных протоках должны осуществляться у детей как можно раньше — в возрасте до 3-5 мес. (Баиров Г. А., 1968).

**Прогноз** — без оперативного вмешательства в большинстве случаев плохой; при оперативном лечении прогноз всегда должен строиться на учете многих факторов врожденного и постнатального происхождения.

**Медико-генетическое консультирование.** Так как эти аномалии могут встречаться при трисомиях хромосом (18 и 21) либо быть результатом внутриутробного вирусного гепатита, а в большинстве случаев их причины неизвестны, то независимо от этого повторный риск для sibсов, по-видимому, мал — 0,92% (Ильина Е. Г., 1985), хотя точных оценок по мнению других исследователей (Харпер П., 1984) не существует.

**Пренатальная диагностика** может осуществляться с помощью эхографии плода как при массовом УЗ-скрининге беременных женщин, так и при селективном (целенаправленном) скрининге (например, при подозрении на внутриутробное инфицирование плода во время перенесенных вирусных инфекций беременной женщиной, либо их латентное носительство).

## АХАЛАЗИЯ ПИЩЕВОДА

**Ахалазия пищевода** (ахалазия кардии, кардиоспазм, мегалозоофагус) — заболевание пищевода, в основе которого лежит аномалия иннервации, приводящая к его вторичному расширению и гипертрофии стенки.

Популяционная частота неизвестна, встречается редко. Врожденный характер ахалазии пищевода подвергается сомнению. Описаны семейные случаи заболевания у sibсов (Polonsky L., Guth P., 1970; Dummars K. et al., 1980). Среди этиологических факторов предполагается авитаминоз, эмоциональный стресс, различного происхождения инфекция. В основе морфогенеза лежит аномалия развития нервных сплетений кардиального отдела пищевода в виде уменьшения или полного отсутствия ганглиозных клеток, напоминающая аналогичный механизм при болезни Гиршпрунга (Rickham R., Bockman C., 1963).

**Клиника** заболевания у детей характеризуется двумя основными признаками — регургитацией и дисфагией. У ребенка во время кормления или вскоре после него периодически (не каждое кормление) внезапно наступает рвота. В рвотных массах — пища без признаков желудочного содержимого, количество ее меньше принятой накануне. Дисфагия у грудных детей проявляется так: ребенок как бы «давится» во время кормления, особенно при приеме не жидкой, а твердой пищи. Все эти нарушения могут приводить к похудению, вплоть до анемии и кахексии.

**Диагноз** устанавливается на основании клиники, а также дополнительного обследования: фиброэзофагоскопии и в сомнительных случаях рентгенографии.

**Дифференцировать** ахалазию пищевода следует с заболеваниями, сопровождающимися рвотой и дисфагией. К ним относятся: недостаточность кардии (халазия пищевода — постоянное или эпизодическое забрасывание желудочного содержимого в пищевод, т. е. гастроэзофагеальный рефлюкс), пилороспазм, врожденный пилоростеноз, сольтеряющая форма аденогенитального синдрома, аэрофагия, диафрагмальная грыжа, другие причины рвоты центрального, инфекционного и желудочно-кишечного происхождения.

**Осложнениями** данной патологии могут быть: эзофагит, сдавление расширенным пищеводом возвратного нерва правого бронха, блуждающего нерва и т. д., а также хронические бронхолегочные процессы (в том числе бронхиальная астма), как и на основе гастроэзофагеального рефлюкса.

**Лечение**, в основном, хирургическое.

**Прогноз** у детей всегда серьезный.

**Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика** не разработаны.

## ГИРШПРУНГА БОЛЕЗНЬ

**Гиршпрунга болезнь** (мегаколон; 1886 г., Н. Hirschsprung, Дания) — врожденная аномалия развития толстой кишки, в основе которой лежит аганглиоз (агенезия ганглиев) межмышечного (ауэрбахова) и подслизистого (мейсснерова) нервных сплетений на определенных участках кишечника, характеризующаяся хроническим застоем кишечного содержимого выше участков аганглиоза, расширением ободочной кишки с гипертрофией ее стенки.

Популяционная частота порока — 0,2 случая на 1000 новорожденных (Passarge E., 1972; Swenson O. et al., 1973), причем мальчики болеют во много (в 4-5 и 9) раз чаще, чем девочки.

**Этиология.** В 15,2% случаев врожденный аганглиоз кишечника сочетается с другими пороками развития (Ильина Е. Г., 1985), в 2-3% случаев наблюдается при трисомии 21, описан также при синдромах Аарскога, Ваарденбурга, Смита-Лемли-Опитца (Лазюк Г. И., Кириллова И. А., 1991; Passarge E., 1972; Swenson O. et al., 1973). Чаще всего генез заболевания рассматривается в соответствии с критериями полигенного наследования (Харпер П., 1984). ТТП — до 10-й недели внутриутробного развития. В зависимости от протяжения зоны аганглиоза вверх от анального канала принято выделять длинно- и коротко-когментарный (ректосигмоидный) типы врожденного аганглиоза, наблюдаемые соответственно у 13 и 87% больных (Харпер П., 1984).

Пусковым моментом в развитии болезни Гиршпрунга является аплазия холинергических нейронов межмышечного сплетения, координирующих перистальтику кишечника. Это сопровождается отсутствием симпатических терминалей, оказывающих ингибирующее влияние на ганглии. В результате нарушается рефлекс расслабления внутреннего анального сфинктера в ответ на растяжение прямой кишки. Состояние усугубляется избытком холинергических нервных волокон в мышечной оболочке, вызывающих стойкий спазм кишечной мускулатуры (Кириллова И. А. и др., 1974; Исаков Ю. Ф., 1980; Ленюшкин А. И., 1984; Лазюк Г. И., Кириллова И. А., 1991; Garrett J. et al., 1969). Важным фактором нарушения перистальтики является также недостаточность пептидергической иннервации (Taguchi T. et al., 1983).

Мегаколон (расширение кишки) является вторичным изменением кишечника. Наиболее часто поражение захватывает ректосигмоидальный отдел толстой кишки, хотя могут быть и другие участки поражения. В результате нарушения перистальтики кишечника каловые массы застаиваются над местом поражения, обуславливая расширение вышележащих отделов, гипертрофию его стенок для того, чтобы продвинуть содержимое кишечника через аперистальтирующий аганглионарный участок. Диаметр расширенной кишки может достигать больших размеров.

**Основные диагностические признаки:** увеличение размеров живота, упорные запоры, расширение толстого кишечника.

**Клиника.** Ведущим симптомом болезни Гиршпрунга является отсутствие самостоятельного стула — хронический запор, который в большинстве случаев выражен с периода новорожденности. С возрастом, несмотря на введение прикорма или искусственное вскармливание, запор постоянно прогрессирует. Стул не бывает 3-7 дней, он отмечается большей частью только после клизмы.

Другим важным и постоянным симптомом болезни Гиршпрунга является увеличение размеров живота вследствие метеоризма, задерж-

ки кала и газов. Далее появляются симптомы хронической интоксикации и мальабсорбции — анемия, гипотрофия, расстройства сердечно-сосудистой и дыхательной систем, поливитаминовая недостаточность, нарушения белкового и электролитного обменов, дисбактериоз, кишечные дисфункции (парадоксальные поносы), иммунологическая недостаточность.

При поздней диагностике могут развиваться грозные осложнения — непроходимость или перитонит на почве перфорации толстой кишки.

**Диагностика** базируется на анамнестических сведениях, данных клиники и дополнительных исследованиях: ректороманоскопии и ирригографии. Патогномоничным признаком болезни Гиршпрунга является наличие суженного участка в ректосигмоидном отделе, резко контрастирующего с супрастенотическим расширением ободочной кишки.

**Дифференцируют** болезнь Гиршпрунга с группой заболеваний, протекающих с увеличением размеров живота и запорами. Сюда относятся следующие процессы: врожденный гипотиреоз, различные формы синдрома мальабсорбции (первичные и вторичные), включая целиакию, тяжелые формы рахита с резко выраженной мышечной гипотонией, а также функциональные нарушения (психо-неврогенные запоры, гиповитаминоз В<sub>1</sub>, влияние медикаментов и т. д.).

**Лечение** включает в себя радикальное (хирургическое в возрасте 1-3 лет — резекция агангионарного сегмента) и консервативное (Атакулов Д. О., 1989).

Консервативное лечение имеет своей целью поддержать больного в стадии компенсации или перевести в эту стадию больного из декомпенсации. Различными способами (диета, фитотерапия, клизмы) следует добиваться регулярного опорожнения кишечника. Назначают также ЛФК и массаж брюшной стенки. При неэффективности консервативного лечения показана операция.

**Прогноз** при своевременно выполненной операции, как правило, благоприятный.

**Медико-генетическое консультирование** связывается с длиной аганглиозного сегмента толстого кишечника (Passarge E., 1972). При коротком аганглиозном сегменте (встречается у 87% больных), если пробанд мужского пола, то риск для сибсов-братьев и сибсов-сестер составляет соответственно 4,7 и 0,6%; если пробанд женского пола, то риск для сибсов — соответственно 8,1 и 2,9%. При длинном аганглиозном сегменте (встречается у 13% больных) соответствующие ситуации дают риск повторного рождения 16 и 11%, и 18 и 9%.

**Пренатальная диагностика** особого значения не имеет, т. к. элиминация плода при этом пороке развития не проводится, а сроки оперативного лечения определяются, в основном, эффективностью консервативных мероприятий.

## ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Врожденные и наследственные варианты патологии составляют почти половину случаев болезней мочевой системы у детей (Игнатова М. С. и др., 1985; Рапопорт Ж. Ж. и др., 1988). Однако по данным клинико-эпидемиологических исследований распространенность врожденных пороков мочевой системы у новорожденных детей невелика — 0,5-0,7:1000 (Тюрин Н. А. и др., 1983; Булахова С. А., 1985; Наумова В. И. и др., 1985). Вместе с тем, внедрение в широкую клиническую практику метода УЗ-исследования значительно расширило диагностические возможности, позволило проводить массовые обследования детского населения, в том числе новорожденных, и выявлять пороки мочевой системы на доклиническом этапе, частота которых по материалам клинико-ультразвукового анализа у детей на порядок выше и составляет 18-22:1000 (Минков И. П. и др., 1991).

**Этиология** врожденных пороков развития мочевой системы разнообразна. Эти пороки встречаются:

- 1) при хромосомных синдромах;
- 2) при наследственных;
- 3) при ненаследственных синдромах множественных пороков развития (табл. 49).

Однако большинство аномалий мочевой системы (свыше 60%) — изолированные и системные поражения полигенно-мультифакториальной природы. Факторами риска по ВПР мочевой системы в этих случаях являются:

- 1) раннее начало менархе и угроза выкидышей в акушерском анамнезе у матери пробанда;
- 2) малая масса при рождении и недоношенность;
- 3) совпадение супругов по антигенам системы HLA и выявление у пробандов таких антигенов как A2, B12, B35, и B40 (Подгорная Т. Г., 1984).



**Синдромы, при которых встречаются  
аномалии мочевого системы**

Хромосомные синдромы	Наследственные синдромы МВГР	Ненаследственные синдромы МВГР
<p><b>Синдромы ауtosомных трисомий:</b> Дауна синдром (трисомия 21) Патау синдром (трисомия 13) Эдвардса синдром (трисомия 18) Хромосомы 8 трисомии синдром Триплоидии синдром</p> <p><b>Синдромы частичных трисомий:</b> 4p<sup>+</sup> 9p<sup>+</sup> 10p<sup>+</sup> 11q<sup>+</sup></p> <p><b>Синдромы частичных моносомий:</b> Вольфа-Хиршхорна синдром (4p<sup>-</sup>) «Кошачьего крика» синдром (5p<sup>-</sup>) 11q<sup>-</sup> Орбели синдром (13q<sup>-</sup>) 18q<sup>-</sup> 21q<sup>-</sup></p> <p><b>Синдромы, связанные с нарушением числа половых хромосом:</b> Шершевского-Тернера Клайнфельтера</p>	<p><b>Синдромы с ауtosомно-рецессивным типом наследования:</b> Баллера-Герольда</p> <p>Боуэна-Конради Диссегментарной карликовости Йохансон-Близзара</p> <p>Коффина-Сириса Лиссэнцефалия Лоуренса-Муна-Барде-Бидла Меккеля COFS-синдром Робертса Смита-Лемли-Опитца</p> <p>Цельвегера Эллиса-Ван Кревельда</p> <p><b>Синдромы с ауtosомно-доминантным типом наследования:</b> ЕЕС-синдром Ларсена Марфана Нунан Опитца-Фриаса</p> <p><b>Синдромы с X-сцепленным наследованием:</b> Ленца Рото-лице-пальцевой синдром, 1 тип</p> <p><b>Синдромы с неуточненным типом наследования:</b> Видемана-Беквита Корнелии де Ланге Триады синдром Рассела-Сильвера Рубинштейна-Тейби</p>	<p>OEIS-синдром VATER-ассоциация</p> <p>Алкогольная эмбриофетопатия Диабетическая эмбриофетопатия</p>

В таблице 50 более подробно по сравнению с таблицей 49 приведен перечень синдромов МВПР, при которых могут отмечаться те или иные варианты аномалий мочевой системы. В скобках указано насколько часто среди больных с данным синдромом МВПР встречаются АМС. Как видно из этой таблицы, эти аномалии часто встречаются при анеуплоидиях, при моногенных синдромах с различным типом наследования, относительно реже наблюдаются при синдромах частичных трисомий и моносомий, еще реже при ненаследственных синдромах МВПР.

В таблице 51 приведены сводные данные о том, какие синдромы МВПР могут иметь место у больных с теми или иными аномалиями мочевой системы. Это нацеливает врача-педиатра: диагностировавшего какой-либо порок почек и/или мочевыводящих путей, на более глубокое понимание патологического процесса, на более высокий диагностический уровень.

Приведем следующий пример. У ребенка выявлена гипоспадия. Если при этом у ребенка выявляется микроцефалия, гипоплазия нижней челюсти, синдактилия, пороки внутренних органов, то все это должно нацеливать врача на диагностику синдрома Смита-Лемли-Опитца, имеющего аутосомно-рецессивный тип наследования, и высокий риск последующего рождения детей с данным синдромом.

## КЛАССИФИКАЦИЯ И НОМЕНКЛАТУРА

Аномалии мочевой системы включают аномалии почек, чашечно-лоханочной системы, мочеточников, мочевого пузыря и уретры. Ниже приводятся классификации по этим группам пороков.

**I. Аномалии почек** принято делить на аномалии количества, величины, расположения, взаимоотношения и структуры согласно классификации, принятой на II съезде урологов (Киев, 1978):

*А. Аномалии количества*

1. Аплазия (одно-, двусторонняя).
2. Удвоение почек (полное, неполное).
3. Добавочная почка

*Б. Аномалии величины*

1. Гипоплазия

*В. Аномалии расположения*

1. Дистопия грудная
2. Дистопия поясничная

### Синдромы МВР, при которых могут отмечаться аномалии мочевой системы

#### Хромосомные болезни:

Трисомия 8 (очень характерны)	— Сужение мочеточников со вторичным гидронефрозом, редко — агенезия почки, подковообразная почка и др.
Трисомия 9 (у 2/3 больных)	— Кисты почек (иногда кистозная дисплазия), односторонняя агенезия или двусторонняя гипоплазия, гидронефроз, удвоение собирающей системы.
Трисомия 13 (у 60% больных)	— Многодольчатость, кисты почек, микрокистоз, гидронефроз, гидроуретер.
Трисомия 18 (у половины больных)	— Наиболее часты сращения в виде подковообразной почки, дистопии почек. Удвоение мочеточников, клубочковые и канальцевые кисты. Мегауретер.
Трисомия 21 (1/5 больных)	— Гипоплазия и дисплазия почек, кортикальные кисты, гидроуретер, гидронефроз.
Трисомия 22 (у 1/5 больных)	— Односторонняя аплазия или гипоплазия почек, эктопия почек. Гипоспадия.
Триплоидия (у 53% больных)	— Кистозная дисплазия почек, а также гипоплазия и кисты. Стеноз устья мочеточников или их атрезия со вторичным гидронефрозом. Гипоспадия.
Трисомия 1q (в единичных случаях)	— Гипоплазия или дисплазия почек, гидронефроз.
Трисомия 2p (в единичных случаях)	— Различные аномалии почек. Гипоспадия.
Трисомия 2q (у 1/4 больных)	— Гипоплазия почек, нарушение поворота почек.
Трисомия 3p (у 1/6 больных)	— Уретро-везикальный стеноз или атрезия уретры со вторичным гидронефрозом, прочие аномалии.
Трисомия 3q (у 1/3 больных)	— Поликистоз, удвоение мочеточников, гидронефроз.
Трисомия 4p (у 35% больных)	— Различные варианты аномалий мочевой системы.
Трисомия 4q (у 1/3 больных)	— Гидронефроз, гипоплазия почек, различные варианты дистопий.
Трисомия 6p (у 1/3 больных)	— Гипоплазия почек. Подковообразная почка.
Трисомия 6q (у 1/5 больных)	— Гипоплазия почек, односторонняя агенезия, атрезия мочеточников.
Трисомия 7q (в единичных случаях)	— Гидронефроз.
Трисомия 9p (изредка)	— Удвоение мочеточников. подковообразная почка.

Трисомия 10p (у 40% больных)	— Односторонняя агенезия, кистозная дисплазия, гипоплазия, гидронефроз, нарушение поворота, удвоение чашечно-лоханочной системы.
Трисомия 10q (у 25% больных)	— Кистозная дисплазия, аплазия или гипоплазия почки, удвоение лоханок и мочеточников, гидронефроз.
Трисомия 11q (у 2/3 больных)	— Односторонняя агенезия или двусторонняя гипоплазия почек.
Трисомия 17q (у 1/4 больных)	— Агенезия почки, кистозная дисплазия, мультикистоз почки с гидронефрозом.
Трисомия 20p (в отдельных случаях)	— Поликистоз, гидронефроз, эктопия почки.
1q <sup>-</sup> (у 3/4 больных)	Односторонняя агенезия, др. аномалии.
4r <sup>-</sup> (у 3/4 больных)	Гипоплазия почек, кистозная дисплазия, поликистоз почек, агенезия почки, тазовая эктопия, удвоение чашечно-лоханочной системы. Гипоспадия.
9p <sup>-</sup> (единичные случаи)	— Гидронефроз, тазовая эктопия почки.
11q <sup>-</sup> (единичные случаи)	— Кисты почек, удвоение лоханок и мочеточников.
13q <sup>-</sup> (у 2/3 больных)	Гипоплазия почек, или односторонняя агенезия, гидронефроз, кисты почек, гипоспадия. Гидроуретер.
18q <sup>-</sup> (у 1/3 больных)	— Различные аномалии почек. Гипоспадия.

**Моногенные синдромы:  
с аутомно-рецессивным  
типом наследования:**

- Баллера-Герольда (единичные случаи). Дистопии почек.
- Блума (редко) Гипоспадия.
- Боуэна-Конради (единичные случаи). Подковообразная почка, удвоение лоханок и мочеточников. Гипоспадия.
- Диссегментарная карликовость (в большинстве случаев). Гидроуретер, гидронефроз.
- Дубовитца (редко) Гипоспадия.
- Салдино-Нунан (у 2/3 больных). Кистозная дисплазия, реже поликистоз. Гипоплазия почек. Редко — агенезия почек.
- Маевского (у 2/3 больных). Кистозная дисплазия, реже поликистоз. Гипоплазия почек.
- Коффина-Сириса (единичные случаи). Гидронефроз, удвоение лоханок.
- «Криптофтальм-синдактилия» (у 1/5 больных). Двусторонняя агенезия почек, односторонняя агенезия и гипоплазия почек, др. аномалии мочевой системы.

- Лиссэнцефалия Дикера (у многих больных). Односторонняя агенезия почек, поликистоз, аномалии мочеточников.
- Лоуренса-Муна-Барде-Бидла (до 90% больных). Гипоплазия почек, кортикальные кисты, медуллярная кистозная болезнь, разные формы дисплазий почек. Гипоспадия.
- Мак-Кьюсика-Кауфмана (у всех больных). Гидроуретер и гидронефроз, реже поликистоз почек, урогенитальный синус и т.д.
- Мардена-Уолкера (единичные случаи). Кисты почек. Гипоспадия.
- Меккеля (у 90% больных). Поликистоз инфантильного типа, кистозная дисплазия почек. Атрезия мочеточников, аплазия мочевого пузыря.
- COFS (у половины больных). Односторонняя агенезия почки или гипоплазия почек, реже — подковообразная почка, удвоение мочеточника.
- Робертса (у 1/4 больных). Кистозная дисплазия почек, подковообразная почка.
- Смита-Лемли-Опитца (у 2/3 больных). Гипоспадия. Гипоплазия почек, кистозная дисплазия, гидронефроз, редко — двусторонняя агенезия почек. Гидроуретер.
- TAR-синдром (редко) Аномалии почек.
- Уолкера-Варбурга (единичные случаи). Гидронефроз, кистозные изменения в почках.
- Фринса (у большинства больных). Гипоспадия, двурогая матка. Гидронефроз, кисты в почках.
- Энтлея -Бикслера (у половины больных). Эктопия почек, удвоение лоханок и мочеточников.
- Тригоноцефалия Опитца (в ряде случаев). Агенезия почки, гипоплазия почек, фетальная лобуляция почек.
- Цельвегера (у всех больных). Множественные мелкие кисты в корковом слое почек. Гипоспадия.
- Эллиса-Ван Кревельда (единичные случаи). Гипоплазия почек, дисплазия мозгового вещества. Гипоспадия.

**С аутосомно-доминантным типом наследования:**

- BOR-синдром (у половины больных). Расширение чашечек, нефронофтиз, поликистоз почек, гипоплазия и одно- либо двусторонняя аплазия почек.
- ЕЕС (не часто). Односторонняя агенезия почки, гидроуретер, гидронефроз, удвоение лоханок и мочеточников, редко — гипоспадия.

- Ларсена (не установлена). Гидронефроз.
- «LEOPARD» (у многих). Гипоспадия.
- Марфана (в единичных случаях). Нефроптоз, поликистоз почек.
- Нунан (у части больных). Гидронефроз, агенезия почки.
- Опитца-Фриаса (у большинства больных). Гипоспадия, аномалии почек.
- Таунса-Брокса (у половины больных). Гипоплазия почек, атрезия или стеноз мочеточников со вторичным гидронефрозом, дистопия почек.

***X-сцепленные:***

- Ленца (у части больных). Двусторонняя агенезия почек.
- «Макросомия-полидактилия Голаби Розена». Кистозные почки.
- Тейби (в единичных случаях). Гипоплазия почек.
- Рото-лице-пальцевой, 1 тип (в единичных случаях). Агенезия почек, мочеточников, мочевого пузыря.
- Опитца (BBB-синдром). Гипоспадия, аномалии почек и мочеточников.

***Синдромы МВПР с неуточненным типом наследования:***

- Видемана-Беквита (нет данных о частоте). Нефромегалия, медуллярная кистозная болезнь, кисты почек.
- CHARGE-ассоциация (редко). Односторонняя аплазия почки, подковообразная почка и др. аномалии.
- Корнелии де Ланге (у половины больных). Солитарные кисты почек, кистозная дисплазия почек, реже — подковообразная почка, гидронефроз.
- Рассела-Сильвера (у половины больных). Гипоспадия. Агенезия почки, тазовая эктопия, аномалии мочеточников.
- Робинова (редко). Гидронефроз.
- Рубинштейна-Тейби (у 1/3 больных). Удвоение лоханок и мочеточников, гидроуретер, аномалии формы мочевого пузыря, реже — односторонняя арения, тазовая эктопия почек.
- Триады синдром (у всех больных). Дисплазия почек, гидронефроз, аномалии мочеточников, мочевого пузыря и уретры.

***Ненаследственные синдромы МВПР:***

- Гольденхара (у 5% больных). Гипоплазия почек, гидроуретер и гидронефроз.

- OEIS-ассоциация (у всех больных). Экстрофия мочевого пузыря, у половины больных — дисплазия почек, аномалии мочеточников.
- Поланда (редко). Гипоплазия почек.
- VATER-ассоциация (у 3/4 больных). Одно- или двусторонняя (у 1/3 больных) агенезия почек, дисплазия почек, гидронефроз, подковообразная почка, тазовая эктопия и др.
- Эмбриопатия диабетическая (у 10% больных). Канальцевые кисты почек и др. мочевые аномалии.

Таблица 51

**Аномалии мочевой системы, встречающиеся  
при различных синдромах МВНР**

№ п/п	АМС	Хромосомные синдромы	Нехромосомные синдромы
1	2	3	4
1.	Двусторонняя агенезия почек		Рото-лице-пальцевой, 1 тип Ленца «Криптофталм-синдактилия» Смита-Лемли-Опитца BOR VATER-ассоциация
2.	Аплазия почки, гипоплазия почки	трисомии 8, 9, 21, 22; триплоидия; трисомии 1q,2q  4q, 6p, 6q, 10p, 10q, 11q; 1q, 4p, 13q	Салдино-Нунан Маевского «Криптофталм-синдактилия» Лиссэнцефалия Лоуренса-Муна-Бидла COFS Смита-Лемли-Опитца Эллиса-Ван Кревельда BOR ЕЕС Таунса-Брокса Нунан Тейби Тригоноцефалия Опитца CHARGE-ассоциация Рассела-Сильвера Рубинштейна-Тейби Гольденкара

1	2	3	4
3.	Дисплазия почек трисомии 18, 21; трисомия 1q		Поланда VATER-ассоциация Лоуренса-Муна-Барде-Бидла OEIS-ассоциация Триады синдром VATER-ассоциация
4.	Удвоение почек и мочеточников трисомии 9, 18; трисомии 3q, 10p, 10q;  4p, 11q,		Боуэна-Конради Коффина-Сириса Энтлея-Бикслера ЕЕС Рубинштейна-Тейби
5.	Нарушение поворота почки трисомии 2q, 10p		
6.	Дистопия почек трисомии 18, 22; трисомии 4, 20p; 4p, 9p		Баллера-Герольда Таунса-Брокса Рассела-Сильвера Рубинштейна-Тейби VATER-ассоциация
7.	Аномалии взаимоотношений (подковообразная и т.д.) трисомии 8, 18 трисомия 6p,		Боуэна-Конради COFS Робертса Энтлея-Бикслера CHARGE-ассоциация Корнелии де Ланге VATER-ассоциация
8.	Кистозная дисплазия и поликистоз почек трисомия 13; триплоидия; трисомии 3q; 10p, 10q, 20p; 4p		Салдино-Нунан Маевского Лиссэнцефалия Лоуренса-Муна-Барде-Бидла Мак-Кьюсика-Кауфмана Меккеля Робертса Смита-Лемли-Опитца Цельвегера BOR Марфана Видемана-Беквита Корнелии де Ланге
9.	Мультикистоз трисомия 17q		
10.	Нефронофтиз		ВОН-синдром
11.	Фетальная лобуляция почек		Тригоноцефалия Опитца
12.	Солитарные кисты почек		Мардена-Уолкера
	трисомии 9, 13, 18, 21;		Уолкера-Варбурга



1	2	3	4
13.	<p>триплоидия; 11q<sup>-</sup>, 13q<sup>-</sup></p> <p>Аномалии мочеточников, в том числе мегауретер трисомия 8, 13, 18, 21; триплоидия;</p> <p>трисомии 6q, 17q; 13q<sup>-</sup></p>		<p>Фринса «Макросомия-полидактилия» Голаби-Розена Корнелии де Ланге Гольденхара Диссегментарная карликовость Лиссэнцефалия Меккеля COFS Смита-Лемли-Опитца Опитца (BBB-синдром) Рубинштейна-Тейби Таунса-Брокса Триады синдром Гольденхара OEIS-ассоциация</p>
14.	<p>Гидронефроз</p> <p>трисомии 8, 9, 13, 21; триплоидия; XO трисомии 3p, 3q, 4q, 7q, 10p, 10q, 17q, 20p; 9p<sup>-</sup>, 13q<sup>-</sup></p>		<p>Диссегментарная карликовость Коффина-Сириса Смита-Лемли-Опитца BOR ЕЕС Ларсена Нунан Мак-Кьюсика-Кауфмана Уолкера-Варбурга Фринса Таунса-Брокса Триады синдром Робинова VATER-ассоциация Корнелии де Ланге Меккеля</p>
15.	<p>Аномалии мочевого пузыря трисомия 3p</p>		<p>Рото-лице-пальцевой, 1 тип Рубинштейна-Тейби Триады синдром</p>
16.	<p>Экстрофия мочевого пузыря</p>		<p>OEIS-ассоциация</p>
17.	<p>Гипоспадия</p> <p>трисомия 13; трисомия 22; триплоидия;</p>		<p>Блума Боуэна-Конради Лоуренса-Муна-Бидла Дубовитца</p>

1	2	3	4
18.	Различные варианты аномалий мочевого системы	<p>трисомии 2p, 4p; 1q, 4p, 13q</p> <p>трисомии 2p, 4p; 1q, 5p</p>	<p>Мардена-Уолкера Смита-Лемли-Опитца Фринса Цельвегера Эллиса-Ван Кревельда ЕЕС «LEOPARD» Опитца-Фриаса Рейфенштейна Опитца (ВВВ-синдром) Рассела-Сильвера Фетальный синдром краснухи</p> <p>Мак-Кьюсика-Кауфмана Тригоноцефалия Опитца Марфана Опитца-Фриаса Опитца (ВВВ-синдром) Видемана-Беквита ТАР-синдром Триады синдром Эмбриопатия диабетическая Рассела-Сильвера</p>

3. Дистопия подвздошная

4. Дистопия тазовая

5. Дистопия перекрестная

Г. Аномалии взаимоотношения (сращения)

1. Симметричные: подковообразные, галетообразные

2. Асимметричные: Z- и S-образные почки

Д. Аномалии структуры (добавления по Игнатовой М. С., Вельтищеву Ю. Е., 1989)

1. Дисплазия почки:

а) рудиментарная почка,

б) карликовая почка

2. Кистозные заболевания почек:

- а) поликистоз:
    - детский тип
    - юношеский тип.
    - взрослый тип
  - б) микрокистоз (врожденный нефротический синдром финского типа),
  - в) медуллярная кистозная болезнь (нефронофтиз Фанкони),
  - г) мультикистоз,
  - д) солитарные кисты почек
3. Губчатая почка (болезнь Хачи-Ричи)
  4. Олигонефрония
  5. Сегментарная гипоплазия (почка Аск-Упмарка)

*Е. Аномалии чашечно-лоханочной системы*

1. Аномалии количества:
  - а) аплазия лоханки,
  - б) удвоение, утроение и т. д. лоханки
2. Аномалии структуры:
  - а) полимегакаликс,
  - б) дивертикул чашечки,
  - в) киста лоханки.

**II. Аномалии мочеточника (ов) подразделяют на следующие:**

*А. Аномалии количества*

1. Аплазия мочеточника
2. Удвоение мочеточника

*Б. Гидронефроз*

*В. Аномалии строения и формы:*

1. Врожденные структуры (стеноз и атрезия)
2. Клапаны мочеточника
3. Дивертикул мочеточника
4. Гидроуретер
5. Мегауретер (нейромышечная дисплазия)
6. Дисплазия и гипоплазия мочеточника
7. Уретероцеле

*Г. Аномалии расположения и впадения:*

1. Ретрокавальный мочеточник
2. Эктопия устья мочеточника

*Д. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс.*

### III. Аномалии мочевого пузыря и уретры перечислены ниже:

1. Агенезия мочевого пузыря
2. Удвоение мочевого пузыря
3. Экстрофия (эктопия) мочевого пузыря
4. Дивертикулы мочевого пузыря
5. Контрактура шейки мочевого пузыря
6. Незаращение урахуса (мочевого протока)
7. Агенезия уретры
8. Удвоение уретры
9. Атрезия уретры
10. Стеноз уретры
11. Дивертикул уретры
12. Мегалоуретра
13. Клапаны уретры
14. Врожденный полип уретры
15. Фибромышечная гиперплазия задней уретры
16. Гипоспадия
17. Эписпадия.

Ниже представлены описания отдельных форм АМС. Эти формы приведены в той последовательности, в которой они изложены в классификации (сверху вниз — почки, мочеточники и т. д.).

#### УДВОЕНИЕ ПОЧЕК И ЧАШЕЧНО-ЛОХАНОЧНОЙ СИСТЕМЫ

Одна из наиболее частых форм аномалий мочевой системы. Может быть полное и неполное, одно- (рис. 67) или двустороннее удвоение (последние варианты наблюдаются в соотношении 5:1), нередкими являются сочетания с удвоением мочеточников (рис. 68).

Частота порока — не менее 7 случаев на 1000. Около половины случаев удвоения почек, чашечно-лоханочной системы и мочеточников сочетаются с другими пороками мочевой системы, в частности, с такими, как удвоение уретры, мочевого пузыря и т. д., пороками других органов (хромосомы 11q<sup>-</sup> синдром, хромосомы 13 трисомии синдром, хромосомы 18 трисомии синдром, 21q<sup>-</sup>, хромосомы 21 трисомии синдром, синдромы Энтлея-Бикслера, Коффина-Сириса, COFS-синдром, синдром Рубинштейна-Тейби).

В два раза чаще поражаются лица женского пола.

Изолированные варианты указанных пороков нередко носят семейный характер, что указывает на их генетическую природу, хотя тип наследования точно не установлен (Кравцова Г. И., 1991).

ТТП — до 23-30-го дня эмбрионального развития.



Рис. 67. Экскреторная урография ребенка с неполным удвоением в мочевой системе слева (удвоены чашечно-лоханочная система и верхняя часть мочеточника)

**Клинически** изолированный вариант порока может себя никак не проявлять и быть случайной находкой при обследовании. В этих случаях показано углубленное изучение почечных функций для определения необходимости урологического вмешательства. В дальнейшем больные находятся под тщательным диспансерным наблюдением.

Нарушение уродинамики, пиелонефрит, инфекция мочевыводящих путей, формирование хронической почечной недостаточности, «наслаиваясь» на указанные пороки развития, определяют особенности клинических проявлений, тяжесть течения патологии и прогноз.

Диагностика удвоения почек и чашечно-лоханочной системы базируется, главным образом, на данных инструментального обследования (ультразвукового, рентгенологического и др.). При этом обязательным

*Рис. 68. Полное двустороннее удвоение почек и мочеточников, двусторонний мегауретер*



является всесторонняя оценка почечных функций (АД, диурез, удельный вес мочи, остаточный азот, мочевины, клиренс-тесты, ренография, экскреторная урография и др.).

**Лечение:** включает в себя консервативное и оперативное. Консервативное лечение складывается из мероприятий, нормализующих пассаж мочи, при наложении инфекции подключаются антибактериальные препараты, общеукрепляющие средства.

При возникновении гнойных осложнений, упорном течении пиелонефрита в аналогичной почке, не поддающегося консервативной терапии, показано удаление пораженного органа.

**Прогноз** при удвоении почек и чашечно-лоханочной системы зависит от характера порока (изолированный, системный), наличия пороков развития других органов и систем, развившихся осложнений (ХПН, и т. д.), которые утяжеляют прогноз. Аномалии почек как причина смерти детей занимают третье место (около 20%) в структуре смертности детей при болезнях мочевой системы, которые в свою очередь составляют не более 1% в структуре общей смертности детей Украины (Павлова Л. П. и др., 1984).

**Медико-генетическое консультирование** при этих аномалиях мочевой системы не разработано. При вариантах пороков, входящих в состав множественных аномалий, повторный риск зависит от этиологической формы МВПР (хромосомный синдром, моногенный синдром, ненаследственная эмбриофетопатия). При семейных случаях удвоения почек и мочеточников повторный риск для sibсов возрастает и составляет, по-видимому, не менее 10%.

**Пренатальная диагностика** аномалий мочевой системы базируется на данных, главным образом, УЗИ-обследования беременных женщин (Демидов В. Н., Стыгар А. М., 1990). При изолированных формах порока тератаназия не проводится. При тяжелых двусторонних комбинированных поражениях, а также при комплексе множественных пороков у плода этот вопрос решается строго индивидуально (с учетом возможностей урологической и другой хирургической коррекции, данных медико-генетического консультирования по генезу порока).

## ГИДРОНЕФРОЗ

**Гидронефрозом** принято называть стойкое расширение лоханки и чашечек с нарушенным оттоком мочи, атрофией паранхимы почек и прогрессирующим ухудшением ее функций.

Термин «Гидронефроз» был впервые введен Р. Rayer в 1841 г. В последние годы получил распространение термин «гидронефротическая трансформация».

Помимо врожденного гидронефроза, различают гидронефроз приобретенный (вторичный) как осложнение какого-либо заболевания (мочекаменная болезнь, опухоль и т. д.). Последний чаще встречается у взрослых. Частота врожденного гидронефроза — 1:160 в популяции.

В основе гидронефроза у детей лежат врожденные изменения лоханочно-мочеточникового соустья: высокое отхождение мочеточника, клапаны и складки в этом сегменте, ретрокавальный мочеточник и другие пороки развития мочевой системы. Помимо того, что гидронефротическая трансформация может сочетаться с другими пороками развития мочевой системы (мегауретер, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и т. д.), гидронефроз нередко выявляется при хромосомных и генных синдромах (хромосомы 8 трисомия, хромосомы 21 трисомия, синдромы Шерешевского-Тернера, Уокера-Варбурга, Фринса, Таунса-Брокса, Коффина-Сируса, Нунан, Корнелии де Ланге, VATER-ассоциация и др., см. табл. 51), что имеет существенное значение для медико-генетического консультирования.

Гидронефроз — это, чаще всего односторонний процесс. Почти у 90% больных детей гидронефроз осложняется хроническим пиелонефритом, в дальнейшем формируется хроническая почечная недостаточность. Одной из частых причин гидронефроза является добавочный (аномальный) сосуд, идущий к нижнему полюсу почки и сдавливающий мочеточник у места его отхождения от лоханки. Не исключено при этом и воздействие на нервно-мышечный аппарат лоханочно-мочеточникового сегмента.

**Клиника.** Когда нет грубой урообструкции и пиелонефрита, врожденный гидронефроз длительное время протекает латентно (скрыто). В это время могут быть боли в животе без четкой локализации, а у детей раннего возраста они чаще всего объясняются нарушением функции желудочно-кишечного тракта. У детей более старшего возраста обычно ищут глистную инвазию, болезни печени и желчевыводящих путей, о патологии мочевой системы думают не в первую очередь. Таким образом, вся клиническая диагностика врожденного гидронефроза основана на развитии осложнений и их проявлений — пиелонефрита, ХПН. Вместе с тем, такая «диагностика по осложнениям» является весьма поздней. Оптимальным представляется выявление гидронефроза на доклиническом этапе, когда нет еще патологических процессов, осложняющих оперативное вмешательство и ухудшающих прогноз. Поэтому оптимальным сроком выявления врожденного гидронефроза является антенатальный период (у плода) или период новорожденности и первые месяцы жизни путем массовых ультразвуковых скринирующих обследований (Минков И. П. и др., 1991).

**Диагноз** гидронефроза ставится на основании данных ультразвукового и рентгеноурологического обследования. При этом на эхограммах и выделительных урограммах выявляется расширенная чашечно-лоханочная система (рис. 69, см. также рис. 31, 32). При неясном диагнозе выполняются отсроченные рентгенснимки (через 3-6 часов). R. De Petriconi и Ch. Viville (1982) выделяют пять рентгенологических стадий гидронефроза: I — выпуклость нижнего края лоханки; II — высота чашечек уменьшается вдвое, лоханка расширяется; III — чашечки изменены незначительно; IV — значительное изменение чашечек, увеличение объема лоханки; V — чашечки в виде шаров, огромная лоханка.

При дополнительном лабораторном обследовании в мочевом осадке могут выявляться микро- и макрогематурия вследствие разрыва форниксов или венозного застоя в почке (примерно у 10% больных), а на фоне наслоившегося пиелонефрита — протеинурия (как правило, не более 2 г/сут), бактериурия и нейтрофильная лейкоцитурия, при этом в бактериологическом посеве мочи чаще всего высевается *E. coli* или *Proteus*, реже — кокки.

На основании функциональных исследований различают 3 стадии течения гидронефроза. В I стадии уменьшается почечный плазмоток, во II — уменьшается также и клубочковая фильтрация, в III — резко снижаются парциальные функции почек.

Таким образом, клинический диагноз у больного может звучать примерно так:





*Рис. 69. Выделительная урограмма у ребенка с врожденным гидронефрозом левой почки и сужением лоханочно-мочеточникового сегмента*

1. Врожденный порок развития мочевой системы — стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента слева с гидронефротической трансформацией левой почки II ст., осложненный вторичным обструктивным хроническим рецидивирующим пиелонефритом в фазе полной клинико-лабораторной ремиссии с сохранением функции почек.

2. Врожденный порок развития мочевой системы — ретрокавальное расположение мочеточника слева с клапаном лоханочно-мочеточникового сегмента, гидронефротическая трансформация левой почки IV ст., вторичный обструктивный пиелонефрит, хроническое рецидивирующее течение, фаза частичной клинико-лабораторной ремиссии, ХПН II.

**Лечение** гидронефроза — корригирующая урологическая операция, устраняющая нарушение пассажа мочи на максимально ранних этапах онтогенеза, включая антенатальный. Такая тактика во многих

случаях позволяет предупредить прогрессирование гидронефроза и впоследствии избегать нефроэктомии.

Наряду с оперативным лечением, применяется антибактериальная и общеукрепляющая терапия, улучшающая ближайшие и отдаленные результаты хирургического вмешательства.

Выполнение реконструктивных операций даже в терминальной стадии гидронефроза при диагностировании так называемой немой почки по мнению ряда авторов (Лопаткин Н. А., Пугачев А. Г., 1986) у многих детей вызывает частичное восстановление функции почки. Поэтому производить нефроэктомию в детском возрасте необходимо только при убежденности в полной гибели функции почки, подтвержденной радиоизотопными, ангиографическими и морфологическими исследованиями паренхимы при биопсии пораженной почки, а также при неэффективности антибактериальной терапии вторичного пиелонефрита, который становится очагом хронической инфекции с угрозой формирования уросепсиса.

**Прогноз** прямо зависит от сроков оперативного лечения, сопутствующих пороков развития, наличия и характера осложнений. Результаты пластической операции зависят от степени гидронефроза и выраженности пиелонефритического процесса. Непрерывное послеоперационное целенаправленно проводимое длительный срок медикаментозное лечение хронического пиелонефрита позволяет добиться у большинства больных детей стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

По данным разных авторов отличные и хорошие результаты колеблются в пределах от 50 до 95% (Ческис А. Л. и др., 1978; Karcher G., 1981).

**Медико-генетическое консультирование.** Так как в большинстве случаев гидронефроз носит вторичный характер при непроходимости мочеточников или других заболеваниях, повторный риск рождения детей с этой патологией установить очень трудно. При одностороннем гидронефрозе описано аутосомно-доминантное наследование (Харпер П., 1984), в связи с чем повторный риск для sibсов существенно возрастает. Значимым фактором риска повторного рождения детей с этим пороком развития является выраженная совместимость супругов по антигенам системы HLA, особенно по антигенам A9, B12, B35. У пробандов с антигеном B35 также необходимо целенаправленное обследование на врожденный гидронефроз (Подгорная Т. А., Минков И. П., 1990).

**Пренатальная диагностика** гидронефроза осуществляется в системе массового УЗ-скрининга беременных женщин на врожденную патологию у плода. Уже при 1-м плановом УЗ-исследовании (18-22 нед. беременности) возможна хорошая визуализация гидронефроза у плода (рис. 70). Пренатальная и ранняя постнатальная диагностика



Рис. 70. УЗ-исследование плода с левосторонним гидронефрозом

гидронефроза позволяет предупредить развитие осложнений, проводить своевременную урологическую коррекцию и улучшать прогноз заболевания (Минков И. П. и др., 1991).

### НЕЙРОМЫШЕЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ МОЧЕТОЧНИКА (мегауретер)

Один из наиболее тяжелых пороков развития мочевой системы в детском возрасте. Был описан J. Gould в 1923 г. как заболевание, проявляющееся расширением или увеличением размеров мочеточника (по аналогии с термином «мегаколон»).

Согласно современным представлениям (Лопаткин Н. А., 1986) мегауретер — комплексное понятие, в основе которого лежит врожденная нейромышечная дисплазия. Она проявляется такими патологическими состояниями, как ахалазия мочеточника, собственно мегауретер и гидроуретеронефроз, что можно рассматривать как стадии процесса.

В соответствии с международной номенклатурой мегауретер мо-

жет быть следующего происхождения (Джавад-Заде М. Д. и др., 1983; Кравцова Г. И., 1991; Tokunaka S. et al., 1984; Osterhage H., 1986):

1. Рефлексирующий

— первичный (обусловленный неполноценностью пузырно-мочеточникового сегмента, сопровождающийся рефлюксом, но не сочетающийся с другой патологией мочевого пузыря);

— вторичный (является следствием инфравезикальной обструкции и нейрогенного мочевого пузыря).

2. Обструктивный:

— первичный (обусловлен механическими факторами, такими, как стриктуры мочеточника, уретероцеле, эктопия устья мочеточника, или может быть следствием так называемого адинамичного внутривезикального сегмента);

— вторичный (возникает из-за выраженной инфравезикальной обструкции и гипертрофии стенки мочевого пузыря).

3. Нерексфлексирующий необструктивный:

— первичный (наблюдается при синдроме «сливового живота» — недоразвитие или аплазия мышц живота, мегацистис, крипторхизм) (Rohden L. et al., 1980);

— вторичный (является следствием метаболических, токсических, воспалительных и послеоперационных факторов).

Нейромышечная дисплазия мочеточника у детей нередко сочетается с другими пороками развития мочевого пузыря — с поликистозом почек, пузырно-мочеточниковым рефлюксом и т. д.

Мегауретер встречается при ряде хромосомных и генных синдромах (хромосомы 8, 13, 18 и 21 трисомия, синдромы Смита-Лемли-Опитца, Опитца, Рубинштейна-Тейби и т. д. — см. табл. 51).

Мегауретер почти всегда осложняется гидронефрозом и пиелонефритом в соответствующей почке (если процесс односторонний). Двусторонний мегауретер встречается крайне редко (см. рис. 68).

**Клиника.** Заболевание длительно протекает скрыто (латентно). При этом обращают на себя внимание такие симптомы, как сниженный аппетит, отставание в физическом развитии, иногда отмечаются дизурические явления, в ряде случаев — повышение артериального давления.

Латентный период при одностороннем процессе более продолжительный, чем при двустороннем, при котором симптомы пиелонефрита и ХПН могут развиваться в раннем возрасте.

**Диагностика** мегауретера чрезвычайно сложна. В латентный период заподозрить мочевого патологию можно на основании дизурических явлений (если они имеются у больного) и лейкоцитурии (при «наслое-

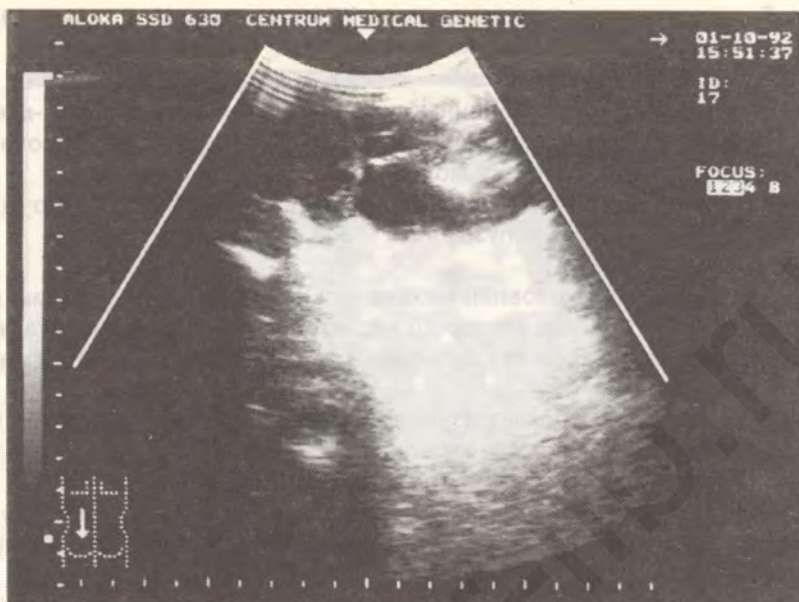


Рис. 71 А. УЗ-исследование ребенка 2-х мес. с левосторонним мегауретером и вторичным гидронефрозом

нии» инфекции мочевыводящих путей). В большинстве же случаев в этот латентный период диагностика мегауретера должна строиться по двум направлениям:

1. Селективное (целенаправленное) выявление больных, используя факторы риска и минимальные клинические проявления болезни (микросимптомы).
2. Скринирующее выявление больных при проведении массовых обследований детей с использованием ультразвукового обследования (Минков И. П. и др., 1991).

При диагностике мегауретера у ребенка (рис. 71 А, Б) дальнейший план обследования должен быть направлен на оценку функции почек, мочеточников и мочевого пузыря (Державин В. М. и др., 1984). В этих случаях необходимо последовательно провести следующие исследования:

1. Функции почек (экскреторная урография, остаточный азот крови и мочевины, клиренс-тесты, радиоизотопная ренография, нефросцинтиграфия, непрямая ренангиография и селективная ренангиография).



Рис. 71 Б. Экскреторная урограмма того же ребенка (широкий извитой левый мочеточник)

2. Функции мочеточников (рентгенопиелоуретероскопия, уретероманометрия, хромоцистоскопия).

3. Функции мочевого пузыря — суточный ритм спонтанных мочеиспусканий, микционная цистоуретрография, цистоскопия.

**Лечение** — хирургическая коррекция в условиях урологической клиники.

**Прогноз** — ближайший и отдаленный — зависит от варианта мегауретера, сопутствующих пороков мочевой системы, наличия аномалий других органов и систем, вторичных осложнений (инфекция, ХПН), а также возраста больных, в котором проводилась корригирующая операция.

В послеоперационном периоде осложнения наблюдаются в 8-30% случаев (пузырно-мочеточниковый рефлюкс, мочевые свищи, стеноз вновь созданного анастомоза и др.). Смертность может достигать 16%. У такого же процента больных из-за осложнений может возникнуть необходимость нефрэктомии (Unger G., Finke G., 1978).

В отдельные сроки частота неудовлетворительных результатов колеблется от 12 до 50%. Наиболее часто развивающимися осложнениями могут быть ПМР ишемический или механический стеноз мочеточника, стойкое его расширение при отсутствии стеноза.

**Медико-генетическое консультирование.** Ввиду гетерогенности порока и многообразия вариантов сочетания мегауретера с аномалиями как мочевой, так и других систем медико-генетическое консультирование при данной патологии не разработано.

**Пренатальная диагностика** мегауретера строится по той же программе, что и других АМС (см. выше). Ввиду возможной коррекции данного порока тератаназия при изолированных и системных формах не показана.

## ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВЫЙ РЕФЛЮКС

Этот порок у детей представляет собой гидродинамический феномен при несостоятельности уретерovesикального соустья (Державин В. М. и др., 1984).

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у человека впервые наблюдал М. Pozzi в 1893 г. Это одна из наиболее частых форм нарушения уродинамики и причин развития хронического пиелонефрита у детей.

**Этиология.** Как отмечают В. М. Державин и соавт. (1984), суммируя многочисленные исследования последнего времени, можно говорить о существовании первичного и вторичного ПМР.

В настоящее время не вызывает сомнений то, что возникновение первичного ПМР связано с врожденными аномалиями развития и нарушением функции везикоуретерального сегмента, прежде всего замыкательного аппарата терминального отдела мочеточника.

Вторичный ПМР — осложнение хронических заболеваний мочевого пузыря и нижних мочевых путей (нейрогенные расстройства, хроническое воспаление), а также посттравматические нарушения данного соустья.

**Этиология** рассматриваемой патологии полигенно мультифакториальная.

По данным С. Carter (1984), частота наличия ПМР у sibсов пробанда с указанной патологией равна 1%, у родителей — 10%. Поиск маркеров наследственной предрасположенности к развитию ПМР касается исследования антигенов системы HLA; имеются сведения о высокой частоте ассоциации ПМР с антигеном В14 (Игнатова М. С., Вельтищев Ю. Е., 1989), а также с антигеном А2, В12 и В35 (Подгорная Т. Г., Минков И. П., 1990).

**Клиника.** Как подчеркивают многие исследователи, клиническая картина ПМР не имеет патогномоничных симптомов.

Наличие этой патологии можно заподозрить:

1) при дизурических явлениях, отмечаемых примерно у 35-40% больных, особенно в младшем возрасте (в частности «двухтактное» мочеиспускание — повторное мочеиспускание после только что закончившегося);

2) при повторных болях в животе без четкой локализации, которые возникают у 60% больных;

3) при никтурии;

4) при стойкой лейкоцитурии;

5) при пиелонефритическом процессе.

**Диагностика.** Ведущее место придается комплексному последовательному обследованию больного:

1) эхография;

2) микционная цистоуретрография;

3) экскреторная урография;

4) цистоскопия;

5) радиоизотопные исследования (рентгенография, нефросцинтиграфия).

По мнению большинства клиницистов, основным методом диагностики ПМР является микционная цистоуретрография (рис. 72).

Этот метод исследования дает возможность:

а) документировать рефлюкс;

б) установить его характер (активный или пассивный);

в) сторону поражения (лево-, право- или двусторонний);

г) степень рефлюкса (I, II, III и IV);

д) выраженность дилатаций мочеточников и чашечно-лоханочной системы. При этом могут диагностироваться и сопутствующие рефлюксу в ряде случаев другие аномалии мочевыводящих путей (удвоение почек и мочеточников, см. рис. 68; дивертикулы мочевого пузыря, уретероцеле и др.).

Согласно международной классификации (Reflux Nephropaty, 1983) выделяют следующие стадии ПМР:

I степень — рефлюкс только в дистальную часть мочеточника;

II степень — рефлюкс в чашечно-лоханочную систему без ее дилатации;

III степень — с дилатацией ее и изменениями сокращения;

IV степень — с резко выраженными изменениями в мочеточнике, чашечно-лоханочной системе и начинающемся сморщиванием паренхимы.

**Лечение.** Вначале применяется комплекс консервативных мероприятий, затем хирургическая коррекция.





Рис. 72. Микционная  
цистография  
у ребенка с право-  
сторонним ПМР

Консервативная терапия направлена на улучшение пассажа мочи, подавление уроинфекции и включает:

- 1) режим принудительных мочеиспусканий;
- 2) антибактериальное лечение инфекции мочевыводящих путей;
- 3) электростимуляцию мочевого пузыря;

4) при нейрогенных расстройствах — седативные средства, местно электрофорез с дроперидолом, витаминами группы В, аспирином, прозеринном.

Эффект достигается примерно в 70% случаев. Причем, чем моложе ребенок, тем больше шансов на ликвидацию ПМР консервативными методами. Показания к оперативному лечению следующие:

- 1) неэффективность консервативной терапии на протяжении 4-6 мес. и при рефлюксе IV степени;
- 2) прогрессирование процесса при менее выраженной степени ПМР;
- 3) наличие урообструкции и гидронефротической трансформации почки;
- 4) наличие постоянного мочевого синдрома и периодически обостряющегося пиелонефритического процесса, несмотря на антибактериальную терапию, проводимую не менее 6 мес. (Лопаткин Н. А. и др., 1986).

Хирургическая коррекция — антирефлюксные операции в условиях урологической клиники.

**Прогноз** при своевременном и правильно проведенном лечении благоприятный: частота положительных результатов достигает 75 - 94% (Лопаткин Н. А., Пугачев А. Г., 1986). Вместе с тем, считается, что при длительном функционировании ПМР и наслоении вторичного микробно-воспалительного процесса формируется рефлюкс-нефропатия. Она имеет склонность к прогрессированию, несмотря на хирургическую коррекцию рефлюкса и усиленную борьбу с уроинфекцией (Игнатова М. С., Вельтищев Ю. Е., 1989).

**Медико-генетическое консультирование.** Повторный риск для sibсов составляет около 10% (De Vargas A. et al., 1978). В процессе медико-генетического консультирования учитываются также данные проводимых в семьях иммуно-генетических исследований (Резник Б. Я. и др., 1991).

**Пренатальная диагностика** использует ультразвуковой метод обследования.

## **ЭКСТРОФИЯ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

Этот порок является наиболее тяжелой аномалией развития нижних мочевых путей. Его популяционная частота 1:40000-50000 новорожденных, чаще встречается у мальчиков, чем у девочек, и всегда сопровождается тотальной эписпадией. ТТП — 4-6-я неделя эмбрионального развития.

**Клиника.** Диагноз порока ставится сразу после рождения при первичном осмотре новорожденного — в надлобковой области передняя брюшная стенка и передняя стенка мочевого пузыря отсутствуют (рис. 73). В этом месте располагается слизистая оболочка задней стенки пузыря в виде опухолевидного выпячивания ярко-красного цвета. Она несколько выбухает в надлобковой области и легко кровоточит. При



*Рис. 73. Экстрофия мочевого пузыря у новорожденного ребенка*

натуживании (крик, плач) стенка пузыря значительно выпячивается, усиливается вытекание мочи из мочеточников, устья которых располагаются в нижнем отделе задней стенки среди складок слизистой. Кожа по краю пузыря изменена, мацерирована. Все это крайне затрудняет уход за такими больными. При экстрофии мочевого пузыря имеет место расхождение костей лонного сочленения, что приводит в более старшем возрасте к повороту обоих бедер внутрь и «утиной походке».

Нередко экстрофия сочетается с другими аномалиями мочевой системы (подковообразная почка, мегауретер, гидронефроз и т. д.), а также с одно- или двусторонней паховой грыжей, выпадением прямой кишки.

Широкий контакт мочевыводящих путей с внешней средой быстро приводит к раннему присоединению пиелонефритического процесса.

Все это требует углубленного и тщательного обследования больных с экстрофией мочевого пузыря.

**Лечение.** Только хирургическая коррекция порока в возрасте до 1-го года.

**Прогноз,** как правило, благоприятный.

**Медико-генетическое консультирование.** Повторные случаи заболевания у sibсов представляют большую редкость (Ives E. et al.,

1980), поэтому **пренатальная диагностика**, основанная на определении повышенного уровня альфа-фетопротеина в амниотической жидкости, представляется необоснованной, ввиду очень низкого повторного риска (Харпер П., 1984).

## ГИПОСПАДИЯ

Это врожденный порок развития нижнего отдела мочевой системы (иногда не совсем точно относится к аномалиям половой сферы), при котором наружное отверстие мочеиспускательного канала располагается на вентральной поверхности полового члена у лиц мужского пола. Существуют (очень редко встречаются) женские формы гипоспадии в результате остановки развития на этапе формирования уретровагинальной перегородки. При этом варианте порока отсутствует задняя стенка уретры и передняя стенка влагалища на различном протяжении. У таких больных нередко отсутствует клитор, недоразвиты малые половые губы, могут быть удвоение или отсутствие влагалища и матки, прямокишечно-влагалищные свищи.

Данные о популяционной частоте этого порока весьма разноречивы: 1:150 новорожденных мальчиков (Исаков Ю. Ф., Ерохин А. П., 1973), 1:300 (Савченко Н. Е., 1974), 1:3000 (Харпер П., 1984). По нашим данным этот показатель составляет 1:600-650 новорожденных мальчиков, а в сельской местности несколько выше — 1:500-550 (Минков И. П., 1992). ТТП — 7-14-я неделя эмбрионального развития.

**Этиология** порока точно не установлена. Наследственный характер гипоспадии устанавливается почти у 75% больных (Савченко Н. Е., 1974). Может наследоваться по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу. Нередко этот порок встречается при хромосомной патологии (синдромы 2p<sup>+</sup>, 4p<sup>-</sup>, 4p<sup>+</sup>, 5p<sup>-</sup>, хромосомы 13 трисомии, 13q<sup>-</sup>, 18q<sup>-</sup>, 21q<sup>-</sup>, XXУ-синдром) и при наследственных синдромах множественных пороков (Блума, Дубовитца, «LEOPARD», Лоуренса-Муна-Бидла, Опитца, Опитца-Фриаса; Смита-Лемли-Опитца, Фринса), что требует тщательного углубленного обследования и проведения дифференциальной диагностики (табл. 51). Среди причин, вызывающих гипоспадию, выделяют избыток женских половых гормонов в организме матери в период формирования у плода половой сферы и мочеиспускательного канала. Установлена связь гипоспадии с гормональноактивными опухолями яичников и надпочечников. Просматривается тератогенное влияние таких заболеваний матери, как токсоплазмоз, краснуха, а также состояний, сопровождающихся стрессами (массивный выброс в кровоток гормонов).

**Клиника.** Врожденный порок выявляется сразу после рождения при первичном осмотре новорожденного.

Диагностика изолированной формы гипоспадии не представляет затруднений. Различают пять форм гипоспадий (по локализации дистопии отверстия уретры): гипоспадию полового члена, головчатую, мошоночную, мошоночно-промежуточную и «гипоспадию без гипоспадии». При последней форме отверстие мочеиспускательного канала открывается на головке, но половой член деформирован в виде крючка из-за несоответствия длины уретры и кавернозных тел, т. к. первая значительно укорочена.

Гипоспадия нередко сочетается с крипторхизмом, гипогенитализмом, истинным гермафродитизмом (в 8-10% случаев), реже — с другими пороками развития (расщелина губы, синдактилия, грыжи и т. п.).

Помимо типичных симптомов (дистопия наружного отверстия уретры и искривление полового члена), у детей могут быть дизурические расстройства; у взрослых — расстройства в половой сфере, интерсексуальность.

**Диагноз**, как правило, не вызывает сомнений. В ряде случаев необходимо рентгенурологическое обследование (для исключения других аномалий мочевой системы), кариологический анализ (для установления точного пола ребенка).

**Лечение** — хирургическое за исключением случаев гипоспадии головки и дистальной трети тела полового члена без сужения уретры и без резкого искривления полового члена. Обязательны два этапа операции: 1 этап — выпрямление полового члена, 2 этап — устранение дистопии уретры и пластика.

Первый этап хирургического лечения гипоспадии проводится в 2-4-летнем возрасте, а всю хирургическую коррекцию необходимо завершить к моменту поступления ребенка в школу (Пугачев А. Г., 1986).

Абсолютными показателями к хирургическому лечению гипоспадии являются:

- 1) сужение дистопированного наружного отверстия уретры, которое, нарушая акт мочеиспускания и вызывая ретенционные явления в мочевом пузыре, может способствовать развитию обструктивного пиелонефрита с хроническим течением;

- 2) резкое искривление полового члена, исключающее в будущем возможность нормальной половой жизни (Пугачев А. Г., 1986).

**Прогноз** после хирургической коррекции вполне благоприятный.

**Медико-генетическое консультирование.** Повторный риск для сибсов мужского пола равен примерно 10%; таков же риск для детей у мужчин с гипоспадией (Харпер П., 1984).

**Пренатальная диагностика**, как правило, не проводится.

## ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Рассматривая вопрос о врожденных пороках костно-мышечной системы (опорно-двигательного аппарата), необходимо отметить, что несмотря на то, что лечение этих больных во многих случаях хирургическое (ортопедическое), диагностика данных пороков должна своевременно осуществляться педиатрами. В связи с этим необходимы сведения о распространенности пороков, их частоте и особенностях проявлений отдельных клинических форм.

Врожденные и наследственные болезни в скелетной патологии у детей составляют около трети среди всех поражений опорно-двигательного аппарата (Фищенко П. Я., 1972; Волков М. В., 1985; Руцкий А. В., Швед И. А., 1991). При этом нужно отметить, что данная группа пороков развития — одна из наиболее распространенных. Их общепопуляционная частота достигает 10-12 (в среднем 4-6:1000), а по некоторым данным (Каундыков Е. У., 1990) даже 30 случаев на 1000 рождений. От 26 до 45% среди всех врожденных аномалий у новорожденных детей — это пороки развития опорно-двигательного аппарата (Булахова С. А., 1985; Резник Б. Я., Минков И. П., 1994). При этом часть больных с врожденными болезнями скелета погибает в антеннати постнатальном периоде, многие дети с пороками развития этой системы становятся инвалидами с детства (Волков М. В., 1985; Резник Б. Я. и др., 1989; Лазюк Г. И. и др., 1991). Все это представляет большую медико-социальную проблему. Вместе с тем, вопросы ранней диагностики и лечения осложняются тем, что врожденные болезни скелета весьма полиморфичны как по клиническим проявлениям, так и по нозологической принадлежности (Руцкий А. В., Швед И. А., 1991). Они составляют обширную и гетерогенную группу патологии, включающую в себя около 160 форм этих заболеваний (Волков М. В. и др., 1982; Schaepfer M., et al., 1983).

В соответствии с Международной классификацией и номенклатурой конституционных болезней скелета (Rimon D., 1979; Sillence D. et al., 1979), выделяют 5 основных групп аномалий скелета, которые в свою очередь подразделяются на подгруппы:

1) остеохондродисплазии — дисплазии, обусловленные нарушениями

ем роста и развития хряща и/или костей (дефекты роста трубчатых костей и/или позвоночника, дезорганизация развития хряща и фиброзного компонента скелета, аномалии плотности кортикального слоя диафизов и/или формирования метафизов);

2) дизостозы костей изолированные или комбинированные (с вовлечением в процесс черепа и лица, с преимущественным поражением позвоночника или конечностей);

3) идиопатический остеолитиз — расплавление костей с вторичными деформациями;

4) хромосомные аберрации с необычными скелетными аномалиями;

5) первичные метаболические дефекты (нарушения обмена кальция и/или фосфора, углеводного комплекса, липидов, аминокислот и металлов). Кроме того, все остеохондродисплазии разделены на проявляющиеся клинически: а) к моменту рождения; б) в более старшем возрасте.

**Этиология** группы пороков развития опорно-двигательного аппарата вследствие многообразия представленных в ней заболеваний гетерогенна. Часть случаев имеет генетическую природу с аутосомно-доминантным типом наследования и обусловлена спорадическими мутациями (например, ахондроплазия) (Hall J., 1988)). Другие — носят преимущественно семейный характер (например, врожденный вывих бедра, некоторые формы полидактилий, неразделений анатомических структур и деформаций грудной клетки) (Leung A., Hoo J., 1987; Kramer A. et al., 1988; Ferrer-Torrelles M. et al., 1990)). Много пороков с мультифакториальным типом наследования (Руцкий А. В., Швед И. А., 1991; Wang J. et al., 1988). В каждом конкретном случае требуется клинико-генеалогический и генетический анализ, позволяющий установить с большей или меньшей степенью вероятности происхождения данного заболевания.

Помимо изолированных и системных поражений скелета врожденно-конституционального характера, многообразные костно-суставные признаки отмечаются практически при всех моногенных синдромах множественных аномалий (97,6±2,6%), у подавляющего большинства детей с нехромосомными синдромами (84,3±2,6%), а также при очень многих хромосомных аномалиях (Лазюк Г. И. и др., 1983; Лазюк Г. И., Лурье И. В., 1991). Скелетные признаки при МВНР так часто носят настолько специфический характер (например, полная синдактилия кистей — синдром Апера, широкие дистальные фаланги 1 пальцев кистей и стоп — синдром Рубинштейна-Тейби, амелия — синдром ЛЛ-амелии и т. д.), что интегральный индекс «синдромальности» для этой систе-

мы органов в диагностике нехромосомных синдромов составляет 0,59 и занимает 2-е место по значимости после аномалий лица и мозгового черепа (0,69).

Наиболее часто в комплексы множественных ВПР входят такие изменения со стороны опорно-двигательного аппарата как синдактилия и полидактилия (самые различные формы), клинодактилия и другие искривления конечностей, деформации кистей и стоп, разболтанность в суставах, редуccionные пороки конечностей, аномалии позвонков и ребер и т. д.

Все это нередко обуславливает нарушение роста у детей, что имеет для педиатра несомненно важное дифференциально-диагностическое значение.

Итак, исходя из вышеуказанного, целесообразно тем не менее из всего огромного многообразия пороков развития опорно-двигательного аппарата у детей, которые представляют собой проблему, главным образом, ортопедического характера, рассмотреть следующие формы аномалий скелета:

**полидактилии;**

**редуccionные пороки конечностей;**

**отставание в росте.**

## ПОЛИДАКТИЛИЯ

Этот порок — аномалия развития, проявляющаяся наличием более пяти пальцев на руке и/или ноге. Количество пальцев может достигать 8, 12 и более.

Популяционная частота полидактилий составляет 0,3-1,0 случай на 1000 рождений (Руцкий А. В., Швед И. А., 1991; Haslhofer L., 1972; Castilla E. et al., 1973), по данным некоторых авторов — достигает более 3:1000 (Reynolds J. et al., 1984). По нашим материалам частота полидактилий — 0,33:1000 или 1 случай на 3000 новорожденных (Резник Б. Я., Минков И. П., 1994).

**Этиология и патогенез.** Происхождение полидактилии гетерогенное. Большинство изолированных форм наследуется доминантно, описано и аутомно-рецессивное наследование (Руцкий А. В., Швед И. А., 1991; Mares B., 1983). Как отмечалось выше, очень часто полидактилия входит в состав различных комплексов множественных аномалий развития хромосомного и иного генеза (табл. 52), что необходимо учитывать в семиотике и дифференциальной диагностике.

Формирование полидактилии связывается с задержкой генетичес-



### Синдромы МВПР, при которых встречается полидактилия

Хромосомные синдромы	Генные синдромы МВПР				Ненаследственные синдромы МВПР
	с аутосомно-рецессивным типом наследования	с аутосомно-доминантным типом наследования	X-сцепленные	с неуточненным типом наследования	
3q <sup>+</sup> 4p <sup>+</sup> 6q <sup>+</sup> Трисомия 13 17q <sup>+</sup> 18q <sup>-</sup>	Акрокаллезный синдром Шинцеля Гидролетальный синдром, Карпентера Лиссэнцефалия Дикера Лоуренса-Муна-Барде-Бидля Мак-Кьюсика-Кауфмана Меккеля Рото-лице-пальцевой синдром типа Мора-Клауссена, Рото-лице-пальцевой синдром типа Римойна-Эдгертона, Смита-Лемли-Опитца Тригоноцефалия Опитца Хондродистрофия, тип Маевского Хондродистрофия, тип Салдино-Нунан, Хондроектодермальная дисплазия Эллиса-Ван Кревельда	Акрофациальный дизостоз Нагера, Грейга Мезомелическая дисплазия типа Вернера, Ноака Палистера Таунса-Брокса	Голаби-Розена Гольца Ленца Рото-лице-пальцевой синдром, 1 тип	Рубинштейна-Тейби Сакати	VATER-ассоциация

ки запрограммированной гибели эктодермальных клеток апикального эктодермального края. Это ведет к индукции усиления активности подлежащей мезодермы, образованию излишка ткани, идущей на построение пальцев и, таким образом, — к формированию дополнительных пальцев (Руцкий А. В., Швед И. А., 1991; Scott W. et al., 1977). Образование дополнительных пальцев может происходить из-за отсутствия гибели клеток мезодермы (Scott W., 1981). В происхождении полидактилии могут иметь место и механические факторы (Graham J. et al., 1981).

**Классификация и номенклатура.** Полидактилия делится на постаксиальную (ульнарную, фибулярную) и преаксиальную (радиальную, тибальную), которые, в свою очередь, насчитывают несколько типов (Temtamy S., 1982). Встречается комбинированная, сочетающая пре- и постаксиальную форму, полидактилия.

**Постаксиальная полидактилия** (полидактилия мизинца) бывает следующих основных типов.

Тип А — дополнительный палец развит полностью и сочленяется с головкой V пястной кости. Нередко формируются и дополнительные сухожилия. Наследуется доминантно с высокой пенетрантностью мутантного гена.

Тип В — дополнительный палец имеет недоразвитый вид: варьирует от кожного выроста до относительно сформированного пальца (содержит одну или две — редко — фаланги). Такой дополнительный палец мягкокожной ножкой или пластиной соединяется с медиальным краем проксимальной фаланги нормального V пальца. При этом типе полидактилии дополнительные сухожилия не образуются.

Тип М — смешанная (mixed) форма полидактилии, сочетающая типы А и В постаксиальной полидактилии у одного и того же больного; этот вариант порока может быть негенетического происхождения. Нередко при типе М встречается синдактилия. Такой вариант наследуется аутосомно-рецессивно.

**Преаксиальная полидактилия** (полидактилия I-IV пальцев) — гетерогенная группа, включающая несколько типов пороков.

Тип I — полидактилия большого пальца. Наиболее часто встречающаяся форма преаксиальной полидактилии. Степень проявлений варьирует от расщепления одной из фаланг до полного удвоения I пальца. Наследуется аутосомно-доминантно.

Тип II — удвоение концевой фаланги трехфалангового I пальца.

Тип III — полидактилия II пальца. Большой палец при этом замещается двумя трехфаланговыми; на стопе иногда имеется преаксиальная полидактилия I или II пальцев.

Тип IV (полисиндактилия) — преаксиальная полидактилия, сочетающаяся с синдактилией. В зависимости от локализации дополнительного пальца подразделяют подтипы (Guzanin S., 1978): полидактилии II, III и IV пальцев.

**Клиника.** В большинстве случаев обнаружить полидактилию не представляет трудностей. Иногда необходимо рентгенологическое исследование для уточнения типа порока развития. Выявляя полидактилию, необходимо помнить о том, что этот признак может быть симптомом различных комплексов МВПР (см. табл. 52) и с этой точки зрения врач должен лишь внимательно обследовать такого больного, чтобы не пропустить аномалий других органов и систем, стигм дизэмбриогенеза. Далее, если такие аномалии обнаруживаются у больного с полидактилией, диагностика для верификации того или иного синдрома МВПР (Патау, Меккеля, Ноака, Гольтца и т. д) строится по описанной нами выше программе (см. главу 2).

**Лечение** — хирургическое (при необходимости — удаление добавочного пальца/пальцев).

**Прогноз.** При изолированных формах всегда благоприятный, при синдромах МВПР зависит от конкретной нозологии.

**Медико-генетическое консультирование** прежде всего должно исходить из того, является ли полидактилия изолированным пороком или входит в состав множественных аномалий. Изолированные формы (совершенно безвредные) в большинстве случаев — это аутосомно-доминантный признак (с различной пенетрантностью). Из синдромов с полидактилией наиболее значимыми являются синдромы Патау, Лоуренса-Муна-Барде-Бидла, Меккеля, Смита-Лемли-Опитца, Эллиса-Ван Кревельда, акроцефалополисиндактилии, хондродистрофии некоторых типов, VATER-ассоциация.

**Пренатальная диагностика** изолированных форм особого значения не имеет. При сочетании полидактилии с другими аномалиями у плода, как правило, неблагоприятный прогноз имеется при гидролетальном синдроме, лиссэнцефалии Дикера, синдромах Меккеля, Смита-Лемли-Опитца, Рубинштейна-Тейби, при VATER-ассоциации. Указанные синдромы могут быть диагностированы пренатально. Диагностика остальных синдромов МВПР либо весьма затруднительна вследствие чрезвычайно низкой популяционной частоты, либо прогноз при них не столь категорически отрицательный.

## РЕДУКЦИОННЫЕ ПОРОКИ КОНЕЧНОСТЕЙ

В эту группу пороков развития конечностей входят аплазия или гипоплазия определенных анатомических структур.

Популяционная частота редукционных пороков конечностей колеблется от 0,31 до 0,79 на 1000 рождений (Källén B. et al., 1984); по нашим данным — 0,29:1000 новорожденных или 1 случай на 3500 новорожденных (Резник Б. Я., Минков И. П., 1994).

**Этиология и патогенез.** Происхождение редукционных пороков конечностей гетерогенное. Изолированные формы встречаются редко, системные поражения часто обусловлены патологией антенатального периода (амниотические перетяжки и т. д.). Наиболее часто эти пороки развития встречаются как одно из проявлений синдрома МВРР различной этиологии: хромосомной, генной, ненаследственной (табл. 53). ТТП для аномалий конечностей — 3,5-7 нед. эмбрионного развития.

**Классификация и номенклатура.** Выделение нозологических форм пороков данной группы основывается на локализации и характере повреждения определенной кости (костей). По отношению к продольной оси конечности пороки этой группы подразделяют на поперечные и продольные (Руцкий А. В., Швед И. А., 1991).

**Поперечные редукционные пороки конечностей** (врожденные ампутации) встречаются на любом уровне. При этом дистальный отдел конечности (ниже ампутации) отсутствует полностью, проксимальный отдел имеет вид «ампутационной» культи. Данная группа пороков встречается спорадически; описана точка зрения сосудистого генеза поперечных редукционных пороков (Houtte H. et al., 1983). Вместе с тем описаны и семейные случаи.

**Продольные редукционные пороки конечностей** — довольно многообразная группа пороков по локализации, характеру и объему поражения (частичные, полные и комбинированные формы) (Руцкий А. В., Швед И. А., 1991).

**Дизмелии** — пороки трубчатых костей, сопровождающиеся их гипоплазией, частичной или тотальной аплазией (Wiedemann H., 1962).

По протяженности процесса различают пять форм дизмелии (Henkel H., Willert H., 1969):

1) дистальную эктромелию (редукционные аномалии дистальных отделов конечностей), которая в свою очередь имеет несколько подтипов (а-или гипоплазии большого пальца, лучевой или большеберцовой кости);

2) аксиальную эктромелию (аплазия или гипоплазия костей как дис-

тальной, так и проксимальной частей конечности), которая также имеет ряд подтипов в зависимости от сочетаний поражения (гипоплазия плечевой кости с полной или частичной аплазией лучевой кости, гипоплазия бедренной кости с гипоплазией большеберцовой кости и т. д.);

3) проксимальную эктроделию (дефект проксимальной части ноги — бедра — без повреждения дистального отдела), в которой также выделяют несколько вариантов (подтипов). Например, гипоплазия бедренной кости, аплазия бедренной кости);

4) фокомелию (тюленеобразные конечности) — полное или частичное отсутствие проксимальных частей конечностей, которое бывает 3-х видов (Frantz C. et al., 1961):

— проксимальная фокомелия (аплазия плечевой и/или бедренной кости)

— дистальная фокомелия (аплазия костей предплечья и/или голени)

— полная фокомелия (аплазия указанных длинных трубчатых костей с соответствующими суставами — плечевыми и тазобедренными); в целом популяционная частота фокомелии — 1 случай на 75 000, эта аномалия — частый признак некоторых синдромов множественных пороков развития (Робертса и др.);

5) амелию — полное отсутствие конечностей (отсутствие одной верхней конечности — монобрахия, двух верхних конечностей — абрахия; одной нижней конечности — монопус, двух нижних конечностей — апус); Этот порок встречается очень редко и носит спорадический характер; может наблюдаться при ряде синдромов МВГР (ЛЛ-амелия и др.).

**Клиника** редукционных пороков конечностей особых сложностей не вызывает, диагностика осуществляется непосредственно при рождении. Необходимо дифференцировать с синдромами МВГР, имеющими в своем составе редукционные пороки конечностей (см. табл. 53).

**Лечение:** ортопедическое (оперативное, протезирование).

**Прогноз.** Больные с редукционными пороками конечностей — инвалиды с детства. Витальный прогноз и психо-физическое развитие зависят от этиологической формы порока (системное поражение, множественные пороки).

**Медико-генетическое консультирование.** Односторонние дефекты, по-видимому, не обусловлены генетически («амниотические перетяжки»). В этих случаях повторный риск невелик. Во многих случаях редукционные пороки конечностей входят в состав синдромов МВГР и повторный риск этих дефектов зависит от этиологической группы того или иного синдрома.

**Синдромы МВНР,  
при которых могут отмечаться редукционные пороки конечностей**

Хромосомные синдромы	Генные синдромы МВНР				Ненаследственные синдромы
	с аутосомно-рецессивным наследованием	с аутосомно доминантным наследованием	X-сцепленные	с неуточненным наследованием	
4q <sup>+</sup> 7q <sup>+</sup> 7q <sup>-</sup> трисомия 9 13q- (Орбели) 14q <sup>+</sup> - проксимального отдела, трисомия 18 (Эдвардса)	Баллера-Герольда Бартсокаса- Папаса Коффина-Сируса Лаури Панцитопения Фанкони Робертса TAR-синдром	Акрофациальный дизостоз Нагера ЕЕС-синдром ЛЛ-амелия Птеригиума подколенного синдром, Херрмана-Ладда Холт-Орама	Гольтца	К. де Ланге ХК-апрозэнце- фалия	АДАМ-комплекс Гольденхара Поланда Ханхарта VATER- ассоциация Талидомидный синдром

**Пренатальная диагностика.** Изолированные мелкие пороки кистей и стоп эхографически лучше выявляются в III триместре беременности, пороки дизмелической группы — во II триместре (Стыгар А. М., Демидов В. Н., 1991; Hill L. et al., 1985). Вместе с тем, очень важен синдромологический подход при УЗ-исследовании плода с дефектами скелета. Описана пренатальная диагностика (рентгенологическая, карриологическая, ультразвуковая) TAR-синдрома, панцитопении Фанкони и ряда других моногенных и хромосомных синдромов, протекающих со скелетными дисплазиями (Харпер П., 1984; Веропотвелян Н. П. и др., 1990; Luthy D. et al., 1979; Stoll C. et al., 1983; Gollop T., Elqier A., 1987; Gembruch U. et al., 1988).

## НИЗКОРОСЛОСТЬ

Задержка роста — это прежде всего эндокринная патология (Blunck W., 1977). При вычислении дефицита роста в процентах за границу нормы принимаются различные величины отклонений: до 20% (Зарубина Н. А., 1964), до 40% (Fanconi G., Wallgren A., 1960). Более приемлема, на наш взгляд, констатация низкорослости при уменьшении роста ребенка на 2 $\sigma$  и более от возрастной нормы, а также с учетом роста его родителей (Беникова Е. А., Курбанов Т. Г., 1976; Blunck W., 1977).

Распространенность низкорослости у детей хотя изучена недостаточно, а публикуемые сведения противоречивы, в среднем составляет довольно высокий показатель — 2-2,5% детского населения (Журова М. В., 1958; Беникова Е. А., Курбанов Т. Г., 1976).

Причины задержки роста чрезвычайно многообразны и гетерогенны. Н. Silver (1963) выделяет 12 групп различных по генезу заболеваний, при которых может отмечаться низкорослость, и среди них — нарушения со стороны скелета. W. Blunck (1977) выделяет 5 групп заболеваний, облигатно или факультативно сопровождающихся низкорослостью:

1) вследствие дефицита пластических веществ (гипокалорийное питание, белковый дефицит, Д-зависимый рахит);

2) эндокринные болезни (гипофизарный нанизм, гипотиреоз, адреногенитальный синдром, опухоли надпочечников и половых желез и некоторые другие);

3) наследственные неэндокринные энзимопатии (почечные, кишечные, фосфорно-кальциевые, болезни накопления и многие др.);

- 4) функциональные нарушения (психосоциальная низкорослость);
- 5) врожденные нарушения роста тканей.

В последнюю группу автор включает:

- А. Семейную низкорослость.
- Б. Примордиальную низкорослость.
- В. Хромосомные aberrации.
- Г. Низкорослость в связи с
  - врожденными заболеваниями скелета,
  - экзогенными нарушениями внутриутробного развития,
  - прочими пороками развития.

В табл. 54 и 55 представлены сводные данные о системных скелетных пороках развития и о синдромах МВГР, которые могут сопровождаться задержкой роста.

Среди разнообразных системных пороков развития скелета наиболее многочисленна и часто встречающаяся — группа хондродистрофий, метафизарных хондродисплазий, мезомелических дисплазий.

Среди синдромов МВГР, протекающих с низкорослостью, весьма обширна группа хромосомных синдромов, т. е. для этой группы патологии в большинстве случаев очень характерна, в частности, задержка физического развития.

Большое количество наследственных синдромов МВГР также протекают с задержкой роста, и это неудивительно, если учесть, что на рост влияют более 110 генов.

Ненаследственные синдромы МВГР редко сопровождаются низкорослостью, что может быть использовано в дифференциальной диагностике.

В клинической картине задержки роста важно установить с какого возраста она отмечается, имеется ли семейная отягощенность по этому признаку, а также необходимо при объективном исследовании обратить внимание на пропорции тела, что имеет существенное дифференциально-диагностическое значение (Беникова Е. А. и др., 1990; Blunck W., 1977).

Для этого:

- 1) измеряют размах рук;
- 2) вычисляют отношение длины верхнего сегмента (разница роста и нижнего сегмента) к длине нижнего сегмента (расстояние от верхнего края симфиза до пола). В норме до 6-8 лет это отношение не менее 1,0, после 8 лет колеблется от 1,0 до 0,9.



**Скелетные пороки развития,  
сопровождающиеся низкорослостью**

Остеохондродисплазии		Прочие скелетные пороки развития
проявляющиеся к рождению	проявляющиеся в более позднем возрасте	
<p>ризомелическая точечная, Конради-Хюнерманна синдром, X-сцепленная доминантная точечная, ахондроплазия (болезнь Парро-Мари), спондилоэпифизарная дисплазия типа Спренгера-Видемана, мезомелическая дисплазия: типа Нивергелта, типа Лангера, типа Рейнгардта-Пфайффера, типа Вернера типа Робинова (фетального лица синдром), типа Лери-Вейла; хондродистрофия с полидактилией типа Маевского</p>	<p>гипохондроплазия, поздняя форма спондилоэпифизарной дисплазии, метафизарные хондродисплазии, типа Мак-Кьюсика, типа Шмида, типа Янсена, с тимолимфопенией; спондилометафизарная дисплазия типа Козловского, множественные эпифизарные дисплазии, псевдоахондроплазия, спондолоэпиметафизарная дисплазия, парастрематическая дисплазия</p>	<p>множественные хрящевые экзостозы энхондроматоз (болезнь Олье), фиброзная дисплазия Олбрайтта-Брайцева-Лихтенштейна несовершенный остеогенез аплазия позвоночника, редуцированные пороки конечностей, артрогрипоз Германна-Опитца кампомелическая дисплазия Марото, метатропная дисплазия</p>

## Синдромы МВПР, которые могут сопровождаться низкорослостью

Хромосомные синдромы	Синдромы, наследуемые		Х-сцепленные	Синдромы с неуточненным типом наследования	Ненаследственные синдромы
	аутосомно-рецессивные	аутосомно-доминантные			
1q <sup>-</sup> , 1q <sup>+</sup> 3q <sup>+</sup>	Аазе	Акрофациальный дизостоз	Аарскога	Акродизостоз	Фетальный аминоптеринный
4p <sup>-</sup> , 4q <sup>-</sup> 5p <sup>-</sup>	Акрокаллезный синдром, Вейля-Маркезани	Нагера, Книста «LEOPARD»	Тейби	CHARGE-ассоциация, К. де Ланге	Фетальный варфириновый,
7p <sup>-</sup> , 7q <sup>+</sup> 8q <sup>-</sup>	Марото-Лами, Дигве-Мельхиора-Клаусена, Коккейна	Нунан Трихо-рино-фаланговый синдром		Митенса-Вебера	Ханхарта
9p <sup>-</sup> , 9p <sup>+</sup> 10p <sup>+</sup>	Мардена-Уолкера Коффина-Лоури, Рото-лице-пальцевой, тип Мора,	Лангера-Гидеона, Халлермана-Штрейфа,		Прадера-Вилли Рассела-Сильвера	
11q <sup>-</sup> , 11q <sup>+</sup> 13q <sup>-</sup> 17p <sup>+</sup> , 17q <sup>+</sup>	Панцитопения, Фанкони, Салдино-Нунан Секкеля	Черепно-лицевой дизостоз Станеску, Эпифизарная дисплазия		Рубинштейна-Тейби Сакати (акроцефалополи-сандактилия), Энхондроматоз и гемангиомы (болезнь Маффучи)	
18p <sup>-</sup> , 18q <sup>-</sup>	Смита-Лемли-Опитца Рото-лице-пальцевой тип	множественная (болезнь Фейрбанка)			
трисомия 9 Дауна синдром трисомия 22 Тернера синдром	Римойна-Эдгертона, Фацио-кардиомелическая дисплазия, Хондроктодермальная дисплазия Эллиса-Ван Кревельда				

При заболеваниях, сопровождающихся нарушением эпифизарного роста, это соотношение меняется в пользу верхнего сегмента, при нарушении процессов роста туловища (мукополисахаридозы) — в пользу нижнего сегмента. При гипофизарном и примордиальном нанизме имеет место нормальное соотношение.

Удобный для практического использования диагностический алгоритм построила Е. М. Беникова с соавт. (1993). Он включает 31 синдром, при котором отмечается задержка роста у детей.

Суммируя все сказанное выше, необходимо отметить следующее. Задержка роста у детей должна нацеливать практических врачей-педиатров не только на выявление эндокринной патологии, но и на углубленные обследования с целью исключения многообразной наследственной патологии скелета и генных синдромов МВПР. В программе такого обследования необходимо предусмотреть консультации хирурга-ортопеда, врача-генетика и целенаправленное рентгенологическое исследование.

## РАЗДЕЛ ВТОРОЙ

# КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МНОЖЕСТВЕННЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

### ГЛАВА ДВЕНАДЦАТАЯ

## ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ

### БОЛЕЗНЬ (СИНДРОМ) ДАУНА

Наиболее хорошо изученное заболевание из этой группы (Давиденкова Е. Ф., 1966; Лазюк Г. И., Лурье И. В., 1991; Penrose L., Smith G., 1966). Впервые в самостоятельную нозологическую единицу его выделил английский врач L. Down в 1866 г. под названием «монголоидная идиотия». Причина заболевания была установлена спустя почти 100 лет. J. Lejeune и соавт. (1959) цитогенетическими исследованиями, которые обнаружили у таких больных добавочную хромосому 21.

Болезнь Дауна — самая распространенная форма хромосомной патологии у человека. Частота ее в прежние годы составляла примерно 1:750, но за последнее десятилетие снизилась на 10-15% и составляет в настоящее время около  $1,1 \cdot 10^{-3}$  (1:880-910) (Лазюк Г. И., Лурье И. В., 1991), по нашим данным несколько ниже — 1:1550.

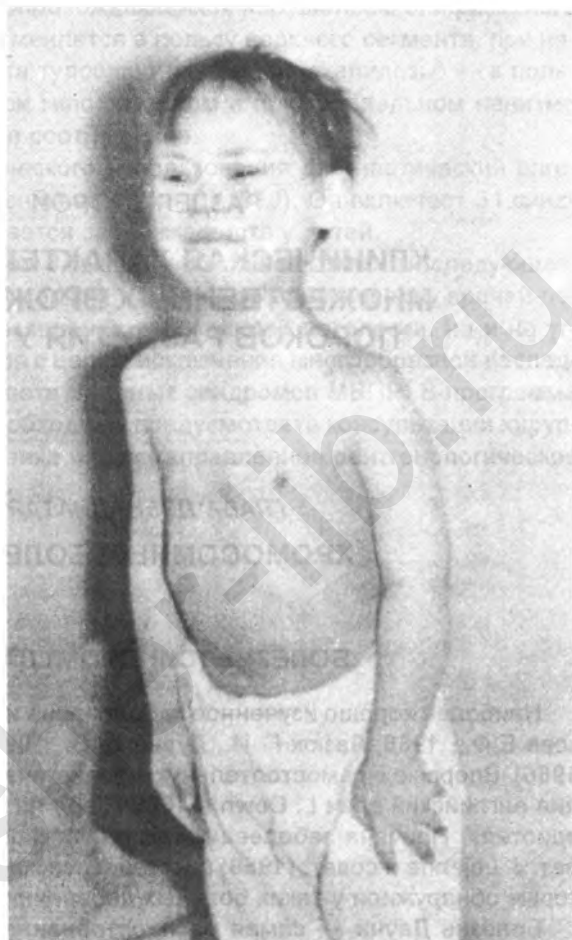
Указанная тенденция снижения частоты болезни Дауна отмечается во многих странах мира и объясняется перераспределением возрастной структуры рожениц, существенным уменьшением числа родов у женщин старших возрастных групп (Бочков Н. П., Чеботарев А. Н., 1989; Mulcahy M., 1979; Bell J. et al., 1989).

**Этиология.** В основе клинических проявлений болезни Дауна лежат следующие цитогенетические нарушения: простая трисомия (око-

Рис. 74. Ребенок с болезнью Дауна

ло 94% всех форм синдрома), транслокации (4%), мозаицизм (2%). Остальные генетические формы при всем их разнообразии в целом составляют не более 1% всех наблюдений болезни Дауна.

Установлено, что за возникновение фенотипических проявлений данного заболевания ответственны лишь небольшой участок длинного плеча хромосомы 21 (21 q 22) и, каким бы образом он ни был удвоен (несбалансированная инверсия, дупликация и т.д.), у больного развивается типичная для болезни Дауна клиническая картина.



**Основные диагностические признаки и клиника** заболевания настолько типичны (рис. 74) и хорошо описаны в литературе, что речь идет об «узнавании» этой патологии (König K., 1959) и диагноз ставится уже в периоде новорожденности. Больные рождаются часто с умеренной гипоплазией (масса тела в среднем 2900 г, длина тела уменьшена); окружность головы в 40% случаев не достигает 32 см. По данным разных авторов, при болезни Дауна встречается от 9 до 29 малых аномалий развития и врожденных пороков (Редькин Ю. В., 1981; Rett A., 1972).

Брахицефальный череп со сглаженным затылком и уплощенным лицом, косой разрез глаз (монголоидный), эпикант, пятна Брушфильда (светлые пятна на радужке), гипертелоризм, расширенное и уплощенное переносье, маленькие недоразвитые ушные раковины, расположенные низко, недоразвитая верхняя челюсть, увеличенный «складчатый» язык, нередко выступающий изо рта, высокое небо, неправильный рост зубов, короткая шея, широкие кисти, клинодактилия (искривление V пальца), расширенные промежутки между I и II пальцами стоп. Несколько реже встречаются другие скелетные аномалии: синдактилии, деформации грудины, укорочение трубчатых костей, гипоплазия таза и др. Кожа обычно сухая, нередко экзематозная, щеки с характерным румянцем. Довольно часто можно обнаружить недоразвитие наружных половых органов (крипторхизм, гипоплазия полового члена и мошонки), пупочные и паховые грыжи, расхождение прямых мышц живота.

Из пороков внутренних органов наиболее типичны — пороки сердечно-сосудистой системы (дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки и др.) (Schneider D. et al., 1989) и органов пищеварения (атрезии или стенозы различных отделов кишечной трубки); реже встречаются пороки мочевой системы.

Другие менее значимые признаки — мышечная гипотония, разболтанность суставов, хриплый голос и ряд других.

Дерматоглифические особенности при болезни Дауна представлены поперечной ладонной складкой, одной сгибательной бороздой на V пальце, дистальным расположением осевого трирадиуса.

Умственная отсталость и задержка стато-моторных функций обнаруживаются практически у всех больных. В основном эта имбецильность (65-90%), дебильность и идиотия диагностируются примерно в одинаковом соотношении (Маринчева Г. С., Гаврилов В. И., 1988).

**Диагноз** болезни Дауна ставится на основании тщательного клинического и кариологического обследования (рис. 75) В. Hall (1966) установил 10 диагностически значимых признаков, наличие 4-5 из которых у новорожденных достоверно указывает на этот синдром:

1. Уплотнение профиля лица — 90%
2. Отсутствие рефлекса Моро — 85%
3. Мышечная гипотония — 80%
4. Косой разрез глазных щелей — 80%
5. Избыток кожи на шее — 80%
6. Разболтанность в суставах — 80%
7. Диспластичный таз — 70%
8. Диспластичные уши — 60%
9. Клинодактилия мизинца — 60%
10. Поперечная ладонная складка — 45%



*Рис. 75. Новорожденный ребенок с болезнью Дауна и его кариотип (трисомия хромосомы 21)*

Кариологическое подтверждение болезни Дауна имеет не столько диагностическое, сколько медико-консультативное значение (см. ниже).

**Лечение** больных с данным заболеванием по наблюдениям последнего времени может быть весьма эффективным. Залогом успеха медикаментозной терапии является ранняя (с 2-х месячного возраста) психо-педагогическая адаптация детей с болезнью Дауна (Steeckicht M., Kalbe U., 1988). Назначают сиднокарб по 10-15 мг/сут, аминалон (гаммалон) по 250-500 мг/сут, энцефабол по 100-150 мг/сут, пантогам по 250-500 мг/сут, пирацетам (ноотропил) по 400-800 мг/сут, витаминотерапия. Длительность лечения каждым препаратом — 2-3 мес. с перерывами и повторением курсов. Применяют также гормонотерапию (тиреоидин по 0,05-0,2 мг/сут, экстракт передней доли гипофиза — префизон по 1/2-1 ампуле в день, на курс 30 инъекций). Массаж, гимнастика, курсы АТФ. При необходимости — хирургическая коррекция пороков развития. Показаны иммуномодулирующие препараты.

**Прогноз** при болезни Дауна — и витальный и психо-моторного развития — в последнее время, благодаря комплексному медикаментозному лечению и психо-педагогической адаптации, значительно улучшился, хотя продолжительность жизни этих больных значительно меньшая, чем в популяции, и составляет в среднем 36-37 лет (Jones M., 1979). При этом выживаемость на первом году жизни повысилась до 73-87% (Baird P., Sadovnick A., 1987; Bell J. et al., 1989). Наиболее частой причиной смерти являются пороки развития сердечно-сосудистой системы и пищеварительного тракта, инфекции дыхательных путей (вследствие иммунодефицита врожденного характера) (Волощук И. Н., 1983; Лазюк Г. И., Черствой Е. Д., 1986; Минков И. П., 1992), болезни крови (лейкоз), и злокачественные новообразования, к которым склонны эти больные (Baird P., Sadovnick A., 1988; Bell J. et al., 1989).

**Медико-генетическое консультирование.** Для супружеской пары, имеющей ребенка с болезнью Дауна, риск рождения еще одного больного ребенка повышен, но степень риска зависит от ряда факторов и, в первую очередь, от цитогенетического варианта синдрома, а также от возраста родителей пробанда. Для этих целей проводится кариологическое обследование больного ребенка. Если у пробанда простая трисомия, а возраст родителей 25-35 лет, то риск для sibсов незначительный. С повышением возраста родителей риск для sibсов повышается (табл. 56).

Таблица 56

**Риск рождения ребенка с синдромом Дауна  
в зависимости от возраста родителей**  
(Козлова С. И. и др. 1987)

Возраст отца, годы	Возраст матери, годы	
	35 — 40	41 — 46
До 34	0,4%	0,8%
35-40	0,6%	1,2%
41-46	1,3%	2,8%
Старше 46	2%	4,1%

Если у пациента обнаружен транслокационный вариант болезни Дауна, то обязательно для целей медико-генетического консультирования исследуют кариотип родителей. Выявление у кого-либо из родителей сбалансированной транслокации, послужившей причиной хромосомной патологии у ребенка, требует при последующих беремен-



ностях проведения пренатальной диагностики. Это необходимо в связи с тем, что риск рождения больного с синдромом Дауна в таких случаях существенно повышен и зависит от вида транслокации и того, кто из родителей (мать или отец) является ее носителем (табл. 57).

Таблица 57

**Риск для потомства у носителей семейных робертсоновских транслокаций**

Тип транслокации	Носитель транслокации, %	
	отец	мать
21q 22q	2	7
21qDq	2,4	10
21q 21q	100	100

При мозаицизме родителей генетический риск оценивается как очень высокий и приближается к 30%.

**Пренатальная диагностика** болезни Дауна делится на: селективную (в группах высокого риска) и массовую (скринирующую).

Целенаправленная пренатальная диагностика проводится:

— при транслокационных формах, когда в семье уже есть больной ребенок, либо транслокации в сбалансированном состоянии выявлены у супругов, еще не имеющих детей;

— при возрасте родителей старше 35 лет;

— при осложнениях беременности (токсикоз, угроза выкидыша).

Для этих целей эффективным методом является амниоцентез с последующим цитогенетическим исследованием культуры амниотических клеток или фибробластов плода (см. главу 4). Такой подход позволяет диагностировать синдром Дауна у плода уже в I триместре беременности (Кулиев А. М. и др., 1989), что значительно облегчает решение вопроса о целесообразности тератаназии, как наиболее эффективного метода профилактики хромосомных болезней.

Массовая (скринирующая) диагностика синдрома Дауна у плода может быть осуществлена с помощью УЗ-исследования на основании обнаружения ряда признаков и их сочетания (толщина кожной складки на затылке, форма черепа, гипотрофия плода, порок сердца и т.д.).

## ХРОМОСОМЫ 8 ТРИСОМИИ СИНДРОМ

**Хромосомы 8 трисомии синдром** — симптомокомплекс множественных аномалий, прежде всего опорно-двигательного аппарата, с относительно благоприятным прогнозом.

Популяционная частота синдрома по данным одних авторов не установлена (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991), по другим данным составляет 1:50000 (Козлова С.И. и др., 1987). Лица мужского пола преобладают.

**Этиология.** Известные в литературе наблюдения трисомии 8 — результат вновь возникшей мутации, обычно соматической; случаев прямой передачи трисомии 8 от родителей детям не описано (Лазюк Г.И., Лурье И.В. 1991). Нерасхождение хромосом происходит, по-видимому, в митозе, а не в мейозе.

Исключительной особенностью данного синдрома, в отличие от большинства аутосомных трисомий, является то, что примерно у 90% больных с трисомией 8 обнаруживается мозаицизм. При этом клинических различий между больными с полной и мозаичной формами трисомии 8 не выявлено (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991; Riccardi V., 1977).

**Основные диагностические признаки** синдрома: удлиненное туловище (50%), вывернутая нижняя губа (80%), глубокие борозды между межпальцевыми подушечками (85%), контрактуры в межфаланговых суставах кистей, камптодактилия (74%), аплазия (гипоплазия) надлобника (60%).

**Клиника.** Дети с трисомией 8 обычно рождаются доношенными с длиной и массой тела в пределах нормы. Наиболее характерными фенотипическими проявлениями синдрома являются:

особенности строения лица (его асимметрия, макроцефалия, выбухающий лоб, широкая спинка носа, гипертелоризм, эпикант, страбизм, высокое небо или его расщелина, оттопыренные уши с аномалиями мочек);

аномалии опорно-двигательного аппарата (помимо отмеченных выше, короткая и/или складчатая шея, арахнодактилия, клинодактилия, узкие плечи и узкий таз, аномалии формы и положения ребер, добавочные шейные ребра, косолапость и др., а также пороки позвоночника — кифоз, сколиоз, закрытые спинномозговые грыжи в шейном и грудном отделе);

некоторые пороки внутренних органов (агенезия мозолистого тела мозга, патология мочеточников со вторичным гидронефрозом).

У больных с синдромом трисомии хромосомы 8 выявляются с разной частотой другие, также многочисленные неспецифические признаки диспластичности и пороки развития:

1) гидроцефалия;

- 2) помутнение роговицы, колобома радужки, атрофия зрительного нерва, катаракта;
- 3) паховая грыжа, крипторхизм;
- 4) пороки сердца;
- 5) атрезия пищевода, атрезия и эктопия ануса;
- 6) агенезия почки, подковообразная почка.

Умственное недоразвитие отмечается лишь у половины больных и то не очень выражено, что в значительной мере отличается от других синдромов аутосомных aberrаций, для которых постоянны выраженная олигофрения и физическое недоразвитие (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991). Рост у этих больных чаще всего нормальный.

При дополнительном обследовании могут выявляться гипопластическая анемия, лейкопения, частичный дефицит VII фактора свертывания крови.

Цитогенетическое подтверждение синдрома необходимо — пример кариотипа пробанда следующий: 47, XY, +8.

**Дифференцировать** приходится с многими другими синдромами множественных пороков хромосомного и нехромосомного генеза.

**Лечение** симптоматическое.

**Прогноз** по сравнению с другими синдромами аутосомных aberrаций относительно благоприятный, описаны пациенты 12-17 летнего возраста.

**Медико-генетическое консультирование** основывается на том, что все случаи трисомии 8 — спорадические вновь возникшие мутации, а средний возраст родителей таких больных на верхней границе нормы либо незначительно повышен.

**Пренатальная диагностика** в системе массового УЗ-скрининга беременных женщин едва ли осуществима, при целенаправленной диагностике у плода может быть визуализирован симптомокомплекс множественных аномалий: в сомнительных случаях показано кариотипирование плода.

## ПАТАУ СИНДРОМ

**Патау синдром** ( 1960 г., D. Smith и соавт., Великобритания; 1961, K. Patau и соавт., США) — симптомокомплекс множественных аномалий (внешних и висцеральных), обусловленный хромосомной патологией — трисомией хромосомы 13.

В 1960 г. была описана клиника синдрома МВПР, а позднее K. Patau и соавт., идентифицировали при этом заболевании дополнительную хромосому 13.

Популяционная частота синдрома Патау по данным А. Taylor (1968) составила 1 случай на 7602 живорожденных. Позднее, с учетом улучшившейся диагностики заболевания, особенно среди мертворожденных и у перинатально умерших детей, частота этой патологии рассчитывалась как 1 случай на 6000 (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1979). Клиницисты-невропатологи приводят еще более высокие показатели частоты — 1:4000 - 5000 (Бадалян Л.О. и др., 1980; Лебедев Б.В. и др., 1981). В последние годы частота встречаемости синдрома Патау составляет 1:7800-8000 (Козлова С.И. и др., 1987; Моерман Р. et al, 1988). Оба пола поражаются примерно с одинаковой частотой, хотя имеются данные о некотором преобладании девочек (Бадалян Л.О. и др., 1980; Моерман Р. et al, 1988).

**Этиология.** Синдром Патау встречается в основном в двух цитогенетических вариантах: в виде простой трисомии и робертсоновских транслокаций Д/13, соотношение между которыми составляет примерно 5,6:1 (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991). Фенотипически эти две основные формы синдрома Патау идентичны.

Помимо двух основных существуют и другие менее распространенные генетические формы синдрома: мозаицизм, реципрокные транслокации, инверсии, кольцевая хромосома 13 и др. Клинические симптомокомплексы в результате этих цитогенетических вариантов могут несколько отличаться от клинической картины простой формы синдрома Патау.

Установлено, что средний возраст родителей больных с этим синдромом несколько выше, чем в контроле: матерей — 28,2 года, отцов — 29,4 года (Моерман Р. et al., 1988).

Основное количество больных — спорадические случаи вследствие, по-видимому, спонтанного или индуцированного мутагенеза. Результатом мутагенеза в зиготическую фазу является формирование мозаичных форм синдрома. Несбалансированные робертсоновские транслокации и реципрокные транслокации могут быть спорадическими либо унаследуются пробандом от одного из родителей, у которого эти генетические формы находились в сбалансированном состоянии. Такие случаи хорошо описаны в литературе (Деминцева В.С. и др., 1991; Прокофьев Г.В., Шандлоренко С.К., 1991).

**Основные диагностические признаки** синдрома Патау: комплекс множественных аномалий, включающий — у большинства больных черепно-лицевые дизморфии (микроцефалия, тригоноцефалия, гипотелоризм, расщелины губы и неба, дефекты скальпа и др.), пороки конечностей (флексорное положение кистей, полидактилии, «стопы-качалки»), аномалии ЦНС (голопроэнцефалия, аринэнцефалия и др.) и сердечно-сосудистой системы (ДМЖП, пороки сосудов и т.д.), половых



Рис. 76. Новорожденный ребенок с синдромом Патау (фотография взята из атласа Н.-Р. Wiedemann et al., 1982)

органов (крипторхизм, удвоение матки, гипоспадия и пр.); диагноз обязательно должен подтверждаться цитогенетически.

**Клиника.** Больные с синдромом Патау рождаются при сроке беременности в среднем  $38,3 \pm 0,24$  недели (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991) с массой тела  $2545 \pm 56$  г, что значительно ниже нормы.

Внешние признаки весьма типичны (рис. 76), и это позволяет уже при рождении заподозрить синдром Патау и исследовать кариотип ребенка.

Помимо отмеченных выше, наиболее часто встречающихся внешних проявлений синдрома, у больных могут отмечаться также низкий скошенный лоб, запавшее переносье, узкие глазные щели, низко расположенные и деформированные ушные раковины с гипоплазированным козелком.

В зависимости от состояния срединных лицевых и мозговых структур выделяют две категории синдрома Патау:

I — наличие у больных голопрозэнцефалии и хейлогнатопалатосхиза;

II-ая — отсутствие голопрозэнцефалии и расщелин лицевых структур.

При I категории синдрома преобладающей аномалией ЦНС является (помимо голопрозэнцефалии) уменьшенный в размерах мозг с единственным желудочком без мозолистого тела. При II категории синдрома у больных встречается макроскопически нормальный мозг, а также аномалия Арнольда-Киари (увеличение большого затылочного отверстия), микроцефалия и др. пороки.

Практически постоянным при синдроме Патау является поражение органа зрения: микрофтальмия, колобомы радужки, помутнение хрусталика, анофтальмия.

Из пороков опорно-двигательного аппарата, которые наблюдаются у 92,6% больных, очень характерны аномалии конечностей, отмеченные выше (полидактилии и др.), а также короткая шея, сгибательные контрактуры и синдактилии.

Пороки развития сердечно-сосудистой системы и мочеполовых органов при синдроме Патау встречаются очень часто (в 70-80%), они многообразны, но неспецифичны (см. главы 7 и 10).

Из висцеральных пороков развития патогномичным считается поражение поджелудочной железы, выявляемое при микроскопическом исследовании (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991; Moerman P. et al., 1988) — аномалии дифференциации этого органа: множественные фокусы ткани селезенки в толще поджелудочной железы, увеличенное число внутريدольковых протоков, формирование микрокист. Эндокринная часть железы остается практически нормальной. Вся эта гистологическая картина поджелудочной железы во многом сходна с изменениями в ней при муковисцидозе.

Другие аномалии ЖКТ, хотя и встречаются почти у каждого второго больного, весьма неспецифичны: незавершенный поворот кишечника, дивертикул Меккеля, нарушение лобуляции печени.

Многие из перечисленных висцеральных пороков диагностируются не клинически прижизненно, а при патологоанатомическом исследовании умерших больных.

**Дерматоглифика:** у половины больных с синдромом Патау определяется поперечная ладонная складка.

**Дифференцируют** с синдромами трисомии 18, 18p<sup>-</sup>, триплоидии (при этих хромосомных аномалиях встречается голопрозэнцефалия), с синдромами Ивемарка, Меккеля, Мора, тригоноцефалией Опитца, с изолированной голопрозэнцефалией.

**Диагноз** синдрома Патау должен быть подтвержден кариологически. Примеры кариотипов больных: при простой форме — 47, XX, +13 или 47, XY, +13; при робертсоновской транслокации наиболее типичен — 45, XX, t(13,14)(p11;p11); 45, XY, t(13q14q)(mat).

**Лечение.** Множество и разнообразие аномалий и дефектов делает неэффективным любые хирургически-терапевтические подходы.

**Прогноз.** Около 2/3 больных погибает в перинатальном периоде от дыхательных расстройств, приступов апноэ, судорог и т.д. — как следствие несовместимых с жизнью пороков развития.

Около 1/3 больных погибает несколько позже — на I-ом году жизни (от сердечно-сосудистой недостаточности, инфекционно-воспалительных процессов) и лишь единицы переживают возраст более 3-х лет. Все они глубокие идиоты.

**Медико-генетическое консультирование.** При простой трисомии и спорадической транслокации риск для sibсов очень мал (<1%) (Козлова С.И. и др., 1987). В случае, если у родителей выявляется носительство сбалансированной транслокации, повторный риск зависит от типа транслокации (табл. 58) (Козлова С.И. и др., 1987).

Таблица 58

Семейные варианты транслокаций		Пол носителя, %	
		женский	мужской
(13q 14q)	(13q 15q)	2	1
(13q 13q)		100	100

**Пренатальная диагностика.** Осуществляется в двух направлениях. Первое направление — диагностика в системе массового УЗ-скрининга беременных женщин. Уже при I-ом исследовании в сроке 16-20 нед. у плода выявляется комплекс множественных аномалий, характер которых (поражение ЦНС, сердечно-сосудистой системы и т.д.) может быть уже сам по себе показанием к досрочному прерыванию беременности. Хотя может быть проведена более точная дородовая диагностика синдрома путем амниоцентеза с последующим кариотипированием клеток плода либо путем исследования крови беременной на лимфоидные клетки плода и их кариотип (Selypes A., Lorenz R., 1988).

Второе направление — селективная целенаправленная дородовая диагностика. Факторами риска для такой диагностики являются:

- 1) возраст будущей матери старше 30 лет,
- 2) многоводие,
- 3) гипотрофия плода,
- 4) один из родителей — носитель сбалансированной транслокации D/13,
- 5) наличие в семье ребенка с аутосомной трисомией или синдромом МВГР (если он по каким-либо причинам не был обследован).

Указанные факторы риска являются показанием для проведения амниоцентеза во II триместре беременности и исследования кариотипа плода. При прерывании беременности по медпоказаниям все абортусы должны подвергаться обязательному патологоанатомическому исследованию.

## ЭДВАРДСА СИНДРОМ

**Эдвардса синдром** (1960 г., J. Edwards и соавт., Великобритания) — симптомокомплекс множественных аномалий (внешних и висцеральных), обусловленный хромосомной патологией (трисомией хромосомы 18).

Популяционная частота этого синдрома претерпела некоторые изменения. Поначалу было установлено, что она составляет 0,14: 1000 или I случай на 7000 рождений (Taylor A., 1968). Затем этот показатель повысился (по-видимому, за счет улучшения диагностики) до 0,24-0,33:1000 или до I случая на 3300—4500 рождений (Бадалян Л.О. и др., 1980; Лебедев Б.В. и др., 1981), но в последние годы зарубежные авторы приводят значительно более низкий показатель частоты синдрома Эдвардса — 0,08-1000 (Moore C. et al., 1988). Не исключено, что это снижение произошло благодаря успехам медико-генетического консультирования и пренатальной диагностики, которые проводятся в отношении данного синдрома (Ворсанова С.Г. и др., 1982; Харпер П., 1984).

Установлено также, что более 70% больных с синдромом Эдвардса — лица женского пола и это, вероятно, связано с их лучшей выживаемостью: они живут в среднем 282 дня после рождения, лица мужского пола — только 58,5 дня (Бадалян Л.О. и др., 1980).

**Этиология.** Цитогенетически синдром Эдвардса представлен в основном простой трисомией 18, при которой во всех клетках обнаруживается добавочная хромосома. Причины нерасхождения хромосомы 18 в половых клетках одного из родителей остаются неясными (Morton N. et al., 1988). Установлена четкая зависимость частоты рождения детей с этим синдромом от возраста матерей, которая даже еще более выражена, чем при трисомиях 13 и 21. Так, средний возраст матерей при рождении ребенка с синдромом Эдвардса  $31,4 \pm 0,5$  года, а отцов —  $34,6 \pm 0,9$  года, что примерно на 5 лет выше, чем в контрольной группе (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991). При этом у женщин 35-39 лет синдром Эдвардса пренатально диагностируется в 0,6% случаев, а у женщин 45-49 лет — в 19,7%. То есть почти у каждой пятой рожаящей женщины в возрасте 45-49 лет может родиться ребенок с данным хромосомным синдромом.

Значительно реже простой трисомии 18 при синдроме Эдвардса встречаются мозаичные формы и как исключение — транслокационные. Клинико-фенотипически эти все цитогенетические формы практически неотличимы.





*Рис. 77. Новорожденный ребенок с синдромом Эдвардса (фотография взята из атласа Н.-Р. Wiedemann et. al., 1982)*

**Основные диагностические признаки:** пренатальная гипоплазия, множественные аномалии развития и стигмы дизэмбриогенеза, среди которых, как правило:

- 1) «нависающий» затылок,
- 2) антимоноголоидный разрез глазных щелей,
- 3) низко расположенные деформированные ушные раковины,
- 4) микрогения,
- 5) характерное наложение пальцев кисти,
- 6) единственная пупочная артерия

Каждый из указанных признаков встречается не менее, чем у 80% больных, что указывает на их большую диагностическую значимость и в совокупности придает больному довольно характерный внешний вид (рис. 77). Это позволяет диагностировать синдром Эдвардса уже в периоде новорожденности на основании клинического осмотра, и как правило, целенаправленно проводить кариологический анализ (Бадалян Л.О. и др., 1980); кариотип таких больных — 47,XX,+18.

**Клиника.** Дети с синдромом Эдвардса рождаются обычно в срок либо несколько переносными, нередко в асфиксии, несмотря на нормальное течение родового акта. Масса при рождении составляет 2100-2400 г (Козлова С.И. и др., 1987; Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991). В половине случаев — маленькая плацента с атрофическими дольками и единственной артерией пуповины.

Клиническая картина характеризуется чрезвычайным полиморфизмом симптомов, хотя каждый из них в отдельности не является строго специфичным для синдрома Эдвардса. Обнаруживаются и описано более 130 различных аномалий. Наиболее часто (у 100% больных) отмечаются аномалии мозгового черепа и лица, указанные выше, а также «готическое» небо, микростомия, реже — расщелина неба и др., у 98% больных поражается опорно-двигательный аппарат: кроме вышеуказанных, короткий и широкий I палец стопы, «стопы-качалки», короткая грудина, аномалии ребер, кожная синдактилия стоп и некоторые другие. У 90% больных выявляются пороки развития сердечно-сосудистой системы (см. табл. 45 и 46). У половины больных с синдромом Эдвардса имеют место аномалии ЖКТ (дивертикул Меккеля — в большинстве случаев, реже — пилоростеноз, незавершенный поворот кишечника, атрезии пищевода, желчевыводящей системы, ануса, эктопия ткани поджелудочной железы) и мочевой системы (см. табл. 50 и 51). У 1/4 — 1/5 части больных отмечаются пороки развития половых органов (в основном — крипторхизм, реже — гипертрофия клитора, гипоспадия) и аномалии ЦНС (гипо- или аплазия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка и др.). Встречаются также микрофтальмия, помутнение роговицы, эпикант, короткая шея с дополнительной кожной складкой, сосковый гипертелоризм, пупочные и паховые грыжи, атрезия хоан, вывих бедер, двурогая матка, гемангиомы и многие другие более редко встречающиеся пороки развития. Описаны дефекты нервной трубки, омфалоцеле или эмбриональные грыжи (Moore С. et al., 1988).

В клинической картине болезни, наряду с вялым сосанием, отсутствием прибавки в массе, может обнаруживаться многообразная неврологическая симптоматика: микроцефалия, мышечный гипертонус конечностей, сухожильная гиперрефлексия, рефлекс орального и другого автоматизма непостоянны или могут отсутствовать (Моро, Галанта, Переса), со стороны черепно-мозговых нервов — сходящееся косоглазие, плавающие движения глазных яблок, птоз, экзофтальм, отсутствие небного и глоточного рефлексов и другие (Бадалян Л.О., 1975; Лебедев Б.В. и др., 1981).

**Дерматоглифика** при синдроме Эдвардса имеет свои особенности: поперечная ладонная складка, дистальный трирадиус, увеличение числа дуг на пальцах, отсутствие пальцевых трирадиусов с, в и d, слабо выраженный узор на мизинце (Бадалян Л.О. и др., 1980).

**Дифференцировать** клинико-фенотипически чаще всего приходится с синдромом Смита-Лемли-Опитца, COFS-синдромом, с фациокардиомелической дисплазией («синдром Эдвардса с нормальным карриотипом»), с VATER — ассоциацией.

**Диагноз** синдрома Эдвардса должен быть подтвержден кариологическим обследованием: при анализе метафазных пластинок в большинстве случаев определяется лишняя хромосома 18; мозаицизм и транслокации в генетической структуре синдрома существенной роли не играют (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991).

**Лечение** — неэффективно; симптоматическое.

**Прогноз** всегда серьезный: 60% больных умирают в возрасте до 3 мес., в том числе половина из них — до 1 мес., годовалый возраст переживает не более 10% (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991). Причины смерти: в перинатальном периоде — асфиксия, аспирационная пневмония, кишечная непроходимость; в более старшем возрасте — интеркуперентная инфекция (на фоне иммунологической недостаточности, имеющей место у этой категории больных) (Минков И.П., 1992), сердечно-сосудистая недостаточность и восходящая уроинфекция. Более длительно живут больные с мозаичными и транслокационными формами синдрома Эдвардса, однако у них отмечается резкая задержка физического развития и глубокой степени олигофрения (идиотия).

**Медико-генетическое консультирование.** Оценка повторного риска всегда делается с большой осторожностью. Учитываются генеалогические данные и акушерский анамнез матери (спонтанные аборты). Однако пока не ясно, насколько повышается риск для будущего ребенка, если у женщины имели место предшествующие выкидыши в ранние сроки (Харпер П., 1984), причиной которых являются в большинстве случаев хромосомные аномалии (трисомия, моносомия, триплоидия, тетраплоидия и др.) (Кулешов Н.П., 1979; 1991; Thapar A., Wilroy R., 1986; Horn L. et al., 1990).

Необходимо кариотипировать родителей (при носительстве сбалансированной транслокации, что бывает крайне редко, повторный риск весьма высок).

В большинстве же случаев учитываются следующие **факторы высокого риска**:

1. В ранние сроки (I триместр)
  - а) возраст матери старше 35-40 лет,
  - б) токсикоз беременности,
- II. В более поздние сроки (II-III триместр)
  - а) токсикоз беременности,
  - б) многоводие,
  - в) слабая активность плода,
  - г) гипотрофия плода.

**Пренатальная диагностика** синдрома Эдвардса достаточно широко освещена в литературе (Ворсанова С.Г. и др., 1982; Харпер П., 1984; Moore C. et al., 1988).

Массовый УЗ-скрининг беременных женщин при I исследовании (срок 16-24 нед.) может выявлять:

- 1) многоводие;
- 2) гипотрофию плода;
- 3) множественные аномалии развития у плода ( сочетание пороков сердца, ЖКТ и мочевой системы).

Полученные данные являются показателем для дальнейшей целенаправленной диагностики. Помимо этого, **показаниями для селективной дородовой диагностики** хромосомных аномалий являются (Харпер П., 1984):

- 1) один из родителей — носитель сбалансированной аутомсомной транслокации;
- 2) наличие в семье ребенка с аутомсомной трисомией или синдромом МВПР (если он по каким-либо причинам не обследован);
- 3) мозаицизм у одного из родителей по хромосомной аномалии;
- 4) воздействие мутагенных факторов (ионизирующей радиации, цитотоксической терапии, профессионально-производственных вредностей и т.д.) на одного или обоих родителей;
- 5) а также лечение матери от бесплодия, т.к. при этом могут иметь место структурные изменения в ооцитах, предрасполагающие к анеуплоидиям (Eichenlaub-Ritter U. et al., 1988).

Ориентировочным показателем может служить определение альфа-фетопротеина в крови у беременной на 14-16 нед. беременности, т.к. в 7% случаев отмечаются дефекты невральнoй трубки (Moore C. et al., 1988).

Перечисленные выше факторы являются показанием для проведения амниоцентеза с последующим исследованием культуры клеток на кариотип и ряда биохимических показателей (см. главу 2).

## ТРИПЛОИДИИ СИНДРОМ

**Триплоидии синдром** — единственная форма патологии пloidности, совместимая с живорождением, т.к. случаи тетраплоидии чрезвычайно редки. Вместе с тем, триплоидия — одна из наиболее частых причин самопроизвольных выкидышей (до 20% всех цитогенетических нарушений у абортусов) (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991).

Данных о популяционной частоте триплоидии нет, несколько чаще она отмечается у мальчиков.

**Этиология.** Все случаи триплоидии — результат вновь возникших мутаций. Формирование триплоидии вызвано в одних случаях «нередукцией» в мейозе I у одного из родителей, в других — с нарушением

второго деления мейоза, в третьих — с оплодотворением яйцеклетки двумя спермиями. Показано отцовское происхождение дополнительного набора хромосом (Uchida I., Freeman V., 1985).

**Основные диагностические признаки:** выраженная пренатальная гипоплазия (при любых сроках беременности масса не превышает 2000 г), многообразие пороков развития, включая нехарактерные для хромосомной патологии (спинномозговые грыжи, гипоплазия надпочечников, дисгенезия гонад), специфические изменения плаценты (резкое ее увеличение — плод-плацентарный индекс составляет в среднем 0,40, что почти вдвое больше нормы; очаговая псевдокистозная дегенерация ворсин хориона, гистологически — пролиферация клеток стромы и эпителиальных клеток).

**Клиника.** Дети с синдромом триплоидии рождаются от беременности, протекающей :

- 1) с явлениями многоводия;
- 2) с тяжелым токсикозом;
- 3) с резким повышением уровня хориального гонадотропина.

При доношенной беременности масса детей не превышает 2000 г, при недоношенной — она в среднем составляет 1300 г.

Внешне весьма характерны большие размеры заднего (малого) родничка, гипертелоризм, пороки глаз (микрофтальмия, колобома, помутнение роговицы, катаракта), расщелины губы и неба, синтактилия III-IV реже II-III кистей и стоп, кампто- и клинодактилия кистей, иногда артрогрипоз, косолапость.

Многообразные пороки мозга: циклопия, цебоцефалия, гидроцефалия, агенезия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка, лиссэнцефалия (Tassone F. et al., 1981).

Пороки сердца, хотя и встречаются у половины больных, спектр их неспецифичен — преобладают дефекты перегородок, изолированные или в сочетании с аномалиями крупных сосудов (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991).

Среди разнообразных пороков мочевой системы чаще всего при синдроме триплоидии встречается кистозная дисплазия почек.

Изредка наблюдают и пороки желудочно-кишечного тракта, в частности, агенезию желчного пузыря.

**Дифференцировать** приходится с другими хромосомными синдромами.

Однако при полной форме триплоидии (они по частоте преобладают) характерное сочетание внешних и висцеральных проявлений с учетом перинатального анамнеза дает возможность диагностировать этот синдром без кариологического подтверждения. Фенотипические проявления мозаичной триплоидии весьма варьируют, что создает

значительные дифференциально-диагностические трудности, снимаемые цитогенетическим исследованием: у мальчиков обычно кариотип — 69, XXУ; у девочек — 69, ХХХ.

**Лечение** неэффективно.

**Прогноз** зависит от формы триплоидии. При полной форме синдрома прогноз *quo ad vitam* абсолютно неблагоприятный, больные погибают в первые часы или дни после рождения и редко доживают до 5-6 мес. (Faix R. et al., 1984). При мозаицизме описаны случаи даже у взрослых.

**Медико-генетическое консультирование.** Средний возраст матерей и отцов больных с синдромом триплоидии не отличается от общепопуляционного. Так как риск повторения синдрома ничтожен, для первичной профилактики рождения ребенка могут быть использованы перечисленные выше (см. клинику) факторы риска и пренатальная диагностика. Последняя при целенаправленном эхографическом исследовании плода может визуализировать характерные пороки развития (больших размеров задний родничок, циклопия, спинномозговые грыжи, гипоплазия надпочечников, резкое увеличение размеров плаценты, псевдокистозная дегенерация ворсин хориона). В сомнительных случаях кариотипируют плод.

Пролонгировать беременность при полной форме триплоидии нецелесообразно.

## ВОЛЬФА-ХИРШХОРНА СИНДРОМ

**Вольфа-Хиршхорна синдром** (U. Wolf, Германия; K. Hirschhorn, США) — симптомокомплекс, связанный с делецией короткого плеча хромосомы 4 (синдром 4p).

Популяционная частота синдрома не превышает 1 случая на 100000 (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991). Лица женского пола поражаются в полтора раза чаще, чем мужского. Причины этого преобладания неясны.

**Этиология.** Генетическая природа заболевания не вызывает сомнений, однако причины утраты части материала коротких плеч хромосомы 4 при нормальных кариотипах родителей не установлены. «Критическим» для возникновения синдрома является утрата сегмента 4p16 (Lurie I. W. et al., 1980; Wilson M. et al., 1981). Помимо так называемых простых делеций, описаны случаи синдрома Вольфа-Хиршхорна в результате семейных (у матерей или отцов) и спорадических транслокаций, инверсий, инсерций (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991; Nara-hara K. et al., 1984).

Впервые синдром описан в 1965 г. группой немецких генетиков во главе с U. Wolf и американскими исследователями, возглавляемыми K. Hirschhorn, независимо друг от друга.

**Основные клинические признаки:** грубая задержка психомоторного и физического развития, диспластический синдром с микроцефалией, асимметрией черепа, гипертелоризмом, клювовидным носом; цитогенетическое подтверждение — 4p.

**Клиника.** Дети с синдромом Вольфа-Хиршхорна рождаются обычно у молодых родителей от нормальной по продолжительности беременности, хотя описываются случаи преждевременных родов (Цыгина В.А., Белкина В.В., 1991), с выраженной пренатальной гипоплазией (масса тела около 2000 г, рост менее 47 см).

В периоде новорожденности обращают на себя внимание угнетение безусловных рефлексов и снижение мышечного тонуса, в дальнейшем выявляется задержка физического и психомоторного развития, часто наблюдаются судороги.

Характерен внешний вид ребенка с синдромом Вольфа-Хиршхорна. Более чем у половины больных выявляются асимметрия черепа (100%), микроцефалия (92%), гипертелоризм (90%), выступающее надпереносье (68%), клювовидный нос (67%), микрогения (77%), деформированные, низко расположенные ушные раковины (86%), изменения в костномышечной системе (флексорное положение кистей, косялапость, деформация стоп, сакральный синус-наличие в крестцово-копчиковой области воронкообразного углубления) и в половой сфере (гипоспадия, крипторхизм).

Несколько реже, чем вышеперечисленные признаки, но тоже достаточно часто встречаются эпикант, антимонголоидный разрез глазных щелей, микрофтальмия, косоглазие (чаще расходящееся), высокое «готическое» небо, расщелины губы и неба, клинодактилия мизинцев, гемангиомы кожи, преаурикулярные складки ушных раковин, паховые грыжи, дисплазия тазобедренных суставов и т.д.

Среди внутренних органов чаще всего поражаются сердце (септальные дефекты и др.) и почки (гипоплазия, кистозная дисплазия, поликистоз почек, агенезия почек, тазовая дистопия, удвоение чашечно-лоханочной системы и т.д.). Реже обнаруживаются пороки развития желудочно-кишечного тракта (общая брыжейка, подвижная слепая кишка, аплазия желчного пузыря) и центральной нервной системы (гипоплазия мозжечка, недоразвитие его червя, агенезия или гипоплазия мозолистого тела).

**Изменения дерматоглифики неспецифичны** — поперечная ладонная складка, дистальный осевой трирадиус, сглаженность дермальных гребешков, преобладание простых дуг на пальцах.

**Дифференциальный диагноз** клинически проводится со многими синдромами множественных пороков развития хромосомной этиологии (синдромы «крика кошки», Патау и др.) и нехромосомного генеза (синдромы Рубинштейна-Тейби, Смита-Лемли-Опитца и т.д.). Однако для окончательной дифференциации и подтверждения диагноза синдрома Вольфа-Хиршхорна обязательным является цитогенетическое обследование больного и его родителей. Пример кариотипа пробанда: 46, XX, del (4) (p 14 pter) (Цыгина В.А., Белкина В.В., 1991).

**Лечение** симптоматическое.

**Прогноз** для психического развития всегда неблагоприятный. Продолжительность жизни зависит от характера пороков внутренних органов. Большинство больных погибают на первом году жизни. Основные причины смерти — недостаточность функций дефектных органов и систем (сердца, почек), а также пневмония, в ряде случаев аспирационная (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991).

**Медико-генетическое консультирование.** Родителей, имеющих ребенка с синдромом Вольфа-Хиршхорна, необходимо кариотипировать. При нормальном кариотипе у родителей риск повторного рождения ребенка с данным синдромом весьма низок; при изменениях кариотипа у родителей (транслокаций и т.д.) риск существенно возрастает.

**Пренатальная диагностика.** Показанием к целенаправленной пренатальной диагностике плода являются:

- 1) наличие в семье ребенка с кариотипом  $4p^-$ , обусловленным не спорадическими, а семейными транслокациями, инверсиями, инсерциями (на основе кариологического анализа родителей);
- 2) наличие у будущих родителей, еще не имеющих детей, таких изменений в кариотипе, которые были указаны выше;
- 3) повторные спонтанные аборт на ранних сроках в акушерском анамнезе женщины.

## СИНДРОМ «КРИК КОШКИ»

**Синдром «крик кошки»** (cri du chat), — симптомакомплекс, в основе которого лежит делеция короткого плеча хромосомы 5 (синдром  $5p^-$ ).

В 1963 году французские исследователи J. Lejeune и соавт. описали врожденный комплекс пороков развития у детей с необычным сочетанием черепно-лицевых дисплазий и характерным плачем, напоминающим кошачье мяуканье, при котором было обнаружено укорочение плеча одной из хромосом группы В. В дальнейшем, когда был установлен цитогенетический признак —  $5p^-$  — этот синдром бла-



годаря наиболее выразительному признаку — необычному плачу — стали именовать синдромом «cri du chat» (франц., «крик кошки» или «кошачьего крика»).

Популяционная частота по данным E. Niebuhr (1978) составляет 1 случай на 45000 рождений. (Девочки поражаются несколько чаще мальчиков). Это наиболее часто встречающийся синдром, связанный с делециями аутосом.

**Этиология.** В большинстве случаев синдрома «крик кошки» «нехватка» генетического материала возникает вследствие «простой» делеции хромосомы 5 в гаметах одного из родителей пробанда с утратой от 1/3 до 1/2 длины ее короткого плеча. Утрата всего короткого плеча либо его небольшого фрагмента встречается редко. По мнению авторов (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991; Niebuhr E., 1978) основное значение в развитии полного клинического комплекса синдрома «крик кошки» имеет не абсолютный размер утраты короткого плеча хромосомы 5, а характер утраченного участка, особенно участков 5p (15.1-р15.2), 5p(14), 5p(11).

Встречаются мозаицизм по делеции 5p или образование кольцевой хромосомы 5, а также транслокации (в 10-15% случаев) унаследованного или спорадического характера.

Кариотипы родителей больных с синдромом «крик кошки» чаще всего нормальные (Деминцева В.С., Демина Н.Е., 1991), однако могут быть у одного из них (родителей) сбалансированные транслокации или мозаицизм по делеции 5p.

**Основные клинические признаки:** плач в первые месяцы жизни, напоминающий кошачье мяуканье; микроцефалия, задержка умственного развития, цитогенетическое подтверждение — 5p.

**Клиника.** Дети с синдромом Лежена рождаются у родителей обычного возраста (корреляция частоты рождения больных с возрастом родителей не установлена) от нормальной по продолжительности беременности с признаками пренатальной гипоплазии (низкие массы тела и рост). Описаны случаи преждевременного рождения детей с синдромом Лежена.

В периоде новорожденности и в первые месяцы жизни обращают на себя внимание лунообразное лицо, мышечная гипотония и «кошачий крик», которые затем (после 1-го года) полностью исчезают.

Для больных характерен внешний вид и синдром диспластичности: микроцефалия долихоцефальной формы с выступающими лобными буграми, асимметрия черепа, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глазных щелей с опущенными наружными углами, низко расположенные и деформированные ушные раковины, высокое «готическое» небо, расщепление губы и/или неба, короткая шея, клинодактилия,

грыжи — белой линии живота, паховые; крипторхизм, нередко гипоспадия. Со стороны опорно-двигательного аппарата — синдактилия стоп, косолапость, плоскостопие, сколиоз.

Часто поражается орган зрения: косоглазие, главным образом расходящееся (60-70%), изменения на глазном дне — очаги депигментации сетчатки, атрофия зрительного нерва.

Уже в грудном возрасте выявляются отставание в психомоторном и физическом развитии, отмечается склонность к инфекционным заболеваниям верхних дыхательных путей. Последнее, считается, обусловлено врожденными особенностями строения гортани (маленький вялый надгортанник и др.), которые определяют также и специфический тембр голоса.

Среди аномалий развития внутренних органов, которые в целом сравнительно редки, наиболее часто встречаются пороки сердечно-сосудистой системы (открытый артериальный проток, септальные дефекты), почек, головного мозга (помимо микроцефалии, отмечены аринэнцефалия, микрогирия больших полушарий, гипоплазия мозжечка, внутренняя гидроцефалия), иногда желудочно-кишечного тракта.

**Дерматоглифика** имеет свои неспецифические особенности — перепечная складка на обеих ладонях, дистальный трирадиус часто отсутствует.

Биохимическое обследование больных может выявлять длительное сохранение циркуляции в крови фетального гемоглобина, некоторую гипоальбуминемию, умеренную гипераминоацидемию и аминокидурию.

Цитогенетическое исследование должно обязательно подтвердить клинический диагноз заболевания. Причем, нередко при рутинном исследовании 5-я хромосома может казаться интактной, что требует применения методов дифференцированной окраски хромосом, которые и выявляют делецию, транслокацию, кольцевидность или иные варианты патологии соответствующей хромосомы.

**Дифференциальный диагноз** следует проводить с синдромом Вольфа-Хиршхорна (4p<sup>r</sup>), другими комплексами пороков развития, включающих пренатальную гипоплазию, микроцефалию, грубую задержку психомоторного и физического развития, стигмы дизэмбриогенеза, гипоспадию, хромосомного и нехромосомного генеза. Окончательный диагноз подтверждают данные кариологического анализа. Примеры кариотипов детей с синдромом «крик кошки»: 46, XX, del (5) (p 15.3 → pter); 46, XY, del (5) (p 11.2 → pter).

**Лечение** симптоматическое.

**Прогноз** для психомоторного развития неблагоприятный. Продолжительность жизни детей с синдромом Лежена не установлена. По

данным Г.И.Лазюка и И.В.Лурье (1991) лишь около 14% больных имеют возраст старше 10 лет. Наиболее частые непосредственные причины смерти — интеркуррентная инфекция (пневмония) и сердечно-сосудистая недостаточность при врожденных пороках сердца.

**Медико-генетическое консультирование.** Родители, имеющие ребенка с синдромом Лежена, подлежат кариотипированию. Если у родителей нормальный кариотип, то риск повторного рождения ребенка с данным синдромом очень маловероятен. Наличие мозаицизма по делеции или сбалансированной транслокации у одного из них существенно повышают этот риск.

**Пренатальная диагностика.** Массовый УЗ-скрининг беременных женщин едва ли может помочь в выявлении плодов с данным синдромом, т.к. грубых специфических аномалий визуализируемых исследователем в ранние сроки беременности практически не бывает. Наиболее информативным является определение кариотипа плода путем амниоцентеза и последующего исследования амниотических клеток. Абсолютными показаниями для такой целенаправленной пренатальной диагностики являются перечисленные выше цитогенетические нарушения в кариотипе супружеской пары.

## ОРБЕЛИ СИНДРОМ

**Орбели синдром** — симптомокомплекс, при котором цитогенетически выявляется делеция длинного плеча хромосомы 13 (синдром 13q<sup>-</sup>).

Популяционная частота синдрома не установлена, лица мужского и женского пола поражаются с одинаковой частотой.

**Этиология.** Причины утраты части генетического материала длинного плеча хромосомы 13 при нормальных кариотипах родителей остаются неясными. Делеции 13q бывают как спорадическими (возможно мутагенного происхождения), так и унаследованными (вследствие транслокаций или инсерций у одного из родителей); кольцевые хромосомы — практически всегда результат вновь возникших мутаций (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991).

Делеции 13q могут быть интерстициальными и терминальными, а также, что самое существенное, могут «поражать» разные сегменты длинного плеча 13-й хромосомы, что клинически отражается на характеристике комплекса аномалий. Так, наиболее полно клиника синдрома Орбели «разворачивается» при утрате сегментов 13q22 — q31. Делеция, вовлекающая сегмент 13q14, клинически проявляется ретинобластомой, которая развивается, как правило, на фоне ком-

плекса неспецифических черепно-лицевых дизморфий (Francois J. et al., 1983; Liberfarb K. et al., 1984).

В самостоятельную нозологическую единицу синдром Орбели был выделен в начале 70-х годов и до введения в цитогенетическую практику методов дифференцированной окраски хромосом именовался как «синдром делеции Д».

**Основные клинические признаки:** микроцефалия и тригоноцефалия, поражение органа зрения (микрофтальмия, колобомы, ретинобластома), гипо- или аплазия I пальца кисти, аноректальные пороки развития; цитогенетическое подтверждение — 13q<sup>-</sup>.

**Клиника.** Дети с синдромом Орбели рождаются обычно с признаками пренатальной гипоплазии как при доношенной, так и при недоношенной или переносимой беременности.

Уже при рождении и в первые недели и месяцы жизни обращают на себя внимание микроцефалия (100%), сочетающаяся с тригоноцефалией (при этом лоб переходит в нос, не образуя носовой вырезки) и ранним краниостенозом, а также внешние признаки диспластичности: гипертелоризм, эпикант, антимонголоидный разрез глазных щелей, широкая спинка носа, высокое «готическое небо», низко расположенные и деформированные ушные раковины, микрогнатия.

Очень характерны признаки поражения органа зрения (микрофтальм, колобомы, косоглазие, катаракта, **ретинобластома!**), опорно-двигательного аппарата (короткая шея, гипо- или аплазия I пальца кисти и/или пястной кости, клинодактилия мизинца, синдактилии кистей и/или стоп, а также аноректальные аномалии (неперфорированный или эктопированный анус, атрезия прямой кишки).

Почти всегда поражаются головной мозг (аринэнцефалия с агенезией мозолистого тела и внутренней гидроцефалией, проэнцефалия, гипоплазия мозжечка и его червя, затылочное энцефалоцеле и даже анэнцефалия и ателенцефалия) (Zergollern L. et al., 1983; Wilson G. et al., 1986; Towfighi J. et al., 1987), сердце, желудочно-кишечный тракт (нарушение поворота кишечника, кишечные атрезии на различном уровне), почки (агенезия, гипоплазия, кистозные дисплазии, гидронефроз и др.), половые органы (гипоспадия, крипторхизм) вплоть до псевдогермафродитизма.

Для всех детей с синдромом Орбели характерна глубокая олигофрения, возможны потеря сознания, судороги.

Почечная патология нередко манифестируется отеками, артериальной гипертензией, мочевым синдромом (протеинурия) и осложняется хронической почечной недостаточностью.

В типичных случаях клинической картины (тригоноцефалия, микрофтальмия, аплазия I пальца кисти при сохранении лучевой кости,

атрезия ануса), которые встречаются нечасто, диагноз сомнений не вызывает.

В большинстве случаев приходится **дифференцировать** с синдромами Холт-Орама (рука-сердце), Меккеля (затылочные энцефалоцеле-поликистоз почек), Смита-Лемли-Опитца (микроцефалия — стигмыдизэмбриогенеза — гипоспадия), другими синдромами нехромосомной и хромосомной этиологии.

Цитогенетическое обследование с использованием дифференцированной окраски хромосом позволяет поставить окончательный клинико-генетический диагноз. Пример кариотипа пробанда: 46, XX, del (13) (q22 → qter).

**Лечение** неэффективно.

**Прогноз** из-за обилия грубых, подчас несовместимых с жизнью дефектов мозга и внутренних органов, как правило, неблагоприятный. В неонатальном периоде причиной смерти детей с синдромом Орбели могут быть ан-, ателенцефалия, кишечная непроходимость; на первом году жизни — пороки сердца и пневмония, в более позднем возрасте — прогрессирующие гидроцефалия или почечная недостаточность (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991).

**Медико-генетическое консультирование.** При нормальном кариотипе родителей больного ребенка с синдромом Орбели риск повторного рождения весьма низок, но при мозаицизме или сбалансированной транслокации у одного из родителей этот риск существенно возрастает. Поэтому кариологический анализ семьи, имеющей больного с синдромом Орбели, должен быть максимально полным.

**Пrenатальная диагностика.** При массовом УЗ-скрининге беременных женщин у плода может выявляться комплекс множественных пороков развития, что само по себе должно быть предметом для анализа и решения вопроса о прерывании или сохранении данной беременности. В сомнительных случаях, а также при соответствующих изменениях в кариотипе одного из родителей будущего ребенка показано пренатальное изучение кариотипа плода либо досрочное прерывание беременности по медицинским показаниям.

## ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА СИНДРОМ

**Шерешевского-Тернера синдром** (Н.А.Шерешевский, СССР; Н.Н. Turner, США) — симптомокомплекс, наблюдающийся у лиц, главным образом, женского пола, (первичная форма агонадизма), в основе которого лежит патологический набор хромосом: наиболее типичная цитогенетическая форма — 45, X0 (моносомия X; половые хромосомы

представлены только одной X-хромосомой). Этот синдром относится к одной из самых распространенных числовых хромосомных аномалий — частота ее среди живорожденных составляет 0,1-0,4: 1000 (в среднем 1 случай на 7700 или 1 случай на 3000-3500 новорожденных девочек) (Давиденкова Е.Ф. и др., 1973; Jacobs P. et al., 1974; Hook E., Warburton D., 1983; Smith D., Jones K., 1988). При этом необходимо отметить, что 99% зачатий с моносомией X элиминируется (главным образом до 6 нед. эмбриогенеза), что составляет примерно 1/4-1/5 среди ранних самопроизвольных абортов (Lungbye T. et al., 1980; Hassold T., Chin D., 1985; Smith D., Jones K., 1988).

**Причины моносомий:** наиболее частая — потеря отцовской X-хромосомы на ранних стадиях деления зиготы; другая причина — материнское мейотическое нерасхождение и единственная X-хромосома отцовского происхождения. В этих случаях установлено, что матери абортусов с кариотипом 45, X имеют сравнительно молодой возраст (до 25 лет), тогда как у матерей, имеющих самопроизвольные выкидыши абортусов с нормальным кариотипом, возраст колеблется в пределах 25-35 лет.

Впервые клиническую картину синдрома описал в 1925 г. терапевт-эндокринолог профессор Н.А.Шерешевский. Независимо от него в 1938 г. американский врач Н.Н. Turner, подробно проанализировав симптоматику у 7 больных, выделил характерную для этого синдрома триаду: половой инфантилизм, кожные крыловидные складки на шее и деформацию локтевых суставов (cubitus valgus).

В 1948 г. были описаны первые случаи заболевания у мальчиков. Кариотип синдрома был идентифицирован в 1956 г. P.Polaní и соавт. Позднее помимо регулярной гоносомной моносомии 45, X были выявлены цитогенетические варианты синдрома со структурными дефектами X-хромосомы: изо — X — хромосома по длинному плечу (при этом, наряду с клоном Xq<sub>1</sub>, существует и моносомный клон — 45, X/46, XX q<sub>1</sub>), делеции короткого плеча Xp<sub>1</sub>, делеции длинного плеча Xq<sub>1</sub>, кольцевые X-хромосомы, всевозможные X/X транслокации и фрагменты, а также хромосомный мозаицизм с существованием нормального клона (45, X/46, XX — у девочек; 45, X/46, XY — у мальчиков) и др. (45, X/46, XX/47, XXX; 45, X/46, XY/47, XYY и т.д.).

**Основные клинические признаки:** половой инфантилизм, первичная аменорея, низкий рост, кожные складки на шее, врожденные соматические аномалии (сердечно-сосудистой, мочеполовой и других систем).

**Клиника.** Фенотипические проявления синдрома полиморфны, степень их выраженности зависит от процента аномального клона. Чаще всего заболевание проявляется в препубертатном и пубертат-



Рис. 78. Крыловидная шея с типичной кожной складкой у девочки с синдромом Шерешевского-Тернера (фотография взята из атласа Н.-Р. Wiedemann et. al., 1982)

ном возрасте. Вместе с тем важна ранняя диагностика. С этой точки зрения внимание на себя должны обратить следующие признаки:

1) пренатальная гипоплазия умеренной выраженности при рождении в срок;

2) лимфатический отек, особенно хорошо заметный на нижних конечностях (у 40-80% больных);

3) крыловидная шея (pterygium coli) — широкая и короткая шея с широкой кожной складкой, идущей от сосцевидных отростков к плечам (рис. 78) (у 56% больных);

4) неврологические расстройства — общее беспокойство новорожденного ребенка, нарушение сосательного рефлекса, срыгивания и рвота «фонтаном»;

5) отставание в росте (практически у всех больных) и в ряде случаев в психомоторном развитии (у 16% больных).

Очень характерным является внешний вид и обилие стигм дизэмбриогенеза: относительно большая голова, круглое лицо, большое

развитие мышц плечевого пояса, короткая шея, низкий рост волос (у 73%) эпикант (у 30%), гипоплазия или гипертрофия ногтевых пластинок (у 73%), микрогнатия (у 40%), «готическое» небо (у 39%), широкая (у 60%), иногда воронкообразная, грудная клетка (у 38%), латеральное расположение сосков, из-за *cubitus valgus* ограничение разгибательных движений (у 36%), множественные пигментные родинки (у 35%), птоз (у 24%).

При обследовании может выявляться *spina bifida*, аномалия Клиппель-Фейля и др. аномалии позвонков, задержка ядер окостенения (до пубертатного периода), остеопороз, аномалии ребер, укорочение метатарзальных и метатарзальных костей, фаланг.

Из пороков развития внутренних органов наиболее характерны аномалии сосудов (коарктация аорты, незарращение артериального протока, стеноз устья аорты, почечных артерий и др.), а также дефект межжелудочковой перегородки, аномалии почек (подковообразная почка, гипоплазия почек, удвоение лоханок и мочеточников, гидронефроз) и т.д. У 20-50% больных встречаются сенсорные нарушения (снижение зрения и слуха), у 27% — артериальная гипертензия, обусловленная как сосудистыми аномалиями, так и вегето-сосудистой дистонией нейро-гуморального генеза (см. ниже).

Гонады больных представлены соединительнотканными тяжами. Матка недоразвита, у большинства — первичная аменорея, в редких случаях наблюдаются нерегулярные менструации. У части больных наружные половые органы у девочек выглядят гипоплазированными, в ряде случаев — маскулинизированы. Вторичные половые признаки развиты недостаточно: почти нет железистой ткани молочных желез, соски недоразвиты, ареолы узкие, оволосение на лобке скудное либо отсутствует.

У больных могут отмечаться многообразные эндокринные расстройства (ожирение, сахарный диабет), обусловленные нейрогуморальными сдвигами — повышением гипоталамо-гипофизарной активности, увеличением в крови концентрации фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, соматотропного и тиреотропного гормонов.

В психическом статусе больных, помимо имеющейся иногда нерезко выраженной интеллектуальной недостаточности, главную роль играет своеобразный психический инфантилизм с эйфорией, житейский практицизм, подчиняемость, бедность абстракций (Казей В.И., 1975).

У лиц мужского пола клиническая картина схожа с описанной выше. Внешние и внутренние половые органы могут быть гипоплазированными, нередко встречается крипторхизм, обычно односторонний; в постпубертатном возрасте — либидо снижено, бесплодие.



**Дерматоглифика** при синдроме Тернера имеет заметные особенности: чаще, чем в норме, встречается поперечная ладонная складка и единственная складка на V пальце; осевой трипрадиус  $t(t')$  расположен дистально у 50% больных; угол  $atd$  увеличен, ладонные узоры очень большие, дистальные петли или завитки с большим гребневым счетом.

Цитогенетическое обследование является обязательным. Оно выявляет: у девочек — хроматиннегативность (80-90%), кариотип-45, X или описанные выше варианты; у мальчиков также хроматиннегативность (100%), наиболее частый кариотип — 45, X/46, XY; 45, X/46: XY/47, XYY.

**Дифференцируют:** с Ульриха-Нунан синдромом, с гипофизарным нанизмом, с гипотиреозом, с др. формами низкорослости и полового инфантилизма.

**Лечение:** на 1 этапе — стимуляция роста тела анаболическими препаратами, включая анаболические стероиды, которые назначаются в минимальных дозах и с перерывами (т.к. эти больные склонны к андрогенизации); с 14-15 лет проводится заместительная терапия эстрагенами — вначале непрерывно до появления первого менструальноподобного кровотечения, далее — курсами, имитируя нормальный менструальный цикл.

У лиц мужского пола в случае гипогонадизма применяются мужские половые гормоны.

**Прогноз** для жизни благоприятный, исключая случаи с тяжелыми врожденными пороками сердца и крупных сосудов и с ренальной гипертензией.

**Медико-генетическое консультирование.** Повторные случаи в семье синдрома Тернера исключительно редки даже тогда, когда один из родителей болен, но фертилен (Харпер П., 1984). Среди факторов риска возраст будущей матери значения не имеет (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991). Некоторые авторы факторами риска по рождению ребенка с синдромом Тернера рассматривают токсикозы беременных, угрозу выкидыша, преждевременные роды, особенно выкидыши в ранние сроки.

**Пренатальная диагностика.** С 14-18 нед. беременности с помощью эхографии можно выявить следующие характерные признаки синдрома (Веропотвелян Н.П. и др., 1992):

- 1) шейно-затылочную цистогигрому, которую дифференцируют с затылочными черепно-мозговыми грыжами;
- 2) крыловидные складки шеи и ее укорочение;
- 3) лимфатический отек мягких тканей;
- 4) гипертелоризм.

В эти же сроки внутриутробного развития в крови беременной и в амниотической жидкости повышается содержание альфа-фетопротеина (Харпер П., 1984).

В более поздние сроки беременности возможна визуализация выделяющегося и отделенного от позвоночного столба первого шейного позвонка, укороченной грудной клетки плода, аномального количества ребер, кифосколиоза, агенезии и гипоплазии почек гидронефроза, а также пороков сердечно-сосудистой системы (в первую очередь коарктация аорты, дефекта межжелудочковой перегородки, стеноза устья аорты). Если у плода эхографически выявляются перечисленные аномалии, то для постановки диагноза показано проведение цитогенетических пренатальных исследований и кариотипирование плода (трансабдоминальный амниоцентез и плацентоцентез с последующим культивированием клеток амниотической жидкости и биоптата ворсин плаценты). В случае дородовой идентификации аномалий половых хромосом у плода дальнейшая тактика затрагивает не только медицинские, но и морально-нравственные, этические, психологические и правовые проблемы (Веропотвелян Н.П. и др., 1992).

При отсутствии грубых пороков развития (агенезия или гипоплазия почек, коарктация аорты и т.д.) вопрос о вынашивании беременности должен решаться строго индивидуально и обязательно на основе информирования семьи о всех особенностях будущего ребенка (психосоциальное развитие, возможность иметь потомство, профессионально-социальная адаптация). В этой связи в последнее время ставится вопрос о соблюдении в решении медико-генетических проблем независимых интересов и неотъемлемых прав самого плода с пороками развития, что требует дальнейшего изучения и коллегиального обсуждения для выработки единых согласованных подходов к их решению (Dunstan G., 1988).

## СИНДРОМ ПОЛИСОМИИ X

**Синдром полисомии X** — редко встречающаяся аномалия половых хромосом у женщин.

Трисомия X (кариотип 47, XXX) — наиболее частый вариант полисомии X, который обычно не сопровождается какими-либо пороками развития (Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991).

Могут отмечаться: отставание в росте, костные деформации, расстройства менструального цикла вплоть до аменореи. Отдельные больные способны к деторождению и их дети имеют, как правило, нормальный кариотип (Бадалян Л.О., 1975).

Тетрасомия X (кариотип 48, XXXX) клинически проявляется высокорослостью, гипертелоризмом, эпикантом, близорукостью, клинодактилией, дисгенезией гонад, значительной умственной отсталостью, эмоциональной лабильностью, могут отмечаться эпилептики (Давиденкова Е.Ф. и др., 1973; Бадалян Л.О. и др., 1980; Telfer M. et al., 1970).

Пентасомия X (кариотип 49, XXXXX) по данным наблюдений Г.И. Лазюка и И.В. Лурье (1991) сопровождается диспластическим синдромом (брахицефалия, гипертелоризм, эпикант, глубокий фильтр, широкая шея с низким ростом волос, маленькие ушные раковины, гипоплазия противозавитка в дерматоглифике, мышечная гипотония), глубоким отставанием в развитии, соматическими пороками развития (сердечно-сосудистой системы и т.д.).

Дальнейшее накопление X-хромосом ведет к еще более выраженным дефектам (Бадалян Л.О. и др., 1980; Лазюк Г.И., Лурье И.В., 1991).

**Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика** не разработаны в виду чрезвычайной редкости синдрома полисомии X — по материалам исследований И.В. Лурье (1984) эта патология составляет 0,96% среди хромосомных анеуплоидий, сопровождающихся множественными пороками развития, и занимает лишь 5-е место в ее структуре после синдромов Дауна (83,28%), Патау (7,32%), Эдвардса (4,62%), моносомии X (3,66%).

## КЛАЙНФЕЛЬТЕРА СИНДРОМ

**Клайнфельтера синдром** (H.F. Klinefelter, США) — заболевание, наблюдающееся у лиц мужского пола, обусловленное нарушением половых хромосом в сторону увеличения числа X-хромосомы. Синдром относится к первичным формам мужского гипогонадизма, это наиболее частая гоносомная патология у мужчин.

Популяционная частота синдрома Клайнфельтера по данным безвыборочных цитогенетических исследований у новорожденных составляет 2 случая на 1000 новорожденных или 1,13 случая на 1000 мальчиков (Jacobs P. et al., 1974; Nielsen J., Sillesen I., 1975).

**Этиология** синдрома, хотя и бесспорно генетическая, однако причины его возникновения не установлены. Предполагается важное значение возраста матери — старше 30 лет (в среднем 32,3 года) (Давиденкова Е.Ф. и др., 1973; Harper P., 1981).

Впервые синдром был описан американскими эндокринологами (Klinefelter H. et al., 1942). В 1959 г. была установлена его хромосомная природа, за счет включения в кариотип дополнительной X-хромосомы (Jacobs P., Strong J., 1959).

Рис. 79. Больной с синдромом Клайнфельтера (фотография взята из атласа Н.-R. Wiedemann et. al., 1982)

**Основные клинические признаки:** гипогенитализм, гипогонадизм, характерные аномалии кариотипа.

**Клиника.** В допубертатном периоде диагноз поставить трудно, т.к. нет обращающих на себя внимание и требующих кариологического обследования клинических признаков, а сопутствующие соматические аномалии (брахицефалия, врожденные пороки сердца, пигментная дегенерация сетчатки, колобома увеального тракта, низкий рост волос на затылке, деформации ушных раковин, сколиоз, клинодактилия V пальца и др.) непостоянные и неспецифичны.

Новорожденные с синдромом Клайнфельтера не отличаются от здоровых сверстников, лишь при исследовании мазков букального эпителия выявляются тельца Барра (хроматинположительные ядра).

**Клиника** синдрома «разворачивается» в препубертатном и пубертатном возрасте (рис. 79) — может отмечаться евнухоидное телосложение с непропорционально длинными конечностями (у половины больных), гинекомастия (у 1/4 больных), оволосение по женскому типу (недостаточность растительности или ее отсутствие на лице, горизонтальный уровень на лобке). Либи́до снижено, может быть импотенция.

Наружные половые органы сформированы по мужскому типу чаще нормальных размеров. Крипторхизм встречается редко. Очень характерным является микроорхидизм — малые размеры яичек (их диаметр не более 1,5-2 см). Объем эякулята не превышает 1,5 мл, при его микроскопии — азооспермия (при мозаичной форме синдрома может быть олигоспермия и возможно зачатие).

Внутренние половые органы гипоплазированы.

При гистологическом исследовании гонад обнаруживается первичная дисгенезия — сужение или облитерация семенных канальцев, ги-



линовый склероз, разрастание клеток Лейдига, необлитерированные канальцы заполнены дегенеративными сертолиевыми клетками.

Интеллектуальное развитие больных либо не изменено, либо снижено, нередко — до степени легкой дебильности. Весьма постоянные характерологические особенности — больные мнительны, малоинициативны, эмоциональны, вялые, склонные к аффективным вспышкам, иногда — к алкоголизму, гомосексуализму, асоциальному поведению.

Имеются определенные сдвиги в нейроэндокринной сфере: выработка тестостерона в норме или несколько снижена, но мало увеличивается по сравнению со здоровыми лицами после введения хорионического гонадотропина; секреция эстрогена не нарушается. содержание в крови и выделение с мочой гонадотропных гормонов — фолликулостимулирующего и лютеинизирующего — значительно повышено, что связано с первичной недостаточностью функции яичек.

Цитогенетическое исследование больных выявляет их хроматин-положительность (80-89% и более); кариотип — 47, XXU (регулярный или мозаичный).

Могут отмечаться и другие цитогенетические варианты синдрома:

1. Кариотип 48, XXUU клинически проявляется, наряду с указанными выше особенностями синдрома, высокорослостью, обеспечиваемой наличием добавочной Y-хромосомы.

2. Кариотип 49, XXXXU ведет к клиническому симптомокомплексу, для которого характерны (Borghgreaf M. et al., 1988):

1) пренатальная гипотрофия (масса тела при рождении в среднем составляет 2500 г);

2) задержка роста, глубокая олигофрения;

3) диспластический синдром (гипертелоризм, эпикант, уплощение спинки носа, аномалии ушных раковин, клинодактилия, плоскостопие);

4) косоглазие, близорукость;

5) плечелучевой синостоз (по мнению Г.И. Лазюка и И.В. Лурье (1991) очень важный признак для клинической диагностики);

6) задержка костного возраста;

7) врожденные пороки крупных сосудов (открытый артериальный проток, стеноз легочной артерии);

8) гипоплазия или аплазия пениса, крипторхизм, микроскротия.

**Дифференцируют** синдром Клайнфельтера: классическую форму — с др. формами гипогонадизма; цитогенетические варианты, протекающие с психо-интеллектуальными отклонениями и диспластическим синдромом — с наследственными заболеваниями обмена веществ.

**Лечение.** В раннем возрасте, как правило, не проводится. Исключение составляют формы синдрома, протекающие с отставанием в психическом развитии. В этих случаях назначают препараты, стимули-

рующие функцию центральной нервной системы (аминолон, церебролизин, ноотропы, витамины группы В), проводят логопедическое лечение, психо-педагогические занятия, целенаправленно формирующие высшие корковые функции.

При наличии признаков полового инфантилизма назначают препараты мужских половых гормонов: тестостерона пропионат 1%-ный или 5% растворы по 1 мл внутримышечно 2-3 раза в неделю или сустанон-250 по 1 мл 1 раз в месяц и др. В легких случаях полового недоразвития применяют метилтестостерон по 10 мг 2-3 раза в день сублингвально. Лечение андрогенами не показано у больных со значительной умственной отсталостью, т.к. может повышать зрелищность, способствовать асоциальному поведению.

Умеренно выраженная гинекомастия устраняется в процессе лечения мужскими половыми гормонами; при значительной гинекомастии показано хирургическое лечение.

Бесплодие при синдроме Клайнфельтера лечению не поддается.

Прогноз для жизни в большинстве случаев благоприятный.

**Медико-генетическое консультирование.** В семьях, имеющих ребенка с синдромом Клайнфельтера, исключительно редко отмечаются случаи повторного рождения детей с аномалией половых хромосом (Харпер П., 1984). Высоким фактором риска является возраст будущей матери более 35 лет.

**Пренатальная диагностика.** Методы массового скрининга не разработаны. Целенаправленное обследование беременной (эхография плода, амниоцентез, определение кариотипа у плода) проводят по показаниям (возраст будущей матери и др.).

## СИНДРОМ ХУУ

**Синдром ХУУ** впервые был описан в 1961 г. у фенотипически нормального мужчины, который обследовался по поводу болезни Дауна у его ребенка.

Популяционная частота синдрома не установлена. D. Smith (1982) указывает, что она составляет 1:840 новорожденных мальчиков.

**Клиника.** Мужчины с кариотипом ХУУ обычно высокого роста, как правило, нормального телосложения, без видимых пороков развития. Часто имеются угри и варикозные язвы на ногах. При осмотре аномалий со стороны половых органов не обнаруживается.

Умственное развитие и социальное поведение таких больных в ряде случаев по данным литературы с отклонениями, однако без достаточных оснований для окончательных однозначных выводов. В

ряде случаев кариотип ХУУ выявлен у уголовных преступников и гомосексуалистов, что тем не менее не дает оснований для обобщений.

При обследовании взрослых мужчин выявлен ряд особенностей ЭКГ при кариотипе ХУУ: 1) удлинен интервал PQ, 2) может быть дополнительный зубец R и 3) зазубренный зубец S в отведении V<sub>1</sub>.

Имеются также изменения в гормональном профиле: повышен выброс тестостерона и лютеинизирующего гормона гипофиза при нормальном уровне фолликулостимулирующего гормона.

При биопсии яичек у мужчин с кариотипом 47, ХУУ и особенно с кариотипом 48, ХХУУ в некоторых случаях описываются признаки, напоминающие синдром Клайнфельтера.

Фертильность у мужчин с кариотипом 47, ХУУ, по-видимому, сохранена; в большинстве случаев они могут иметь потомство с нормальным кариотипом, в ряде случаев с кариотипом 48, ХХУУ (Federman D., 1967).

**Дифференцируют:** с Клайнфельтера синдромом, с Марфана синдромом, с другими формами высокорослости.

**Лечение:** не требуется.

**Прогноз** quo ad vitam, по-видимому, благоприятный.

**Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика** не разработаны и, как правило, не проводятся.

**ГЕННЫЕ СИНДРОМЫ  
МНОЖЕСТВЕННЫХ ВРОЖДЕННЫХ  
ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ**

**СИНДРОМЫ, НАСЛЕДУЕМЫЕ  
ПО АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОМУ ТИПУ**

**БИКСЛЕРА СИНДРОМ** (1969 г, D.Bixler и соавт.) — наследственный синдром множественных пороков развития, включающий глухоту проводящего характера, гипертелоризм, микроотию и лицевые расщелины.

Популяционная частота синдрома не установлена; мальчики болеют несколько чаще, чем девочки.

Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

**Основные диагностические признаки** (рис. 80): глухота, характерные особенности лица (гипертелоризм, микроотия, односторонняя расщелина губы и неба).

**Клиника.** С рождения обращают на себя внимание умеренно выраженная микроцефалия, микроотия с атрезией наружного слухового канала, односторонние лицевые расщелины, гипоплазия дуги нижней челюсти, синдактилия II-III, укорочение V пальца. В дальнейшем проявляются задержка роста и отставание в массе тела. Умственное развитие также задерживается.

При обследовании: в ряде случаев выявляют гипоплазию слуховых косточек, из пороков развития внутренних органов — эктопию почек, дефекты сердца и позвоночника.

**Дифференциальный диагноз** проводится с синдромом Тейби, с синдромом фронтоназальной дисплазии (срединной расщелиной лица), с рото-лице-пальцевым синдромом I типа и II типа (Мора синдром).

**Лечение** в основном хирургическое, а также использование слуховых аппаратов, логопедо-педагогические занятия, для улучшения психических функций — витамины группы В, ноотропы.

**Прогноз** в литературе не описан.

**Медико-генетическое консультирование** осуществляется по тем принципам, что и других генетических синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования.



Рис. 80. Ребенок с синдромом Бикслера



**Пренатальная диагностика** проводится в рамках массового УЗ-скрининга беременных женщин, при котором может визуализироваться ряд пороков развития у плода (микроцефалия, эктопия почек, дефекты перегородок сердца). Специальные методы верификации синдромального диагноза не разработаны.

**БОУЭНА-КОНРАДИ СИНДРОМ** (1976 г., P. Bowen, G. Conradi) — наследственный синдром множественных пороков развития, включающий черепно-лицевые, скелетные и некоторые висцеральные аномалии.

Популяционная частота неизвестна, тип наследования — предположительно аутосомно-рецессивный.

**Основные диагностические признаки и клиника.** Уже при рождении обращает на себя внимание низкая масса тела (в среднем 2175 г) при доношенной беременности. Внешний осмотр выявляет: долихоцефалию, выступающий крючковатый нос, аномалии ушных раковин, микрогению, кампто- и клинодактилию.

Постоянными симптомами являются ограничение подвижности в тазобедренных и коленных суставах, «стопы-качалки».

Из пороков внутренних органов часто диагностируются микроцефалия, недоразвитие червя мозжечка, эктопия слизистой оболочки желудка в пищевод, подковообразная почка, крипторхизм.

**Дифференциальный диагноз:** Эдвардса синдром, Смита-Лемли-Опитца синдром.

**Прогноз:** неблагоприятный, все описанные в литературе случаи закончились летально в возрасте до 8 мес. (Лазюк Г.И. и др., 1983).

**ДУБОВИТЦА СИНДРОМ** (1965, V. Dubowitz) — симптомокомплекс внешних дизморфий без пороков развития внутренних органов, сопровождающийся характерным шелушением кожи и заметным отставанием психоинтеллектуального и физического развития. Больная с этим синдромом впервые была описана в 1965 г., у неё отмечалась пренатальная гипоплазия, олигофрения, необычный внешний вид и шелушение кожи.

Популяционная частота синдрома неизвестна, предполагается, что он чаще встречается, чем диагностируется (Лазюк Г.И. и др., 1983).

Соотношение полов — М1:Ж1.

Тип наследования — аутосомно-рецессивный, однако кровное родство родителей устанавливается сравнительно редко.

**Основные диагностические признаки синдрома:** пренатально-постнатальное отставание в физическом развитии, микроцефалия, олигофрения, шелушение кожи.

**Клиника.** Дети с синдромом Дубовитца при продолжительности беременности 38-39 нед. рождаются с резкой гипоплазией — средняя масса 2260 г (Лазюк Г.И. и др., 1983).

Рост значительно ниже нормы.

Отставание в физическом развитии сохраняется и в дальнейшем. При этом отмечается плохой аппетит, рвота, кишечные дисфункции, которые нередко воспринимаются как причина особенностей развития ребенка.

Внешний вид больного с синдромом Дубовитца очень характерен: микроцефалия — постоянный, прогрессирующий с возрастом признак; скошенный лоб, эпикант, микрогнатия, птоз нередко асимметричный, уплощение надбровных дуг, широкая спинка носа. В ряде случаев обнаруживается расщелина неба (подслизистая), «готическое» небо. Характерен множественный кариеес. Волосы у больных редкие, голос грубый, хриплый.

Много других стигм дизэмбриогенеза — клинодактилия мизинцев, кожная синдактилия II-III стоп, плоскостопие, у мальчиков крипторхизм, реже гипоспадия, у девочек — гипоплазия половых губ.

Характерным является шелушение кожи, усиливающееся после инсоляции, оно лучше выражено в области лица, локтевых и коленных суставов, часто расценивается как проявление экссудативно-катарального диатеза или экземы.

Пороки развития внутренних органов для синдрома Дубовитца не характерны.

Умственное развитие детей всегда с отставанием, но умеренным; большие расторможены, подвижны, неусидчивы.

В литературе описаны случаи иммунодефицитных состояний и злокачественных новообразований у больных с синдромом Дубовитца (Sauer O., Spelger G., 1977).

Цитогенетические изменения для этого синдрома не свойственны (Лазюк Г.И. и др., 1983).

**Дифференциальный диагноз** синдрома Дубовитца проводится с синдромом Блума, синдромом Секкеля, синдромом Смита-Лемли-Опитца и с синдромом алкогольной эмбриофетопатии; первичными и вторичными формами микроцефалии.

**Лечение** малоэффективно, однако могут использоваться витамины группы В, глутаминовая кислота, ноотропные препараты.

**Прогноз** у больных с синдромом Дубовитца не изучен и в литературе не освещен.

**Медико-генетическое консультирование.** Если в семье, где имеется ребенок с синдромом Дубовитца, родители состоят в кровном родстве, даже дальнем, то риск повторного рождения больного с этим синдромом составляет не менее 25%.

**Пренатальная диагностика** весьма сложна, потому что как при массовом, так и при селективном (целенаправленном) УЗИ-обследовании беременных женщин могут выявляться лишь микроцефалия и гипотрофия плода, тогда как синдромальный диагноз поставить оказывается едва ли возможно.

**ЙОХАНСОН-БЛИЗЗАРА СИНДРОМ** (1971 г., A. Johanson, R. Blizzard, США) — наследственный синдром множественных пороков развития, сочетающийся с синдромом мальабсорбции.

Популяционная частота неизвестна.

Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

**Основные диагностические признаки:** эктодермальные дефекты (аплазия крыльев носа, очаговая аплазия скальпа, отсутствие зачатков постоянных зубов), аноректальные пороки, anomalies мочеполовой системы, мальабсорбция, задержка психо-физического развития.

**Клиника.** Кардинальные признаки синдрома — аплазия крыльев носа и очаговая аплазия скальпа. Последняя обычно располагается в области малого родничка (иногда бывают два очага аплазии скальпа — второй в области большого родничка).

У 2/3 больных выявляется атрезия заднего прохода, которая у мальчиков иногда сочетается с гипоплазией полового члена, у девочек — с удвоениями влагалища, гипертрофией клитера.

Ведущим клиническим признаком синдрома является мальабсорбция — редкий симптомокомплекс МВПР. Именно гипотрофия, расстройства стула, гипопропротеинемические отеки, асцит и др. часто являются причиной госпитализации таких больных. В основе мальабсорбции — аномальная экзокринная функция панкреас. Морфологическая ее основа пока неясна: в одних случаях строение поджелудочной железы нормальное, в других — выявлено почти полное ее замещение жировой тканью.

Часто встречаются при этом синдроме глухота (морфологическая основа ее не выявлена), признаки гипотиреоза, в ряде случаев — врожденные пороки сердца.

Постоянный признак синдрома — задержка психомоторного и физического развития как следствие многих факторов; мальабсорбции, глухоты, гипотиреоза.

**Дифференциальный диагноз:** окулоденто-дигитальный синдром; мальабсорбции синдром, врожденный гипотиреоз, муковисцидоз.

**Витальный прогноз** определяется ректоурогенитальными пороками и состоянием поджелудочной железы.

**КОККЕЙНА СИНДРОМ** (1936, E. Cockayne) — наследственный синдром множественных пороков развития, старческий нанизм.

Популяционная частота неизвестна. Синдром очень редкий.

Тип наследования — аутосомно-рецессивный, описаны семейные случаи синдрома.

**Основные диагностические признаки:** низкорослость, внешний вид старика, пигментная дегенерация сетчатки, микроцефалия, снижение слуха, повышенная светочувствительность кожи, умственная отсталость.

**Клиника.** Отдельные признаки синдрома отмечаются иногда у грудных детей. Однако в большинстве случаев клиническая симптоматика проявляется только после 2-летнего возраста: нанизм, прогрессирующая олигофрения (до этого возраста психодвигательное и физическое развитие в пределах нормы), диспропорции тела (руки и ноги непропорционально велики), уменьшение толщины подкожной жи-

вой клетчатки (больные имеют вид стариков), сенсорные расстройства (двусторонняя пигментная дегенерация сетчатки по виду «соли с перцем», прогрессирующая атрофия зрительных нервов, ведущая к слепоте; помутнение роговицы, катаракта, косоглазие; у 2/3 больных — снижение слуха).

Типичен внешний вид: глаза запавшие, лицо узкое, нос тонкий, кожа дряблая, эритематозный дерматит из-за высокой фоточувствительности, множественный кариес, волосы редкие, конечности цианотичные, килевидная грудная клетка. Масса тела больных не превышает 10 кг.

Неврологическая симптоматика: мозжечковые расстройства, нистагм, тремор, гиперкинезы, анорексия.

У мальчиков — крипторхизм и гипоплазия тестикул.

Рентгенологически выявляется диффузный остеосклероз, утолщение костей черепа, микрокrania, увеличение переднезаднего размера позвонков, удлинение диафизов длинных трубчатых костей, гипоплазия подвздошных костей.

**Дифференциальный диагноз:** Блума синдром, прогерия (синдром Вернера), Гетчинсона-Гилфорда синдром, Дубовитца синдром, лепречаунизм.

**Прогноз** для жизни определяется выраженностью кахексии: непосредственной причиной смерти являются сопутствующие инфекционные заболевания. Большинство больных не достигают 10-летнего возраста.

**КОФФИНА-СИРИСА СИНДРОМ** (1970 г., G.Coffin, E. Siris, США) — наследственный синдром, сочетающий олигофрению с комплексом врожденных пороков развития.

Популяционная частота неизвестна, считается, что синдром сравнительно редкий (Лазюк Г.И. и др., 1983).

Тип наследования аутосомно-рецессивный (Лазюк Г.И. и др., 1983). Описаны наблюдения синдрома у разнополых сибсов, а также кровное родство родителей одной из больных (Carey J., Hall B., 1978; Giovanucci Uzielli M. et al., 1980).

**Основные диагностические признаки синдрома:** характерная внешность (микроцефалия, грубые черты лица с густыми бровями и ресницами при скудном росте волос на голове), гипо- или аплазия дистальных фаланг или всего V пальца кистей и стоп, отсутствие ногтей на этих пальцах.

**Клиника.** Дети с данным синдромом рождаются с признаками пренатальной гипоплазии — их средняя масса около 2500 г (при доношенной беременности) (Лазюк Г.И. и др., 1983).

В дальнейшем обращают на себя внимание особенности внешности, отмеченные выше, обилие стигм дизэмбриогенеза (широкое переносье, эпикант, толстые губы, макростомия, укорочение фильтра).

Часто отмечается мышечная гипотония, разболтанность в суставах, в половине случаев — сколиоз (Carey J., Hall B., 1978). Задержка постнатального развития — и умственного, и физического — всегда обычно выраженная.

Могут отмечаться пороки развития внутренних органов: у половины больных — это пороки сердца (дефект межпредсердной перегородки, тетрада Фалло), у некоторых больных — пороки головного мозга (Денди-Уолкера, агенезия мозолистого тела), в единичных случаях — нарушение поворота кишечника, удвоение почечных лоханок, гидронефроз.

**При обследовании:** характерна задержка костного возраста, кариотипы у всех больных нормальные (Лазюк Г.И. и др., 1983; Giovannucci Uzielli M. et al., 1980).

**Дифференциальный диагноз** проводится с синдромом трисомии 9p, с синдромом Корнелии де Ланге, с эмбриофетальным гидантоиновым синдромом. В сложных сомнительных случаях окончательный диагноз ставится после кариологического анализа.

**Лечение** симптоматическое.

**Прогноз** для психофизического развития неблагоприятный, витальный прогноз не установлен.

**Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика** не разработаны, осуществляется по общим принципам консультирования генетических синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования в системе массового УЗ-скрининга беременных женщин.

**ЛИССЭНЦЕФАЛИИ ДИКЕРА СИНДРОМ** (1969 г., H. Dieker и соавт., США) — генетический синдром множественных пороков развития, в первую очередь, головного мозга, при котором его поверхность лишена обычных борозд и извилин.

Популяционная частота неизвестна, соотношение полов примерно одинаковое.

Тип наследования — аутосомно-рецессивный (Dieker H. et al., 1969; Norman M. et al., 1976).

**Этиология.** Лиссэнцефалия как аномалия головного мозга может быть:

- 1) изолированным пороком развития;
- 2) признаком системного поражения ЦНС (синдром Хемке);

3) входить в состав множественных пороков развития (синдром лиссэнцефалии Дикера). Высказывается предположение о гетерогенности синдрома (Лазюк Г. И. и др., 1983).

**Основные диагностические признаки:** микроцефалия, характерный внешний вид, некупирующиеся судороги.

**Клиника.** Дети с синдромом лиссэнцефалии Дикера имеют необычное лицо с высоким лбом, гипертелоризмом, несколько вывернутыми ноздрями, микрогенией. Отмечаются также антимонголоидный разрез глазных щелей, «карпий рот», выступающий затылок, низко расположенные ушные раковины, помутнение роговицы.

Ведущий клинический симптом — возникающие уже на 1-2-й неделе жизни приступы некупирующихся судорог. При этом отмечается мышечная гипотония, эпизоды апноэ, повышение сухожильных рефлексов, в дальнейшем — отставание в развитии.

Дети с лиссэнцефалией Дикера имеют комплекс пороков развития: синдактилию II-III пальцев стоп, паховые грыжи, крипторхизм, из пороков внутренних органов — пороки сердца (незаращение межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток), мочевой системы (поликистоз, аганезия почек, аномалии мочеочечников), в единичных случаях — полидактилию, атрезию двенадцатиперстной кишки.

**Дифференциальный диагноз** лиссэнцефалии Дикера осложняется тем, что в первую очередь необходимо исключить многообразные причины судорог у новорожденного ребенка первых месяцев жизни (менингит, перинатальное поражение ЦНС, внутрочерепные кровоизлияния, гипопаратиреоз и т.д.). Далее, дифференцируют с некоторыми хромосомными болезнями (синдром трисомии 8 хромосомы, синдром Эдвардса), нехромосомными синдромами (Менкеса-II, Хемке, Цельвегера).

**Лечение:** обычные противосудорожные препараты малоэффективны, добиться купирования судорог удается при их комбинации и повышении дозировок. Однако эффект непродолжительный.

**Прогноз** для жизни при синдроме лиссэнцефалии Дикера неблагоприятный, больные, как правило, умирают на первом году жизни.

**Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика** специально не разработаны и осуществляются в системе массового ультразвукового скрининга беременных женщин на пороки развития у плода по общим принципам консультирования генетических синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования.

**МЕККЕЛЯ СИНДРОМ** (1822 г., J. Meckel, Германия). Один из наиболее известных синдромов, т.к. описан еще J. Meckel в 1822 г. у двух сибсов, имевших аналогичные комплексы пороков — затылочную черепно-мозговую грыжу, полидактилию, поликистоз почек.

Популяционная частота синдрома — 1:65000 — 90000 (Лазюк Г.И. и др., 1983; Козлова С.И. и др., 1987).

Соотношение полов — М 1 : Ж 1.

Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

**Основные диагностические признаки синдрома:** черепно-мозговая грыжа (затылочная) — у 80% больных; полидактилия и поликистоз почек — у 66-75%.

**Клиника.** Помимо указанных основных признаков при синдроме Меккеля встречаются микроцефалия, гидроцефалия, аплазия мозолистого тела, аринэнцефалия.

Лицо: скошенный лоб, низко расположенные деформированные ушные раковины, гипертелоризм, капиллярные гемангиомы на лбу, расщелины губы и неба. У 1/4 больных отмечаются аномалии глаз: микрофтальмия, анофтальмия, колобомы, катаракта.

Из пороков внутренних органов: пороки сердца, кистозные изменения печени, помимо поликистоза почек, атрезия мочеточников, пороки мочевого пузыря.

У мальчиков — гипогенитализм, крипторхизм; у девочек — двурогая матка, атрезия влагалища, нарушения в строении наружных половых органов.

Полидактилия часто сочетается с синдактилией, также могут иметь место клинодактилия V пальца, косолапость, поперечная ладонная складка.

Большинство больных погибают в перинатальном периоде, остальные — на первом году жизни.

**Дифференциальный диагноз:** трисомия хромосомы 13, синдром Смита-Лемли-Опитца, синдром Мора.

**Лечение** неэффективно.

**Прогноз** неблагоприятный.

**Медико-генетическое консультирование** проводится исходя из аутосомно-рецессивного типа наследования.

**Пренатальная диагностика синдрома Меккеля** основывается на данных генеалогического анамнеза, а также учитывает данные эхографии:

- 1) маловодие;
- 2) гипотрофия плода;
- 3) обнаружение у плода затылочного энцефалоцеле, поликистоза почек, микро- и гидроцефалии.



Важнейшим дифференциально-диагностическим тестом при дородовом выявлении синдрома Меккеля у плода является повышение содержания альфа-фетопротеина в крови беременной женщины и в околоплодной жидкости на 16-18 нед. внутриутробного развития (Харпер П., 1984; Seller M., 1978; Verjaal M. et al., 1980).

Целесообразно прерывать беременность по медицинским показаниям в сроки до 24 нед., решение о котором принимается строго индивидуально.

Патологоанатомическое исследование плода обязательное.

**СМИТА-ЛЕМЛИ-ОПИТЦА СИНДРОМ** (1964 г., D. Smith., L. Lemli., J. Opitz) — один из наиболее хорошо описанных и часто встречающихся синдромов МВГР.

Его популяционная частота 1:20000 (Лазюк Г.И. и др., 1983), чаще болеют мальчики (соотношение полов МЗ:Ж1).

Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

**Основные диагностические признаки синдрома:** микроцефалия, дисплазия лица, синдактилия, пороки половых органов у мальчиков (рис. 81).

**Клиника.** Хотя продолжительность беременности чаще нормальная (недоношенными рождаются 18% больных), средняя масса детей при рождении  $2627 \pm 513$  г.

Около 1/3 больных рождаются в тазовом прилежании.

Лицо характерное: вывернутые наружу ноздри, антимонголоидный разрез глаз, птоз, эпикант, косоглазие, низкий лоб, широкая спинка носа, низко расположенные диспластичные ушные раковины.

Могут быть расщелины неба (но не губы!). Обращают на себя внимание широкий альвеолярный край верхней челюсти (Лазюк Г.И. и др., 1983).

Из пороков конечностей, кроме характерной синдактилии II-III на стопах и кистях, иногда при этом шестипалость, укорочение и расширение I пальцев стоп, клинодактилия, косолапость.

Иногда наблюдаются пупочная и паховая грыжи, мегаколон, атрезия заднего прохода.

У 70% мальчиков имеет место гипоспадия, нередко в сочетании с крипторхизмом, реже — гипоплазия полового члена.

Весьма характерным клиническим проявлением синдрома является упорная рвота, которая у части больных связана с имеющим место пилоростенозом, а у других, по-видимому, — центрального происхождения. Больные с синдромом Смита-Лемли-Опитца значительно отстают в физическом и особенно в психическом развитии (100%).



*Рис. 81. Ребенок с синдромом Смита-Лемли-Опитца*

Витальный прогноз во многом определяется наличием и характером пороков внутренних органов, которые при данном синдроме встречаются весьма часто.

При обследовании или при патологоанатомическом исследовании обнаруживаются:

- 1) пороки мозга (гипоплазия), мозжечка (агенезия червя или его части), аплазия мозолистого тела;
- 2) пороки сердца и крупных сосудов (стеноз устья аорты и легочного ствола);
- 3) пороки мочевой системы (гипоплазия и поликистоз почек, гидронефроз, аномалии мочеточников).

**Дифференциальный диагноз:** трисомия хромосомы 18, ротоллице-пальцевой синдром I и II типов, синдром Опитца-Фриаса, ВВВ-синдром, СОФС-синдром.

**Лечение** симптоматическое.

**Прогноз** для психофизического развития неблагоприятный. Дети умирают от висцеральных пороков или от интеркуррентных инфекций.

**Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика.** Повторный риск достаточно высок. Возможности дородовой верификации диагноза у плода весьма сомнительны. Вместе с тем, при эхографии плода в профиль может быть визуализировано характерное «птичье лицо» — микроцефалия, микрогения, клювовидный нос (Демидов В.Н. и др., 1990).

**ТРОМБОЦИТОПЕНИИ-АТРЕЗИИ РАДИУСА СИНДРОМ** (1956 г., Н. Gross и соавт.) — наследственный синдром множественных пороков с тромбоцитопенией и отсутствием лучевой кости (Thrombocytopenia-radial aplasia — TAR-синдром).

Популяционная частота — 1:500000 — 1:100000 (Wiedemann H.-R. et al., 1982).

Тип наследования — аутосомно-рецессивный.

**Основные диагностические признаки:** двустороннее отсутствие лучевых костей (рис. 82), амегакариоцитарная тромбоцитопения.

**Клиника.** Дети рождаются обычно в срок с нормальной массой тела. С рождения диагностируется двусторонняя косорукость из-за отсутствия или гипоплазии лучевых костей. Могут иметь место и другие скелетные аномалии: укорочение и деформация локтевой кости, ее отсутствие, пороки кисти и плеча, вывихи бедер, надколенника, тугоподвижность коленного сустава, варусная деформация нижних конечностей, косолапость, тетрафокомелия, аномалии ребер и позвоночника, включая *spina bifida*, а также брахицефалия, синдактилия. С первых месяцев жизни отмечается геморрагический синдром от кожных проявлений до кишечного кровотечения и внутримозговых кровоизлияний, в 35-40% случаев определяющий неблагоприятный витальный прогноз. На высоте геморрагического синдрома у детей 1-го года жизни возможны лейкомоидная реакция и гепатоспленомегалия.

При обследовании всегда выявляется тромбоцитопения амегакарионитарного характера (у 2/3 больных тромбоциты отсутствуют, у остальных — их количество снижено или они инактивированы).

У части больных находят пороки внутренних органов — тетраду Фалло, ДМПП, дивертикул Меккеля, почечные аномалии, а также косяглазие, глаукому.

**Дифференциальный диагноз:** Аазе синдром, акроцефальный дизостоз Нагера, VATER-ассоциация, панцитопения Фанкони, Секкеля синдром, Холт-Орама синдром, Швахмана синдром, хромосомы 14 синдром.

а —



б —

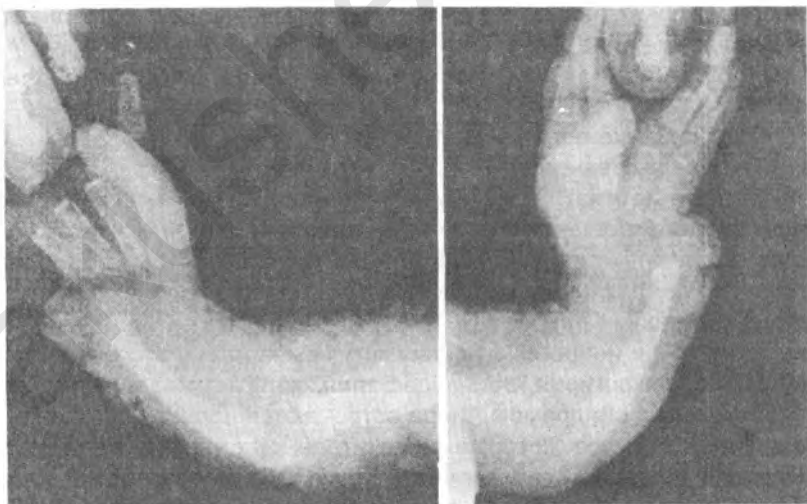


Рис. 82. Ребенок с TAR-синдромом:  
а — косорукость, б — рентгенограмма руки

**Лечение.** Симптоматическое лечение направлено на борьбу с геморрагическим синдромом; оперативное лечение косорукости и другой ортопедической патологии ограничено тромбоцитопенией.

**Прогноз** всегда серьезный, особенно при нарушениях мозгового кровообращения. Описывается, что с возрастом число тромбоцитов может повышаться до нормального уровня.

**Медико-генетическое консультирование** должно исходить из того, что частота синдрома чрезвычайно низкая и риск повторного рождения всегда мал.

**Пренатальная диагностика** проводится с помощью эхографии плода, у которого при данном пороке визуализируется в 100% случаев гипо-или аплазия лучевых костей. По этому признаку приходится дифференцировать с указанными выше синдромами, прогноз при большинстве из которых неблагоприятный (исключая синдром Аазе; при синдроме Холт-Орама он зависит, в основном, от характера порока сердца).

## СИНДРОМЫ, НАСЛЕДУЕМЫЕ ПО АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОМУ ТИПУ

**АПЕРА СИНДРОМ** (1904 г., E. Apert). Синдром назван по фамилии французского исследователя E. Apert, впервые описавшего это заболевание. Оно относится к группе акроцефалосиндактилий, в которую входят также синдромы Пфайффера и Сэтре-Хотцена.

Популяционная частота синдрома Апера 1:150000 (Cohen M., 1975).

Соотношение полов — М 1 : Ж 1.

Тип наследования — аутосомно-доминантный.

**Основные диагностические признаки и клиника синдрома:** акроцефалия («башенный череп») и полная синдактилия кистей и стоп (рис. 83, а, б). Они имеют место у 100% больных. Очень характерное лицо при синдроме Апера (рис. 83, а): экзофтальм, гипертелоризм, антимонголоидный разрез глаз. Могут отмечаться расщелины неба (но не губы!). При нейросонографии могут выявляться внутренняя гидроцефалия, микрогирия, аринэнцефалия, аплазия мозолистого тела. У 1/5 больных с синдромом Апера встречаются пороки развития сердца и крупных сосудов, которые в значительной степени определяют vitalный прогноз. Значительно реже имеют место пороки развития других органов и систем — атрезия пищевода, пилоростеноз, аноректальной атрезии. Все больные с синдромом Апера отстают в умственном развитии.

а —



б —



Рис. 83. Синдром Апера: а — лицо новорожденного ребенка; б — полная синдактилия кистей и стоп у того же больного

**Дифференциальный диагноз:** другие формы акроцефалосиндактилии, акроцефалополисиндактилии (синдромы Ноака, Карпентера, Сакати).

**Лечение** симптоматическое.

**Прогноз** витальный определяется тяжестью висцеральных пороков и в целом смертность больных с этим синдромом значительно выше смертности людей того же возраста, хотя отдельные больные могут доживать до 50-60 лет (Лазюк Г.И. и др., 1983).

**Медико-генетическое консультирование.**

Синдром Апера вызывается спорадической мутацией доминантного гена. Семейные случаи — крайняя редкость, т.к. эти больные почти никогда не вступают в брак (олигофрения, физические дефекты).

**Пренатальная диагностика.** В виду того, что случаи синдрома Апера, в основном, спорадические, целенаправленная дородовая диагностика, как правило, не проводится. Вместе с тем, при массовом УЗ-скрининге беременных, может быть визуализирован комплекс множественных пороков развития у плода, который является основой для дальнейшей тактики.

**ПФАЙФФЕРА СИНДРОМ** (1964 г., R.Pfeiffer, Германия) — наследственный синдром множественных пороков развития, относящийся к акроцефалосиндактилиям (более благоприятный, чем синдром Апера).

Популяционная частота синдрома неизвестна, заболевание редкое: мальчики и девочки поражаются с одинаковой частотой.

Тип наследования — аутосомно-доминантный.

**Этиология.** Большинство наблюдений синдрома Пфайффера — семейные случаи; спорадические случаи (симптомокомплексы с формой черепа в форме «трилистника») — следствие доминантных мутаций. Некоторые авторы предполагают, что синдромы Пфайффера и Апера — лишь разные клинические проявления одной и той же генной мутации (Excoibar V., Vixler D., 1977).

**Основные диагностические признаки:** акроцефалия в сочетании с широкими концевыми фалангами I пальцев кистей и стоп, частичная (но не тотальная) синдактилия кистей и стоп, обычно II-III пальцев, череп в форме «трилистника»; рентгенологические изменения I пальцев (см. ниже).

**Клиника.** Обычно внешние особенности больных с синдромом Пфайффера имеются уже при рождении и могут быть отмечены.

Акроцефалия — постоянный признак синдрома, однако краниостеноз отмечается не всегда. Иногда встречается череп в форме «три-

листника» — при этом лобно-теменной отдел как бы отделяется от боковых височных костей, сагитальный шов широко открыт, чешуйчатая часть височных костей резко выпячена.

Больные с синдромом Пфайффера имеют много стигм дизэмбриогенеза: гипертелоризм, антимоноголоидный разрез глазных щелей, уплощенная спинка носа, гипоплазия верхней челюсти. В ряде случаев (10-15%) отмечены расщелины неба, экзофтальм и косоглазие.

Интеллектуальное развитие, как правило, не страдает.

При синдроме Пфайффера с черепом в форме «трилистника» обнаруживаются пороки мозга (микрополигирия, аплазия мозолистого тела), глаз (афакция, колобомы радужки), атрезия хоан, аплазия створки аортального клапана, пилоростеноз, пуповинная грыжа (Лазюк Г.И. и др., 1983).

**Дифференцируют** синдром Пфайффера с другими формами акроцефалосиндактилии (Апера, Сэтре-Хотцена), с синдромами акроцефалополисиндактилии (Ноака, Карпентера), с синдромами Крузона и Рубинштейна-Тейби, с черепно-глазо-зубным синдромом.

Важными дифференциально-диагностическими признаками синдрома Пфайффера являются:

- 1) трапециевидная форма проксимальных фаланг I пальцев кистей;
- 2) искривление дистальных фаланг этих пальцев в сторону локтевой кости, которые определяются только при рентгенологическом исследовании.

**Лечение:** как правило, не требуется.

**Прогноз** относительно благоприятный.

**Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика** вследствие редкости синдрома и сравнительно благоприятного его течения не проводятся.

**СЭТРЕ-ХОТЦЕНА СИНДРОМ** (1931 г., Н. Saethre, Норвегия; 1932 г., F. Chotzen, Германия) — наследственный синдром множественных пороков развития, также относящийся к акроцефалосиндактилиям, ранее называвшийся псевдосиндромом Крузона.

Хотя популяционная частота синдрома неизвестна, это, по-видимому, наиболее часто встречающаяся форма акроцефалосиндактилии. Тип наследования — аутосомно-доминантный, преобладают семейные случаи заболевания.

**Основные диагностические признаки и клиника:** краниостеноз разной степени выраженности, приводящий к асимметрии черепа; черепно-лицевые аномалии (одно- или двусторонний птоз, гипертело-



ризм, искривление носовой перегородки, клювовидный нос). Синдактилия стоп, реже кистей (обычно II-III) — наблюдается лишь у половины больных. Могут быть также косоглазие, высокое небо, брахидактилия, клинодактилия, аномалии позвонков, иногда атрофия зрительных нервов. Висцеральные пороки (сердца, почек, ЖКТ) встречаются в единичных случаях. Могут быть клинически стертые формы синдрома (Friedman J. et al., 1977). Олигофрения, как правило, отсутствует.

**Дифференциальный диагноз:** другие формы акроцефалосиндактилий, акроцефалополисиндактилии, синдромы Крузона и Рубинштейна-Тейби.

**Лечение:** хирургическая коррекция при висцеральных пороках; симптоматическое.

**Прогноз:** витальный, как правило, благоприятный.

**Медико-генетическое консультирование** учитывает:

- 1) аутосомно-доминантный тип наследования синдрома Сэтре-Хотцена;
- 2) преобладание семейных форм;
- 3) возраст отца пробанда.

**Пренатальная диагностика** в виду отсутствия патогномичных признаков мало информативна.

**КРУЗОНА СИНДРОМ** (1912 г, O. Crouzon, Франция) — черепно-лицевой дизостоз, при котором наблюдаются типичная конфигурация черепа и характерное лицо.

Популяционная частота синдрома неизвестна.

Соотношение полов — М 1 : Ж 1.

Тип наследования — аутосомно-доминантный.

**Основные диагностические признаки** синдрома: брахицефалия, экзофтальм, гипоплазия верхней челюсти.

**Клиника.** Типичным является преждевременное заращение швов черепа, которое приводит к его характерной деформации (рис. 84). Отмечаются также гипертелоризм, расходящееся косоглазие, может быть нистагм, клювовидный или крючкообразный нос, короткая верхняя губа, готическое небо, расщелины язычка, большой язык, двусторонняя атрезия слухового прохода, глухота, умственная отсталость.

**Дифференциальный диагноз:** краниостеноз, акроцефалосиндактилии.

**Лечение и диспансерное наблюдение** по необходимости осуществляется окулистом, ортодонтом, логопедом. Необходима психопедагогическая адаптация.

**Прогноз** относительно благоприятный. Нами наблюдался случай



а



б

Рис. 84. Ребенок с синдромом Крузона:  
а — вид спереди; б — вид сбоку

сочетания синдрома Крузона с острым лимфобластным лейкозом у ребенка 3-летнего возраста.

**Медико-генетическое консультирование** должно учитывать преобладание семейных форм синдрома Крузона над спорадическими, а также возможность стертых клинических проявлений у одного из родителей пробанда.

**Пренатальная диагностика** мало информативна.

**МАРФАНА СИНДРОМ** (1896 г., А. Marfan, Франция) — один из наиболее изученных синдромов множественных пороков развития, включающий особенности внешнего вида (лицо, скелет), патологию зрения и сердечно-сосудистые аномалии.

Популяционная частота — 1:25000 (Козлова С.И. и др., 1987).

Соотношение полов — М 1 : Ж 1.

Тип наследования — ауtosомно-доминантный с высокой пенетрантностью мутантного гена, но с различной экспрессивностью.



Рис. 85.  
Мальчик  
с синдромом  
Марфана

**Основные диагностические признаки синдрома:** высокий рост, арахнодактилия, гиперподвижность суставов, подвывих хрусталика, пролапс митрального клапана, аневризма аорты.

**Клиника.** Внешний вид больных типичен (рис. 85) — диспропорциональное телосложение из-за длинных тонких конечностей и относительно укороченного туловища, долихоцефалия, узкое «птичье» лицо. Характерна триада поражений: скелетные нарушения (сколиоз, кифоз, воронкообразная или килевидная грудная клетка, плоскостопие), патология органа зрения (двусторонний подвывих хрусталика, иридо-донез, сферофакия, микрофакия, высокая степень миопии, отслойка сетчатки, гетерохромия радужки, голубые склеры), сердечно-сосудистые аномалии (расширение восходящей части аорты с развитием расслаивающейся аневризмы, пролапс митрального клапана, недостаточность других сердечных клапанов). Могут отмечаться грыжи различной локализации, нефроптоз, эмфизема легких. Психическое развитие больных нормальное. При биохимическом обследовании выявляется повышенное содержание оксипролина в крови и в моче.

Витальный прогноз определяется характером и тяжестью сердечно-сосудистых нарушений. Допускается, что часть больных, особенно раннего возраста, может погибать прежде, чем устанавливается правильный диагноз. Однако есть наблюдения (Fertig V., 1977), что больные с синдромом Марфана могут доживать до глубокой старости.

**Дифференциальный диагноз:** синдром Элерса-Данло, синдром Стиклера, гемоцистинурия, врожденная контрактурная арахнодактилия.

**Лечение.** Как правило, необходимо лечение и наблюдение у окулиста, а также у кардиолога.

**Медико-генетическое консультирование** учитывает генеалогическую форму заболевания (семейная, спорадическая), а также возможность различной экспрессии доминантного гена в потомстве.

**Пренатальная диагностика** особого значения (для профилактики и своевременности лечения) не имеет: данное заболевание у плода не является показанием для досрочного прерывания беременности.



Рис. 86. Новорожденный ребенок с синдромом Маршалла

**МАРШАЛЛА СИНДРОМ** (1958 г., D. Marshall, США) — наследственный синдром характерного внешнего вида и сенсорных нарушений.

Популяционная частота неизвестна.

Соотношение полов М 1 : Ж 1.

Тип наследования — аутосомно-доминантный.

**Основные диагностические признаки синдрома:** лицо «пиккинеса», миопия, катаракта, снижение слуха, задержка речевого развития.

**Клиника.** Уже в периоде новорожденности характерным является лицо больных, напоминающее внешность «пиккинеса» (рис. 86): гипертелоризм, экзофтальм, маленький короткий нос, запавшая переносица, выступающий лоб. Еще в раннем возрасте выявляется миопия высокой степени, снижение слуха по нейросенсорному типу, приводящее к задержке речевого развития. Но интеллект, как правило, не страдает. Пороки внутренних органов не характерны. Рентгенологически обнаруживаются внутричерепные кальцификаты, аномалии поз-

вонков и костей таза, вальгусная деформация бедер, неправильная форма эпифизов. В школьном возрасте может развиваться катаракта, которая затем спонтанно рассасывается.

**Дифференциальный диагноз:** хондродистрофия, синдром Робинсона.

**Лечение и диспансерное наблюдение** у окулиста, сурдолога, педагога-логопеда, в ряде случаев — у ортодонта.

**Прогноз:** витальный, как правило, благоприятный.

**Медико-генетическое консультирование:** как при синдромах с аутосомно-доминантным типом наследования.

**Пренатальная диагностика** представляет большие трудности.

**НУНАН СИНДРОМ** (1963 г., A. Noonan совместно с A. Ehmke) — симптомокомплекс, внешне напоминающий синдром Тернера при нормальном кариотипе.

Популяционная частота синдрома Нуна по данным зарубежных исследователей — 1:5000 — 1:10000, соотношение полов М:Ж — 1:4. (Passarge E., 1974; Smith D., Jones K., 1988).

Тип наследования — аутосомно-доминантный.

**Этиология.** Генетическое происхождение синдрома бесспорно, он имеет моногенную природу и относится к менделирующей патологии. Отмечаются, в основном, семейные случаи заболевания, хотя встречаются и спорадические формы. Синдром Нуна, по-видимому, чаще встречается, чем диагностируется, т.к. для него характерен клинический полиморфизм. Так, наряду с выраженными формами наблюдаются и стертые, диагностика которых представляет большие трудности, и выявляются они, возможно, лишь тогда, когда в семье обследуется пробанд с классической формой заболевания (Лазюк Г.И. и др., 1983).

Первое описание больного с характерными признаками синдрома, как показали исследования J. Opitz и P. Pallister (1979), было сделано еще в конце XIX века студентом Юрьевского (Дерптского, ныне Тартуского) университета О. Кобылинским; по другим данным (Козлова С.И. и др., 1987), синдром был впервые описан в 1928 г. S. Weissenberg.

**Основные диагностические признаки синдрома Нуна:** низкорослость (у 72% больных), гипертелоризм с антимоноголоидным резрезом глазных щелей (более 80%), складчатая шея (75-90%), необычное выбухание грудной клетки в области грудины (90%), неполное разги-

бание в локтевых суставах (86%), у более половины больных — врожденные пороки сердца (стеноз легочной артерии, открытый артериальный проток, дефекты перегородок, тетрада Фалло, но не коарктация аорты, как при синдроме Тернера!).

**Клиника.** Весьма характерным является низкорослость в сочетании с:

1) облием стигм дизэмбриогенеза (широкий лоб, гипертелоризм, птоз, антимонголоидный разрез глаз, низко расположенные толстые ушные раковины с втяжением на мочках, эпикант, низкий рост волос на шее, «готическое» небо);

2) костно-мышечными аномалиями (короткая шея, кожные складки на шее вплоть до выраженного шейного птеригиума; необычное выбухание грудной клетки в области грудины — *pectus carinatum*; неполное разгибание в локтевых суставах, полидактилия, умеренно выраженные кифоз, лордоз);

3) и строго определенными вариантами врожденных пороков сердца (чаще правого отдела — стеноз легочного ствола, аномалии трехстворчатого клапана; реже — ДМЖП, тетрада Фалло, открытый артериальный проток). У 1/3 больных встречается периферический лимфатический отек.

Из других пороков развития могут быть расщелина неба, гидронефроз, агенезия или гипоплазия почек, удвоение лоханок.

Характерны изменения в половой сфере. У лиц женского пола в большинстве случаев гирсутизм, иногда наблюдаются первичная или ранняя вторичная аменорея, но может быть и нормальный менструальный цикл. У лиц мужского пола в 70-90% — односторонний или реже двусторонний крипторхизм, в ряде случаев — гипогенитализм. Интеллект примерно у половины больных снижен (до степени дебильности), что не мешает иметь потомство и формировать семейные случаи синдрома Нунан. В то же время известны случаи с нормальным или даже высоким интеллектом у больных с этим синдромом.

Дерматоглифика без патологии.

**Дифференциальный диагноз:** болезнь Шерешевского-Тернера, синдромы Аарскога, Салдино-Нунан, гипофизарный нанизм, врожденный гипотиреоз, аномалия Клиппель-Фейля, синдром «LEOPARD» (множественные лентиго).

Наибольшие затруднения в дифференциации вызывает синдром Тернера, когда речь идет о лицах женского пола. Решающее значение принадлежит цитогенетическим исследованиям: установлению хроматинположительности и нормального кариотипа при синдроме Нунан.

**Лечение:** как правило, не требуется.

**Прогноз.** Кардиопатология протекает сравнительно благоприятно, выраженной сердечной недостаточности нет, пациенты доживают до старости, могут оставлять потомство.

**Медико-генетическое консультирование** основывается на установлении семейной или спорадической формы синдрома Нунан. В первом случае риск повторного рождения ребенка с данным синдромом, как правило, высок (Харпер П., 1984); во втором случае — не превышает 5%.

**Пrenатальная диагностика** носит, как правило, целенаправленный характер в семьях, где имело место рождение больного с синдромом Нунан. Методом выбора в ранние сроки беременности (до 18 нед.) является эхография плода, у которого могут быть выявлены: лимфатический отек и шейно-затылочная цистограмма (Веропотвелян Н.П. и др., 1992; Witt D. et al., 1987). При этом возникает необходимость дифференцировать с синдромом Тернера, для которого характерны аналогичные пренатально-эхографические признаки. Дифференциации помогает наличие пороков сердца: при синдроме Тернера это, как правило, коарктация аорты, при синдроме Нунан — указанные выше. Окончательное решение зависит от проведения пренатального кариотипирования плода путем амниоцентеза и плацентоцентеза с последующим цитогенетическим исследованием амниотических клеток и ворсин трофобласта, имеющих плодное происхождение.

Вопрос о досрочном прерывании беременности и элиминации плода должен решаться строго индивидуально, по четко обоснованным и веско аргументированным показаниям.

**ОПИТЦА-ФРИАСА СИНДРОМ** (1969 г., J.Opitz, J. Frias) — комплекс врожденных пороков, включающий черепно-лицевые дизморфии, дисфагию и гипоспадию.

Популяционная частота синдрома не установлена, поражаются и мальчики, и девочки (Arya S. et al., 1980).

Тип наследования — аутосомно-доминантный.

Впервые синдром описали в 1969 г. J.M. Opitz и J. Howe у 4-х братьев из семьи с фамилией, начинавшейся на букву G. Поэтому данный комплекс пороков поначалу назывался синдромом G.

**Этиология.** Генетическая природа синдрома Опитца-Фриаса сомнений не вызывает. Описаны семейные формы заболевания. В настоящее время большинство исследователей считают, что заболевание связано с действием ограниченного полом аутосомно-доминантного гена (Лазюк Г.И. и др., 1983).

**Основные диагностические признаки:** характерные особенности

череп и лица (долихоцефалия, выбухание теменных костей, гипертелоризм, аномальный разрез глазных щелей; расщелины губы и неба у 20% больных), дисфагия — важнейший дифференциально-диагностический признак, гипоспадия (85%).

**Клиника.** В первые недели жизни, помимо описанного выше внешнего вида больных, обращает на себя внимание постоянный признак синдрома — поперхивание при еде и заброс пищевых масс в дыхательные пути. Описаны многообразные причины дисфагии при этом синдроме: щель между гортанью (трахеей) и пищеводом, гипоплазия надгортанника, нейромышечные дисплазии. С патологией гортани связывается и характерный для этих больных сиплый или слабый голос (Лазюк Г.И. и др., 1983).

Дисфагия и аспирация ведут к возникновению пневмоний, длительной госпитализации и возможному летальному исходу.

При обследовании у части больных выявляются пороки развития внутренних органов — аноректальные атрезии, пороки сердца, почек, трахеобронхиального дерева, легких и желудочно-кишечного тракта.

У некоторых больных отмечена задержка психомоторного развития, не подкрепленная обнаружением пороков развития мозга.

**Дифференцируют** в первую очередь с синдромами ВВВ, Аарскога, Смита-Лемли-Опитца.

**Лечение** симптоматическое.

**Прогноз** серьезный.

**Медико-генетическое консультирование.** При семейных случаях синдрома риск повторного рождения ребенка с синдромом Опитца-Фриаса высок, при спорадических случаях — относительно низкий.

**Пренатальная диагностика.** Специфические признаки не описаны.

**ФРАНЧЕСКЕТТИ СИНДРОМ** (1944 г., А. Franceschetti, Швейцария) — врожденный нижнечелюстно-лицевой (мандибуло-фациальный) дизостоз. Имеет много синонимов: в англосакской литературе — синдром Тричера-Коллинза, а также — синдром Берри-Томсона, синдром Франческетти-Клейна, синдром Швахлена.

Популяционная частота синдрома неизвестна, хотя он не считается редким. Лица мужского и женского пола поражаются с одинаковой частотой.

Тип наследования — аутосомно-доминантный с высокой пенетрантностью и различной экспрессивностью.

**Этиология.** Синдром Франческетти — наследственное заболевание. Предполагается, что мутантный ген обуславливает дисплазию эмбрионального сегмента I жаберной дуги на 7-ой неделе развития зародыша (Попеску О., 1977).



Синдром был впервые описан в 1846 г. Thomson (Англия). Маловыраженная форма, когда существуют только пороки глаз и век, была описана в 1899 г. Berry. В 1900 г. Collins описал неполную форму, при которой отсутствуют ушные аномалии. В 1944 г. Franceschetti предложил термин «мандибулофациальный дизостоз», а в 1949 г. совместно с Klein выделил пять клинических форм синдрома: полную, неполную (отсутствие 1-2 основных признаков при наличии менее выраженных остальных), сокращенную (представлен лишь один основной признак), одностороннюю и атипичную (существование двух последних форм оспаривается Г.И. Лазюком и соавт., 1983).

**Основные диагностические признаки** синдрома Франческетти: аномалия наружного уха (82%), антимоноголоидный разрез глазных щелей (74%), гипоплазия скуловых костей и микрогения (по 62%), колобома нижнего века (36%) (Лазюк Г.И. и др., 1983).

**Клиника.** Помимо перечисленных выше основных признаков синдрома Франческетти, отмечаются и другие признаки: «готическое небо», гипоплазия нижней челюсти, аномалии прикуса, ушных раковин, макростомия, отсутствие ресниц на нижнем веке, колобома верхнего века, атрезия хоан, микрофтальмия и др. Отмечается «птичье» лицо, глухота проводящего характера (у 40% больных), атипичный рост волос — низко на лбу и на щеках, иногда — частичная алопеция.

Некоторые авторы описывают пороки сердца, конечностей и другие скелетные аномалии, крипторхизм (Козлова С.И. и др., 1987). Вместе с тем, Г.И. Лазюк и соавт. (1983) при патологоанатомическом исследовании случаев синдрома Франческетти пороков внутренних органов не обнаружили.

Интеллект у подавляющего большинства больных без отклонений от нормы.

**Дифференцировать** приходится с гемифациальной микросомией, с акрофациальным дизостозом Нагера, с синдромами Бикслера, Гольденхара (окуло-аурикуло-вертебральная дисплазия), с синдромом «микротия-атрезия».

**Лечение:** в ряде случаев — косметическое, в случаях глухоты — обследование и лечение у сурдолога.

**Прогноз** для жизни у абсолютного большинства больных благоприятный.

**Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика** особого медико-социального значения не имеют.

**ХОЛТ-ОРАМА СИНДРОМ** (1960 г., M. Holt, S. Oram, Великобритания) — генетический синдром множественных аномалий в виде сочетания пороков развития верхней конечности (чаще кисти) и сердца (иногда в форме аномалий проводимости — аритмий) (Попеску О., 1977).

Популяционная частота синдрома неизвестна, хотя описано много наблюдений. Ранее считалось, что он встречается чаще у детей женского пола (Попеску О., 1977), однако в настоящее время установлено, что мальчики и девочки поражаются с одинаковой частотой (Козлова С.И. и др., 1987).

Тип наследования — аутосомно-доминантный с полной пенетрантностью, но варьирующей экспрессивностью (Лазюк Г.И. и др., 1983).

**Этиология.** Большинство описанных случаев — семейные. Предполагается, что мутантный ген одновременно нарушает нормальную дифференцировку сердца и верхних конечностей, с точки зрения эмбриогенеза происходящую в одно и то же время. Возможно, что эти нарушения возникают в результате повреждения одного из шейных нейротомов (McCredie, 1975).

**Основные диагностические признаки:** порок (и) развития верхней конечности, врожденный порок сердца.

**Клиника.** Постоянный признак (у 100% больных) синдрома Холт-Орама — пороки верхней конечности (чаще левой), варьирующие от фокомелии до аномалий, не определяемых клинически, а выявляющихся только при рентгенографии (гипо- и аплазия некоторых костей запястья, иногда слитность их между собой и т.д.).

Наиболее типичными скелетными проявлениями синдрома являются: поражение I пальцев (у 40% больных он отсутствует) и I пястных костей, а также гипо- или аплазия лучевой кости (у половины больных) и локтевой кости (у 1/5 больных). Могут выявляться только «малые костные признаки»:

- 1) дигитализация I пальца, когда он не противопоставлен остальным пальцам кисти, как это имеет место в норме;
- 2) трехфаланговый I палец или его удвоение;
- 3) дефекты других пальцев (у 2/3 больных) — клинодактилия, синдактилия, гипоплазия и т.д.

Дефекты конечностей могут сопровождаться (примерно у 20-25% больных) аномалиями строения плечевых костей, лопаток (их разворот в сторону аксиллярной линии грудной клетки), ключиц (расширение наружного конца головки), отсутствие большой грудной мышцы, а также другими особенностями строения тела (гипертелоризм, расщелина неба, гипоплазия ребер, воронкообразная форма грудины, сколиоз).

Второй важнейший диагностический признак синдрома Холт-Орама, наблюдаемый у 85% больных (Smith A. et al., 1979), — это врож-

денные пороки сердца. Клинически (до инструментального обследования) они проявляются триадой симптомов:

- 1) шум в сердце;
- 2) акцент над легочной артерией;
- 3) нарушение ритма сердца (тахикардия, аритмия и др.).

Структура врожденных пороков сердца при этом синдроме такова: дефекты межпредсердной перегородки у большинства больных. Несколько реже встречаются дефекты межжелудочковой перегородки. Далее по частоте обнаружения следуют открытый артериальный проток, коарктация аорты, стеноз легочной артерии, пролапс митрального клапана.

Пороки развития других органов и систем при синдроме Холт-Орама нехарактерны.

Интеллектуальное развитие больных, как правило, без отклонений от нормы.

**Дифференциальный диагноз** в семейных случаях синдрома затруднений не вызывает. В спорадических случаях (вновь возникшие доминантные мутации) приходится дифференцировать с VATER-ассоциацией, с TAR-синдромом, синдромами Эдвардса, Орбели, с панцитопенией Фанкони, с фацио-кардио-мелической дисплазией, с хондрэктодермальной дисплазией Эллиса-Ван Кревельда, с эмбриофетальным алкогольным синдромом, с изолированными дефектами лучевой кости. Дифференциальному диагнозу помогают углубленный клинико-генеалогический анализ, лабораторно-инструментальное обследование (обязательно рентгенография, УЗИ), по необходимости в сомнительных случаях исследование кариотипа (для исключения синдромов Эдвардса и Орбели).

**Лечение:** хирургическое (коррекция порока сердца), ортопедическое.

**Прогноз:** для жизни — зависит от характера врожденного порока сердца, в остальных случаях — благоприятный. Вместе с тем, часть больных — инвалиды.

**Медико-генетическое консультирование** зависит от формы синдрома. При семейных случаях заболевания риск повторного рождения ребенка с данным синдромом высок — обязательно требуется пренатальная ультразвуковая диагностика. В спорадических случаях — не превышает, как правило, 5%.

**Пренатальная диагностика** в ранние сроки беременности основывается на эхографическом обнаружении у плода сочетанных пороков развития верхних конечностей и сердца. Вопрос о досрочном прерывании беременности решается строго индивидуально. Если априорно предполагается (на основе семейного анамнеза) синдром Холт-Орама, то определяющими факторами будут степень выявленных пора-

жений скелета (инвалидизация в будущем) и сердца (возможность постнатальной коррекции). В других случаях для целей дифференциальной диагностики выявленных при УЗИ плода изменений может потребоваться определение кариотипа плода (для исключения синдромов Эдвардса и Орбели).

## СИНДРОМЫ X-СЦЕПЛЕННЫЕ

**ААРСКОГА СИНДРОМ** (1970 г., D. Aarskog, Норвегия) — наследственный лице-пальце-генитальный синдром.

Выделен в отдельную нозологическую форму норвежским исследователем D. Aarskog, который в 1970 г. описал однотипный комплекс аномалий у 6 мальчиков и взрослого мужчины из одной семьи.

Популяционная частота неизвестна.

Соотношение полов — М 1 : Ж 0.

Тип наследования — X-сцепленный рецессивный (Marcel B. et al., 1977; Escobar V., Weaver D., 1978).

**Основные диагностические признаки синдрома:** низкий рост, гипертелоризм, брахидактилия, шалевидная мошонка.

**Клиника.** Полная картина синдрома выявляется только у лиц мужского пола. Однако вследствие эффекта инактивации одной из X-хромосом те или иные проявления заболевания могут обнаруживаться у матерей или сестер пробандов.

При рождении дети с синдромом Аарскога имеют, как правило, обычную массу и рост. К 1 году выявляется замедление роста. Внешность больных типичная: голова крупная, может быть макроцефалия, лицо широкое, у 95% — гипертелоризм, широкая переносица, короткий нос с вывернутыми ноздрями, антимоногоидный разрез глаз, частый признак — птоз. Могут наблюдаться гипоплазия верхней челюсти, расщелины губы и неба, диспластические ушные раковины, короткая шея, шейный птеригиум.

Вторая группа симптомов — патология конечностей. Характерны: брахидактилия, клинодактилия V, разболтанность суставов, мембранозные перепонки у основания проксимальных фаланг, короткие V пальцы с единственной сгибательной складкой, поперечная ладонная складка.

Со стороны гениталий — необычная форма мошонки, складки которой окружают основание полового члена, иногда отмечаются крипторхизм, фимоз, расщепление мошонки, паховые грыжи.

Рентгенологически могут выявляться аномалии шейных позвонков, сколиоз.

Умственное развитие больных не страдает, у 14% больных отмечены затруднения при обучении.

**Дифференциальный диагноз:** синдром Нунан, ВВВ-синдром.

**Лечение:** в ряде случаев требуется хирургическая коррекция (расщелины губы и неба, крипторхизм, паховые грыжи и т.д.).

**Прогноз** — благоприятный.

**Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика** не требуются.

**ВВВ-СИНДРОМ** (синдром «гипертелоризм-гипоспадия») — наследственный симптомокомплекс, включающий обязательное сочетание гипертелоризма и гипоспадии.

Популяционная частота синдрома неизвестна, поражаются только лица мужского пола.

Тип наследования — X-сцепленный рецессивный (Козлова С.И. и др., 1987).

Впервые синдром был описан J. Opitz и соавт. (1969), а т.к. фамилии всех трех описанных ими больных начинались с английской буквы В, то это и послужило основанием для названия синдрома.

**Основные диагностические признаки и клиника ВВВ-синдрома.** Помимо указанных выше двух основных симптомов многими авторами отмечаются также телекант (в 96% случаев), асимметрия черепа (60%), умеренная умственная отсталость (у половины больных), страбизм (40%), крипторхизм (35%), расщелина губы и неба (25%), реже — аномалии мочевыводящих путей, пороки сердца, атрезия ануса.

Наблюдаются неспецифические стигмы дизэмбриогенеза: эпикант, невусы, липомы, расщелина язычка, пупочные и паховые грыжи.

**Дифференциальный диагноз** проводится с изолированной гипоспадией и гипоспадией при системных поражениях мочеполовой системы, а также с синдромами множественных пороков, где часто в комплексе аномалий имеет место гипоспадия (синдромы 4p-, Аарскога, Опитца-Фриаса, Смита-Лемли-Опитца и др.).

Важным дифференциально-диагностическим признаком для определения типа наследования синдрома при семейных случаях болезни является обнаружение у матерей (носительниц синдрома) телеканта различной степени выраженности.

**Лечение:** в большинстве случаев не требуется, в ряде случаев — хирургическое (крипторхизм, грыжи, атрезия ануса и т.д.) и урологическое (гипоспадия, аномалии почек и мочевыводящих путей).

**Прогноз**, как известно, для жизни благоприятный.

**Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика** во многих случаях не требуются.

**ЛЕНЦА СИНДРОМ** (1955 г., W. Lenz, Германия) — наследственный синдром микрофтальмии.

Популяционная частота неизвестна, заболевание редкое.

Соотношение полов — М 1 : Ж 0.

Тип наследования — Х-сцепленный, рецессивный.

**Основные диагностические признаки синдрома:** микрофтальмия (анофтальмия), чаще односторонняя; деформация пальцев, аномалии зубов, врожденный порок сердца, урогенитальные аномалии.

**Клиника.** Отмечается только у лиц мужского пола (у гетерозиготных носительниц — матерей, сестер пробанда — бывают минимальные признаки синдрома в виде аномалий пальцев, зубов, узкого лица) — умеренная микроцефалия, увеличенные ушные раковины, синдактилия, нарушение прикуса. Телосложение астеническое. Из пороков внутренних органов: ВПС, агенезия и дистопия почек, крипторхизм, аномалии ЖКТ. Может быть умеренно выраженная умственная отсталость.

**Дифференциальный диагноз:** глазо-зубо-пальцевой синдром, микрофтальмия без аномалий пальцев.

**Лечение:** по показаниям — хирургическая коррекция дефектов; психо-педагогическая адаптация.

**Прогноз:** без особенностей, при висцеральных пороках зависит от их характера и тяжести.

**Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика** не разработаны.

## СИНДРОМЫ С НЕУТОЧНЕННЫМ ТИПОМ НАСЛЕДОВАНИЯ

**ВИДЕМАНА-БЕКВИТА СИНДРОМ** (1963 г., J. Beckwith, США; 1964; H.-R. Wiedemann, Германия) — синдром множественных пороков развития «экзомфалос (омфалоцеле) — макроглоссия — гигантизм» (аббревиатура: EMG-синдром). Один из наиболее часто встречаемых комплексов пороков.

Популяционная частота: 1:10000 — 1:14000 (Лазюк Г.И. и др., 1983; Engström W. et al., 1988).

Соотношение полов — М 1 : Ж 1.

Тип наследования — неуточненный.

**Основные диагностические признаки синдрома:** пуповинная грыжа различных размеров (у 75% больных), макроглоссия (у 82%), гигантизм, вертикальные бороздки («насечки») на мочках ушных раковин, гипогликемия.

**Клиника.** Диагноз на основе типичных признаков, отмеченных выше, может быть поставлен при рождении ребенка, а также еще внутриутробно (по данным УЗ-диагностики), эквивалентом омфалоцеле может быть расхождение прямых мышц живота.

Кроме указанных типичных пороков, отмечаются также микроцефалия, стигмы дизэмбриогенеза (пигментные невусы на коже лица и затылка, микрогения, долихоцефалия, уплощение спинки носа), увеличение размеров большинства паренхиматозных органов (печени, селезенки, почек, надпочечников), нарушения поворота кишечника, грыжи или релаксация диафрагмы, дефекты перегородок сердца, аномальная лобуляция легких, добавочные селезенки, крипторхизм, гипогенитализм у мальчиков, двурогая матка у девочек.

У большинства больных психическое развитие нормальное, в 10-12% случаев отмечается олигофрения.

У детей с данным синдромом — склонность к возникновению опухолей (часты нефробластомы, рак коры надпочечников, гепатобластомы), что рассматривается как результат повышенной соматической мутабельности.

При обследовании больных выявляются полицитемия, гипогликемия (из-за микроскопической гиперплазии островков Лангерганса), гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, гипокальциемия. Костный возраст опережает паспортный.

**Дифференциальный диагноз:** гипотиреоз врожденный, изолированное омфалоцеле, Сотоса синдром, Берардинелли-Сейпа синдром.

**Лечение:** в соответствии с дефектами — хирургическая коррекция, в остальных случаях — симптоматическое.

**Прогноз:** во многом зависит от характера висцеральных пороков, интеркуррентной инфекции, присоединения онкологических процессов.

**Медико-генетическое консультирование** должно исходить из того, что:

1) ни в одном случае синдрома Видемана-Беквита не обнаружено прямой передачи болезни от родителей детям (Herrmann J., Opitz J., 1977);

2) удельный вес спорадических случаев достаточно высокий;

3) происхождение синдрома — результат соматических теломутаций премутантного аллеля в онтогенезе.

Суммируя, можно сделать вывод о том, что в спорадических случаях (при отсутствии микропроявлений у родственников) риск составляет не более 2-3%, в семейных — может достигать 50% (Лазюк Г.И. и др., 1983).

**Пrenатальная диагностика.** Первый случай дородовой диагностики описан L. Weinstein, C. Anderson в 1980 г. на 20-й неделе беременности с помощью эхографии. При высокой степени риска целенаправленно у плода с помощью эхографии выявляют характерные для синдрома Видемана-Беквита пороки развития. В частности, макрогlossию на основании постоянного нахождения языка за пределами ротовой полости (Демидов В.Н. и др., 1990), либо их сочетание (пуповинная грыжа и макрогlossия). Вместе с тем, эффективная хирургическая коррекция дефектов в постнатальном периоде, отсутствие фатальных висцеральных пороков, удовлетворительное психофизическое развитие детей с данным синдромом — все это не позволяет рекомендовать досрочное прерывание беременности.

**КОРНЕЛИИ ДЕ ЛАНГЕ СИНДРОМ** (1933 г., Cornelia de Lange, Голландия) — наследственный синдром множественных пороков.

Популяционная частота 1 : 17000 — 1 : 60000 (Лазюк Г.И. и др., 1983; Huang C. et al., 1967; D'Oelsnitz M. et al., 1971).

Тип наследования — неуточненный. Предполагается аутосомно-доминантный (примерно у 40-50% больных). Большинство случаев синдрома — спорадические, семейные случаи очень редкие.

**Этиология.** В подавляющем большинстве случаев синдрома обнаруживается нормальный кариотип. Однако цитогенетические исследования необходимо проводить у всех больных, т.к. могут обнаруживаться те или иные аномалии кариотипа (структурные перестройки хромосомы 3 — трисомия в зоне q25q27; частичная трисомия 1q; кольцевая хромосома 9 и др. аберрации).

**Основные диагностические признаки** (рис. 87): синофриз (сросшиеся брови), длинные загнутые ресницы, маленький нос, с вывернутыми ноздрями, микро (брахи) цефалия, тонкая загнутая внутрь верхняя губа, низко расположенные ушные раковины, запавшее переносье, микрогения, синдактилия II-III на стопах, микромелия, гипертрихоз.

**Клиника.** Дети рождаются с пренатальной гипоплазией (средняя масса при рождении около 2300 г). Помимо сочетания указанных выше типичных внешних признаков встречаются также расщелины неба, клинодактилия, редукционные пороки конечностей, сгибательные контрактуры локтевых суставов, короткая шея, высокое небо, ат-



Рис. 87. Девочка  
с синдромом  
Корнелии де Ланге



резия хоан, длинный фильтр, аномалии глаз (микрокорнеа, косоглазие и др.), позднее прорезывание зубов.

В дальнейшем выявляются отставание в росте и грубая задержка (до степени идиотии) психомоторного развития. Характерны повторные респираторные инфекции.

Обнаруживаются те или иные пороки внутренних органов (аномалии ЦНС, сердца и крупных сосудов, поликистоз почек, гидронефроз, нарушение поворота кишечника, дивертикул Меккеля, пилоростеноз, грыжи), которые определяют витальный прогноз.

**Дифференцируют** с синдромом Коффина-Сириса, с частичной трисомией 9p, с фетальным гидантоиновым синдромом.

**Лечение:** неэффективно.

**Прогноз:** для психомоторного развития неблагоприятный, для жизни — более благоприятный.

**Медико-генетическое консультирование.** Эмпирический риск повторного рождения ребенка с синдромом К. де Ланге — 2% (Лазюк Г.И. и др., 1983).

**Пренатальная диагностика** затруднительна.

**ПРАДЕРА-ВИЛЛИ-СИНДРОМ** (1956 г., A. Prader, A. Labhart., H. Willi, Швейцария) — генетический синдром, сочетающий отставание в психомоторном развитии с ожирением.

Популяционная частота — 1:5000 (Passarge E., 1974) — 1:25000 (Donlon T., 1988).

Соотношение полов М 1 : Ж 1.

Тип наследования — неизвестен.

Предполагается аутосомно-доминантное наследование с преобладанием новых мутаций. В последнее десятилетие при дифференцированной окраске хромосом у половины больных с синдромом Прадера-Вилли стали обнаруживать транслокации 13/15, 15/15, либо микроделеции хромосомы 15 в виде делеции проксимального участка длинного плеча (15q11.2), при этом во всех случаях утрачивается парацентромерный район хромосомы 15 (Fraccaro M. et al., 1979; Ledbetter D. et al., 1982).

**Основные диагностические признаки синдрома:** отставание в росте, повышенный аппетит, приводящий к ожирению, мышечная гипотония, гипогонадизм, уменьшенные кисти и стопы, акромикрия, умственная отсталость, узкий бифронтальный диаметр.

**Клиника.** Дети с синдромом Прадера-Вилли рождаются обычно доношенными и в 10-40% случаев — в ягодичном предлежании. Нередко выражена внутриутробная гипотрофия. Дети гипотоничны, но через несколько недель или месяцев появляется полифагия, приводящая к ожирению. Затем обращает на себя внимание задержка умственного развития.

Кроме основных признаков синдрома, встречаются микроцефалия, стигмы дизэмбриогенеза (гипоплазия ушных раковин, синдактилия, клиндактилия, поперечная ладонная складка, «готическое небо», патология зубов — кариес, дефекты эмали и др.) и дефекты в половой сфере (гипоплазия полового члена и крипторхизм у мальчиков, у девочек и женщин — гипоплазия матки, аменорея).

Пороки развития внутренних органов не характерны. Могут отмечаться косоглазие, судороги. Больные склонны к сахарному диабету.

**Дифференцируют:** с синдромом Альстрема, Кохена, Лоуренса-Муна-Барде-Бидла, с адипозогенитальной дистрофией, с врожденной спинальной амиотрофией, с врожденной миопатией, с синдромом Энгельмана.

**Лечение:** симптоматическое.

**Прогноз:** витальный — относительно благоприятный, продолжительность жизни обычная.

**Медико-генетическое консультирование** учитывает генеалогические данные, а также результаты кариологического анализа. Больные потомства, как правило, не оставляют, т.к. все они — глубокие олигофрены.

**РАССЕЛА-СИЛЬВЕРА СИНДРОМ** (1953 г., H. Silver; 1954 г., A. Russell) — наследственный синдром, относящийся к заболеваниям с низкоростостью и типичными внешними проявлениями.

В зарубежной литературе (Wiedemann H.-R. et al., 1984) этот синдром иногда рассматривается как два отдельных синдрома Сильвера и Рассела, хотя их идентичность доказана математическим анализом клинической характеристики (Tanner J. et al., 1975).

Популяционная частота синдрома — 1:30000 (Stögmann W. et al., 1978), соотношение мальчиков и девочек одинаковое. Тип наследования неизвестен, большинство случаев синдрома спорадическое, хотя описаны и семейные формы, доказывающие наследственное происхождение заболевания. Происхождение синдрома возможно связано с соматическими доминантными мутациями в раннем эмбриогенезе.

**Основные диагностические признаки:** пренатальная гипоплазия и постнатальное отставание в массе и росте, «треугольное» лицо, асимметрия туловища.

**Клиника.** Дети рождаются с низкой массой тела при, как правило, нормальной продолжительности беременности; отставание в физическом развитии, а затем и в половом — важный признак болезни. Внешность непропорциональная: мозговая часть черепа относительно велика по отношению к лицевой, что создает впечатление «псевдогидроцефалии»; туловище асимметричное.

Обилие стигм дизэмбриогенеза (маленький рот, «рот карпа», губы узкие, голубые склеры, иногда — птоз, клинодактилия мизинцев, синдактилия II-III и т.д.). Наблюдается позднее закрытие родничков, костный возраст отстает от паспортного. У половины больных — аномалии половых органов (у мальчиков — крипторхизм, гипоспадия и т.д., у девочек — гипертрофия клитора).

Висцеральные пороки не характерны. Описаны лишь аномалии мочевой системы (односторонняя агенезия почки, тазовая эктопия почек, сужение устья мочеточников).

Психо-интеллектуальное развитие обычно нормальное.

Кариотип больных не изменен.

**Дифференцируют** со многими формами соматической низкорослости (гипофизарный нанизм, примордиальный нанизм, особенности развития детей с задержкой внутриутробного развития и т.д.).

**Лечение.** Больные, как правило, концентрируются у эндокринологов. Иногда возникает необходимость урологической коррекции.

**Прогноз.** Как правило, витальный прогноз благоприятный. Пробанды могут иметь потомство (генетические аспекты этого вопроса в настоящее время в стадии изучения).

**Медико-генетическое консультирование.** Эмпирический риск для sibсов ничтожно мал.

**Пренатальная диагностика** не требуется.

**РУБИНШТЕЙНА-ТЕЙБИ СИНДРОМ** (1963 г., J. Rubinstein, H. Taybi, США).

Больные с этим синдромом были описаны американским дефектологом J. Rubinstein и рентгенологом H. Teubi в 1963 г. У больных отмечались значительная умственная отсталость, короткие ногтевые фаланги I пальцев кисти и стоп, а также характерные изменения лица. Однако первое описание данного симптомокомплекса было сделано J. Michail и соавт. в 1957 г.

Популяционная частота — 1:25000 — 1:30000 (Козлова С.И. и соавт., 1987; Маринчева Г.С., Гаврилов В.И., 1988).

Соотношение полов — М 1 : Ж 1.

Тип наследования — неизвестен, хотя возможно и аутосомно-доминантный.

**Основные диагностические признаки синдрома:** широкие ногтевые фаланги I пальцев кистей и стоп, микроцефалия, олигофрения, клювовидный нос; гримаса, напоминающая улыбку; пороки внутренних органов.

**Клиника.** Больные с синдромом Рубинштейна-Тейби рождаются, как правило, в срок с умеренной пренатальной гипотрофией. Уже в периоде новорожденности обращает на себя внимание характерный комплекс черепно-лицевых дизморфий (рис. 88): умеренная микроцефалия, клювовидный нос, лоб низкий, брови густые, гирсутизм, ярко-красный невус на коже лба, затылка, боковой поверхности шеи, антимонголоидный разрез глаз, эпикант, гипертелоризм, косоглазие, в

а —



б —

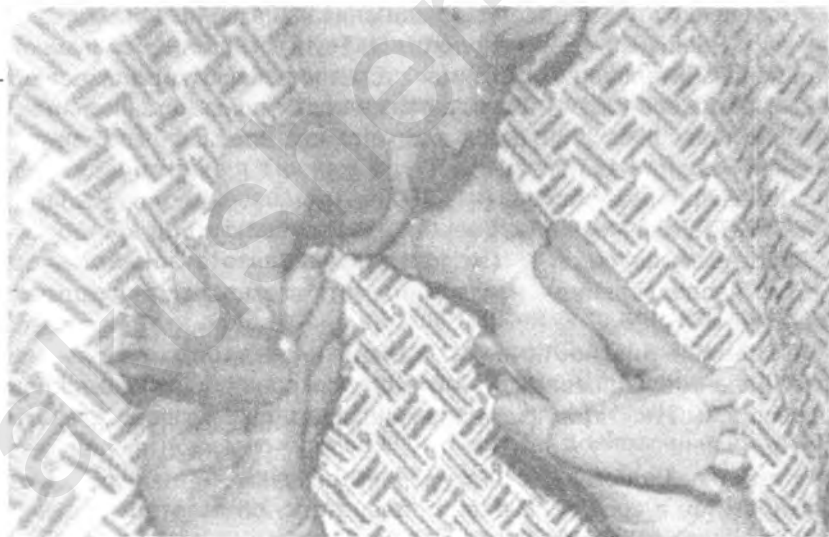


Рис. 88. Новорожденный ребенок с синдромом Рубинштейна-Тейби: а — характерное лицо (микроцефалия, клювообразный нос, гримаса в виде улыбки, невус на лбу и т.д.), б — широкая концевая фаланга I пальца стопы

редких случаях расщелина неба. Выявляются также нарушения опорно-двигательного аппарата — лордоз, сколиоз, кифоз, аномалии позвонков, ребер, грудины и т.д.

Пороки развития внутренних органов — важнейший компонент данного синдрома, от которого зависит витальный прогноз. Выявляются аномалии мочеполовой системы (удвоение лоханок и мочеточников, гидронефроз, дивертикул мочевого пузыря, крипторхизм и т.д.), врожденные пороки сердца (ДМЖП, ДМПП, открытый артериальный проток, триада Фалло), пороки головного мозга (агенезия мозолистого тела, расширение желудочковой системы и др.). Тяжесть клинических проявлений перечисленных выше «внутренних» аномалий определяют продолжительностью жизни больных с синдромом Рубинштейна-Тейби.

В дальнейшем формируется грубая задержка психофизического развития детей вплоть до идиотии с нарушением речевой и моторной функции.

Важнейшим дифференциально-диагностическим признаком синдрома Рубинштейна-Тейби является утолщение концевых фаланг I пальцев кистей и стоп (см. рис. 88,б).

**Дифференциальный диагноз:** синдром Секкеля, синдром Коффина-Лоури, брахидактилия типа Д, акроцефалополисиндактилия I типа (синдром Ноака).

**Лечение:** симптоматическое.

**Прогноз:** для психо-интеллектуального развития всегда неблагоприятный; витальный — при тяжелых висцеральных пороках серьезный, в остальных случаях сравнительно неблагоприятный.

**Медико-генетическое консультирование:** эмпирический риск для sibсов крайне незначителен.

**Пренатальная диагностика** проводится на основании визуализации комплекса множественных пороков развития у плода при его эхографическом исследовании, а также с учетом данных о микроцефалии, гипотрофии и утолщении концевых фаланг I пальцев кистей и стоп.

## НЕНАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

### АДАМ-КОМПЛЕКС

**АДАМ-комплекс** (амниотические деформации, адгезия, мутиляция) — синдром врожденных пороков развития, этиологически связанные с амниотическими тяжами.

Этот симптомокомплекс не является генетическим и известен он уже более 300 лет. За это время описано более 500 случаев данного синдрома, но при этом — ни одной семейной формы отмечено не было.

Популяционная частота — 1:10000 (Ossipoff V., Hall B, 1977).

Соотношение полов — М 1 : Ж 1.

Все случаи АДАМ-комплекса спорадические.

**Основные диагностические признаки:** амниогенные дефекты конечностей; при исследовании плаценты — тяжи из ткани амниона, идущие от плаценты к конечностям или голове ребенка.

**Клиника.** Сопоставление врожденных пороков, наблюдаемых при АДАМ-комплексе, показало, что при более ранних воздействиях отмечаются грубые дефекты мозга (экзэнцефалия, энцефалоцеле), лица (расщелина губы и др.), эвентрация, при более поздних — только поражения конечностей.

Все пороки при этом комплексе делят на три группы:

- 1) амниотические дефекты конечностей;
- 2) дефекты лица;
- 3) дефекты черепа и головного мозга.

Пороки конечностей — наиболее частый признак АДАМ-комплекса. Они очень многообразные — от циркулярных перетяжек на пальцах до ампутаций кистей, стоп и более проксимальных отделов конечностей, иногда со вторичными сращениями пальцев в местах, находящихся непосредственно в районе перетяжек.

Дефекты лица включают расщелины губы и неба; дефекты черепа и мозга — черепно-мозговые грыжи и экзэнцефалию.

Иногда имеет место эвентрация.

**Дифференцировать** АДАМ-комплекс приходится с синдромами, включающими редукционные пороки конечностей — Робертса, ЛЛ-амелии, Корнелии де Ланге и т.д.

**Лечение:** хирургическая и ортопедическая коррекция.

**Прогноз:** для жизни благоприятный; в социальном аспекте — больные являются инвалидами с детства.

**Медико-генетическое консультирование.** Так как все случаи АДАМ-комплекса спорадические, то это позволяет делать благоприятный прогноз как для sibсов пробанда (риск — 1-2%), так и в тех случаях, когда патология имеется у одного из супругов (Лазюк Г.И. и др., 1983).

**Пренатальная диагностика.** Эхографическое обнаружение грубых аномалий конечностей лица и черепа у плода не представляет трудностей.

## ГОЛЬДЕНХАРА СИНДРОМ

**Гольденхара синдром** (окуло-аурикуло-вертебральная дисплазия).

Первое описание было сделано еще в середине прошлого века (von Arlt С., 1845 г.), но выделен был в отдельную нозологическую форму М. Goldenhar в 1952 г.

Генетические факторы в этиологии этого синдрома не имеют существенного значения. Описаны более 400 случаев синдрома Гольденхара, но сообщения о семейных случаях единичны; связаны они скорее всего с однотипным повреждающим фактором. По-видимому, действие каких-либо тератогенов (вирусных или токсических) в первые 4-6 недель беременности могут вызывать формирование данного синдрома (Poswillo D., 1974; Feingold M., Baum J., 1978). Вместе с тем, ряд авторов считает, что этот синдром гетерогенен и в него могут входить фенотипически схожие симптомокомплексы (Барашнев Ю.И. и др., 1990; Setzer E. et al., 1981).

Популяционная частота неизвестна.

Соотношение полов — М 1 : Ж 1.

**Основные диагностические признаки синдрома:** дермоиды, липодермоиды или липомы глаз; асимметрия лица из-за односторонней его гипоплазии; аномалии ушных раковин и позвоночника.

**Клиника.** Патогномоничный признак синдрома Гольденхара — эпибульбарные дермоиды и субконъюнктивальные липодермоиды или липомы. Поражение носит односторонний, реже — двусторонний характер.

Отмечаются также колобомы верхнего века, дефекты глазодвигательных мышц, помутнение роговицы, катаракта, микрокорнеа, иногда — анофтальм.

Характерны:

1) патология строения ушных раковин — недоразвитие, наличие преаурикулярных «папиллом»;



2) атрезия наружного слухового прохода;

3) аномалии среднего уха и глухота.

Описываются также высокое небо, расщелины языка, губы, неба, аномалии позвонков, ребер, сколиоз, spina bifida, косолапость. Могут быть врожденные пороки сердца (тетрада Фалло, дефекты перегородок, стеноз легочного ствола), дыхательной системы (расщелина гортани, трахеопищеводные свищи, легочные секвестры), ЖКТ (аноректальные атрезии, ахалазия пищевода, омфалоцеле), реже — мочевой системы (гипоплазия почек, гидронефроз и др.). Пороки развития головного мозга могут быть представлены, хотя весьма редко, спинно- и черепно-мозговыми грыжами, а также аринэнцефалией. Умственное и физическое развитие детей с синдромом Гольденхара в большинстве случаев нормальное, у 10% больных имеет место олигофрения.

**Дифференциальный диагноз** проводится с синдромами Франческетти, Бикслера, Вилдерванка, Тригера-Коллинза, микротией-атрезией.

**Лечение:** офтальмологическое, реже — хирургическая коррекция дефектов (висцеральных, расщелин губы, неба и т.д.).

**Прогноз:** психомоторное развитие у большинства больных нормальное, витальный прогноз зависит от характера и тяжести висцеральных дефектов.

**Медико-генетическое консультирование.** Риск повторного рождения в семье больного ребенка не превышает 1% (Лазюк Г.И. и др., 1983).

**Пренатальная диагностика.** В виду того, что, как правило, синдром Гольденхара не может быть показанием к досрочному прерыванию беременности, дородовая диагностика его особого значения не имеет.

## VATER-АССОЦИАЦИЯ

**VATER-ассоциация.** Название синдрома — акроним, составленный из первых букв английских названий, входящих в состав синдрома, пороков: V (Vertebral, дефекты позвоночника), A (anal atresia), TE (tracheo-oesophageal, трахеопищеводный свищ), R (radial and renal, дисплазия луча и почек).

В самостоятельную нозологическую форму выделен в 1973 г. (Quan L., Smith D.).

Популяционная частота 1:25000 (Лазюк Г.И. и др., 1983).

Соотношение полов — М 1 : Ж 1.

Ассоциация относится к ненаследственным формам МВГР, все случаи ее спорадические. Тератогенный терминационный период в

ряде случаев ограничивается 4-й неделей внутриутробного развития. В этиологии этого синдрома, помимо различных тератогенов, могут играть роль гормональные контрацептивы и их возможное токсическое действие (Nora J., 1976).

**Клиника.** VATER-ассоциация должна диагностироваться пренатально, либо в периоде новорожденности, т.к. в раннем неонатальном периоде больные нередко требуют хирургического вмешательства из-за пороков ЖКТ. По мнению Г.И. Лазюка и соавт. (1983) наиболее характерными группами пороков при VATER-ассоциации являются: аномалии ЖКТ (атрезия пищевода и заднего прохода — чаще всего; реже — незавершенный поворот кишечника, дивертикул Меккеля, стеноз двенадцатиперстной кишки), мочевой системы (агенезия одной или обеих почек, почечная дисплазия и эктопии, гидронефроз), опорно-двигательного аппарата (аномалии позвонков, кифосколиоз или гипоплазия лучевых костей и первых пальцев кистей, полидактилия, менингоцеле).

Часто встречаются при VATER-ассоциации также пороки сердца и крупных сосудов (тетрада и пентада Фалло, дефекты перегородок, общий артериальный ствол, транспозиция сосудов, дефекты клапанов; у 22% больных — аплазия одной из артерий пуповины), а также половых органов (у мальчиков — гипоплазия полового члена и тестикул, «удвоенная» мошонка, у девочек — двурогая матка и т.д.), еще реже — нарушение лобуляции легких.

Иногда встречаются аномалии ЦНС (гидроцефалия, гипоплазия мозга и мозжечка) и лица (расщелина губы и неба).

**Дифференциальный диагноз** проводится с синдромом Орбели, Эдвардса, Холт-Орама, TAR-синдромом.

**Лечение.** Обычно в первые часы и сутки жизни больных с VATER-ассоциацией переводят в хирургическую клинику (атрезия пищевода, аноректальные аномалии), где при решении вопроса об оперативном вмешательстве нужно учитывать возможное наличие у такого ребенка пороков почек (у 70%) и сердца (у 50%).

**Прогноз:** витальный — очень серьезный и часто неблагоприятный. Нередко больные погибают в перинатальном периоде.

**Медико-генетическое консультирование.** Генетический прогноз благоприятный, семейные случаи неизвестны, риск для sibсов близок к нулю (Лазюк Г.И. и др., 1983).

**Пренатальная диагностика.** Симптомокомплекс пороков развития у плода может и должен быть визуализирован при массовом УЗ-скрининге беременных в сроки беременности до 20 недель, диагноз нозологической принадлежности ставится медико-генетической службой, вопрос о досрочном прерывании решается, как правило, положительно.

## ФЕТАЛЬНЫЙ АЛКОГОЛЬНЫЙ СИНДРОМ

**Фетальный алкогольный синдром** (алкогольная эмбриофетопатия).

Считается, что синдром развивается в связи с употреблением женщиной во время беременности алкоголя (Beattie J., 1988; Willhite C. et al., 1988; Kunze J., 1989), хотя повреждающие дозы этанола не установлены, а его тератогенный эффект оспаривается некоторыми авторами (Mills J., Graubard B., 1987).

Ряд авторов связывают развитие синдрома с уменьшением в тканях эмбриона и плода под воздействием этанола содержания фолиевой кислоты (Smithells R., 1976).

Популяционная частота синдрома — 1:880 живорожденных (Bell J. et al., 1989).

**Клиника.** Типичными клиническими проявлениями синдрома являются пренатальная гипотрофия, микроцефалия, множественные стигмы дизэмбриогенеза (эпикант, птоз, микрогения, деформированные ушные раковины, брахидактилия, клинодактилия), воронкообразная грудная клетка, ограниченная подвижность в суставах, пороки сердца (ДМЖП), крипторхизм, гипоплазия мошонки. Дети отстают в физическом, умственном и половом развитии.

**Медико-генетическое консультирование и пренатальная диагностика**, как правило, не проводятся.

## ФЕТАЛЬНЫЙ СИНДРОМ КРАСНУХИ

**Фетальный синдром краснухи** (рубеолярная эмбриопатия; Грегга синдром) — врожденный симптомокомплекс, обусловленный тератогенным действием вируса краснухи.

Синдром впервые описал в 1941 г. австралийский офтальмолог N. Gregg в виде триады признаков, ставшей позднее классической (триада Грегга): врожденная нейросенсорная глухота, врожденная катаракта обоих глаз, врожденный порок сердца).

Популяционная частота синдрома, по-видимому, не постоянная, т.к. зависит от эпидемиологической ситуации. Одинаково часто поражаются лица мужского и женского пола.

**Этиология.** Ранее считалось, что причинами развития аномалий у зародыша и плода являются:

1) непосредственное тератогенное воздействие вируса краснухи на продукт зачатия;

2) опосредованное влияние через промежуточные факторы и механизмы вирусных токсинов;

3) первичное поражение эндокринных желез (в частности, надпочечников), которые в свою очередь отрицательно воздействуют на процесс развития организма.

В свете последних данных важная роль отводится иммуногенетическим и иммунологическим механизмам. Описаны HLA и DR-антигены и специфичная для краснухи иммунная реакция у человека. У плодов матерей, заболевших краснухой в ранние сроки беременности, выявлены специфические краснушные IgM-антитела (там, где эти антитела не были выявлены, дети рождались без патологии) (Kato S. et al., 1982; Daffos F. et al., 1984).

Объем и характер эмбриофетопатии у плода определяется сроком беременности, в котором женщина переболела краснухой. Так, если заражение произошло в течение первых 7 нед. беременности, то множественные пороки отмечаются у 50-60% новорожденных, в течение 3-го месяца — примерно у 15%, после 4-го месяца — дефекты обнаруживаются в 1,1% случаев (Dudgeon J., 1976).

Вместе с тем, многие авторы отмечают, что от 30 до 70% заболеваний краснухой у взрослых протекает в бессимптомной форме (Семенов В.М. и др., 1989; Plotkin S., 1984), при которой также возможно внутриутробное поражение плода (Нисевич Л.Л. и др., 1992; Sever J., 1970).

**Основные диагностические признаки** рубеолярной эмбриопатии: катаракта, врожденный порок сердца, глухота.

**Клиника.** При рождении дети с фетальным синдромом краснухи имеют признаки внутриутробной гипотрофии. Кроме того, характерны (Бертынь Г.П., 1988):

1) врожденные пороки сердечно-сосудистой системы (в 96,8% случаев), причем чаще всего — дефект межжелудочковой перегородки, открытый артериальный проток, стеноз легочного ствола;

2) поражение органа зрения (84,5%) в виде врожденной катаракты (чаще двусторонней), реже — микрофтальма, глаукомы, помутнения роговицы, сходящегося косоглазия, микрокорнея, миопии, нистагма;

3) одно- или двусторонняя глухота (21,9%) воспринимающего типа.

Помимо указанных выше пороков у детей с фетальным синдромом краснухи могут обнаруживаться микроцефалия, стигмы дизэмбриогенеза (микрогнатия, деформации ушных раковин, пупочные и пахово-мошоночные грыжи, дисплазия тазобедренных суставов, крипторхизм и т.д.), пороки развития других органов и систем (агенезия легкого, атрезия ануса, желчевыводящих путей, незавершенный поворот кишечника, диафрагмальные грыжи, удлинение тонкой и толстой кишок, ги-

поспадия и др.), а также общие симптомы внутриутробной инфекции: бледность кожи и слизистых, множественные геморрагии, гепатоспленомегалия, анемия с тромбоцитопенией. В дальнейшем у больных прогрессирует психофизическое отставание в развитии.

**Дифференцируют** фетальный синдром краснухи с другими синдромами множественных пороков развития хромосомного и нехромосомного генеза, в состав которых входят катаракта, ВПС, глухота, микроцефалия, задержка развития.

**Диагностика** основывается на следующих критериях:

- анамнестические данные о перенесенной краснухе во время беременности,
- бактериологические данные о вирусоносительстве краснухи у матери или перенесенном заболевании,
- иммунологические данные, полученные у пробанда (специфические IgM-антитела),
- выделение вируса краснухи из различных органов и тканей у плода или ребенка, умерших перинатально или в постнатальном периоде,
- характерные клинические данные (катаракта, ВПС, глухота и т.д.).

**Лечение.** В основном, хирургическая коррекция дефектов, оперативное удаление врожденной катаракты (афакия); консервативное лечение включает антианемическую, гепатопротекторную терапию, ноотропные препараты (если нет противопоказаний). Требуется также наблюдение сурдолога, психо-педагогическая адаптация.

**Прогноз** — всегда очень серьезный. Больные с этой патологией, как правило, инвалиды с детства.

**Медико-генетическое консультирование.** Риск для sibсов по мнению П.Харпера (1984) ничтожно мал. Если в ранние сроки беременности женщина переболела краснухой, то показания к прерыванию беременности сомнений не вызывают, т.к. риск развития аномалий у плода составляет около 60%.

**Пренатальная диагностика.** Перенесенная краснуха и серологическая реакция у беременной женщины нацеливают на ультразвуковую верификацию пороков развития у плода. Перспективным являются методы определения диагноза по данным исследования амниотической жидкости, хотя пока еще ни негативные титры антител, ни отсутствие культуры вируса краснухи не позволяют надежно исключить инфицирование плода (Харпер П., 1984).

---

---

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

*Айламазян Э. К.* Влияние экологических факторов на течение гестационного периода // Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 7. — С. 23-25.

*Александров С. Е.* Генетико-токсикологическая оценка влияния ускорителей вулканизации на организм: Дис. ... д-ра мед. наук. — Ярославль, 1987. — 204 с.

*Антипенко Е. Н., Алексеенко П. Л.* Оценка мутагенной опасности загрязненного атмосферного воздуха для населения городов // Вестн. РАМН. — 1992. — № 11-12. — С. 36-39.

*Антипенко Е. Н., Козут Н. Н.* Результаты эпидемиологического изучения ВПР у детей в городах с разным уровнем загрязнения атмосферного воздуха // Вестн. РАМН. — 1993. — № 3. — С. 32-36.

Некоторые показатели иммунитета у часто болеющих детей, подвергшихся радиационному воздействию вследствие аварии на Чернобыльской АЭС / Ю. Г. Антипкин, В. П. Чернышев, Т. В. Починок и др. // Тез. докл. IX съезда детских врачей Украины. — Одесса, 1993. — С. 73.

Подходы к дифференциальной диагностике клинически сходных форм хромосомной патологии с помощью ЭВМ / В. Г. Антоненко, Л. Я. Левина, Л. М. Константинова, А. Н. Заярный // Педиатрия. — 1991. — № 10. — С. 25-29.

*Атакулов Д. О.* Патогенетические основы диагностики и лечения болезни Гиршпрунга у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1989. — 30 с.

*Бадалян Л. О.* Защита развивающегося мозга — важнейшая задача перинатальной медицины // Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 7. — С. 44-46.

Баев А. А. Путь к биологии XXI века. Программа «Геном человека» // Вестн. Росс. АН. — 1993. — Т. 63, № 2. — С. 89-93.

Банкл Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов. — М.: Медицина, 1980. — 311 с.

Баранов А. А. Актуальные вопросы охраны здоровья матери и ребенка на современном этапе // Педиатрия. — 1990. — № 7. — С. 5-10.

Баранов В. С. Дородовая диагностика наследственных болезней, современное состояние, реальные возможности и перспективы // Вестн. АМН СССР. — 1987. — № 4. — С. 44-50.

Бариляк И. Р., Васильева И. А. Антимитотическая и цитогенетическая активность малых концентраций сероуглерода и сероводорода // Цитология и генетика. — 1974. — Т. 8, № 2. — С. 126-129.

Базртс В. Ультразвуковая диагностика врожденных пороков развития головного мозга // Педиатрия. — 1990. — № 4. — С. 78-84.

Бедный М. С. Современные демографические процессы и проблемы детства // Педиатрия. — 1990. — № 5. — С. 5-10.

Оценка состояния кроветворения и принципы гематологического скрининга у детей, проживающих на контролируемых территориях Черниговской области / В. Г. Бебешко, Е. М. Бруслова, О. П. Винницкая и др. // Тез. докл. IX съезда детских врачей Украины. — Одесса, 1993. — С. 77-78.

Белоконь Н. А., Подзолков В. П. Врожденные пороки сердца. — М.: Медицина, 1991. — 352 с.

Беникова Е. А., Сильванская Е. М., Пилипенко В. Н. Методика синдромологического анализа при задержке роста у детей // Мед. генетика. — Киев: Здоровья, 1990. — С. 24-32.

Бережной В. В., Сулима Е. Г., Гулида Л. В. Состояние и перспективы снижения детской смертности в Украине // Тез. докл. IX съезда детских врачей Украины. — Одесса, 1993. — С. 10.

Болезни органов дыхания у детей: Руководство для врачей / С. В. Рачинский, В. К. Таточенко, Р. Г. Артамонов и др. — М.: Медицина, 1987. — 496 с.

Болезни органов пищеварения у детей. Руководство для врачей / Под ред. А. В. Мазурина. — М.: Медицина, 1984. — 656 с.

Болезни сердца и сосудов у детей. Руководство для врачей / Под ред. Н. А. Белоконь, М. Б. Кубергера. — В 2 т. — М.: Медицина, 1987.

Болотоевский В. М., Геликман Б. Г., Бахур Е. А. Заболеваемость корью среди вакцинированных серонегативных к этой инфекции детей // Педиатрия. — 1981. — № 11. — С. 52-54.

Анализ популяционных структур трех районов Гомельской области,

подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на ЧАЭС / Л. П. Большакова, Г. М. Аветисов, П. В. Ижевский и др. // I Всес. радиобиологический съезд, М., 21-27 авг. 1989: Тез. докл. — Пущино, 1989. — Т. 2 — С. 412-413.

*Бочков Н. П.* Медицинские аспекты генетического мониторинга // Вестн. АМН СССР. — 1984. — № 7. — С. 3-6.

*Бочков Н. П., Захаров А. Ф., Иванов В. И.* Медицинская генетика (Руководство для врачей) / АМН СССР. — М.: Медицина, 1984. — 368 с.

*Бочков Н. П., Боговский П. А., Напалков Н. П.* Мутагены, тератогены и канцерогены: опасности реальные и возможные // Вестн. АМН СССР. — 1986. — № 9. — С. 18-25.

*Бочков Н. П., Чеботарев А. Н.* Наследственность человека и мутагены внешней среды: — М.: Медицина, 1989. — 272 с.

*Бочков Н. П., Лазюк Г. И.* Вклад генетических факторов в перинатальную патологию и детскую смертность // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 5. — С. 11-13.

*Бочков Н. П., Катосова Л. Д.* Генетический мониторинг популяций человека при реальных химических и радиационных нагрузках // Вестн. РАМН. — 1992. — № 4. — С. 10-14.

*Бугаев В. Н., Трескунова Т. В., Бомко Е. И.* Уровень и структура заболеваемости детей, проживающих на территориях УССР, подвергшихся радиоактивному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 8. — С. 12-15.

*Булахова С. А.* Частота и структура врожденных пороков развития у новорожденных // Педиатрия. — 1985. — № 3. — С. 55-56.

*Бураковский В. И., Алекси-Месхишвили В. В.* Проблема хирургии и интенсивной терапии у грудных детей с врожденными пороками сердца в критическом состоянии // Вестн. АМН СССР. — № 2. — С. 38-44.

Врожденные пороки сердца / В. И. Бураковский, В. А. Бухарин, В. П. Подзолков и др. // Сердечно-сосудистая хирургия. — М.: Медицина, 1989. — С. 45-382.

*Вельтищев Ю. Е.* Состояние и перспективы генетических исследований в педиатрии // Вестн. АМН СССР. — 1982. — № 6. — С. 36-42.

*Вельтищев Ю. Е., Дементьева Г. М.* Задачи неонатологии на современном этапе // Вопр. охр. мат. — 1988. — Т. 33, № 6. — С. 7-12.

*Вельтищев Ю. Е.* Научно-технический прогресс и педиатрия // Педиатрия. — 1989. — № 1. — С. 6-13.

Цитогенетическая диагностика недифференцированных форм умственной отсталости у детей с врожденными пороками развития и (или) микроаномалиями / Ю. Е. Вельтищев, С. Г. Ворсанова, И. А. Демидова, Е.



А. Николаева, Г. В. Дерягин // *Вопр. охр. мат.* — 1989. — Т. 34, № 11. — С. 22-26.

*Вельтищев Ю. Е., Казанцева Л. Э., Ветров В. П.* Состояние и перспективы генетического консультирования в педиатрии // *Вопр. охр. мат.* — 1991. — Т. 36, № 8. — С. 53-57.

Медико-генетическое консультирование и ультразвуковая диагностика скелетных дисплазий при моногенных и хромосомных синдромах / Н. П. Веропотвелян, П. Н. Веропотвелян, Н. М. Томашевская и др. // *Акуш. и гин.* — 1990. — № 11. — С. 20-25.

Возможности ультразвуковой пренатальной диагностики синдрома Шерешевского-Тернера и синдрома Ульриха-Нунан / Н. П. Веропотвелян, П. Н. Веропотвелян, Л. А. Кодунов и др. // *Материнство и детство.* — 1992. — Т. 37, № 6. — С. 5-10.

Рациональная тактика ведения беременности и родов в профилактике перинатальной заболеваемости и смертности / Е. М. Вихляева, Г. У. Асымбекова, Ф. С. Бадоева, Н. И. Закирова // *Вестн. АМН СССР.* — 1990. — № 7. — С. 18-23.

*Воеводин С. М.* Эхографическая диагностика пороков развития головного мозга у новорожденных и детей грудного возраста // *Педиатрия.* — 1990. — № 9. — С. 45-51.

Наследственные системные заболевания скелета / М. В. Волков, Е. М. Меерсон, О. Л. Нечволодова и др. — М.: Медицина, 1982. — 320 с.

*Волощук И. Н.* Морфология органов иммунной системы у перинатально умерших детей с аутосомными трисомиями // *Арх. пат.* — 1983. — Т. 45, № 10. — С. 14-21.

*Воробьев А. М.* Критерии прогноза хирургического лечения врожденной гидроцефалии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1987. — 21 с.

Пренатальная диагностика синдрома Эдвардса / С. Г. Ворсанова, К. А. Бедельбаева, В. А. Никишин и др. // *Вопр. охр. мат.* — 1982. — Т. 27, № 8. — С. 70-71.

*Гаврилюк Ю. И.* Исследование мутагенных нагрузок в популяции человека // *Гиг. и сан.* — 1987. — № 12. — С. 36-39.

Клинико-эпидемиологические исследования в региональной системе генетического мониторинга популяции человека / Ю. И. Гаврилюк, П. А. Глинка, Б. И. Ковалишин и др. // *Мед. генетика.* — Киев: Здоровья, 1990. — Вып. 1. — С. 5-7.

*Галстян А. А., Тер-Восканян К. Я.* Эхокардиография в оценке фазово-объемных показателей сердечного цикла у здоровых детей школьного возраста // *Педиатрия.* — 1984. — № 11. — С. 18-20.

*Герасимович А. И.* Врожденные пороки развития среди причин перинатальной и ранней детской смертности: Дис. ... канд. мед. наук. — Минск, 1985. — 190 с.

*Голубцов Б. В., Михайлечко Н. В., Коптюх В. И.* Актуальность антенатальной диагностики врожденных пороков развития в одной из областей западного региона УССР // Мед. генетика. — Киев: Здоровья, 1990. — С. 7-9.

*Грабаускене В. В.* Результаты исследования естественного течения, особенности клиники, диагностики и тактики лечения критических врожденных пороков сердца у новорожденных и детей грудного возраста: Дис. ... канд. мед. наук. — Вильнюс, 1988. — 268 с.

*Гречанина Е. Я.* Возможности пренатальной диагностики врожденных пороков развития во II триместре беременности с помощью ультразвукового исследования // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 5. — С. 27-31.

О влиянии пестицидов на здоровье детей / Т. П. Грязнова, В. Г. Медникова, А. П. Вишнякова, И. Е. Лукашев // Пестициды и здоровье. — Краснодар, 1989. — С. 38-42.

*Гублер Е. В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — М.: Медицина, 1978. — 296 с.

*Гулькевич Ю. В., Лазюк Г. И., Кулаженко В. П.* Генетические исследования врожденных пороков развития у человека // Вестн. АМН СССР. — 1973. — № 1. — С. 62-68.

*Гущина Л. А., Александрович Е. И., Ильшевич В. И.* Значение наследственности и воздействия факторов внешней среды в генезе спинномозговой грыжи и анэнцефалии // Акуш. и гин. — 1976. — № 12. — С. 51-53.

*Давиденкова Е. Ф., Бутомо И. В.* Основные направления профилактики врожденных пороков развития // Педиатрия. — 1985. — № 12. — С. 15-19.

*Двойрин В. В.* Сопоставление табличных показателей выживаемости двух неоднородных по ряду прогностических факторов групп больных // Вопр. онкол. — 1985. — Т. XXXI, № 6. — С. 12-17.

Возрастные эхографические параметры печени, желчного пузыря и поджелудочной железы у детей / И. В. Дворяковский, И. А. Лябис, Г. М. Дворяковская, Е. Ф. Клименко // Вопр. охр. мат. — 1984. — Т. 29, № 4. — С. 3-6.

*Демидов В. Н., Бахарев В. А., Стыгар А. М.* Ультразвуковая диагностика черепно- и спинномозговых грыж плода // Вопр. охр. мат. — 1986. — Т. 31, № 9. — С. 34-37.

*Демидов В. Н., Воеводин С. М., Стыгар А. М.* Ультразвуковая диагностика пороков развития лица у плода // Акуш. и гин. — 1990. — № 10. — С. 20-23.

*Дерюго Н. К.* Врожденные аномалии развития желудочно-кишечного тракта у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Смоленск, 1969. — 21 с.

- Динерман А. А.* Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития // *АМН СССР*. — М.: Медицина, 1980. — 192 с.
- Дубинин Н. П.* Очерки о генетике. — М.: Сов. Россия, 1985. — 252 с.
- Еолян Э. С.* Изучение демографических показателей населения как составной части генетического мониторинга: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1980. — 155 с.
- Еременко В. А.* От безопасности в промышленности к безопасности проживания в промышленных регионах // *Безопас. труда в пром-сти*. — 1992. — № 7. — С. 2-13.
- Заставный Ф.* Актуальные проблемы охраны окружающей среды и рационального использования природных ресурсов на Украине // *Экон. Сов. Украины*. — 1990. — № 3. — С. 74-80.
- Золотова О. В., Петров Б. А.* Оценка суммарной мутагенной активности вредных факторов производственной среды на металлургических предприятиях южного Урала // *Вестн. РАМН*. — 1992. — № 4. — С. 59-60.
- Иванов А. П., Исаяев И. И.* Эхокардиографические параметры здоровых детей дошкольного и школьного возраста // *Педиатрия*. — 1987. — № 12. — С. 17-20.
- Иванов В. И.* Взаимодействие генов, контролирующих процессы детерминации клеток // *Теоретические проблемы мед. генетики*. — М., 1979. — С. 100-114.
- Характер основной патологии перинатального периода на современном этапе / Т. Е. Ивановская, Л. Я. Покровская, А. Г. Талалаев, Л. В. Леонова // *Арх. пат.* — 1986. — Т. 48, № 9. — С. 3-7.
- Игнатова М. С., Вельтищев Ю. Е.* Детская нефрология: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1989. — 456 с.
- Современные тенденции в состоянии здоровья новорожденных и их матерей в период беременности и родов в условиях промышленного города / Р. К. Игнатьева, Н. И. Кадеркаева, С. В. Жарковская, А. К. Бурякова // *Педиатрия*. — 1990. — № 4. — С. 14-20.
- Измеров Н. Ф., Волкова З. А.* Профессиональные вредности как фактор риска перинатальной патологии // *Вестн. АМН СССР*. — 1990. — № 7. — С. 26-29.
- Ильина Е. Г.* Клинико-генетический анализ врожденных атрезий и стенозов желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1985. — 18 с.
- Исаков Ю. Ф., Ленюшкин А. И., Долецкий С. Я.* Хирургия пороков развития толстой кишки у детей. — М.: Медицина, 1972. — 240 с.
- Распространенность хронических и рецидивирующих неспецифичес-

ких заболеваний легких среди детей / С. Ю. Каганов, Л. Л. Иошпа, Е. Н. Харина и др. // Вопр. охр. мат. — 1984. — Т. 29, № 12. — С. 25-29.

*Каганов С. Ю., Розинова Н. Н.* Поликистоз легких // Врожд. и наследственные заболевания легких у детей. — М.: Медицина, 1986. — С. 90-99.

Основные направления борьбы с наследственными заболеваниями в детском возрасте / Л. З. Казанцева, Е. А. Николаева, П. В. Новиков, А. Н. Семячкина // Педиатрия. — 1989. — № 1. — С. 31-36.

*Касерес П. Л.* Популяционные и семейные генетические исследования расщелин губы и неба: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1979. — 21 с.

*Касимова О. А.* Врожденная гидроцефалия (клинико-иммунологическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Баку, 1988. — 35 с.

Патогенез диабетической фетопатии / Ю. А. Князев, М. В. Федорова, И. П. Ларичева и др. // Педиатрия. — 1992. — № 10-12. — С. 53-57.

*Ковалева Н. В., Слозина Н. М., Никитин А. И.* Данные цитогенетического обследования жительниц двух районов Сурхандарьинской области Узбекской ССР // I Всес. коорд. совещ. «Генетические последствия загрязнения окр. среды мутагенными факторами», Самарканд, 8-10 окт. 1989: Тез. докл. — Самарканд, 1990. — С. 94-95.

*Козинец Е. Г.* Экология и кроветворение // Гематол и трансфузиол. — 1990. — № 12. — С. 7-11.

Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: Справочник / С. И. Козлова, Е. Семанова, Н. С. Демикова, О. Е. Блинникова. — Л.: Медицина, 1987. — 320 с.

*Крикунова Н. И., Назаренко Л. П.* Распространенность и структура врожденных пороков развития в г. Томске // Методические и методологические вопр. генетики. — Томск, 1990. — С. 206-212.

*Крисюк А. П., Меженина Е. П., Куценко Я. Б.* Влияние экологических факторов на возникновение врожденных заболеваний опорно-двигательного аппарата у новорожденных // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1993. — № 1. — С. 60-64.

Частота и структура врожденных пороков развития / Е. У. Куандыков, Г. Р. Бекембаева, Т. Н. Колесникова и др. // Здоровоохр. Казахстана. — 1988. — № 12. — С. 6-8.

*Кулешов Н. П.* Частота возникновения и судьба хромосомных аномалий у человека: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1979. — 312 с.

*Кулешов Н. П., Шрам Р.* Генетический мониторинг популяции человека в связи с загрязнением окружающей среды // Перспективы мед. генетики. — М.: Медицина, 1982. — С. 123-159.

*Кулешов Н. П., Журков В. С., Селезнева Т. И.* Частота ВПР в различ-

ных экологических районах СССР // *Соврем. проблемы в клинической цитогенетике: сб. научн. тр.* — М., 1991. — С. 15-16.

*Кулешов Н. П., Ревазова Ю. А.* Спонтанные аборт, мертворождения и ВПР в мониторинге влияния факторов среды на состояние здоровья населения // Там же. — С. 16-17.

*Кулешов Н. П.* Современные методы в клинической цитогенетике // Там же. — С. 91-146.

*Кулиев А. М.* Фенотипические аспекты хромосомных эмбриолетелей человека: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1975. — 39 с.

Ультразвуковое исследование в профилактике врожденной и наследственной патологии / А. М. Кулиев, М. А. Фукс, Й. П. Алишаускас и др // *Вопр. охр. мат.* — 1988. — Т. 33, № 3. — С. 44-47.

Экспресс-диагностика синдрома Дауна в I триместре беременности / А. М. Кулиев., Т. В. Золотухина, В. Б. Бирюков и др. // *Вопр. охр. мат.* — 1989. — Т. 34, № 4. — С. 35-38.

*Кундиев Ю. И., Гродзинский Д. М.* Роль гигиенической науки в решении неотложных задач экологического оздоровления республики // *Соврем. проблемы гигиены, экологии и охр. здоровья: Тез. докл. XII съезда гигиенистов Украины.* — Киев, 1991. — С. 18-22.

Регламентирование применения пестицидов с учетом мутагенного фона и мутационной изменчивости / А. И. Куринный, А. П. Кравчук, Е. С. Зубко, Е. Ю. Деревяно // 2 Всес. съезд мед. генет., Алма-Ата, 4-6 дек. 1990: Тез. докл. — М., 1990. — С. 234.

*Кухарь В. П.* Некоторые актуальные экологические проблемы Украинской ССР // *Вестн. АН СССР.* — 1988. — №11. — с. 106-110.

*Лазюк Г. И., Лурье И. В.* Хромосомные болезни // *Тератология человека.* — М.: Медицина, 1979. — С. 262-336.

Генетика врожденных пороков развития / Г. И. Лазюк, В. И. Иванов, М. Толарова, Э. Цейзель // *Перспективы мед. генетики.* — М.: Медицина, 1982. — С. 187-240.

*Лазюк Г. И.* Пороки развития // *БМЭ.* — 3-е изд. — М., 1983. — Т. 20. — С. 260-263.

*Лазюк Г. И., Лурье И. В., Черствой Е. Д.* Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. — М.: Медицина, 1983. — 208 с.

*Лазюк Г. И., Усова Ю. И., Ильина Е. Г.* Некоторые итоги эпидемиологических исследований ВПР в Белоруссии // *Акт. вопр. детской патологии. Эндокринная патология.* — М., 1983. — С. 72-73.

*Лазюк Г. И.* Организация медико-генетической помощи в Белорусской

ССР. Акт. вопр. профилактики наследственных болезней. — Вильнюс, 1986. — С. 62-63.

*Лазюк Г. И., Черствой Е. Д.* Основные этиологические группы врожденных пороков развития и некоторые вопросы диагностики и танатогенеза // Арх. пат. — 1986. — Т. 48, № 9. — С. 20-25.

Нозологическая структура, диагностика и патогенез пороков развития у зародышей человека / Г. И. Лазюк, И. А. Кириллова, Э. Н. Брагина и др. // VIII Всес. съезд патологоанатомов, Тбилиси, 17-20 окт. 1989: Тез. докл. — М., 1989. — С. 319-321.

*Лазюк Г. И.* Этиология и патогенез врожденных пороков развития // Тератология человека. Руководство для врачей. / Под ред. Г. И. Лазюка. — М.: Медицина, 1991. — С. 18-46.

*Лазюк Г. И., Лурье И. В.* Хромосомные болезни // Тератология человека. Руководство для врачей. / И. А. Кириллова, Г. И. Кравцова, Г. В. Кручинский и др.; Под ред. Г. И. Лазюка. — М.: Медицина, 1991. — С. 343-436.

*Лазюк Г. И., Лурье И. В., Щуплецова Т. С.* Значение медико-генетической службы в профилактике детской инвалидности // Педиатрия. — 1991. — № 9. — С. 65-69.

*Лебедев Б. В., Барашнев Ю. И., Якунин Ю. А.* Невропатология раннего детского возраста. Руководство для врачей. — Л.: Медицина, 1981. — 352 с.

*Леванюк В. Ф.* Регистр врожденной и наследственной патологии для Львовской и Закарпатской областей УССР и пути его практического использования // Мед. генетика. — Киев: Здоровья, 1990. — С. 14-22.

*Ледошук Б. А.* Государственный распределительный регистр лиц, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 8. — С. 9-11.

*Ленюшкин А. И., Степанов Э. А.* Аномалии развития кишечника // Болезни органов пищеварения у детей: Руководство для врачей / Под ред. А. В. Мазурина. — М.: Медицина, 1984. — С. 542-558.

*Литвинов Н. Н., Казачков В. И., Астахова Л. Ф.* К проблеме эмбриотоксического и тератогенного действия химических факторов окружающей среды малой интенсивности // Гиг. и сан. — 1988. — № 12. — С. 65-67.

*Лопаткин Н. А., Пугачев А. Г.* Детская урология. Руководство. — М.: Медицина, 1986. — 496 с.

*Лукьянова Е. М., Савельева Г. М., Шкиряк-Нижник З. А.* XII Европейский конгресс по перинатальной медицине // Вопр. охр. мат. — 1991. — Т. 36, № 5. — С. 74-77.

*Лукьянова Е. М.* Научные направления решения главных задач охраны здоровья детей Украины в условиях современной экологии // Тез. докл. IX съезда детских врачей Украины. — Одесса, 1993. — С. 39.

Лунга И. Н., Николаева И. В., Тихоной М. В. Оценка ретроспективных методов регистрации спонтанных абортів и ВПР // Актуальные вопросы профилактики наследственных болезней. — Вильнюс, 1987. — С. 59.

Лурье И. В., Николаева Д. Л. Врожденные пороки развития в системе генетического мониторинга. Сообщение I. Отбор пороков развития, подлежащих динамическому наблюдению // Генетика. — 1983. — Т. 19, № 1. — С. 165-170.

Лурье И. В. Множественные врожденные пороки развития: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1984. — 35 с.

Лурье И. В. Профилактика врожденных пороков развития. // Тератология человека. Руководство для врачей / Под ред. Г. И. Лазюка. — М.: Медицина, 1991. — С. 61-72.

Лурье И. В. Дородовая диагностика пороков развития // Тератология человека. Руководство для врачей / Под ред. Г. И. Лазюка. — М.: Медицина, 1991. — С. 72-77.

Мазурин А. В., Запруднов А. М. Болезни желчевыводящих путей // Болезни органов пищеварения у детей: Руководство для врачей / Под ред. А. В. Мазурина. — М.: Медицина, 1984. — С. 387-419.

Эхографические показатели нормальных размеров почек здоровых детей 1-го года жизни / А. В. Мазурин, В. С. Салмова, А. Л. Соловьева, Т. Г. Верещагина // Вопросы охраны материнства. — 1989. — Т. 34, № 4. — С. 27-29.

Малышева Р. А., Дроздова О. О. Динамика распространенности пороков развития у новорожденных Свердловска за 1956-1981 гг. // Здоровье охраняет. Рос. Федерации. — 1983. — № 5. — С. 15-17.

Манонова Э. П., Капранов С. В. Показатели здоровья детей, проживающих с разным уровнем загрязнения атмосферного воздуха выбросами промышленных предприятий // Гигиена детей и подростков — важнейшее звено профилактической медицины: Тез. докл. Всес. научн.-практ. конф., Москва, 17-18 окт. 1989. — Ч. 2. — М., 1989. — С. 124-126.

Маринчева Г. С., Гаврилов В. И. Умственная отсталость при наследственных болезнях. — М.: Медицина, 1988. — 256 с.

Медведев М. В. Пренатальная УЗ-диагностика врожденных пороков сердца // Акуш. и гин. — 1991. — № 11. — С. 68-75.

Актуальные проблемы ante- и перинатальной патологии / А. П. Милованов, Т. Е. Ивановская, Л. Н. Каск, О. С. Миронова // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 5. — С. 3-7.

Частота и структура врожденных пороков сердца у детей на современном этапе / И. П. Минков, Л. Е. Каплина, Г. И. Клих, С. А. Крестина // Педиатрия, акушерство и гинекология. — 1991. — № 3. — С. 3-5.

Опыт применения УЗ-исследований для выявления пороков мочевой

системы у детей при массовых обследованиях / И. П. Минков, О. Ю. Мажуленко, С. А. Крестина, Л. И. Торбинская // Педиатрия. — 1991. — № 5. — С. 84-88.

*Минков И. П.* О распространенности врожденных пороков дыхательной системы у детей // *Вопр. охр. мат.* — 1991. — № 8. — С. 23-26.

*Минков И. П.* Роль врожденных пороков развития в патологии детского возраста: Дис. ... д-ра мед. наук. — Одесса, 1991. — 395 с.

*Минков И. П.* Клинико-эпидемиологические исследования пороков развития ЦНС у детей в оценке эффективности мероприятий по их предупреждению с помощью УЗ-исследования плода и генетического мониторинга // *Педиатрия.* — 1992. — № 1. — С. 10-14.

*Минков И. П.* Состояние иммунной системы у детей с врожденными пороками развития // *Педиатрия.* — 1992. — № 3. — С. 31-35.

*Минков И. П.* Перекисное окисление липидов и состояние эритроцитарных мембран при врожденных пороках сердца в связи с применением некоторых  $\beta$ -адреноблокаторов // *Врач. дело.* — 1992. — № 8. — С. 21-24.

*Минков И. П.* Пре- и постнатальная диагностика аномалий ЦНС у новорожденных в системе мероприятий по их профилактике // *Матер. междунар. науч.-практ. конф. «Дыхательные расстройства, нарушения кровообращения и другие актуальные вопросы неонатологии».* — Харьков, 1993. — С. 128-129.

*Минков И. П.* Распространенность врожденных пороков развития желудочно-кишечного тракта у новорожденных детей // *Матер. науч.-практ. конф. «Теор. и практ. вопр. детской гастроэнтерологии».* — Харьков — Сумы, 1993. — С. 52.

Величины выборок для оценки динамики частотных показателей в медико-биологических исследованиях / В. А. Минченко, В. М. Прусаков, Т. Ф. Бурдейная, Н. П. Бочков // *Гиг. и сан.* — 1985. — № 1. — С. 27-30.

*Митинская Л. А., Яворский К. М.* Туберкулез у детей на современном этапе // *Вопр. охр. мат.* — 1991. — Т. 36, № 8. — С. 3-6.

*Мutowин Г. Р.* Наследственные и врожденные синдромы у детей, сопровождающиеся нестабильностью генетического аппарата клеток: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1987. — 44 с.

Распространенность и структура болезней мочевой системы у детей в различных регионах страны // В. И. Наумова, А. А. Ефимова, С. Э. Шлягина и др. // *Педиатрия.* — 1985. — № 10. — С. 6-9.

*Недзьведь М. К.* Пороки развития ЦНС // *Тератология человека. Руководство для врачей* / Под ред. Г. И. Лазюка. — М.: Медицина, 1991. — С. 122-144.

*Николаева И. В.* Применение ретроспективных методов учета врож-



денных пороков развития в системе генетического мониторинга: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1986. — 149 с.

*Николаева И. В., Лунга И. Н., Викторов В. В.* Оценка распространенности врожденных пороков развития у новорожденных на основе анализа архивной документации // Гиг. и сан. — 1989. — № 3. — С. 38-41.

*Нил Д. В.* Некоторые вопросы, касающиеся мониторинга изменения частоты мутаций в популяции человека // Генетика и благосостояние человечества. Тр. XIV Междунар. генетического конгресса, Москва, 21-30 авг. 1978. — М.: Наука, 1981. — С. 193-205.

*Осколкова М. К.* Функциональные методы исследования системы кровообращения у детей. — М.: Медицина, 1988. — 272 с.

Цитогенетический эффект в соматических клетках лиц, подвергшихся радиационному воздействию в связи с аварией на Чернобыльской АЭС / М. А. Пилинская, А. М. Шеметун, А. Ю. Бондарь, С. С. Дыбский // Вестн. АМН СССР. — 1991. — № 8. — С. 40-43.

*Пилипчук Н. С.* Пороки развития легких // Врач. дело. — 1988. — № 12. — С. 61-67.

*Писарев А. Г.* Ультразвуковое линейное сканирование печени и желчного пузыря у здоровых детей // Педиатрия. — 1982. — № 5. — С. 24-26.

*Питюренко Е. И., Харченко В. Е., Булычева Т. В.* Экологические проблемы и развитие городских поселений в Украинской ССР // Экон. геогр. Киев. — 1990. — № 40. — С. 53-61.

*Попеску О.* Синдромы в педиатрии. — Бухарест: Мед. изд-во, 1977. — 477 с.

*Посмитная Л. В., Ладонин В. Ф.* Экологические проблемы интенсивного применения азотных удобрений // Агрохимия. — 1989. — № 11. — С. 122-132.

*Прытков А. Н.* Медико-генетическое консультирование при дефектах невральной трубки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1979. — 24 с.

*Путов Н. В., Топузаков В. Л., Левашов Ю. Н.* Пороки развития легких // Руководство по пульмонологии. — Л.: Медицина, 1984. — С. 20-45.

Радиация. Дозы, эффекты, риск / Пер. с англ. — М.: Мир, 1988. — 79 с.

Ранние эффекты облучения человека высокими дозами ионизирующего излучения // Матер. 37-й сессии НКДАР ООН. А/АС 82/R. 471. — Приложение Н. 1988. — С. 113-118.

*Рапопорт Ж. Ж., Мотлох Л. Н., Иванова Э. И.* Роль врожденных аномалий мочевыводящих путей в развитии заболевания почек у детей. // Вопр. охр. мат. — 1988. — Т. 33, № 10. — С. 63-66.

*Рачинский С. В.* Место и роль пороков развития бронхов в бронхо-легочной патологии у детей // Вопр. охр. мат. — 1987. — Т. 32, № 8. — С. 3-8.

*Резник Б. Я.* Наследственные, врожденные и молекулярно-клеточные механизмы заболеваний детского возраста: Актовая речь. — Одесса: Одесский мед. ин-т, 1984. — 22 с.

Патологоанатомический анализ врожденных пороков развития у детей и их роль в танатогенезе / Б. Я. Резник, И. П. Минков, М. Н. Кривенькая, С. Ф. Сирота // Арх. пат. — 1989. — Т. 51, № 3. — С. 55-57.

Частота и клиничко-генетическая характеристика аномалий органов мочевой системы у детей / Б. Я. Резник, И. П. Минков, Т. Г. Подгорная, М. Н. Кривенькая, Б. Н. Глауберзон // Урол. и нефрол. — 1991. — № 4. — С. 37-41.

*Резник Б. Я., Минков И. П., Кривенькая М. Н.* Опыт организации регионального генетического мониторинга // Сов. здравоохран. — 1991. — № 9. — С. 32-35.

*Резник Б. Я., Минков И. П.* Эпидемиология врожденных пороков развития центральной нервной системы у детей // Журн. невропат. и психиатр. — 1991. — № 11. — С. 15-17.

Врожденные пороки развития у детей и загрязнение окружающей среды / Б. Я. Резник, И. П. Минков, М. Н. Кривенькая и др. // Педиатрия. — 1991. — № 12. — С. 37-41.

Загрязнение окружающей среды и врожденные пороки развития по материалам гигиенического мониторинга / Б. Я. Резник, И. П. Минков, В. Я. Прудкий и др. // Гиг. и сан. — 1992. — № 7-8. — С. 6-9.

*Резник Б. Я., Минков И. П.* Врожденные пороки развития опорно-двигательного аппарата и загрязнение окружающей среды // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1994. — № 2. — С. 69-72.

Клиничко-диагностические аспекты первичной цилиарной дискинезии у детей / Н. Н. Розилова, Е. Ф. Крамер, А. И. Клембовский, Н. В. Клейменов, С. Ю. Каганов // Вопр. охран. мат. — 1988. — Т. 33, № 2. — С. 13-19.

*Руцкий А. В., Швед М. А.* Пороки развития опорно-двигательного аппарата // Тератология человека. Руководство для врачей / Под ред. Г. И. Лазюка. — М.: Медицина, 1991. — С. 159-199.

*Савельева Г. М.* Медицинские аспекты снижения перинатальной смертности и перинатальной заболеваемости // Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 7. — С. 4-6.

*Савченко Н. Е.* Гипоспадия и гермафродитизм. — Минск: Беларусь, 1974. — 182 с.

*Сарычева С. Я.* Основные медико-социальные проблемы инвалидности в детском возрасте // Педиатрия. — 1990. — № 12. — С. 4-10.

*Севковская З. А.* Пути практического решения социально-гигиенических проблем снижения младенческой смертности // Педиатрия. — 1990. — № 5. — С. 71-74.

Семенов В. Н. О консервативном и хирургическом лечении гидроцефалии у детей // *Вопр. детской нейрохирургии: сб. науч. тр.* — Л., 1985. — С. 119-137.

Семенова Т. Б., Красников Д. Г. Влияние герпетической инфекции на здоровье матери и ребенка // *Педиатрия.* — 1990. — № 10. — С. 88-93.

Сидельников В. М., Кривченя Д. Ю. Врожденные пороки сердца // *Кардиология детского возраста / П. С. Мощич, В. М. Сидельников, Д. Ю. Кривченя и др.* — Киев: Здоровья, 1986. — С. 144-165.

Сидоренко Г. И., Кутепов Е. Н., Гедымин М. Ю. Методология изучения состояния здоровья населения в зависимости от качества окружающей среды // *Вестн. АМН СССР.* — 1991. — № 1. — С. 15-18.

Скворцов И. А., Ямпольская Э. И., Зелинская Д. И. Принципы организации неврологической помощи детям и современные проблемы нарушения развития мозга // *Педиатрия.* — 1988. — № 12. — С. 51-55.

Случанко И. С., Церковный Г. Ф. Статистическая информация в управлении учреждениями здравоохранения. — М.: Медицина, 1983. — 192 с.

Генетические эффекты от действия малых доз ионизирующих излучений: проблемы клеточного ответа и подходы к их изучению / Д. М. Спитковский, И. Н. Лунга, С. С. Шишкин, Л. И. Ковалев, Т. А. Талызина // *Вест. РАМН.* — 1992. — № 4. — С. 39-46.

Окружающая среда и здоровье детей / М. Я. Студеникин, А. А. Ефимова, О. А. Лицева, В. К. Шурыгин // *Педиатрия.* — 1989. — № 8. — С. 5-9.

Студеникин М. Я., Лепарский Е. А., Макельская Н. П. Региональные особенности младенческой смертности // *Вестн. АМН СССР.* — 1990. — № 7. — С. 6-9.

Стыгар А. М., Демидов В. Н. Антенатальная УЗ-диагностика врожденных изолированных пороков развития конечностей плода // *Акуш. и гин.* — 1991. — № 5. — С. 22-27.

Тератология человека. Руководство для врачей / Под ред. Г. И. Лазюка. — М.: Медицина, 1991. — 480 с.

Современные особенности течения скарлатины у детей / Г. А. Тимофеева, Л. А. Бурова, И. М. Ионтова // *Педиатрия.* — 1985. — № 12. — С. 11-15.

Токарев Н. В. Синдром Вильямса-Кэмпбелла у детей (форма врожденных пороков развития бронхов) // *Педиатрия.* — 1984. — № 9. — С. 7-11.

Распространенность и частота выявления некоторых врожденных аномалий развития среди доношенных и недоношенных новорожденных / Н. А. Тюрин, Л. Г. Кузьменко, В. К. Котлуков и др. // *Педиатрия.* — 1983. — № 7. — С. 45-46.

Филиппова-Нутрихина З. Л., Шевкунова Е. А. Врожденный токсоплазмоз и его социально-экономическое значение // Педиатрия. — 1989. — № 2. — С. 96-100.

Харпер П. С. Практическое медико-генетическое консультирование: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1984. — 304 с.

Хоха А. М., Воронов П. П., Фусточенко Б. П. Алкогольный синдром плода // Здоровоохр. Белоруссии. — 1988. — № 4. — С. 53-56.

Цыгина В. А., Белкина В. В. Случай делеции короткого плеча хромосомы 4 // Соврем. пробл. в клин. цитогенетике: сб. науч. тр. / Под ред. проф. Н. П. Кулешова. — М., 1991. — С. 71.

Черствой Е. Д., Кравцова Г. И., Лазюк Г. И. Нозологическая структура врожденных пороков развития (ВПР) с учетом МКБ-9 // VIII Всес. съезд патологоанатомов. Тбилиси, 17-20 окт. 1989: Тез. докл. — М., 1989. — С. 314-316.

Ческис А. А., Виноградов В. И., Леонова Л. В. Оперативное лечение гидронефроза у детей // Урол. и нефрол. — 1978. — № 5. — С. 23-27.

Шабалов Н. П., Шастина Г. В., Эрман Л. В. Внутритробный микоплазмоз (клинико-морфологические сопоставления) // Педиатрия. — 1981. — № 6. — С. 27-30.

Влияние некоторых факторов окружающей среды на состояние здоровья детей / М. С. Шабдарбаева, З. И. Намазбаева, У. И. Кенесариев, Л. Ф. Носачева // Гиг. и сан. — 1990. — № 11. — С. 12-13.

Шандапа М. Г., Звиняцковский Я. И. Окружающая среда и здоровье населения. — Киев: Здоровья, 1988. — 152 с.

Шевченко В. А., Померанцева М. Д. Генетические последствия действия ионизирующих излучений. — М.: Наука, 1985. — 279 с.

Шевченко В. А. Эколого-генетические последствия радиационного загрязнения окружающей среды // 2 Всес. школа по экологии и химии вод. среды, Ереван, 11-14 мая 1988. — М., 1988. — С. 217-227.

Шевченко В. А. Генетические последствия облучения человека // Природа. — 1989. — № 11. — С. 24-32.

Яковлева Э. Б. Юный возраст матери и состояние здоровья новорожденного ребенка // Педиатрия. — 1990. № 3. — С. 62-65.

Ярмоненко С. П. Радиобиология человека и животных. — М.: Медицина, 1988. — С. 151-153.

Клинико-социальные проблемы детей с малой массой тела / Г. В. Яцык, Г. М. Дементьева, Т. Я. Сафонова, С. П. Гуревич // Педиатрия. — 1987. — № 4. — С. 17-21.

*Afzelius B., Cammer P., Mossberg B.* Acquired ciliary defects compared to those seen in the immotile-cilia syndrome // *Europ. J. resp. Dis.* — 1983. — Vol. 64, suppl. 127. — P. 5-11.

*Agmanolis D. P., Platt M. S., Vollman J. H.* Arnold-Chiari malformation: report of a case with contamination of ventricular and subarachnoid spaces by amniotic sac contents // *Pediatr. Pathol.* — 1984. — Vol. 2, N 1. — P. 89-94.

*Allen H. D., Goldberg S. J., Sahn D. J.* Workbook in Pediatric Echocardiography. — Chicago — London, 1978. — 283 p.

Elevated frequencies of HPRT mutant lymphocytes in the cord blood of newborns of mothers who smoke cigarettes / M. M. Ammenheuser, N. J. Stiglich, A. B. Berenson et al. // *Environ. and Mol. Mutagenes.* — 1992. — Vol. 19, N 20. — P. 2-10.

Water nitrates and CNS birth defects: a population-based case-control study / T. E. Arbuckle, G. J. Sherman, P. N. Corey, D. Walters, R. Lo // *Arch. Environ. Health.* — 1988. — Vol. 43, N 2. — P. 162-167.

*Arima M.* Congenital anomalies — past, present and future // *Asian med. J. Japan.* — 1988. — Vol. 31, N 6. — P. 308-314.

*Arya S., Viseskyl G., Gilbert E. F.* The G syndrome — additional observations // *Amer. J. Med. Genet.* — 1980. — Vol. 5, N 2. — P. 321-324.

*Baba K.* Symposium on An Approach to diagnosis of Minor anomalies // *Teratology.* — 1979. — Vol. 20, N 1. — P. 145-146.

*Baird P. A., Sadovnick A. D.* Life expectancy in Down syndrome // *J. Pediatr.* — 1987. — Vol. 110, N 6. — P. 849-854.

Genetic disorders in children and young adults: A population study / P. A. Baird, T. W. Anderson, H. B. Newcombe, R. B. Lowry // *Amer. J. hum. Genet.* — 1988. — Vol. 42, N 5. — P. 677-693.

*Baird P. A.* Genetics and health care: A paradigm shift // *Perspect. Biol. and Med.* — 1990. — Vol. 33, N 2. — P. 203-213.

*Bamforth St. J., Baird P. A.* Spina bifida and hydrocephalus: A population study over a 35-year period // *Amer. J. hum. Genet.* — 1989. — Vol. 44, N 2. — P. 225-232.

A pilot study on the air mutagenicity of 11 Italian towns / R. Barale, F. Giorgelli, I. Barrai, N. Loprieno // *Atti Assoc. genet. ital.* — 1989. — Vol. 34. — P. 13-14.

*Barr M., Burdi A. R.* Warfarin-associated Embryopathy in a 17-week-old abortus // *Teratology.* — 1976. — Vol. 14, N 2. — P. 129-134.

*Barta B.* A népeség és a köznyezet viszonya a világban és szűkebb környezetünkben // *Stadiszx. szem.* — 1989. — Vol. 67, N 3. — P. 266-280.

- Beattie J.* Alcohol and the child // Proc. Nutr. Soc. — 1988. — Vol. 47, N 2. — P. 121-127.
- Bell J., Pearn J. H., Firman D.* Childhood deaths in Down's syndrome // J. med. Genet. — 1989. — Vol. 26, N 12. — P. 764-768.
- Bernhardt B. A., Pyeritz R. E.* The economics of clinical genetics services // Amer. J. hum. Genet. — 1989. — Vol. 44, N 2. — P. 288-293.
- Bixler D., Fogh-Andersen P., Conneally P. M.* Incidence of cleft lip and palate in the offspring of cleft parents // Clin. Genet. — 1971. — Vol. 2. — P. 155-159.
- Bixler D., Christian J. C.* Pierre Robin syndrome occurring in two unrelated sibships // Brith Defects. — 1971. — Vol. 7, N 1. — P. 67-71.
- Blunck W.* Pädiatrische Endokrinologie. — Urban and Schwarzenberg: München — Wien — Baltimore, 1977. — 304 s.
- Retro- and prospective evaluation of dynamics of some mutational events / N. P. Bochkov, S. D. Grigorian, I. N. Lunga, I. V. Nikolaeva, M. V. Tikhopoy // Hum. Genet. — 1986. — Vol. 72, N 1. — P. 77-79.
- Echographie et diagnostic précoce de la luxation congénitale de la hanche / A. Bocouet, J. Cattin, J. Schirrer, A. Le Mouel, A. Raffi // Ann. Pédiatr. — 1988. — Vol. 35, N 10. — P. 719-725.
- The 49, XXXXY Syndrome. Clinical and Psychological Follow-up Data / M. Borghgraef, J. P. Fryns, E. Smeets, J. Marien, H. van den Berghe // Clin. Genet. — 1988. — Vol. 33. — P. 429-434.
- Borman G. B., Smith A. H., Howard J. K.* Risk factors in the prevalence of anencephalus and spina bifida in New Zealand // Teratology. — 1986. — Vol. 33, N 2. — P. 221-230.
- Familial risks of congenital heart defect assessed in a population-based epidemiologic study / J. A. Boughman, K. A. Berg, J. A. Astemborski et al. // Amer. J. Med. Genet. — 1987. — Vol. 26, N 4. — P. 839-849.
- Brinkhorst L. J.* La politique de l'environnement dans la Communauté Européenne // Santé homme environ.: Symp. int., Luxembourg, 3-5 mars, 1988. — Luxembourg, 1988. — P. 217-225.
- Buffler P. A., Aase J. M.* Genetic risks and environmental surveillance: Epidemiological aspects of monitoring industrial populations for environmental mutagens // J. Occup. Med. — 1982. — Vol. 24, N 4. — P. 305-314.
- Byrne J., Warburton D.* Male excess among anatomically normal fetuses in spontaneous abortions // Amer. J. med. Genet. — 1987. — Vol. 26, N 3. — P. 605-611.
- Campbell S.* The assessment of fetal development by diagnostic ultraso-

und // Clinics in perinatology. — Philadelphia, 1974. — Vol. 1, N 2. — P. 507-524.

*Carey J. C., Hall B. D.* The Coffin-Siris syndrome // Amer. J. Dis. Child. — 1978. — Vol. 132. — P. 667-671.

*Carlgren L. E., Ericson A., Källén B.* Monitoring on congenital cardiac defects // *Pediatr. Cardiol.* — 1987. — Vol. 8, N 4. — P. 247-256.

*Carter C. O., Evans K.* Children of adult survivors with spina bifida cystica // *Lancet.* — 1973. — Vol. 2. — P. 924-926.

*Carter C. O.* Genetics of common single malformations // *Brit. Med. Bull.* — 1976. — Vol. 32. — P. 21-25.

*Carter C. O., Hickman V., Evans K.* Pyloric stenosis: children vs sibs // *J. Med. Genet.* — 1983. — Vol. 20. — P. 155-156.

*Castilla E. E., Orioli I. M.* Epidemiology of neural tube defects in South America // *Amer. J. med. Genet.* — 1985. — Vol. 22, N 4. — P. 695-702.

*Chervenak F. A., Isaacson G., Lorber J.* Anomalies of the Fetal Head, Neck and Spine: Ultrasound Diagnosis and Management. — Philadelphia, 1988.

*Child A.* Kartagener syndrome: a family study // *Clin. Genet.* — 1979. — Vol. 17, N 1. — P. 61-66.

Congenital heart disease among spontaneous abortuses and stillborn fetuses: prevalence and associations / A. Chinn, J. Fitzsimmons, T. H. Shepard, A. G. Fantel // *Teratology.* — 1989. — Vol. 40, N 5. — P. 475-482.

An epidemiological study of congenital anorectal malformations / K. Christensen, C. M. Madsen, M. Hauge, K. Kock // *Pediatr. Perinat. Epidemiol.* — 1990. — Vol. 4, N 3. — P. 269-275.

Ultrasound: A method for kidney size monitoring in children / C. Christophe, F. Cantraine, C. Bogaert et al. // *Europ. J. Pediatr.* — 1986. — Vol. 145, N 6. — P. 532-538.

Cine magnetic resonance imaging for evaluation of congenital heart disease / K. J. Chung, I. A. Simpson, R. Newman et al. // *J. Pediatr.* — 1988. — Vol. 113, N 6. — P. 1028-1035.

*Clayton D. B.* Comparison between in vitro and in vivo tests for carcinogenicity: An overview. ICPEMC Working Paper 2/1 // *Mutat. Res.* — 1980. — Vol. 75, N 2. — P. 205-213.

*Coffer V. P.* Neural tube defects in Dublin 1953-1954 and 1961-1982 // *Irish. J. Med.* — 1983. — Vol. 76, N 5. — P. 411-413.

*Cohen M. M.* An etiologic and nosologic overview of craniosynostosis syndromes // *Birth Defects. Orig. Art. Ser.* — 1975. — Vol. 11, N 2. — P. 136-189.

Le cardiopatie congenite nel neonato. Revisione critica della nostra esperienza su 208 casi / L. Comellini, F. M. Picchio, D. Prandstraller et al. // *Minerva pediat.* — 1984. — Vol. 14, N 5. — P. 621-634.

Conde R. C., Ortiz A. R., Folch N. Tabaquismo y embarazo // *Rev. cub. Lig. y epidemiol.* — 1989. — Vol. 27, N 2. — P. 151-158.

Le syndrome de Pierre-Robin / G. Couly, G. Cheron, J. de Blic et al. // *Arch. franc. Pédiatr.* — 1988. — Vol. 45, N 8. — P. 553-559.

Craft H., Brazy J. E. Autopsy. High yield in neonatal population // *Amer. J. Dis. Child.* — 1986. — Vol. 140, N 12. — P. 1260-1262.

Craplet M. Alcohol et descendance // *Alcool on sante.* — 1988. — N 4. — P. 8-13.

Crow J. F. Human population monitoring // *Chemical mutagens: Principles and methods for their detection.* Hollaender A., ed. — New York: Plenum Press, 1971. — Vol. 2. — P. 591-604.

Crow P. Environmental concern outweighs action on energy in Congress // *Oil and Gas. J.* — 1990. — Vol. 88, N 5. — P. 25-28.

Crowe C., Jassani M., Dicherman L. The prenatal diagnosis of the Walker-Warburg syndrome // *Prenat. Diagn.* — 1986. — Vol. 6, N 3. — P. 177-185.

Increased chromosomal breakage in epileptic children after long-term treatment // P. Curatolo, V. Brinchi, R. Cusmai, P. Vignetti, P. Benedetti // *Europ. J. Pediatr.* — 1986. — Vol. 145, N 5. — P. 439-442.

Czeizel A. Definition of multiple congenital abnormalities // *Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.* — 1981. — Vol. 29, N 2-3. — P. 251-258.

Czeizel A., Sankaranayanan K. The load of genetic and partially genetic disorders in man // *Mutat. Res.* — 1984. — Vol. 128, N 2. — P. 73-103.

Czeizel A. Population surveillance of sentinel anomalies // *Mutat. Res.* — 1989. — Vol. 212, N 1. — P. 3-9.

Czeizel A. Hungarian surveillance of germinal mutations. Lack of detectable increase in indicator conditions caused by germinal mutations following the Chernobyl accident // *Hum. Genet.* — 1989. — Vol. 82, N 4. — P. 359-366.

A Genetic-diagnostic Survey in an Institutionalized Population of 158 Mentally Retarded Patients / A. M. Dereymaeker, J. P. Fryns, J. Haegeman, J. De-roover, H. Van den Bergh // *Clin. Genet.* — 1988. — Vol. 34, N 2. — P. 126-134.

A family study of vesicoureteric reflux / A. De Vargas, K. Evans, P. Ransley et al. // *J. Med. Genet.* — 1978. — Vol. 15, N 1. — P. 85-96.



Hodnocení klastogenního účinku formaldehydu u dětí v předškolních a školních zařízeních / L. Dobias, J. Hanzl, P. Rössner et al. // Čs. hygiena. — 1988. — Vol. 33, N 10. — P. 596-604.

Donald I., Brown T. G. Demonstration of tissue interfaces within the Body by ultrasonic echosounding // Brit. J. Radiol. — 1961. — Vol. 34, N 405. — P. 539-546.

Donlon T. A. Similar Molecular Deletions on chromosome 15q11.2 are Encountered in Both the Prader-Willi and Angelman Syndromes // Hum. Genet. — 1988. — Vol. 80, N 4. — P. 322-328.

Drets M. E. La problemática de la contaminación ambiental la genética contemporánea // Bol. Acad. nac. med. Buenos Aires. — 1990. — Vol. 68, N 2. — P. 409-414.

Drew J. H. Malformations: incidence, aetiology, problems and possible association with infants of multiple births // Med. J. Austr. — 1980. — Vol. 1, N 12. — P. 49-50.

Dunstan G. P. Screening for Fetal and Genetic Abnormality: Social and Ethical Issues // J. Med. Genet. — 1988. — Vol. 25. — P. 290-293.

Eichenlaub-Ritter U., Stahl A., Luciani J. M. The microtubular cytoskeleton and chromosomes of unfertilized human oocytes aged in vitro // Hum. Genet. — 1988. — Vol. 80, N 3. — P. 259-264.

Ericson A., Källén B., Löfkvist E. Environmental factors in the etiology of neural tube defects: A negative study // Environm. Res. — 1988. — Vol. 45, N 1. — P. 38-47.

Escobar V., Bixler O. On the classification of the acrocephalosyndactyly syndromes // Clin. Genet. — 1977. — Vol. 12. — P. 169-178.

Escobar V., Weaver D. D. Aarskog syndrome. New findings and genetic analysis // JAMA. — 1978(a). — Vol. 240. — P. 2638-2641.

Faix R. G., Barr M., Waterson J. R. Triploidy: case report of a liveborn male and an ethical dilemma // Pediatrics. — 1984. — Vol. 74. — P. 296-299.

Farriaux J. P., Dhondt J. L., Moreno L. Le dépistage des maladies héréditaires // Ann. Biol. clin. — 1988. — Vol. 46, N 6. — P. 393-404.

Federman D. D. Abnormal sexual development. A genetic and endocrine approach to differential diagnosis. — Philadelphia — London: Saunders, 1967.

Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: An epidemiologic study / Ch. Ferencz, C. A. Neill, J. A. Boughman et al. // J. Pediatr. — 1989. — Vol. 114, N 1. — P. 79-86.

*Ferrer-Torrelles M., Ceballos T., Ferrer-Loewinsohn A.* Development of the hip joint in relation to congenital dislocation // *Acta orthopaed. belg.* — 1990. — Vol. 56, N 1A. — P. 13-22.

Chromosome 13 deletion and retinoblastoma / *J. Francois, A. Neetens, J. Dumon, I. Neetens* // *Ophthalm. Paediat. Genet.* — 1983. — Vol. 3. — P. 121-134.

*Fraser F. C.* Relations of animal studies to the problem in man // *Handbook of Teratology* / Eds. press *J. G. Wilson, F. C. Fraser.* — New York — London: Plenum Press, 1977. — Vol. 3, N 1. — P. 75-78.

*Freiherr G.* Fertilization of monkeys to allow testing of human birth defects theory // *Res. Resour. Report.* — 1984. — Vol. 8, N 1. — P. 1-6.

*Friedman J. M.* Genetic disease in the offspring of older fathers // *Obstet. Gynec.* — 1981. — Vol. 57. — P. 745-749.

Report of the new england regional infant cardiac program / *D. C. Fyler, L. P. Buckley, W. E. Hellenbrand, H. E. Cohn* // *Pediatrics.* — 1980. — Vol. 65, N 2 (part II). — P. 377-461.

*Gajdos A.* La membrane erithrocytaire. Fonctions principales // *Nouv. Press. med.* — 1973. — Vol. 2, N 36. — P. 2405-2410.

An infant with duplication of 17q21 17q ter / *J. U. Gallien, R. L. Neu, P. J. Wunn et al.* // *Amer. J. Med. Genet.* — 1981. — Vol. 8, N 1. — P. 111-116.

La sindrome di Coffin-Siris / *M. L. Giovannucci Uzielli, S. Seminara, P. A. Nicotina et al.* // *Min. Pediat.* — 1980. — Vol. 32. — P. 245-254.

*Giuiffre L., Corsello G.* Teratogenicita dei farmaci e patologia malformativa neonatale // *Riv. Pediatr. prevent. soc. Nipiol.* — 1989. — Vol. 39, N 4. — P. 133-138.

*Golden J. A., Rorke L. B., Bruce D. A.* Dandy-Walker syndrome and associated anomalies // *Pediatr. Neurosci.* — 1987. — Vol. 13, N 1. — P. 38-44.

Medical genetics in Israel / *R. M. Goodman, B. Bonne-Tamir, A. Adam et al.* // *J. med. Genet.* — 1989. — Vol. 26, N 3. — P. 179-189.

*Grouchy J. de, Turleau C.* *Clinical Atlas of Human Chromosomes.* — New York: John Wiley, 1977.

*Guerra D., Romano P., Zambonelli C.* Mutagenic effects of sulfur dioxide on *Saccharomyces cerevisiae* diploid strains // *Experientia.* — 1981. — Vol. 37, N 7. — P. 691-693.

Alphafœtoprotéine et trisomie 21 / *S. Guibaund, C. Boisson, A. Simplot et al.* // *J. Genet. hum.* — 1988. — Vol. 36, N 4. — P. 347-351.

*Gupta O., Nigam S., Jain A.* Kartagener's syndrome // *J. Indian Med. Ass.* — 1978. — Vol. 70, N 12. — P. 281-282.

Incidencia de los defectos del tubo neural y anomalías asociadas / J. de Gutierrez, M. E. Fabala, A. C. de Marin, M. de la Gruz // Arch. Dom. Ped. — 1986. — Vol. 22, N 1. — P. 89-94.

Guttermann M., Tennstedt A., Schreiber D. Mißbildungen des Verdauungssystems in Autopriematerial von Kindern // Zbl. allg. Path. path. Anat. — 1984. — Bd 129, N 1. — S. 11-16.

Guzanin Š. Malformacie horných Končatin // Acta Chir. orthop. Traum. Čech. — 1979. — Vol. 46, N 5. — P. 364-395.

Haglund U., Lundberg J., Zech L. Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in swedish paint industry workers // Scand. J. Work. Environ. Health. — 1980. — Vol. 6. — P. 291-298.

Hall J. G. The natural history of achondroplasia // Hum. Achondroplasia: Multidiscip. Approach.: Proc. 1st Int. Symp., Rome, Nov. 19-21, 1986. — New York — London, 1988. — P. 3-9.

Hall J. G. The value of the study of natural history in genetic disorders and congenital anomaly syndromes // J. med. Genet. — 1988. — Vol. 25, N 7. — P. 434-441.

Hanson J. A. Principles and Practice of Medical Genetics / Eds. A. E. H. Emery, D. L. Dimoin. — Edinburgh, 1983. — P. 127-151.

Hassold T., Chin D. Maternal age specific rates of numerical chromosome abnormalities with specific reference to trisomy // Hum. Genet. — 1985. — Vol. 70, N 1. — P. 11-17.

Helnes P. Lung function in infants with congenital pulmonary hypoplasia // J. Pediat. — 1982. — Vol. 101, N 6. — P. 918-922.

Hemminki K., Sorsa M., Vainio H. Genetic risks caused by occupational chemicals // Scand. J. Work. — Environ. Health., 1979. — Vol. 5, N 4. — P. 307-327.

Kinder prakonzeptionell bestrahlter Elterneine Longitudinalstudie (Ergebnisse 1986) / Th. Herrmann, E. Rupprecht, L. Voigtmann, W. Kuchheuser // Strahlenther. und Oncol. — 1988. — Bd 164, N 11. — S. 629-637.

Hillemanns H. G., Quass L., Steiner M. Perinatalmedizinische Möglichkeiten und Grenzen des geburtshilflichen Zentrums — Eine Analyse der Ursachen perinataler Mortalität 1982-1985 // Z. Geburtsh. Perinat. — 1986. — Bd. 190, N 2. — S. 215-219.

Hoffman G. R. Detection of effects of mutagens in human populations // Chemical mutagens: Principles and methods for their detection. — New York — London, 1983. — Vol. 8. — P. 1-53.

Surveillance of newborn infants for malformations due to spontaneous germinal mutations / L. B. Holmes, S. E. Vincent, C. Cook, K. R. Cote // Populati-

- on and biological aspects of human mutation. Hook E. B., Porter I. H. eds. — New York: Academic Press, 1981. — P. 351-359.
- Hook E. B. Human germinal mutations: Monitoring for environmental effects // Soc. Biol. — 1979. — Vol. 26, N 2. — P. 104-116.
- Hook E. B. Perspectives in mutation epidemiology // Biol. Zbl. — 1984. — Vol. 103, N 6. — P. 679-705.
- Horn L.-C., Rosenkranz M., Bilek K. Genetische Aspekte bei frühen Spontanaborten // Zbl. Gynäkol. — 1990. — Vol. 112, N 3. — P. 123-133.
- Horner J. M. Pollution by fluorine compounds // J. Roy. Soc. Health. — 1989. — Vol. 109, N 4. — P. 147-150.
- Hoyme H. E., Van Allen M. I., Jones K. L. The vascular pathogenesis of some sporadically occurring limb defects // Semin. Perinatol. — 1983. — Vol. 7. — P. 299-306.
- Hurley L. S. Aspects of mineral metabolism in the perinatal period // Perinatal pharmacology. — New York, 1974. — P. 149-158.
- Iselius L., Lindsten J. Changes in the incidence of Down syndrome in Sweden during 1968-1982 // Hum. Genet. — 1986. — Vol. 72, N 2. — P. 133-139.
- A cytogenetic survey of 11680 newborn infants / P. A. Jacobs, M. Melville, S. Ratcliffe et al. // Ann. Hum. Genet. — 1974. — Vol. 37. — P. 358-376.
- Jacobson H. G. Magnetic resonance imaging of the cardiovascular system // J. Amer. Med. Ass. — 1988. — Vol. 259, N 2. — P. 253-259.
- Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers / K. Jones, D. Smith, C. Ulleland, A. Streissguth // Lancet. — 1973. — Vol. 1, N 7815. — P. 1267-1271.
- Older paternal age and fresh gene mutation: data on additional disorders / K. Jones, D. Smith, H. Sedwick et al. // J. Pediat. — 1973. — Vol. 86, N 1. — P. 84-88.
- Källén B., Wimberg J. Multiple malformations studied with a national register of malformations // Pediatrics. — 1969. — Vol. 44, N 3. — P. 410-417.
- Källén B., Rahmani Taheren M. Z., Wimberg J. Infants with congenital limb reduction registered in the Swedish register of congenital malformations // Teratology. — 1984. — Vol. 29, N 1. — P. 73-85.
- Källén B. Population surveillance of multimalformed infants — Experience with Swedish Registry of Congenital Malformations // J. Genet. hum. — 1987. — Vol. 35, N 4. — P. 205-215.
- Källén B., Mazze R. I. Neural tube defects out first trimester operations // Teratology. — 1990. — Vol. 41, N 6. — P. 717-720.

*Karcher G.* Spätergebnisse der Pyeloplastik bei angeborene mechanischen Hydronephrosen // Urologie B. — 1981. — Bd 21, N 5. — S. 224-228.

*Kashama T.* Clinical, cytogenetic and dermatoglyphic studies on handicapped patients // Acta med. Univ. Kagoshim. — 1987. — Vol. 29, N 2. — P. 129-151.

*Kasuga H.* Health effects of air pollution // How Conquer Air Pollut. Jap. Exper. — Amsterdam etc., 1989. — P. 95-113.

*Kay H. W.* The proposed International terminology for the classification of congenital limb deficiencies // Suppl. 34 to Develop. Med. Clin. Neurol. — 1975. — Vol. 17, N 1. — P. 1-12.

*Kazantzis G., Lilly L.* Mutagenic and carcinogenic effects of metals // Handbook on the Toxicology of Metals. — Elsevier — Amsterdam, 1979. — P. 237-272.

*Kelly T. E.* Clinical genetics and genetic counselling. — Chicago, 1986. — 473 p.

*Kelso G. F., Gallen W. J., Friedberg D. L.* Demography of critical congenital heart disease // Am. Heart J. — 1973. — Vol. 86, N 1. — P. 6-12.

A population study of the VACTERP association: evidence for its etiologic heterogeneity / M. J. Khoury, J. F. Cordero, F. Greenberg et al. // Pediatrics. — 1983. — Vol. 71, N 5. — P. 815-820.

Clinical study of congenital multiple malformations registered in Hungary (1970-1974) / P. Kiss, M. Osztovics, I. Pazonyi, A. Czeizel // Medical Genetics. Szabo G., Papp Z., eds. — Amsterdam: Excerpta Medica, 1977. — P. 487-493.

*Kornacka M., Twarowska I.* Congenital malformations: Analysis of Frequency, types and etiology // 11 Eur. Cong. Perinatal. Med., Rome, Apr. 10-13, 1988, Vol. 2. — Rome, 1989. — P. 623-626.

*Kramer A. A., Berg K., Nance W. E.* Familial aggregation of congenital dislocation of the hip in a Norwegian population // J. chron. Dis. — 1988. — Vol. 41, N 1. — P. 91-96.

*Kumta N. B.* Pedigree charting: An aid to diagnosis // DAE Sump. Human Genet., Ahmedabad, Febr. 6-7, 1989. — Bombay, 1989. — P. 11-17.

*Kunze J.* Exogene Ursachen gestörter embryonaler Morphogenese // Mschr. Kinderheilk. — 1989. — Bd 137, N 3. — S. 130-135.

*Kurjak A., Funduk-Kurjak B.* Fetal abnormalities. General consideration // Arh. Zastitu Majke Djet. — 1989. — Vol. 33, N 2. — P. 69-83.

*Kurka P., Jelinek R.* An explanation of the stability of the incidence of in-born defects // Reprod. Toxicol. — 1989. — Vol. 3, N 2. — P. 143-147.

Kuroki Y., Konishi H. Current Status and Perspectives in the Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP) // Cong. Anom. — 1984. — Vol. 24, N 4. — P. 385-393.

Hernies diaphragmativnes congenitales: 120 cas neo-nataux. Etude preliminaire / J. Y. Kurzenne, E. Sapin, F. Bary et al. // Chir. pediatri. — 1988. — Vol. 29, N 1. — P. 11-17.

Classification and analysis of fetal deaths in Massachusetts / B. J. Lamer, L. E. Brown, M. T. Anderka, B. Guyer // J. Amer. med. Ass. — 1989. — Vol. 261, N 12. — P. 1757-1782.

Landing B. Congenital malformations and benetic disorders of the respiratory tract // Amer. Rev. resp. Dis. — 1979. — Vol. 120, N 1. — P. 151-153.

Chromosome 15 abnormalities and the Prader-Willi Syndrome: a fallow-report of 40 cases / D. H. Ledbetter, J. T. Mascarello, V. M. Rieccardi et al. // Amer. J. hum. Genet. — 1982. — Vol. 34. — P. 278-285.

Lemire R. J. Neural tube defects // J. Amer. med. Ass. — 1988. — Vol. 254, N 4. — P. 558-562.

Leung A. K. C., Hoo J. J. Familial congenital funnel chest // Amer. J. med. Genet. — 1987. — Vol. 26, N 4. — P. 887-890.

A cytogenetic study of mentally retarded school in Taiwan with special reference to the fragile X chromosome / S.-Y. Li, Ch.-Ch. Tsai, M.-Y. Chou, J.-K. Lin // Hum. Genet. — 1988. — Vol. 79, N 4. — P. 292-296.

Incidence and significance of a deletion of chromosome band 13q14 in patients wuth retinoblastoma and in their families / R. M. Liberfarb, T. Bustor, W. A. Miiller, D. Sang // Ophthalmology. — 1984. — Vol. 91. — P. 1695-1699.

Pränatal mittels Ultraschall diagnostizierte Mißbildungen des oberen Gastrointestinaltraktes / R. Linder, C. Grumbrecht, A. Soder, U. Stosiek, W. A. Maier // Ultraschall Med. — 1984. — Bd 5, N 4. — S, 148-152.

The effect of valproic acid on SCE and chromosome aberrations in epileptic children / Hu Lingjia, Lu Xuefen, Lu Bingqing, Huang Yougi // Mutat. Res. Lett. — 1990. — Vol. 243, N 1. — P. 63-65.

Apport de limagerie par resonance magnetique dans le diagnostic neonatal des cardiopathies congenitales / A. Livolsi, B. Kastler, J. Dietmann et al. // Arch. Fr. Pediatri. — 1989. — Vol. 46, N 1. — P. 89-94.

The Wolf-Hirschhorn syndrome. I. Genetics / I. W. Lurie, G. I. Lazjuk, Y. I. Usova et al. // Clin. Genet. — 1980. — Vol. 17. — P. 375-384.

Committee 4 final report. Estimation of genetic risks and increased incidence of genetic disease due to environmental mutagens / M. F. Lyon, I. D. Adler, B. A. Bridges et al. // Biol. Zbl. — 1985. — Vol. 104, N 1. — P. 57-87.

- Marcel B., Maximilian C., Milcu S. M.* Aarskog's syndrome // *Acta med. auxol.* — 1977. — Vol. 9. — P. 217-226.
- Dandy-Walker syndrome revisited / *B. L. Maria, S. J. Zinreich, B. C. Carson et al.* // *Pediatr. Neurosci.* — 1987. — Vol. 13, N 1. — P. 45-51.
- Martin — De Leon P. A., Williams M. B.* Sexual behavior and Down syndrome: the biological Mechanism // *Amer. J. Med. Genet.* — 1987. — Vol. 27, N 3. — P. 693-700.
- Prevalence of Dominant Mutations in Spain: Effect of Changes in Maternal Age Distribution / *M. L. Martinez-Frias, I. Herrans, J. Salvador et al.* // *Amer. J. Med. Genet.* — 1988. — Vol. 31, N 4. — P. 845-852.
- Martinez-Frias M. L., Frias J. L., Salvador J.* Clinical / Epidemiological Analysis of malformations // *Amer. J. Med. Genet.* — 1990. — Vol. 35, N 1. — P. 121-125.
- Masuzawa T., Yamato H., Sato F.* Ultrastructure of the Dandy-Walker cyst. A case report // *Acta neuropath.* — 1984. — Vol. 62. — P. 225-229.
- Maygh T. U.* Chemicals: How many are there? // *Science.* — 1978. — Vol. 199, N 4325. — P. 162-164.
- McDonald A. D.* Work and pregnancy // *Brit. J. Ind. Med.* — 1988. — Vol. 45, N 9. — P. 577-580.
- Congenital defects and work in pregnancy / *A. D. Mc Donald, J. C. Mc Donald, B. Armstrong et al.* // *Brit. J. Ind. Med.* — 1988. — Vol. 45, N 9. — P. 581-588.
- Consumo de alcol in gravidanza e benessere neonatale / *G. Mello, E. A. Parretti, M. Tonini, V. J. Meir, D. Cianciulli* // *Alc. 1 benessere Opin confronto: 6 Congr. nax., Firenze, 27-29 ott., 1988 [Vol. 1] / Soc. ital. alc (SIA).* — Bologna, 1988. — P. 477-483.
- Meunier A.* Les Vibrations // *Can. Com. Prev. Batim. et Trav. Publics.* — 1989. — Vol. 42, N 4-5, Num. Spec. Pisques phys. — P. 94, 96-102.
- Miller J. R.* ICPEMC Working paper 5/4. Perspectives in mutation epidemiology: 4. General principles and coniderations // *Biol. Zbl.* — 1984. — Vol. 103, N 5. — P. 559-578.
- Mills J. L. Graubard B. I.* Is moderate drinking during pregnancy associated with anincreased risk for malformation? // *Pediatrics.* — 1987. — Vol. 80, N 3. — P. 309-314.
- The Pathology of Trisomy 13 Syndrome. A study of 12 cases / *P. Moerman, J.-P. Fryns, K. van der Steen, A. Kleczkowska, J. Lauweryns* // *Hum. Genet.* — 1988. — Vol. 80, N 4. — P. 349-356.
- Neural Tube Defects and Omphalocele in Trisomy 18 / *C. A. Moore, J. P.*

Harmon, L. — M. Padilla, V. B. Castro, D. D. Weaver // Clin. Genet. — 1988. — Vol. 34, N 1. — P. 98-103.

Maternal age in trisomy / N. E. Morton, A. Jacobs, T. Hassold, D. Wu // Ann. hum. Genet. — 1988. — Vol. 52, N 3. — P. 227-235.

Mott L., Snuder K. Pesticide Alert // Amicus J. — 1988. — Vol. 10, N 2. — P. 20-29.

Mulcahy M. T. Down's syndrome in Western Australis: cytogenetics and incidence // Hum. Genet. — 1979. — Vol. 48, N 1. — P. 67-72.

Najman M. Désastres écologiques à l'Est // Sci. et Technol. — 1989. — N 16. — P. 14-18.

Nanda N. C., Gramiak R. Echocardiography. — St. Louis, 1978. — 451 p.

The critical monosomic segment involved in 4 p- syndrome: a high-resolution banding study on five inherited cases / K. Narahara, Y. Himoto, Y. Yokoyama et al. // Jap. J. Hum. Genet. — 1984. — Vol. 29. — P. 403-413.

Hipoplasia pulmonar en el recién nacido / S. M. J. Navarro, A. T. Ortiz, B. M. I. Caneda et al. // An. exp. Pediatr. — 1988. — Vol. 28, N 3. — P. 205-209.

Genetic disorders and major extracardiac anomalies associated with the hypoplastic left heart syndrome / M. Natowicz, J. Chatten, R. Clancy et al. // Pediatrics. — 1988. — Vol. 82, N 5. — P. 698-706.

Neel J. V. In quest of better ways to study human mutation rates // Population and biological aspects of human mutation. Hook E. B., Porter I. H., eds. — New York: Academic Press, 1981. — P. 361-378.

Neibuhr E. The cri du chat syndrome. Epidemiology, cytogenetics and clinical features // Hum. Genet. — 1978. — Vol. 44, N 3. — P. 227-230.

Neuhauser G., Opitz J. M. Missbildungen — Retardierungen — Syndrome: Definition und Einteilung // Z. Kinder. — Jugend — Psychiatrie, 1975. — Bd 3. — S. 265-299.

Nicholas A. M., Lewin T. J. Grief reactions of parental couples: Congenital handicap and cot death // Med. J. Austr. — 1986. — Vol. 144, N 6. — P. 292-295.

Nischimura H. Prenatal versus postnatal malformations based on the Japanese experience on induced abortions in the human being // Aging gametes. — Basel, 1975. — P. 349-368.

Nitzsche P. Einflub von Umweltfaktoren auf die menschliche Gesundheit // Mochr. Mensch — Umwelt. — 1988. — Bd 16, N 1. — S. 60-66.

Noack L. Zur Leistungsgrenze der Behandlung der Oesophagusatresie — Eine Analyse von 256 behandelten Kindern // Pädiatr. Grenzgebiete. — 1988. — Bd 27, N 1-2. — S. 7-12.



Nomenclature for Factors of the HLA System, 1987 // Immunogenetics. — 1988. — Vol. 28. — P. 391-398.

Nora J. J. Etiologie Factors in Congenital Heart Diseases // *Pediatr. Clin. N. Amer.* — 1971. — Vol. 18, N 4. — P. 1059-1074.

Lissencephaly / M. G. Norman, M. Poberts, J. Sirois, L. J. M. Tremblay // *J. Canad. Sci. Neurol.* — 1976. — Vol. 3, N 1. — P. 39-46.

Oakley G. P. Frequency of Human Congenital Malformations // *Clin. Perinatal.* — 1986. — Vol. 13, N 3. — P. 545-554.

Oberhaensli I., Extermann P., Friedli B. Ultrasound screening for congenital cardiac malformations in the fetus. Its importance for peri- and postnatal care // *Pediatr. Radiol.* — 1989. — Vol. 19, N 2. — P. 94-99.

Opitz J., Pallister P. Brief historical note: the concept of «gonadal dysgenesis» // *Amer. J. Med. Genet.* — 1979. — Vol. 4, N 4. — P. 333-343.

Wrodzone wady serca w materiale autopsyjnym zakładu anatomii patologicznej AM w Białymstoku w latach 1976-1985 / H. Ostapiuk, M. Sobaniec-Lotowska, S. Sulkowski, J. Dzieciol // *Przegl. Pediatr.* — 1988. — Vol. 18, N 1. — P. 1-5.

Osterhage H. Kontroverse Aspekte zur Genese des Megaureters // *Urol. Ausg.* — 1985. — Bd 24. — S. 198-201.

Pauli R. M., Petterson B. J. Is reserpine a human teratogen? // *J. med. Genet.* — 1986. — Vol. 23, N 3. — P. 267-273.

Antenatal recognition of cerebral anomalies / G. Pílu, N. Rizzo, L. F. Opsini, L. Bovicelli // *Ultrasound Med. Biol.* — 1986. — Vol. 12, N 4. — P. 319-326.

Poswillo D. Mechanisms and pathogenesis of malformation // *Brit. med. Bull.* — 1976. — Vol. 32, N 1. — P. 59-64.

Procter S. F., Watt J. L., Gray E. S. Cytogenetic analysis in 100 spontaneous abortions in North-East Scotland // *Clin. Genet.* — 1986. — Vol. 29, N 2. — P. 101-103.

Reynolds J. F., Sommer A., Kelly T. E. Preaxial polydactyl type 4: variability in a large kindred // *Clin. Genet.* — 1984. — Vol. 25, N 3. — P. 267-272.

Zum Bauchdeckenaplasiesyndrom / L. Rohden, G. Reppin, J. Jaenecke et al. // *Kinderärztl. Prax.* — 1980. — Bd 48, N 12. — S. 640-650.

Röhrborn G. Mutations in man // *Bga-Schr. Inst. Veterinärmed. Bundesgesundheitsamt.* — 1984. — N 3. — S. 21-35.

Rondia D. Les métaux lourds et l'environnement // *Electricite (Belg.)*. — 1988. — N 188. — P. 3-20.

Rott H. Genetics of Kartagener's syndrome // *Europ. J. resp. Dis.* — 1983. — Vol. 64, Suppl. 127. — P. 1-5.

Malformations congenitales dans une série de 66068 naissances consécutives / M. P. Roth, B. Dott, Y. Alembik, C. Stoll // Arch. franc. Pédiatr. — 1987. — Vol. 44, N 3. — P. 173-176.

Ruas P. M., Freire-Maia N. Inbreeding effect on morbidity. 1. Three Analyses (One with Cousin and Sibs Controls) of Two Surveys Among Brazilian Whites and Negroes // Amer. J. Med. Genet. — 1984. — Vol. 18, N 3. — P. 381-386.

Šamánek M., Slavík Z., Voříšková M. Výskyt zšedčících vad u dětí // Lék. čas. — 1989. — Vol. 128, N 14. — P. 422-424.

Sammer G. K., Cheaf C. K. Development in genetic and metabolic screening // Fam. and Community Health. — 1982. — Vol. 4, N 4. — P. 13-30.

Sauer O., Spelger G. Dubowitz- Syndrome mit Immundefizienz und malignem Neoplasma bei zwei Geschwistern // Mschr. Kinderheilk. — 1977. — Bd 125, N 12. — S. 885-887.

Schaeper M. von, Weickert H., Wendt H. Zu Klassifikation und Erfassungsstand der angeborenen Systemerkrankungen des Skelettes // Orthop. und Traumat. — 1983. — Bd 30, N 12. — S. 667-670.

Schäfer K. H., Kramer M. Infantile hypertrophic pyloric stenosis after exposure to thalidomide // Europ. J. Pediatr. — 1987. — Vol. 146, N 1. — P. 63-67.

Klinische und prognostische Aspekte des Konnatalen Hydrocephalus / U. Schauseil-Zipf, E. Dörpinghaus, K.-H. Schlensker, K. E. Richard // Mschr. Kinderheilk. — 1987. — Bd 135, N 8. — S. 492-498.

Schmaltz A. A., Schaible T., Apitz J. Speziell Herzdiagnostik im ersten Lebensjahr. Eine Analyse von 1131 Säuglingen mit angeborenen Herzfehlern aus den Jahren 1972-1983 // Mschr. Kinderheilk. — 1989. — Bd 137, N 3. — S. 144-150.

Schneider D. S., Zahka K. G., Clark E. B. Patterns of cardiac care in infants with Down syndrome // Amer. J. Dis. Child. — 1989. — Vol. 143, N 3. — P. 363-365.

Schofield P. N., Lindham S., Engström W. Analysis of gene dosage on chromosome 11 in children suffering from Beck-with-Wiedemann syndrome // Europ. J. Pediatr. — 1989. — Vol. 148, N 4. — P. 320-324.

The Presentation of symptomatic heart disease in infancy based on 10 Years experience (1973-1982) / D.A. Scott, M. L. Rigby, G. A. H. Miller, E. A. Shinebourne // Brit. Heart J. — 1984. — Vol. 52, N 3. — P.248 — 257.

Scott J.M. Genetic factors in nutrition and health // New Era. Global Harmony Nutr. Proc. 14 th Int Congr. Nutr. Seonl, Ang. 20 — 25, 1989. — Vol.1. — Seonl, 1989. — P.251 — 254.

Seabright M. The use of proteolytic enzymes for the mapping of structure

rearrangements in the chromosomes in man // *Chromosoma*. — 1972. — Vol. 36. — P.204 — 210.

Searle A.G., Edwards J.H. The estimation of risks from the induction of recessive mutations after exposure to ionising radiation // *J. med. Genet.* — 1986. — Vol. 23, N.3. — P. 220 — 226.

Seletti L., Squarcia U. Le aritmie cardiache nell'infanzia // *Pediatr. Med. Chir.* — 1987. — Vol. 9, N 5. — P. 537-542.

Seller M. J. Meckel syndrome and the prenatal diagnosis of neural tube defects // *J. med. Genet.* — 1978. — Vol. 15. — P. 462-465.

Seller M. J. Neural tube defects and sex ratios // *Amer. J. Med. Genet.* — 1987. — Vol. 26, N 3. — P. 699-707.

Sever L. E. An epidemiologic study of neural tube defects in Los-Angeles country // *Teratology*. — 1982. — Vol. 25, N 3. — P. 323-334.

Shapiro B. L. The genetics of cleft lip and palate // *Oral Facial Genetics* // Eds R. E. Stewart, G. H. Prescott. — St. Louis: Mosby, 1976. — P. 473-499.

Shapiro R., Louis J. B. On the possibility of environmental mutagenesis by bisulfite // *Mut. Res.* — 1975. — Vol. 31, N 5. — P. 327-330.

Shepard T. H. Catalogue of teratogenic agents. — Baltimore, 1986. — 710 p.

Sillence D. O., Horton W. A., Rimoin D. L. Morphologic studies in the skeletal dysplasias. A review // *Amer. J. Path.* — 1979. — Vol. 96, N 3. — P. 813-870.

Sime K. Managing for a better environment // *Chem. Brit.* — 1992. — Vol. 28, N 3. — P. 207-208.

Sion G., Conan-Lerond L., Benoit G. Recherche des anomalies chromosomiques chez l'homme. Quelques exemples d'application à l'exposition aux produits chimiques // *Can. notes doc. Inst. nat. rech. S'ecur.* — 1982. — Vol. 107. — P. 267-271.

Smith A. T., Sack G. H., Taylor G. J. Holt-Oram syndrome // *J. Pediat.* — 1979. — Vol. 95. — P. 538-543.

Smith D. W. Classification, nomenclature and naming of morphologic defects // *J. Pediat.* — 1975. — Vol. 87, N 1. — P. 162-164.

Smith D. W. Recognizable patterns of human malformation // *Major Probl. Clin. Pediat.* — 1982. — Vol. 7. — P. 1-368.

Sobels F. H. The parallelogram: An indirect approach for assessment the genetic risks from chemical mutagens // *Progress in mutation research*. — Vol. 3. — Bora K. C., Douglas G. R., Nestmann E. R., eds. — Amsterdam, Elsevier Biomed. Press, 1982. — P. 323-327.

*Sokolowski F., Sokolowski A., Majewski F.* Risiken für die Nachkommen alkoholkranker Frauen // Pädiatr. Prax. — 1989. — Bd 38, N 3. — S. 373-386.

*South N. A., Sever J. L.* Teratogen update: The congenital rubella syndrome // Teratology. — 1985. — Vol. 31, N 2. — P. 297-307.

*Steeckicht M., Kalbe U.* Frühe Hilfen für Kinder mit Down-Syndrome // Sozial. pädiatrie. — 1988. — Bd 10, N 12. — S. 858-864.

*Stein J., Stein M.* Die Erfassung angeborener Anomalien — Probleme und Möglichkeiten aus der Sicht der pädiatrischen Praxis // Kinderärztl. Prax. — 1987. — Bd 55, N 2. — S. 69-74.

Congenital malformations. A report of a study of series of consecutive births in 24 centers / A. C. Stevenson, H. A. Johnston, M. I. P. Stewart, D. R. Golding // Bull. of the WHO. — WHO, Geneva, 1966. — Vol. 34. — P. 1-7.

Aspects étiologiques et épidémiologique des anomalies du tube neural / C. Stoll, B. Dott, M.-P. Roth, Y. Alembik // Arch. franc. Pédiatr. — 1988. — Vol. 45, N 9. — P. 617-622.

Birth prevalence rates of skeletal dysplasias / C. Stoll, B. Dott, M. — P. Roth, Y. Alembik // Clin. Genet. — 1989. — Vol. 35, N 2. — P. 88-92.

Screening for congenital neural tube defects in a highrisk area: An epidemiological perspective / D. H. Stone, M. J. Smalls, K. Rosenberg, J. Womersley // J. Epidemiol. and Community Health. — 1988. — Vol. 42, N 3. — P. 271-273.

*Sujatha M., Kusuma Kumari C., Murty J. S.* Segregation Frequency in Microcephaly // Hum. Genet. — 1989. — Vol. 81. — P. 388-390.

*Susánszky E.* Correlation between birth prevalences of congenital anomalies and air pollution // Teratology. — 1989. — Vol. 40, N 3. — P. 298-301.

Echocardiogram in Tetralogy of Fallot / A. J. Tajik, G. T. Gan, D. G. Ritter, T. T. Schattenberg // Chest. — 1973. — Vol. 64, N 1. — P. 107-108.

Two-Dimensional real-time ultrasonic imaging of the heart / A. J. Tajik, J. B. Seward, D. J. Hagler, D. D. Mair, J. T. Lie // Mayo Clin. Proc. — 1978. — Vol. 53, N 5. — P. 271-303.

*Takeshita K.* Comprehensive approach to developmental disabilities in Japan // Yonago Acta Med. — 1987. — Vol. 30, N. 3. — P.107-114.

Cytogenetic monitoring of chemical workers in production of the drug 1 — propoxy — 2 acetamino — 4 — nitrobenzol with reference to their smoking habits / B. Tanner, J. Schöneich, E. Hüttneuz, V. Steinbicker // Mutat. Res. Genet. Toxicol. Test. — 1990. — Vol. 241, N 3. — P. 291-295.

*Taskinen H. K.* Effects of parental occupational exposures on spontaneous abortion and congenital malformation // Scand. J. Work. Environ. and Health. — 1990. — Vol. 16, N 5. — P. 297-317.

*Temtamy S.* Classification of hand malformations as isolatid defects: An overview // *J. Genet. hut.* — 1982. — Vol. 30. — P. 281-290.

Fetal and neonatal mortality of small — for — gestatial age infants. A 15 — year study of 381 cases / *A. Tenovuo, P. Kero, P. Piekkala, H. Korvenranta, R. Erkkola* // *Europ. J. Pediatr.* — 1988. — Vol. 117, N 6. — P. 613-615.

*Tharapel A. T., Wilroy R. S.* Chromosomal basis of recurrent fetal losses // *Ind. J. Pediatr.* — 1986. — Vol. 53, N 4. — P. 461-470.

Muscle dysplasia in megaureters / *S. Tokunaka, T. Gotoh, T. Koyanagi, N. Miyabe* // *J. Urol.* — 1984. — Vol. 131. — P. 383-390.

Microcephaly: Genetic conselling and antenatal diagnosis after the birth of an affected child / *J. L. Tolmie, M. Mc Nay, J. B. Stephenson, D. Doyle, J. M. Connor* // *Amer. J. Med. Genet.* — 1987. — Vol. 27, N 3. — P. 583-594.

*Tomas F.* Social environment and health // *Scand. J. Prim. Health Care.* — 1992. — Vol. 10, N 2. — P. 105-110.

*Toriello H. V., Higgins J. V.* X-linked medline defects // *Ibid.* — 1985. — Vol. 21, N 1. — P. 143-146.

*Towfighi J., Ladda R. L., Sharkey F. E.* Purkinje cell inclusions and «atelen-cephaly» in 13q- chromosomal syndrome // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 1987. — Vol. 111. — P. 146-150.

*Trimble B. K., Doughty J. H.* The amount of hereditary disease in human population // *Ann. Hum. Genet.* — 1974. — Vol. 38, N 2. — P. 199-223.

*Uchida I. A., Freeman V. C. P.* Triploidy and chromosomes // *Amer. J. Obstet. Vert. Gynec.* — 1985. — Vol. 151, N 1. — P. 65-69.

*Unger G., Finke G.* Vochuntersuchungsergebnisse hei Kindern mit Megaa-retenen // *J. Urol.* — 1979. — Bd 725. — S. 375-381.

*Valerio F., Brescianini C., Lastraioli S.* Airborne metals in urban areas // *Int. J. Environ. Anal. Chem.* — 1989. — Vol. 35, N 2. — P. 101-110.

*Vogel F.* Mutation in man // *Principles and practice of medical genetics.* Emery A. E. H., Rimoin D. L., eds. — Edinburgh: Churchill Livingstone, 1983. — Vol. 1. — P. 26-48.

*Wang J., Palmer R. M., Chung Ch. S.* The role of major gene in clubfoot // *Amer. J. hum. Genet.* — 1988. — Vol. 42, N 5. — P. 772-776.

*Wassner U. J.* Lungenfehlbildungen. — Stuttgart — New York: F. K. Schat-tauer Verlag, 1980.

*Wayne K., Taussing L.* Probably familial congenital bronchiectasis due to cartilage deficiency (Williams — Campbell syndrome) // *Amer. Pev. resp. Dis.* — 1976. — Vol. 114, N 1. — P. 15-22.

- Weatherall J. A. C., Haskey J. C.* Surveillance of malformations // Br. Med. Bull. — 1976. — Vol. 32, N 1. — P. 39-44.
- Wegman M. E.* Annual Summary of Vital Statistics // Pediatrics. — 1981. — Vol. 68, N 6. — P. 755-762.
- Weiss J. O.* Genetic Support groups: A continuum of genetic services // Women and Health. — 1989. — Vol. 15, N 3. — P. 37-53.
- Werler M. M., Pober B. R., Holmes L. B.* Smoking and pregnancy // Teratology. — 1985. — Vol. 32, N 3. — P. 473-481.
- Wiedemann H.-R., Grosse K.-R., Dibbern H.* An Atlas of characteristic Syndromes. — Stuttgart, 1982. — 413 p.
- Warnings and the Hazards of Drinking Alcoholic Beverages During Pregnancy (Letters to the Editor) / C. C. Willhite, A. G. Hendrickx, D. T. Burk, S. A. Book // Teratology. — 1988. — Vol. 37. — P. 609-611.
- Wilson G. N., Dasouki M., Barr M.* Occurrence of holoprosencephaly in chromosome 13 disorders cannot be explained by duplication/deficiency of a single locus // Amer. J. Med. Genet. — 1985. — Vol. 22, N. — P. 117-123.
- Wilson J. G.* Environmental effects on development — teratology // Pathophysiology of gestation. Assali N. S., ed. — New York: Academic Press, 1972. — Vol. 2. — P. 269-320.
- Wilson J. G.* Present status of drugs as teratogens in man // Teratology. — 1973. — Vol. 7, N 2. — P. 3-16.
- Genetic and clinical studies in 13 patients with the Wolf-Hirschhorn syndrome del (4p) / M. G. Wilson, J. W. Towner, G. S. Coffin et al. // Hum. Genet. — 1981. — Vol. 28, N. — P. 215-220.
- Winter R. M.* Dubowitz syndrome // J. med. Genet. — 1986. — Vol. 23, N 1. — P. 11-13.
- A combinatorial method for grouping cases with multiple malformations / R. M. Winter, R. D. Clark, K. Ashley, G. Gibbs // J. med. Genet. — 1988. — Vol. 25, N 2. — P. 118-121.
- Wiswell T. E.* Major congenital neurologic malformations. A 17-year survey // Amer. J. Dis. Child. — 1990. — Vol. 144, N 1. — P. 61-67.
- Witkowski R., Schröck E.* Prognostische Gedanken über die Entwicklung der Medizinischen Genetik bis zur Jahrhundertwende // ZKM: Z. klin. Med. — 1990. — Bd 45, N 10. — S. 821-823.
- Wolańska W., Mikiel-Kostyra K., Mazur J.* Cele i zasady prowadzenia rejestru wad wrodzonych w Polsce w świetle niektórych danych epidemiologicznych // Pediatr. pol. — 1986. — Vol. 61, N 4. — P. 232-238.

Wong H. B. Human genetics and delivery of health care // J. Singapore paediatr. Soc. — 1987. — Vol. 29, N 3-4. — P. 84-94.

Woolf C. M. Congenital cleft lip. A genetic study of 496 propositi // J. med. Genet. — 1971. — Vol. 8, N 1. — P. 65-71.

Young I. D., Richett A. B., Clarke M. Genetic analysis of malformations causing perinatal mortality // J. med. Genet. — 1986. — Vol. 23, N 1. — P. 58-63.

Zebrak J. Tracheobronchomegalic bei Kinder unter Langzeitbeobachtung // Prax. Klin. Pneumol. — 1976. — Bd 30. — S. 469-471.

Zergollern L., Bujanovic V., Visnjic I. Parcijalna monosomija 13q- de novo / / Lij. vies. — 1983. — Vol. 105. — P. 357-360.

akusher-lib.ru

---

---

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Абс.	— абсолютный
АВ	— атмосферный воздух
АД	— артериальное давление
АМС	— аномалия мочевой системы
АТФ	— аденозинтрифосфат
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
ВПр	— врожденный порок развития
ВПС	— врожденный порок сердца
ДВС	— диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДМЖП	— дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП	— дефект межпредсердной перегородки
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДС	— дыхательная система
ж	— женский
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИИ	— ионизирующее излучение
ИИС	— изолированный и системный (ВПр)
КР	— коэффициент риска
м	— мужской
МВПр	— множественные ВПр
МПС	— мочеполовая система
МС	— младенческая смертность
НК	— неклассифицированные комплексы
ОАП	— открытый артериальный проток
ОДА	— опорно-двигательный аппарат
ОРВИ	— острая респираторная вирусная инфекция
ПД	— пренатальная диагностика



ПМР	— пузырно-мочеточниковый рефлюкс
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПР	— порок развития
РГН	— расщелина губы и/или неба
СА	— самопроизвольный (спонтанный) аборт
СДР	— синдром дыхательных расстройств
СМГ	— спинномозговая грыжа
СОД	— супероксиддисмутаза
ССС	— сердечно-сосудистая система
СЭС	— санитарно-эпидемиологическая станция
ТМС	— транспозиция магистральных сосудов
ТТП	— тератогенный терминационный период
УЗ	— ультразвуковой (ая)
ФКГ	— фонокардиограмма (графия)
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ЦНС	— центральная нервная система
ЭВМ	— электронно-вычислительная машина
ЭКГ	— электрокардиограмма (графия)
ЭхоКГ	— эхокардиограмма (графия)
ЭЭГ	— электроэнцефалограмма (графия)
ЯМР	— ядерно-магнитный резонанс

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ .....	3
ВВЕДЕНИЕ .....	5

### ОБЩАЯ ЧАСТЬ

#### Глава первая

#### **СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ**

Терминология и номенклатура .....	9
Краткие сведения об этиологии и патогенезе .....	11
Врожденные пороки развития и загрязнение окружающей среды .....	17
Классификация врожденных пороков развития .....	23
Методы учета .....	27

#### Глава вторая

#### **ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ**

Клинические методы .....	36
Жалобы и анамнез .....	36
Общий осмотр и исследование по системам органов .....	40
Дерматоглифика .....	62
Инструментальные методы и биохимические исследования .....	66
Генетические методы .....	84
Синдромальная диагностика .....	95

## Глава третья

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Частота пороков развития у новорожденных детей .....	102
Частота пороков развития у детей грудного, дошкольного и школьного возрастов .....	113
Частота пороков развития у детей, госпитализированных в общесоматические отделения .....	116
Патологоанатомический анализ частоты врожденных пороков развития у детей .....	133

## Глава четвертая

### ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

Медико-генетическое консультирование .....	145
Пренатальная диагностика .....	153

## СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### РАЗДЕЛ ПЕРВЫЙ

### КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗОЛИРОВАННЫХ И СИСТЕМНЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ

#### Глава пятая

### ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Общая характеристика .....	167
Классификация и номенклатура .....	169
Арнольда-Киари синдром .....	172
Гидроцефалия .....	173
Денди-Уолкера синдром .....	180
Микроцефалия .....	183
Спинномозговая грыжа .....	186
Черепно-мозговая грыжа .....	189

## Глава шестая

### ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ЛИЦА — РАСЩЕЛИНА ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И/ИЛИ НЕБА

Расщелина верхней губы .....	192
Срединная расщелина верхней губы .....	192
Расщелина неба .....	193
Сквозная расщелина верхней губы и неба .....	193
Срединной расщелины лица аномалад .....	197

## Глава седьмая

### ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Общая характеристика .....	199
Классификация и нозологическая структура .....	200
Врожденные пороки сердца и синдромы МВНР .....	210
Дефект межжелудочковой перегородки .....	217
Дефект межпредсердной перегородки .....	221
Открытый артериальный проток .....	224
Транспозиция магистральных сосудов .....	226
Татрада Фалло .....	227
Атрезия трехстворчатого клапана .....	231
Изолированный стеноз легочной артерии .....	231
Стеноз устья аорты .....	232
Коарктация аорты .....	236
Пренатальная диагностика пороков развития сердечно- сосудистой системы .....	237

## Глава восьмая

### ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Общая характеристика .....	242
Классификация и номенклатура .....	244
Мунье-Куна синдром .....	248
Вильямса-Кэмпбелла синдром .....	249
Гипоплазия легких .....	251
Простая гипоплазия .....	252
Кистозная гипоплазия (поликистоз легких) .....	253
Картагенера синдром .....	256

## Глава девятая

### ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ

Общая характеристика .....	260
Классификация и номенклатура .....	261
Атрезия пищевода .....	263
Пилоростеноз гипертрофический .....	265
Долихосигма .....	269
Аноректальные атрезии .....	271
Атрезии и стенозы желчевыводящих путей .....	273
Ахалазия пищевода .....	275
Гиршпрунга болезнь .....	276

## Глава десятая

### ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Общая характеристика .....	279
Классификация и номенклатура .....	281
Удвоение почек и чашечно-лоханочной системы .....	291
Гидронефроз .....	294
Нейро-мышечная дисплазия мочеточника (мегауретер) .....	298
Пузырно-мочеточниковый рефлюкс .....	302
Экстрофия мочевого пузыря .....	305
Гипоспадия .....	307

## Глава одиннадцатая

### ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Общая характеристика .....	309
Полидактилия .....	311
Редукционные пороки конечностей .....	315
Низкорослость .....	318

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
МНОЖЕСТВЕННЫХ ВРОЖДЕННЫХ  
ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ**

Глава двенадцатая

**ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ**

Болезнь (синдром) Дауна .....	323
Хромосомы 8 трисомии синдром .....	329
Патау синдром .....	330
Эдвардса синдром .....	335
Триплоидии синдром .....	339
Вольфа-Хиршхорна синдром .....	341
Синдром «крик кошки» .....	343
Орбели синдром .....	346
Шерешевского-Тернера синдром .....	348
Синдром полисомии X .....	353
Клайнфельтера синдром .....	354
Синдром XYY .....	357

Глава тринадцатая

**ГЕННЫЕ СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННЫХ  
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ**

Синдромы, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу .....	359
Бикслера синдром .....	359
Боуэна-Конради синдром .....	360
Дубовитца синдром .....	361
Йохансон-Близзара синдром .....	362
Коккейна синдром .....	363
Коффина-Сириса синдром .....	364
Лиссэнцефалии Дикера синдром .....	365
Меккеля синдром .....	367
Смита-Лемли-Опитца синдром .....	368
Тромбоцитопении-атрезии радиуса (TAR) синдром .....	370
Синдромы, наследуемые по аутосомно-доминантному типу .....	372
Апера синдром .....	372
Пфайффера синдром .....	374
Сэтре-Хотцена синдром .....	375

Крузона синдром .....	376
Марфана синдром .....	377
Маршалла синдром .....	379
Нунан синдром .....	380
Опитца-Фриаса синдром .....	382
Франческетти синдром .....	383
Холт-Орама синдром .....	385
Синдромы X-сцепленные .....	387
Аарскога синдром .....	387
ВВВ-синдром .....	388
Ленца синдром .....	389
Синдромы с неуточненным типом наследования .....	389
Видемана-Беквита синдром .....	389
Корнелии де Ланге синдром .....	391
Прадера-Вилли синдром .....	393
Рассела-Сильвера синдром .....	394
Рубинштейна-Тейби синдром .....	395

#### Глава четырнадцатая

### НЕНАСЛЕДСТВЕННЫЕ СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

АДАМ-комплекс .....	398
Гольденхара синдром .....	399
VATER — ассоциация .....	400
Фетальный алкогольный синдром .....	402
Фетальный синдром краснухи .....	402
<i>Список использованной литературы .....</i>	<i>405</i>
<i>Список сокращений .....</i>	<i>439</i>

*Научное издание*

**РЕЗНИК Борис Яковлевич**  
**ЗАПОРОЖАН Валерий Николаевич**  
**МИНКОВ Игорь Петрович**

## **ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ**

Главный редактор	<i>О. В. Руденко</i>
Ответственный редактор	<i>Р. М. Короткий</i>
Редактор	<i>С. И. Илюшин</i>
Технический редактор	<i>М. С. Ляуфер</i>
Художник	<i>С. Е. Ситников</i>
Компьютерная верстка	<i>В. И. Костецкий</i>

---

Сдано в набор 26.01.94 г. Подписано к печати 12.03.94 г. Формат 60x84/16.  
Печать офсетная. Усл.печ.л. 26,04. Уч.-изд.л. 29,28.



АО БАХВА, Украина, 270009, г. Одесса, ул. Черняховского, 6

Набор и верстка оригинал-макета осуществлены  
в издательском комплексе НПФ «Астропринт»  
Зак. 5-61.

Отпечатано в АО «Книга», Украина, 254655, г. Киев-53, ул. Артема, 25



**Резнік Б.Я., Запорожан В.М., Мінков І.П.**

Р34 Уроджені вади розвитку у дітей. — Одеса: АО БАХВА, 1994.  
448 с.: іл.

ISBN 5-7707-7547-5

В монографії наведені дані про етіологію, класифікацію та частоту уражених вад розвитку (УВР) у дітей. Окремий підрозділ присвячений уродженим вадам у зв'язку з забрудненням навколишнього середовища. Докладно розібрані питання профілактики УВР, широко відображені семіотичні алгоритми діагностики.

В спеціальній частині коротко висвітлюються основні клінічні форми УВР різних органів та систем, а також близько 50 синдромів множинних уроджених вад: викладено дані про їх пренатальну діагностику та медико-генетичне консультування. Книга добре ілюстрована.

Монографія розрахована на педіатрів, лікарів-генетиків, акушерів-гінекологів, патологоанатомів, невропатологів, нефрологів та інших фахівців.

Р 4108170000 - 4

936 — 94

Без оголош.

УДК 616-053.2+616-056.7

ББК 57.33