



УДК 618.381 - 053.13/. (571.6)

О.В.Островская, Н.М. Ивахнишина, Т.М. Бутко, С.А. Гончар,
Е.Б. Наговицына

СТРУКТУРА И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ВРОЖДЕННЫХ ДЕФЕКТОВ ПРИ ФЕТОИНФАНТИЛЬНЫХ ПОТЕРЯХ*

Хабаровский филиал Дальневосточного научного центра физиологии
и патологии дыхания СО РАМН - НИИ охраны материнства
и детства; ГУЗ "Детская краевая клиническая больница";
ГУЗ "Перинатальный центр", г. Хабаровск

Врожденная патология обуславливает существенную часть заболеваемости и смертности детей и взрослых. Свыше 5 млн детей в мире рождается с тяжелыми врожденными дефектами. Пятилетний опыт мониторинга пороков развития (ВПР) в России (1999-2003 гг.), в котором участвовало 35 субъектов Российской Федерации, показал, что частота ВПР среди мертворожденных составляет 25,62%, у живорожденных новорожденных — 1,71% (с колебаниями от 0,69 до 4,57%) [2]. ВПР являются одной из главных причин смерти детей в перинатальном (29,0%) и младенческом периоде (23,0%) в Дальневосточном федеральном округе [3, 4].

Выбор программ профилактики рождений с врожденными аномалиями предполагает четкие представления о структуре и причинах ВПР. В зависимости от объекта воздействия вредных факторов врожденные дефекты развития могут быть подразделены следующим образом:

1. Гаметопатии — повреждения мужской и женской гаметы (яйцеклетки и сперматозоида) в период прогенеза — созревания гамет. Гаметы являются носителями генов, унаследованных ими не только от родителей, но и от всех отдаленных предков. Повреждения гамет приводят к их гибели, бесплодию, спонтанным абортam. Гамета с дефектом гена может стать источником наследственных заболеваний и пороков развития.

2. Бластопатии возникают при поражении зародыша в первые 15 дней после зачатия, в период, когда идет дробление яйца, заканчивающееся образованием эмбриобласта и трофобласта. Нарушение этих процессов ведет к гибели эмбриона, спонтанным абортam в первые 14 нед. беременности или в более поздние сроки — к внутриутробной гибели плода, а также к двойниковым порокам развития и внематочной беременности (нарушение имплантации оплодотворенного яйца).

3. Эмбриопатии возникают в период формирования основных морфологических структур органов с 16 дня до конца 8 нед. после зачатия, любое повреждение эмбриона в этот период приводит к развитию ВПР — стойким морфологическим изменениям орга-

Резюме

Целью работы явилось определение структуры и частоты врожденных аномалий развития при фетоинфантильных потерях. Проведен анализ 2832 протоколов вскрытия погибших плодов с массой тела от 500 г и более и детей умерших до 1 года за 1993-2002 гг. Отобрано и проанализировано 480 протоколов вскрытия погибших с врожденными дефектами развития. Частота врожденных аномалий при фетоинфантильных потерях колебалась от 11,8 до 23,7% с пиком в 1998-2000 гг., в годы обширных лесных пожаров в Хабаровском крае. Среди всех дефектов развития хромосомные и наследственные заболевания составили 19,8%, изолированные врожденные пороки — 38,1%, неклассифицированные множественные пороки — 21,7%, пороки развития на тканевом уровне — 20,4%.

O.V. Ostrovskaya, N.M. Ivahnishina, T.M. Butko,
S.A. Gonchar, E.B. Nagovicina

THE STRUCTURE AND FREQUENCY OF CONGENITAL DEFECTS IN FETOINFANTIL LOSTS

Khabarovsk Subsidiary of Far-Eastern scientific center
of respiratory pathology and physiology Siberian
Branch Russian Academy of Medical Sciences Nil
of mother and child care; Perinatal center,
Khabarovsk

Summary

The aim of this investigation was to determine the structure and frequency of congenital malformations in fetoinfantil losts. 2832 autopsy protocols of dead fetus over 500 grams and infants before 1 year of age were examined at the period 1993 - 2002 years. 480 autopsy protocols of infants with congenital disorders were selected and investigated. The frequency of congenital malformation varied from 11,8 to 23,7% with the pick in 1998-2000 years - the period of widely spread forest fires in Khabarovsk Territory. Among all developmental disorders chromosome and inherited diseases were detected in 19,8% of cases; isolated congenital malformations — 38,1%; non-classified multiple malformations — 21,7%; tissue malformations — 20,4%.

* Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (Грант №04 - 04 - 97006)

нов или всего организма, выходящим за пределы их возможного строения. ВПР могут быть изолированными в одном органе, системными и множественными

(локализованные в двух или более органах и системах).

4. Фетопатии образуются в период фетогенеза с 9 нед. после зачатия до момента родов, в этот период происходит дальнейшая дифференцировка тканей и созревание органов. Для фетопатий характерно развитие пороков на тканевом уровне, при этом могут наблюдаться неправильное соотношение тканей органов, нарушение их созревания с формированием гипоплазий, дисплазий, дисхроний, гиперплазии того или иного органа [5, 6].

Целью работы было определение структуры и частоты врожденных пороков и аномалий развития при фетоинфантильных потерях в Хабаровском крае.

Материалы и методы

Проведен анализ 2832 протоколов вскрытия погибших плодов и детей с массой тела от 500 г и более (от 22 нед. беременности) до возраста 1 года, умерших в течение 10 лет — с 1993 по 2002 г., по материалам патолого-анатомического отделения Детской краевой больницы. Отобрано и изучено 480 случаев с наличием врожденных дефектов развития.

Результаты и обсуждение

Частота врожденных дефектов при фетоинфантильных потерях колебалась по годам от 11,8 до 23,7% с пиком в 1998-2000 гг. (рис. 1). В среднем регистрировали 17 случаев с врожденными дефектами на 100 летальных.

Подъем летальности, обусловленный врожденными аномалиями, произошел синхронно в связи с обширными лесными пожарами в эти годы в Хабаровском крае. Известно, что дым содержит свыше 750 различных химических веществ в твердом, жидком и газообразном состоянии, которые могут явиться экзогенными тератогенными факторами. Кроме того, неблагоприятно влияет на состояние плода гипоксия, вызванная высокой задымленностью воздуха.

Частота наследственных болезней и хромосомных синдромов (гаметопатий) среди погибших плодов и новорожденных составила от 2,3 до 4,2%.

На рис. 2 показано, что летальность, обусловленная врожденными дефектами, была самой высокой в группе детей в возрасте от 7 дней до 1 года — 52,6%. В этот период уменьшается доля причин смер-

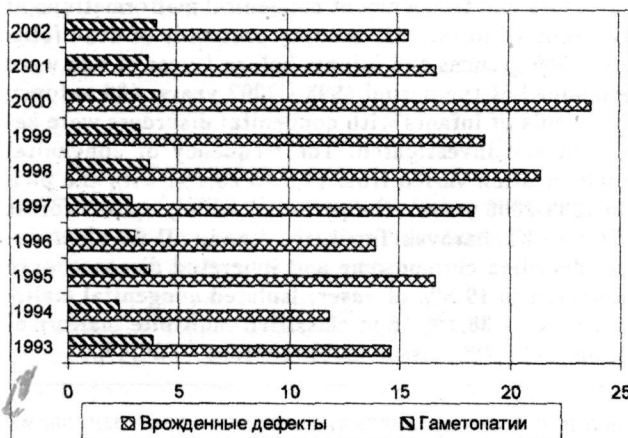


Рис. 1. Динамика выявления врожденных дефектов при фетоинфантильных потерях с 1993 по 2002 г.

Таблица 1
Структура врожденных дефектов развития при фетоинфантильных потерях

Синдромы	Количество случаев	
	абс.	%
Гаметопатии, в том числе:	95	19,79
- хромосомные синдромы	37	7,71
- моногенные и гетерогенные синдромы	33	6,87
- синдромы с неуточненным типом наследования	25	5,21
Бласто- и эмбриопатии, в том числе:	287	59,79
- изолированные и системные ВПР	183	38,13
- неклассифицированные комплексы МВПР	104	21,67
Фетопатии	98	20,42
Всего	480	100

ти, связанных с другими проявлениями перинатального периода.

Сравнительно низкая частота ВПР, отмеченная в группе погибших плодов с массой тела 1000 г и более, объясняется действием медицинской программы по выявлению заболеваний плода в течение гестационного периода и проведению искусственного прерывания беременности в случаях их обнаружения при УЗИ-исследовании ВПР у плода на сроке 20-22 нед. (масса плода 250-490 г), в таких случаях патолого-анатомическое исследование не проводили.

Результаты анализа 480 случаев гибели плодов и младенцев с наличием врожденных аномалий развития в зависимости от причин их возникновения показаны в табл. 1. Синдромологический анализ постмортального фенотипа проводили в группе системных и множественных пороков развития с помощью компьютерных баз данных "Syndiag" (Минск) и "OMD-LDDb" (Лондон).

Группа "Гаметопатии" составила 19,79%. Нарушения развития плода в результате хромосомных aberrаций определены в 37 случаях. Это были наиболее распространенные аутосомные нарушения: синдром Дауна (30 случаев), синдром Эдвардса (3 случая), синдром Патау (3 случая), синдром Тернера (1 случай). Синдром Дауна при фетоинфантильных потерях обнаруживали с частотой 1:100, в

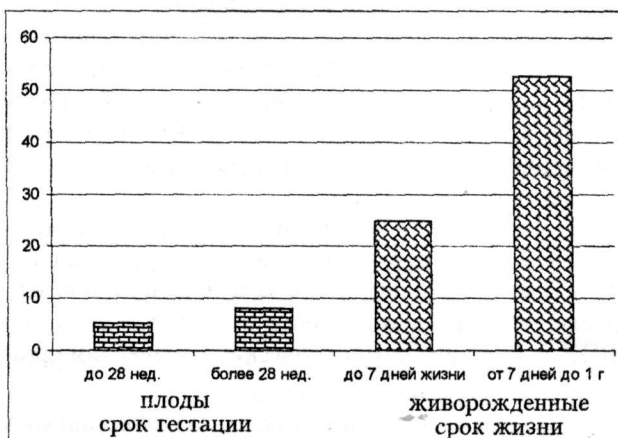


Рис. 2. Частота выявления врожденных дефектов в зависимости от сроков гибели плода или ребенка, %

Таблица 2

Моногенные и гетерогенные синдромы

Синдромы	Тип наследования	Количество случаев	
		абс.	%
Тимико-рентально-анально-легочная дисплазия	гетерогенный	1	3,03
Синдром Ноя-Таксовой	А-Р *	1	3,03
Синдром Ди Джоржи	микроделеционный	6	18,18
Адреногенитальный синдром	А-Р	2	6,06
Тапатофорная карликовость	А-Д**	1	3,03
Синдром Карпентера	А-Д	1	3,03
Амиотрофия Верднига-Гоффмана	А-Р	1	3,03
Расщелина неба	гетерогенный	2	6,06
Муковисцидоз	А-Р	9	27,27
Буллезный эпидермолиз гиперпластически-дистрофический	А-Д	1	3,03
Простой буллезный эпидермолиз	А-Д	1	3,03
Краниостеноз	гетерогенный	2	6,06
Голопроэнцефалия	гетерогенный	5	15,15
Всего		33	100,0

Примечания. * — аутосомно-рецессивный тип наследования;
 ** — аутосомно-доминантный тип наследования.

Таблица 3

Синдромы МВНР с неуточненным типом наследования

Синдромы МВНР	Количество случаев	
	абс.	%
VATER -ассоциация	8	38,0
Синдром Ивемарка	3	14,2
Пентада Кантрелла -Холлсера -Ревича	2	9,5
SCHISIS -ассоциация	3	14,2
OEIS -ассоциация	1	4,8
Синдром каудальной регрессии (аномалия Дюамеля)	2	9,5
Отокардиальный синдром Матисаса-Перла	1	4,8
Синдром ДК-фокомелии	1	4,8
Всего	21	100

то время как у живорожденных этот синдром встречается в соотношении 1:700 [1, 6]. Соотношения частоты других хромосомных синдромов при фето-инфантильных потерях и у живорожденных были следующие: синдром Патау — 1:1000 и 1:7000, синдром Эдвардса — 1:1000 и 1:5000, синдром Тернера — 1:3000 и 1:10000. Таким образом, хромосомные синдромы при летальных случаях выявляли в 3-10 раз чаще, чем у живорожденных.

Генные нарушения, передающиеся по законам Менделя, и с неуточненным типом наследования составили 12,1%. В табл. 2 и 3 показана частота наследственных синдромов. В большинстве случаев это были синдромы несовместимые с жизнью. Му-

Таблица 4

Врожденные пороки центральной нервной системы

Синдромы	Количество случаев	
	абс.	%
Анэнцефалия	19	28,36
Микроцефалия	6	8,96
Спинно-мозговая грыжа	18	26,86
Гидроцефалия	13	19,4
Черепно-мозговая грыжа	3	4,48
Краниорахишизис	2	2,99
Синдром Ариольда -Киари	5	7,46
Порэнцефалия	1	1,49
Всего	67	100,0

Таблица 5

Врожденные пороки развития (ВНР) сердечно-сосудистой системы

Синдромы	Количество случаев	
	абс.	%
Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)	13	21,66
Транспозиция магистральных сосудов (ТМС)	3	5,0
Стеноз аорты (СА)	4	6,67
Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)	5	8,33
Тетрада Фалло	1	1,67
Коарктация аорты (КА)	7	11,66
ДМЖП + ДМПП	2	3,33
ДМПП + СА	2	3,33
Общий артериальный ствол (ОАС)	4	6,67
Первичная легочная гипертензия, синдром Айерса	2	3,33
ДМЖП + ОАС	4	6,67
Декстакardia	1	1,67
ДМЖП + СА + декстарапозиция аорты	1	1,67
ДМЖП + ДМПП + ОАС	2	3,33
Атрезия аорты + гипоплазия желудочков	1	1,67
ДМПП + ОАС	2	3,33
Открытый боталлов проток	1	1,67
Аплазия МЖП + трехкамерное сердце	2	3,33
ДМПП + атрезия аорты	1	1,67
Аплазия трикуспидального клапана	1	1,67
Аорто-пульмональный шунт	1	1,67
Всего	60	100,0

ковисцидоз, наследуемый по аутосомно-рецессивному типу, среди живых детей и взрослых выявляют с частотой 1:1000-2000 [6]. В нашем исследовании муковисцидоз определяли с частотой 1:300.

Наиболее часто встречающийся из МВНР с неуточненным типом наследования VATER-синдром обнаруживают у живорожденных с частотой 1:5000 [1], в нашем исследовании — приблизительно в 1 случае из 400.

Таблица 6

Врожденные пороки развития органов пищеварения

Синдромы	Количество случаев	
	абс.	%
Атрезия пищевода	4	14,81
Атрезия ануса	2	7,41
Незавершенный поворот кишечника (синдром Ледда)	3	11,12
Атрезия толстой кишки	1	3,70
Стеноз 12-перстной кишки	2	7,41
Гастрошизис	7	25,9
Атрофия печени	1	3,70
Омфалоцеле	4	14,81
Кольцевидная поджелудочная железа	2	7,41
Удвоение толстого кишечника	1	3,7
Всего	27	100,0

Таблица 7

Изолированные пороки развития дыхательной системы

ВПР дыхательной системы	Количество случаев	
	абс.	%
Ложная диафрагмальная грыжа с перемещением органов брюшной полости в грудную клетку, с вторичной гипоплазией легких, нарушением разветвления бронхов и сосудов	9	47,37
Истинная диафрагмальная грыжа с истончением диафрагмы, выпячиванием ее в грудную полость с вторичной гипоплазией легких, нарушением ветвления бронхиального дерева и гипоплазией респираторного отдела	1	5,26
Аплазия легкого с бронхом	3	15,8
Добавочное легкое	1	5,26
Избыточное деление легких на доли, субплевральная перекалибровка бронхов и сосудов легких	2	10,53
Врожденные бронхоэктазы	1	5,26
Неразделение легкого на доли	2	10,53
Всего	19	100,0

Таблица 8

Частота встречаемости врожденных пороков отдельных систем организма в составе неклассифицированных комплексов МВПР (n=104)

Группы ВПР	Количество случаев	
	абс.	%
ЦНС и органов чувств	77	74,04
Лица и шеи	7	6,73
Сердечно-сосудистой системы	38	36,54
Дыхательной системы	33	31,73
Органов пищеварения	39	37,50
Костно-мышечной системы	42	40,30
Мочевыделительной системы	57	54,81
Половой системы	8	7,69
Эндокринной системы	69	66,34

Таблица 9

Тканевые дисплазии (n=98)

Органы	Синдромы	Количество случаев
Головной мозг	Микрополигирия	5
	Улегирия	3
	Пахигирия	4
	Нарушение цитоархитектоники коры больших полушарий	25
Сердце	Очаговый фиброзластоз	2
	Липоматоз миокарда	2
Легкие	Бронхиоло-сосудистая дисплазия	11
	Гипоплазия респираторного отдела	14
	Кистозная дисплазия	9
Почки	Микронефрония, полимикронефрония, олигонефрония	15
	Дисплазия с наличием эмбриональных клубочков	9
	Липоматоз почек	1
	Избыточная эмбриональная дольчатость почек	2
Печень	Гипоплазия и пролиферация внутрипеченочных желчных ходов	3
	Фиброхолангиоматоз	1
Поджелудочная железа	Незидиодисплазия	63
	Кистофиброз	1
Надпочечники	Гипоплазия	60
	Гипоплазия коры с аденоматозом	5
	Гипоплазия клубочковой зоны коры	1
	Дисплазия мозгового слоя надпочечников	29
	Гиперплазия	4
Селезенка	Гипоплазия Т-и В-фолликулов селезенки	2
	Гипоплазия Т-фолликулов селезенки	1
	Спленомегалия	2
	Миеломатоз	4
Щитовидная железа	Аденома	1
	Эмбриональный тип строения фолликулов	1
Тимус	Тимомегалия	25
	Дисплазия, патологическая жировая трансформация	47
	Гипоплазия	22
	Патологическая незрелость	5
Прочие	Жировая инфильтрация околоушных слюнных желез	4
	Кистофиброз околоушных слюнных желез	6
	Кистофиброз яичников	2

Наибольшую численность имела группа бласто- и эмбриопатий — 59,8% (табл. 1). В 183 случаях выявлены изолированные и системные ВПР, что со-

ставляет 38,13% в структуре всей изучаемой группы врожденных дефектов. Из них ВПР центральной нервной системы диагностировали в 67 случаях, или 13,9% среди всех дефектов развития. Чаще всего это были аномалии закрытия невральнй трубки (анэнцефалия, спинно-мозговая грыжа, черепно-мозговая грыжа) — 40 случаев, или 59,7% из группы аномалий развития центральной нервной системы. В 13 случаях (19,4%) обнаружена гидроцефалия (табл. 4).

Спектр ВПР сердечно-сосудистой системы, диагностированных при фетоинфантильных потерях, показан в табл. 5. Пороки развития сердечно-сосудистой системы установлены в 60 случаях, или 12,5% из всех изученных аномалий развития. В этой группе чаще выявляли пороки развития сосудов — 33 случая (55,0%), а также дефекты развития межжелудочковой и межпредсердной перегородок — 32 (53,3%).

На 3 месте по частоте выявления стоят ВПР органов пищеварения — 27 случаев (5,6% в структуре всей изучаемой группы врожденных дефектов развития). Атрезии и стенозы различных отделов желудочно-кишечного тракта выявлены в 9 случаях (33,3% из ВПР органов пищеварения). Гастрошизис зарегистрирован в 7 (25,9%) случаях (табл. 6).

ВПР бронхолегочной системы выявляли сравнительно нечасто — 19 случаев, или 3,9% среди всех врожденных дефектов. Ложная диафрагмальная грыжа с перемещением органов брюшной полости в грудную клетку с вторичной гипоплазией легких, нарушением разветвления бронхов и сосудов зарегистрирована чаще всего — в 9 случаях из 19 (47,4%).

ВПР почек и мочевыводящих путей определены в 8 случаях, или 1,6% в структуре всех дефектов развития. Это были мультикистоз почек (3 случая), агенезия почки (2 случая), атрезия уретры с пузырно-маточным свищом (1 случай), двусторонняя аплазия почек (1 случай), гидронефроз (1 случай).

Множественные неклассифицированные комплексы обнаружены в 104 случаях, или 21,7% из всей группы изученных погибших плодов и детей с врожденными дефектами развития. Из данных табл. 8 видно, что в составе неклассифицированных комплексов МВПР чаще всего обнаруживали врожденные аномалии развития ЦНС и органов чувств, а также эндокринной и мочевыделительной систем.

В 63,5% случаев исследования аутопсийного материала одновременно с врожденными дефектами органов морфологически были зарегистрированы инфекционно-воспалительные процессы в тканях. В 32,0% случаев это были признаки вирусных инфекций: альтеративно-продуктивные, некротические, пролиферативные изменения в тканях, крупные клетки с измененными ядрами, характерные для ДНК- и РНК-вирусных инфекций.

Другие тканевые диспластические процессы выявлены в составе хромосомных и наследственных заболеваний (40,7%), изолированных (57,5%) и множественных неклассифицированных врожден-

ных пороков развития (67,8%), а также определенные в 98 случаях гибели плодов или новорожденных (20,4% от всех изученных врожденных дефектов), при этом тканевые дисплазии были единственной выявленной патологией. В табл. 9 показаны изменения тканей, обнаруженные в составе фетопатий. Поражение иммунных органов (тимуса и надпочечников) зарегистрировано во всех случаях, когда причиной летального исхода были фетопатии - тканевые дисплазии.

Выводы

1. Частота выявления врожденных дефектов развития при перинатальной и младенческой смертности колеблется от 11,8 до 23,7%. В 1998-2000 гг. определен пик этого показателя, синхронизированный с обширными лесными пожарами в Хабаровском крае в эти годы.

2. Наследственные и хромосомные заболевания при фетоинфантильных потерях выявляли в 19,8% случаев, изолированные и системные ВПР — в 38,1%, неклассифицированные комплексы МВПР — в 21,7%. Врожденные дефекты по типу тканевых дисплазий явились причиной смерти плода или новорожденного в 20,9%, причем во всех случаях определены диспластические процессы в органах иммунной системы. Кроме того, тканевые дисплазии выявляли в сочетании с гамето- и эмбриопатиями.

3. Среди изолированных и системных ВПР преобладали пороки развития ЦНС (36,6%) и сердечно-сосудистой системы (32,8%).

4. В 63,5% случаев врожденных дефектов развития морфологическими методами определены инфекционно-воспалительные изменения в тканях, причем в половине из них продуктивно-альтеративные, пролиферативные процессы, характерные для вирусных инфекций. Этот факт побуждает к дальнейшему изучению роли эндогенных инфекций матери в формировании врожденных дефектов развития плода.

Л и т е р а т у р а

1. Гомелла Т.Л. // Вестник медицины. 1995. №2. С. 11-13.
2. Кобринский Б.А., Демикова Н.С. // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Мат. III Росс. конгресса М., 2004. С. 377-378.
3. Козлов В.К. // Комплексная оценка состояния здоровья детей и подростков: Мат. науч.-практ. конф. Хабаровск, 2004. С. 3-25.
4. Мощинецкий А.Ю. Врожденные пороки развития и наследственные заболевания у детей в Хабаровском крае: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Хабаровск, 1998. 66 с.
5. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. СПб.: Элбиз СПб., 2002. 351 с.
6. Черствой Е.Д., Кравцова Г.И., Лазюк Г.И. и др. Болезни плода новорожденного и ребенка: нозология, диагностика, патологическая анатомия. Минск: Вышэйшая школа, 1996. 512 с.