

ЕКСТРАКАРДІАЛЬНІ АНОМАЛІЇ РОЗВИТКУ У ДІТЕЙ ІЗ ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ

Калашнікова Р.В.¹, Руденко Н.М.², Галаган В.О.³, Романюк О.М.², Ємець І.М.¹

¹ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» (Київ)

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (Київ)

³Національна спеціалізована дитяча лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України (Київ)

На основі обстеження та лікування 414 дітей із ВВС та екстракардіальними аномаліями розвитку було досліджено та проаналізовано частоту, структуру та стан діагностики екстракардіальних вад розвитку в пацієнтів із синдромальними формами ВВС.

Ключові слова: екстракардіальні аномалії розвитку, вроджена вада серця, генетичні синдроми.

Із генетичними проблемами у вигляді вроджених вад розвитку і дефектів метаболізму народжуються 3% новонароджених [5]. Вроджені вади розвитку, включаючи хромосомні порушення, патологію єдиного гена і множинні аномалії, є основною причиною ембріональної, фетальної і дитячої смертності, а також дитячої захворюваності в розвинених країнах. Найчастіше діти мають серйозні фізичні і ментальні порушення, які визначають якість життя хворих і їх сімей, зумовлюють проблеми із соціальною адаптацією, а також потребують тривалого і дорогого медичного обслуговування [3, 7, 8, 9].

Найпоширенішими вродженими аномаліями у дітей є вроджені вади серця (ВВС) [6]. В Україні ВВС також є найбільш поширеними вадами розвитку і складають 7–12 випадків на 1000 новонароджених [2]. Вони зумовлюють до 40% перинатальних втрат і залишаються однією з основних причин малюкової смертності в Україні [1, 2]. Асоційовані із екстракардіальними аномаліями розвитку вади серця становлять 25–30% всієї кількості ВВС [6]. Поліорганна патологія у дітей із ВВС та екстракардіальними аномаліями розвитку зумовлює необхідність комплексного підходу при постановці діагнозу із застосуванням спеціальних високотехнологічних методів дослідження, залученням вузькопрофільних медичних фахівців і потребує значного збільшення витрат вже на етапі постановки діагнозу [4].

Мета роботи – визначити структуру та питому вагу екстракардіальних вад розвитку в дітей, прооперованих із приводу ВВС.

Матеріали і методи. Клінічний матеріал дослідження склали діти, які пройшли хірургічне лікування ВВС в ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Досліджувана група складалася з 414 пацієнтів з екстракардіальними аномаліями розвитку, яким виконана хірургічна корекція ВВС у період із січня 2005 по грудень 2009 р.

На момент операції вікова медіана пацієнтів досліджуваної групи склала 7 місяців (від 0,03 до 219 місяців), переважна більшість (59%) пацієнтів були віком від 1 до 12 місяців. Медіана ваги склала 6 кг (від 1,7 до 65 кг). Пацієнтів чоловічої статі було 235 (57%), жіночої – 179 (43%).

ВВС у поєднанні з малими екстракардіальними аномаліями розвитку (три і більше стигм дизембріогенезу) та/або у поєднанні з вродженими вадами розвитку в інших систе-

мах органів формують синдромальні форми ВВС. Згідно з типом генетичного синдрому всі пацієнти, які спостерігалися нами, були розділені на три групи.

До першої групи, найбільшої за кількістю пацієнтів, увійшли 277 (67%) дітей із хромосомними синдромами. Другу групу склали 66 (16%) хворих із нехромосомними синдромами. Третя група включала 71 (17%) пацієнта із синдромом недиференційованих множинних вроджених вад розвитку.

Усім пацієнтам на різних етапах госпітального періоду проводилися загальноклінічні, фізикальні, лабораторні, інструментальні дослідження. Спеціальні методи дослідження екстракардіальних аномалій включали: діагностику дизморфічних особливостей, ультразвукове дослідження головного мозку і внутрішніх органів, радіологічні методи дослідження головного мозку і внутрішніх органів, медико-генетичне консультування та молекулярно-генетичні методи дослідження. Медико-генетичне консультування проводилося на різних госпітальних етапах усім дітям досліджуваної групи і членам їх родин. Воно здійснювалося на базі медико-генетичного центру Національної спеціалізованої дитячої лікарні «ОХМАТДИТ» МОЗ України та стаціонарних підрозділів Науково-практичного медичного центру дитячої кардіології та кардіохірургії використанням синдромального підходу в кожному конкретному випадку ВВС. За показаннями, які визначалися лікарем-генетиком, пацієнтам виконували цитогенетичне дослідження, в т.ч. з використанням молекулярно-цитогенетичного методу (FISH).

Для статистичної обробки даних у нашій роботі ми використовували непараметричні методи оцінки відмінностей між вибірками, представлені в пакеті SPSS Statistics 14.0.

Результати та їх обговорення. Частота синдромальних форм ВВС серед усіх пацієнтів ($n=5688$), які пройшли хірургічну корекцію ВВС, дорівнювала 7,3%. За період дослідження питома вага пацієнтів із хромосомними синдромами становила від 60,8% до 75,2%, з нехромосомними синдромами – від 7,4% до 22,1%, із синдромом недиференційованих МВВР – від 13,4 % до 24%.

У ході дослідження ми виявили, що на етапі первинної педіатричної допомоги (ППД) попередній діагноз генетичного синдрому був встановлений у 247 дітей (59,7% спостережень), з них 88,3% ($n=218$) хворих мали синдром Дауна. У той же час у НПМЦДКК вперше діагноз генетичного синдрому був встановлений 167 (40,3%) дітям, з них у 103 (61,6%) пацієнтів генетичний діагноз був верифікований. Решта пацієнтів – 71 (38,4%) дитина із синдромом недиференційованих МВВР – продовжують спостерігатися лікарем/лікаркою/генетиком. Оскільки постановка діагнозу генетичного синдрому безпосередньо залежить від діагностики екстракардіальних аномалій розвитку, яка у свою чергу вимагає витрат людських і матеріально-технічних ресурсів, ми встановили, що це збільшувало час доопераційного госпітального періоду в середньому до двох діб і відповідно зростала вартість стаціонарного лікування.

Серед всіх обстежених нами дітей із генетичною патологією у 277 (67%) хворих було діагностовано **хромосомні синдроми**.

Екстракардіальну патологію у дітей із синдромом Дауна було діагностовано у 21,9% ($n=48$) пацієнтів. Аномалії розвитку були представлені аберантною підключичною артерією, гемангіомою печінки, агенезією нирки, вродженим уретрогідронефрозом, булами легень, додатковою часткою непарної вени, трахеальним бронхом та вродженим стенозом трахеї. Також було діагностовано аномалію Денді-Уокера, вроджену гідроцефалію. Дивертикул Меккеля діагностували під час аутопсії. Скелетно-м'язові аномалії були найпоширенішими і включали воронкоподібну деформацію грудної клітки, пахвинно-мошонкові, пупкові кили та кили білої лінії живота. Аномалії очей включали косоокість та

катаракту. Із 48 (21,9%) дітей троє мали позасерцеві аномалії у двох системах органів, а один пацієнт – у трьох системах.

Із 29 дітей із *синдромом мікроделеції 22q11.2.* – 58,6% (n=17) пацієнтів мали аномалії розвитку, які не склали основу фенотипу, але стосувались життєво важливих органів і систем. Вроджені вади включали мозкову гетеротопію, вроджену гідроцефалію, агенезію нирки, підковоподібну нирку та полікістоз нирок. Також ми спостерігали крипторхізм, пахову килу, килу білої лінії живота, розщеплення м'якого та м'якого і твердого піднебіння. У 23% пацієнтів діагностувався комплекс аномалій розвитку в декількох системах органів.

Із 14 дітей із *синдромом Вільямса* екстракардіальні аномалії були діагностовані у 28,6% пацієнтів і включали агенезію нирки, стеноз трахеї, косоокість та пахову килу. З них одна дитина мала позасерцеві аномалії у двох системах органів.

Екстракардіальні вади розвитку в групі з 7 пацієнток із *синдромом Шерешевського* було діагностовано в одному випадку – у вигляді розщілини твердого піднебіння.

Двоє дітей чоловічої статі із *синдромом Кляйнфельтера* мали екстракардіальну патологію у вигляді полікістозу нирок в обох випадках і косоокості в 1 пацієнта.

Хірургічне лікування ВВС було проведене двом дітям із *синдромом Едвардса*. Екстракардіальна патологія була представлена полікістозом нирок в одній пацієнтки. У другій хворій екстракардіальна патологія була виявлена під час аутопсії і включала голопрозенцефалію лобової долі, підковоподібну нирку, множинні стенози тонкого кишківника.

До групи пацієнтів із хромосомними аномаліями увійшло четверо дітей із синдромами кількісної перебудови соматичних хромосом. До цієї патології увійшли синдроми: *моносомії 11 хромосоми, моносомії 22 хромосоми, моносомії 21 хромосоми та трисомії 3 хромосоми.* Пацієнти не мали загальних фенотипових особливостей. Ми запідозрили генетичну патологію у них на підставі вираженого дизморфізму та наявності екстракардіальних аномалій розвитку, які включали мікроцефалію, шизенцефалію, аномалію Денді-Уокера, доліхоцефалію, мікрофтальмію, катаракту, розщеплення твердого піднебіння, синдактилію II-III пальців та полідактилію стоп, двосторонній крипторхізм та мікропеніс.

Діти з ВВС та *нехромосомною* патологією (моногенні та з невідомим типом спадковості синдроми) склали групу з 66 хворих (30,8% всього обстеженого контингенту).

Екстракардіальну патологію у дітей із *синдромом Холта-Орама* було діагностовано у 21,4% пацієнтів. Вона була представлена агенезіями нирки та паховими і пупковими килами.

П'ятдесят відсотків дітей із *синдромом Нунана* мали позасерцеві вади у вигляді агенезії нирки, двосторонньої пієлоектазії, аномалій кісток верхніх кінцівок та судинних мальформацій головного мозку.

Екстракардіальна патологія також була діагностована у 75% пацієнтів із ВВС та *синдромом П'єра-Робена*. Ми спостерігали пахову килу, розщеплення м'якого та м'якого і твердого піднебіння.

Всі пацієнти із *синдромом Сміта-Лемлі-Оніца* мали позасерцеві вади розвитку в декількох системах органів, а саме: мікроцефалію, аномалію Денді-Уокера, вроджену гідроцефалію, агенезію мозолистого тіла, двосторонній стеноз сечоводів, двосторонній крипторхізм, гіпоспадію, мікропеніс, пахову та пахово-мошонкову килу.

У 60% дітей із *синдромом Корнелії де Ланге* ми спостерігали вроджену патологію сітківки та пахово-мошонкові кили.

До групи пацієнтів із ВВС та малопоширеними нехромосомними синдромами увійшло шестеро дітей. У цій групі було діагностовано поодинокі випадки таких синдро-

мів: Мартіна-Бела, Пруне-Белла, Секкеля, Аперта, Аарського, Сетре-Чотзена. Всі діти мали типові фенотипові особливості. Екстракардіальну патологію було діагностовано у 5 пацієнтів, яка включала дистопію нирки, подвоєння нирки, гемангіоми статевих органів, двосторонній крипторхізм, катаракту та деформації кісток черепа з асиметрією головного мозку. Із всієї групи двоє пацієнтів мали позасерцеві аномалії розвитку в двох системах органів.

Серед пацієнтів із ВВС та *синдромом гетеротаксії* екстракардіальну патологію було діагностовано в 33,3% (n=5). В переважній більшості спостережень синдрому гетеротаксії було діагностовано лівий ізомеризм (73%). Правий ізомеризм було діагностовано в 27% випадків. Пацієнти не мали зовнішніх специфічних дизморфічних особливостей. Позасерцеві вади розвитку включали бронхолегеневу дисплазію, артеріовенозні мальформації головного мозку, сколіоз та косоокість.

Серед дітей із *синдромом Гольденхара* екстракардіальна патологія була виявлена в 57% випадків і представлена агенезією нирки, аберантною підключичною артерією та стенозом трахеї.

До нашого дослідження ввійшло чотири випадки спостереження дітей із *синдромами асоціацій вроджених вад розвитку*. Патологія була представлена в трьох випадках VACTER асоціацією, в одному – CHARGE синдромом. Серед екстракардіальних аномалій були діагностовані атрезія анусу – у 3 випадках, атрезія хоан – в 1 випадку, підковоподібна нирка – 1 спостереження. З приводу атрезії анусу та хоан діти були прооперовані в періоді новонародженості.

У трьох пацієнтів, прооперованих із приводу ВВС, діагностовано *синдром Кліппеля-Фейля*. Екстракардіальна патологія була представлена кількоподібною грудною кліткою III ступеня з аномаліями розвитку ребер в одному випадку, аномаліями розвитку ребер і шийного відділу хребта – у двох спостереженнях.

Одна з численних груп спостереження була представлена дітьми із *синдромом недиференційованих МВВР* 38,4% (71 випадок). Пацієнти цієї групи мали недиференційований генетичний синдром, і тому діти продовжують спостерігатися лікарем-генетиком. Підставою для обстеження з метою діагностики генетичного синдрому було те, що у всіх пацієнтів спостерігався високий поріг стигматизації, а 57 (80%) дітей мали екстракардіальні аномалії розвитку, такі, як агенезія нирки, підковоподібна нирка, гіпоплазія нирки, урогенітальний синус, гемангіома сечового міхура, трахеальний бронх та вроджена трахеомаляція. Також у цих хворих діагностували воронкоподібну деформацію грудної клітини, розщеплення м'якого та м'якого і твердого піднебіння, розщеплення піднебіння і губи, сколіоз, куприкову тератому, клиноподібні та метеликоподібні хребці, аномалії пальців (полідактилія, аплазія, подвоєння), вальгусну деформацію стопи, пахові та пупкові киля. Вади розвитку очей були представлені мікрофтальмом, катарактою, колобомою та косоокістю. Вади розвитку ШКТ діагностували у вигляді стенозу кишківника, аномалій жовчовивідних шляхів, атрезії стравоходу, незавершеного повороту кишківника. Вади розвитку ЦНС спостерігали у вигляді аномалії Денді-Уокера та мікроцефалії. Також було діагностовано адреногенітальний синдром і вади розвитку слухового апарату. У деяких пацієнтів ми спостерігали комплекс із декількох екстракардіальних аномалій. У чотирьох пацієнтів клінічно не були діагностовані екстракардіальні вади розвитку, проте вони були виявлені під час аутопсії. Це були підковоподібна нирка, аномалії розвитку жовчовивідних протоків, стенози тонкого кишківника, гемангіома сечового міхура.

Таким чином, аналіз екстракардіальної патології у дітей із ВВС, яким було проведено хірургічне лікування ВВС, показав, що екстракардіальна патологія представлена широ-

ким спектром аномалій у різних системах організму. Половина досліджуваних дітей мали великі позасерцеві аномалії розвитку. Найбільшу кількість екстракардіальних аномалій ми спостерігали у пацієнтів із синдромом недиференційованих МВВР – у 80,2% спостережень. У пацієнтів із нехромосомними синдромами великі аномалії розвитку зустрічались в 63% випадків, при хромосомних синдромах – в 34,7% випадків. Серед усіх спостережень діагностовано такі вади розвитку: 22,7% – кісткової системи; 20,2% – сечовивідної системи; 18,8% – м'язової системи; 11,1% – ЦНС і ока; 6,2% – статевої системи; 3,8% – дихальної системи; 3,3% – ШКТ; 1,4% – судинної системи. Клінічно важливими для хірургічної корекції ВВС є аномалії нирок, легенів, ЦНС, кишківника та скелету лицьового черепа і грудної клітини, оскільки вони можуть створювати певні проблеми на різних етапах хірургічного лікування. Діагностика екстракардіальних вад розвитку з урахуванням особливостей генетичної патології у дітей із ВВС є важливою передумовою ефективного хірургічного лікування цих пацієнтів, яка дозволить спрогнозувати, попередити та зменшити кількість виникнення ускладнень у післяопераційному періоді.

Висновки

1. Частота синдромальних форм ВВС серед усіх пацієнтів (n=5688), яким проведена хірургічна корекція вад, дорівнювала 7,3%. Питома вага хромосомної патології становила 67%, нехромосомної патології – 16%, недиференційованих МВВР – 17%.
2. У структурі екстракардіальних вад розвитку великі аномалії діагностовано у 50% пацієнтів. Частота аномалій кісткової системи склала 22,7%, сечовивідної системи – 20,2%, м'язової системи – 18,8%, ЦНС і ока – 11,1%, статевої системи – 6,2%, дихальної системи – 3,8%, ШКТ – 3,3%, судинної системи – 1,4%.
3. Рівень діагностики екстракардіальної патології, яка разом із ВВС становить синдромальну генетичну патологію на етапі ППД, є недостатнім, оскільки в 40,3% випадків генетичний синдром було вперше діагностовано на етапі спеціалізованої кардіохірургічної допомоги.
4. Встановлення первинного діагнозу генетичної патології дітям на етапі спеціалізованої медичної допомоги, якою є хірургія ВВС, потребує використання додаткових людських та матеріальних ресурсів, що спричиняє підвищення вартості лікувально-діагностичних процедур та подовження госпітального періоду.

Література

1. Книшов Г.В. Стан і перспективи кардіохірургії в Україні // Серцево-судинна хірургія: Щорічник наук. праць Асоціації серцево-судинних хірургів України. – К., 2003. – Вип. 11. – С. 3–10.
2. Галаган В.О. Медико-генетичне консультування новонароджених з вродженими вадами серцево-судинної системи: популяційна частота, чинники ризику їх виникнення / В.О. Галаган // Медичні перспективи. – 2003. – Т. VIII, № 4. – С. 85–89.
3. Cassidy Suzanne B. Management of Genetic Syndromes / Suzanne B. Cassidy, Judith E. Allanson. – 2nd ed. – New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2004.
4. Congenital heart defect with associated malformations in children / M. Wojtalik, W. Mrowczynska, J. Henschke [et al.] // J. Ped. Surg. – 2005. – Vol. 40. – P. 1675–1680.
5. Elias E. Genetic Evaluation in the Newborn / E. Elias // NeoReviews. – 2003. – Vol. 4. – P. 277.
6. Genetics of congenital heart diseases in syndromic and non-syndromic patients: new advances and clinical implications / G. Piacentinia, C. Digilib, A. Sarkozyc // J. Cardiovasc. Med. – 2007. – Vol. 8. – № 1. – P. 311–312.

7. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective / A. Rosano, L. D. Botto, B. Botting [et al.] // J. Epid. Com. Health. – 2000. – Vol. 54. – P. 660–666.
8. Manning N. Genetics of cardiological disorders / N. Manning // Semin. in Fetal & Neonatal Medicine. – 2005. – Vol. 10. – P. e259–e269.
9. Prevalence of Congenital Heart Defects in Metropolitan Atlanta, 1998-2005 / M. D. Reller, M. J. Strickland, T. Riehle-Colarusso [et al.] // J. Pediatr. – 2008. – Vol. 153, № 6. – P. 807–813.

ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫЕ АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Калашникова Р.В., Руденко Н.Н., Галаган В.О., Романюк О.М., Емец И.Н.

На основании обследования и лечения 414 детей с ВПС и экстракардиальными аномалиями развития было исследована и проанализирована частота, структура и состояние диагностики экстракардиальных пороков развития у пациентов с синдромальными формами ВПС.

Ключевые слова: *экстракардиальные аномалии развития, врожденный порок сердца, генетические синдромы.*

EXTRACARDIAC ANOMALIES DEVELOPMENT IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DEFECTS

Kalashnikova R.V., Rudenko N.N., Galagan V.O., Romanyuk O.M., Emets I.N.

The article is dedicated to the problems extracardiac anomalies in children with congenital heart defects (CHD). Analysis of peculiarities of extracardiac anomalies and genetic syndromes was based on examination and management of 414 children with CHD and extracardiac anomalies.

Key words: *extracardiac anomalies congenital heart diseases, genetic syndromes.*