

Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Распутин А.А.

АТРЕЗИЯ ПИЩЕВОДА И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ – ВЗГЛЯД ДЕТСКОГО ХИРУРГА

Городская Ивано-Матренинская детская клиническая больница, Иркутск;
Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования;
Иркутский государственный медицинский университет

Kozlov Yu.A., Novozhilov V.A., Rasputin A.A.

ESOPHAGEAL ATRESIA AND GENETIC DISORDERS – A PEDIATRIC SURGEON'S OPINION

Municipal Ivan and Matryona Children's Clinical Hospital, Irkutsk; Irkutsk State Medical Academy of Post-Graduate Studies;
Irkutsk State Medical University

Резюме

В научном обзоре читателю представлены данные о сочетании атрезии с генетическими заболеваниями, которые должны обсуждаться в обязательном порядке до хирургического вмешательства, чтобы правильно распорядиться дальнейшей судьбой пациента с атрезией пищевода.

Ключевые слова: атрезия пищевода, сочетанные аномалии, генетические заболевания

Abstract

The scientific review presents the data related to the combination of atresia with genetic disorders that must be discussed before the surgery to make a correct decision on the fate of the patient with esophageal atresia.

Key words: esophageal atresia, combined abnormalities, genetic disorders

Введение

Сочетанные аномалии развития у новорожденных с атрезией пищевода встречаются с частотой до 60% [1–7]. В основе возникновения сочетанных аномалий лежит патологический механизм деления передней кишки на вентрально расположенную трахею и дорзально размещенный пищевод. Только у 6–10% пациентов заболевание носит генетическую природу [8–11]. Происхождение аномалии у оставшихся 90% больных имеет неизвестный характер [12, 13].

Все разнообразие клинических форм атрезии пищевода можно разделить на две основные группы [14–16]:

1. Изолированные формы аномалии.
2. Сочетанные формы заболевания (**рисунок 1; таблица 1**).

Среди последних необходимо выделить генетические формы, обусловленные хромосомной или моногенной природой, и спорадические формы. Внутри спорадических форм атрезии пищевода выделяют сопутствующие врожденные поро-

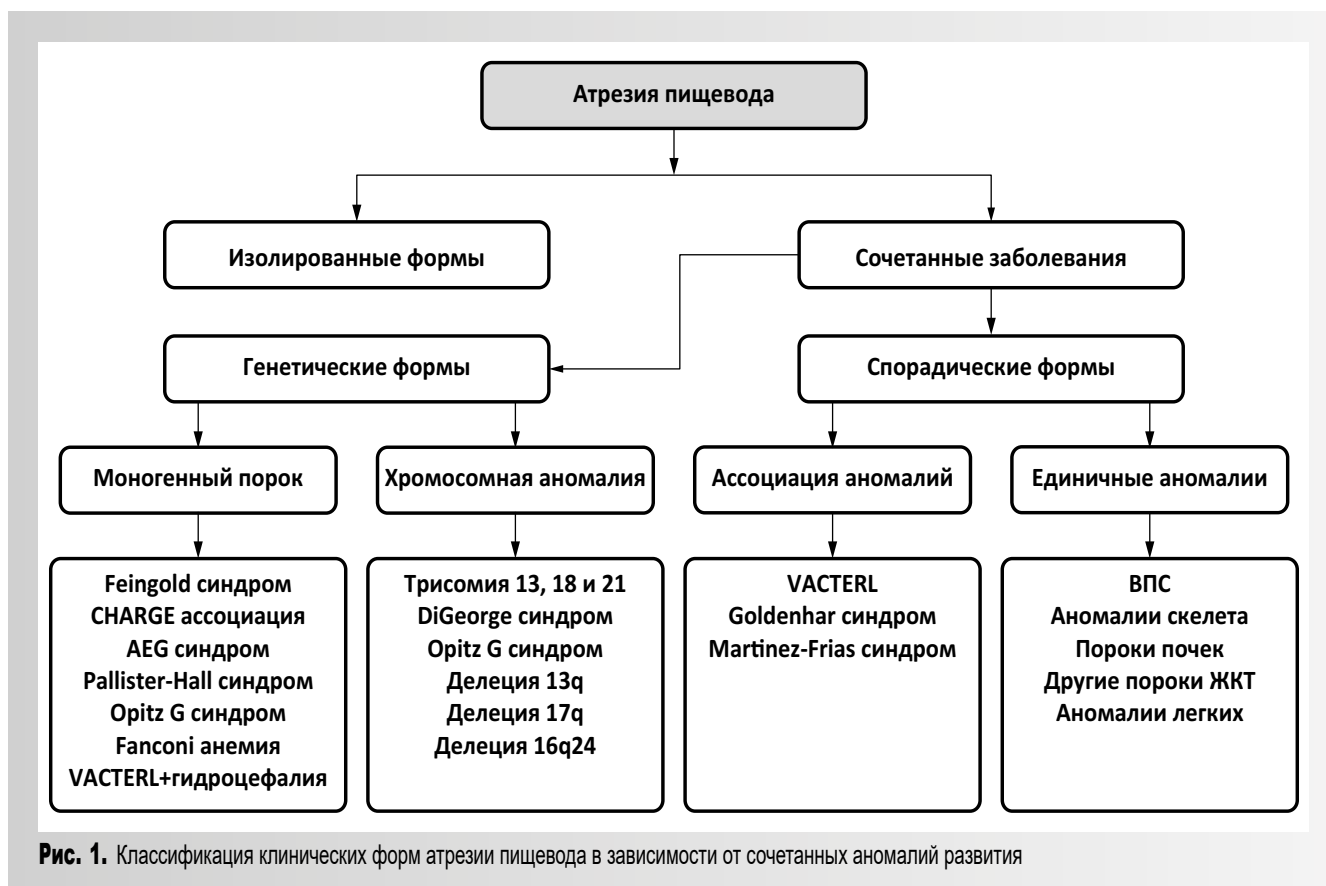
ки развития, которые носят характер монопорока или могут ассоциироваться и образовывать комплексы аномалий, такие как синдромы VACTERL, Goldenhar и Martinez-Frias.

Однако цель научного обзора состоит в описании генетических форм атрезии пищевода, к изложению которых мы переходим непосредственно.

Моногенные заболевания, сопровождающиеся атрезией пищевода

Синдром Фейнгольда

Синдром Фейнгольда (Feingold), еще известный как окуло-дигито-эзофагеально-дуоденальный синдром (ODED синдром), является крайне редким заболеванием, характеризующимся микроцефалией, малыми размерами тела и большим количеством аномалий кишечника и пальцев. Различают два подтипа синдрома: FS1 – наиболее полная форма; FS2 – неполная форма, характеризующаяся отсутствием атрезий кишечника в своем составе. Фенотип синдрома характеризуется ассоциацией



признаков: микроцефалия разной степени выраженности, глубоко расположенные крылья носа, аномалии ушных раковин, микрогнатия, аномалии рук и ног, а также атрезия пищевода и двенадцатиперстной кишки.

Аномалии кистей рук проявляются в виде деформации сгибателей среднего пальца и клинодактилии второго пальца, отмечается также гипоплазия средней фаланги (брахимезофалангия) и слабо развитые большие пальцы (гипоплазия большого пальца). Аномалии ступней проявляются в синдактилии 2–3-го и 4–5-го пальцев. Гастроинтестинальные аномалии встречаются у каждого второго ребенка.

Точная распространенность синдрома Фейнгольда достоверно неизвестна. Этот синдром вызывают мутации в гене MYCN [17, 18]. Очевидно, что MYCN-ген прописывает информацию для выработки белка, который играет важную роль в формировании тканей и органов во время эмбрионального развития. Исследования у животных показали, что этот белок необходим для нормального развития конечностей, сердца, почек, нервной системы, пи-

щеварительной системы и легких. MYCN-протеин регулирует деятельность других генов, будучи связанным с определенными областями ДНК. На основе этого свойства белок является транскрипционным фактором.

Мутации в гене MYCN, которые вызывают синдром Фейнгольда, способствуют формированию одной копии гена в каждой клетке для выработки любого функционального MYCN-протеина. В результате только половина нормального количества этого белка доступна, чтобы управлять деятельностью определенных генов во время эмбрионального развития. Однако подробный механизм этого процесса до конца неизвестен.

Дети с синдромом Фейнгольда часто рождаются с врожденной кишечной непроходимостью, вызванной атрезией различных сегментов кишечной трубки. В большинстве случаев атрезия возникает в верхних сегментах пищеварительного тракта – в пищеводе (атрезия пищевода) или двенадцатиперстной кишке (атрезия двенадцатиперстной кишки). Атрезия пищевода у больных с синдромом

Таблица 1. Генетические синдромы, хромосомные аномалии и ассоциации, включающие атрезию пищевода и трахеопищеводную фистулу

МОНОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ			
Заболевание	Ген	Место расположения	Дефекты
Синдром Feingold	MYCN	2p24.1	Атрезия кишечника, низкий рост, аномалии конечностей
Синдром CHARGE	CHD7	8q12	Колобома, врожденные пороки сердца, атрезия хоан, задержка психомоторного и физического развития, гипоплазия половых органов, аномалии ушных раковин
Синдром AEG	SOX2	3q26.3-q27	Аномалии глаз – анофтальмия, колобома, атрезии кишечника, аномалии ушных раковин, голопроэнцефалия
Синдром Pallister-Hall	GLI3	7p13	Гипоталамическая гамартома, поли- и синдактилия, атрезия ануса, удвоение надгортанника, гипопитуитаризм
Синдром Opitz G	MID1	Xp22	Гипертелоризм, ларинготрахеозофагеальная расщелина, гипоспадия и атрезии кишечника
Анемия Fanconi	FANCA	16q24.3	Гипоплазия костного мозга и панцитопения, острый миелоидный лейкоз, нарушения пигментации кожи
Синдром VACTERL+hydrocephalus	FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCG, FANCB	9q22.3 13q12.3 3p25.3 9p13 Xp22.31	(V) = позвоночные аномалии; (A) = анальная атрезия; (C) = сердечные дефекты; (T) = трахеопищеводный свищ; (E) = атрезия пищевода; (R) = почечные аномалии; (L) = аномалии конечностей; + (hydrocephalus) = гидроцефалия
ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ			
	Ген	Место расположения	Дефекты
Трисомия (синдром Дауна, синдром Патау, синдром Эдвардса)		Хромосомы 13, 18, 21	Различные большие аномалии развития, сопровождающиеся задержкой умственного развития, атрезии кишечника и характерные фенотипы
Синдром DiGeorge (синдром делеции 22q11)	TBX1	22q11.2	Врожденные пороки сердца, гипертелоризм, расщелина неба и верхней губы, гипоспадия, срединные дефекты
Синдром делеции 13q – синдром Орбелли	ZIC2	13q22	Микрофтальмия, гипертелоризм, задержка роста, срединные дефекты и кишечные атрезии
Синдром делеции 17q – синдром Смит-Магенис	RARα NOG TBX4	17q21.3-q24.2	Задержка умственного развития, лицевой дизморфизм, гипоплазия лица, интестинальные атрезии, экстрофия мочевого пузыря
Синдром 16q24	FOXF1	16q24.1	Задержка развития, тромбоцитопения, аномалии лица
Синдром Opitz-Kaveggia	FGS 1–5	?	Задержка развития, мышечная гипотония, атрезия ануса
АССОЦИИАЦИИ АНОМАЛИЙ			
	Ген	Место расположения	Дефекты
VACTERL ассоциация			(V) = позвоночные аномалии; (A) = анальная атрезия; (C) = сердечные дефекты; (T) = трахеопищеводный свищ; (E) = атрезия пищевода; (R) = почечные аномалии; (L) = аномалии конечностей
Синдром Goldenhar			Неполное развитие уха, носа, мягкого нёба, губы и нижней челюсти на одной стороне тела, дермоиды на теле
Синдром Martinez-Frias			Ассоциация внепеченочной формы атрезии желчевыводящих путей и атрезии двенадцатиперстной кишки, гипоплазии поджелудочной железы и мальротации кишечника

Фейнгольда встречается в 30–40% случаев заболевания. Сопутствующие аномалии, маленький рост и микроцефалия не влияют на заживление анастомоза пищевода.

Синдром CHARGE или синдром Холла-Хитнера

Об ассоциации CHARGE стало известно в 1981 г., когда на основании анализа предшествующей литературы было отмечено необычно частое сочетание между собой колобомы глаза (Coloboma), пороков сердца (Heart disease), атрезии хоан (Atresia choane), задержки физического и психомоторного развития (Retarded growth and development), гипоплазии половых органов (Genital hypoplasia), аномалий ушных раковин и/или глухоты (Ear anomalies/deafness). Таким образом образовался акроним, состоящий из первых букв соответствующих английских терминов, и название – ассоциация CHARGE, прочно закрепившееся в литературе.

В настоящее время зарегистрировано достаточно большое количество случаев такой ассоциации, хотя минимальные диагностические критерии до сих пор не разработаны и вопрос о трактовке неполных форм остается открытым. Ассоциация CHARGE встречается достаточно часто. По данным G. Engriquez, из 306 больных с атрезией хоан отмечены сопутствующие пороки развития, в том числе у 41 – пороки сердца, а у 24 – колобомы радужки.

Патология ушных раковин заключается в аномалиях формы (вплоть до атрезии наружного слухового прохода) и в глухоте нейросенсорного типа. У некоторых больных отмечают микрогнатию, парез лицевого нерва, расщелины губы и нёба, асимметрию лица, колобомы, микрофтальм, помутнения роговицы, катаракту.

У пациентов с CHARGE синдромом отмечают нарушения строения мозга (аринэнцефалия, реже – гидроцефалия), желудочно-кишечного тракта (чаще атрезия пищевода, хотя есть и наблюдения атрезии прямой кишки и пилоростеноза), пороки почек (односторонняя аплазия, подковообразная почка и т. д.).

Этиология ассоциации CHARGE неясна. Около 80% случаев являются спорадическими. В то же время известен ряд семейных случаев, в которых те или иные признаки передаются из поколения в поколение. Выраженность и спектр аномалий

у разных членов семьи существенно варьируют. В последнее время болезнь связывают с мутациями гена CHD7, кодирующего хромодомен-содержащий ДНК-связывающий белок с геликазной активностью [19, 20]. Считается, что такие протеины участвуют в раннем эмбриогенезе, регулируя экспрессию генов.

Отмечается сходство между ассоциациями CHARGE и VACTERL по спектру пороков развития – обе ассоциации иногда могут быть выражением одних и тех же дефектов развития организма.

Отношение детского хирурга к больным с CHARGE синдромом заключается в знании спектра сопутствующих аномалий, которые могут повлиять на течение послеоперационного периода, в основном пороков развития сердца и носовых ходов. Других особенностей организма у этих пациентов обычно не существует. В любом случае, доминирующей мальформацией является атрезия пищевода, которая нуждается в первоочередной коррекции. Реконструкция атрезии хоан может быть выполнена через 1–2 недели после выполнения эзофагеального анастомоза, когда ребенок будет нуждаться в спонтанном дыхании, которое, естественно, будет затруднено из-за обструкции верхних дыхательных путей.

Синдром AEG (синдром SOX2-анофтальмия)

Главными отличительными признаками синдрома являются аномалии глаз – микрофтальмия, анофтальмия, гипоплазия зрительного нерва, колобома. У части пациентов определяется атрезия пищевода и/или изолированный трахеопищеводный свищ. Наблюдаются аномалии строения ушных раковин, пороки развития сердца, крипторхизм, расширение боковых желудочков головного мозга и голопрозэнцефалия.

AEG синдром затрагивает каждого из 250 000 рожденных живыми детей. Приблизительно 10–15% людей с анофтальмией имеют это генетическое отклонение. AEG синдром возникает в результате мутации в гене SOX2 (3q26.33) – данные J. Que [21] и K. Williamson [22]. Этот ген прописывает информацию для того, чтобы синтезировать белок, который играет важную роль в формировании многих различных тканей и органов во время эмбрионального развития. Белок SOX2 регулирует деятельность других генов, особенно тех, которые важны для нормального развития глаз.

Мутации в гене SOX2 предотвращают производство функционального белка SOX2. Отсутствие этого белка препятствует деятельности генов, которые важны для развития глаз и других частей тела. Неправильное развитие этих структур вызывает признаки синдрома SOX2-анофтальмия. АЕГ синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу, что означает, что одной копии измененного гена в каждой клетке достаточно, чтобы вызвать заболевание. Большинство случаев синдрома возникает из новых мутаций в гене SOX2 и происходит у людей без предшествующей истории АЕГ синдрома в их семье.

Дети с АЕГ синдромом обычно рождаются без глазных яблок (анофтальмия), хотя у некоторых новорожденных имеются маленькие глаза (микрофтальмия). Термин анофтальмия часто используется попеременно с микрофтальмией, потому что у пациентов без видимых глазных яблок, как правило, существует небольшой остаток глазной ткани или гипоплазированные глазные яблоки. Проблемы с глазами могут вызывать значительную потерю зрения, так как заболевание обычно затрагивает оба глаза, хотя могут существовать асимметричные формы.

Аномалии наружных половых органов чаще встречаются у мальчиков и включают крипторхизм и маленький половой член. В зависимости от степени тяжести аномалии, продолжительность жизни может быть нормальной, однако часть пациентов умирает в период новорожденности. Некоторые аномалии, такие как пороки сердца, могут быть устранены хирургическим путем. Однако на сегодняшний день не существует адекватного лечения пороков глаз для восстановления зрения.

Часть пациентов рождается с непроходимостью пищевода – атрезией, которая сопровождается наличием сообщения между пищеводом и трахеей. Прогноз течения заболевания у пациентов с пороком развития пищевода зависит от сопутствующего поражения нервной системы. У детей с АЕГ синдромом также возникают мозговые отклонения, медленный рост, отсроченное развитие моторных навыков (такие как ходьба) и серьезные проблемы с обучением.

Синдром Pallister-Hall

У большинства новорожденных с этим заболеванием существуют аномалии развития пальцев кистей и стоп в виде полидактилии и синдакти-

лии. Другим отличительным признаком является гамартома гипоталамуса. У многих детей новообразование головного мозга не вызывает проблем со здоровьем, однако некоторые гипоталамические гамартоты приводят к гормональным отклонениям, которые могут быть опасными для жизни. О повышенном риске злокачественного перерождения гамартом в литературе не сообщается.

Другие особенности синдрома Pallister-Hall заключаются в наличии аномалий надгортанника в виде его расщепления, атрезии пищевода и ануса, а также пороков развития почек.

Синдром Pallister-Hall выявляется очень редко, и его распространенность неизвестна. Развитие заболевания вызывает мутации в гене GLI3, который ответственен за синтез белка, необходимого для нормального формирования многих органов и тканей до рождения.

Мутации, которые вызывают синдром Pallister-Hall, как правило, приводят к продукции неправильной, короткой версии белка GLI3 [23, 24]. В отличие от нормального белка GLI3, который может включить целевые гены, короткий белок может только подавлять целевые гены. Исследователи до сих пор работают над тем, чтобы определить, как эти изменения в структуре белка затрагивают раннее развитие. Синдром Pallister-Hall наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Как отмечено выше, гамартома гипоталамуса может приводить к нарушениям мозговой деятельности, которые известны как Epilepsy Gelastic. Термин Gelastic происходит из греческого слова gelos, что означает смех. Интересно, что заболевание проявляется обычно смехом, который часто описывается как «пустой» и не очень приятный.

Прогноз заболевания зависит от проявлений синдрома. Лечение расщепления надгортанника чаще всего симптоматическое. Терапия эндокринных нарушений заключается в нормализации концентрации гормонов (кортизола) в крови, так как сама гамартома не подлежит резекции из-за риска хирургических осложнений. Коррекция аномалий пальцев может быть предпринята на избирательной основе и зависит от анатомических вариантов.

Присоединение атрезии пищевода и/или атрезии ануса представляет серьезную проблему для пациентов с синдромом Pallister-Hall. Прогноз для ребенка с этим заболеванием будет определяться результатами пластики пищевода и ануса.

Таким образом, отсутствие опасных для жизни сочетанных состояний (в основном пангипопитуитаризм) делает прогноз для пациентов с атрезией пищевода благоприятным.

Синдром Opitz G и Opitz BBB

Синдром Opitz G/BBB (OS) является генетическим синдромом, проявляющимся аномалиями средней линии, которые включают гипертелоризм, ларинго-трахео-эзофагеальную расщелину, гипоспадию и атрезию кишечника. Существует два клинически неразличимых генетических подтипа Opitz G/BBB: связанный с X-хромосомой синдром Opitz G/BBB (XLOS) и аутосомно-доминантный тип синдрома Opitz G/BBB (ADOS). XLOS вызван мутациями в гене MID1 (Xp22), кодирующем синтез белков, ответственных за формирование средней линии тела. Однако у некоторых пациентов с клинически диагностированным XLOS не обнаруживаются мутации в MID1, на основании чего можно предположить, что другие гены или мутации могут быть вовлечены в этот процесс. ADOS, наиболее вероятно, вызван делецией 22q11.2 [25]. Синдром прежде всего затрагивает новорожденных мужского пола. Распространенность XLOS типа колеблется от 1:50 000 до 1:100 000. Распространенность ADOS неизвестна. Полагают, что этот синдром – часть синдрома делеции 22q11.2, распространенность которого составляет 1:4000.

Opitz G и Opitz BBB (в названиях использованы инициалы первоначально описанных семей) были опубликованы как различные фенотипы, но, как впоследствии обнаружилось, оказались одним и тем же синдромом. Для синдрома Opitz G/BBB характерны лицевые дефекты, включая выдающийся лоб, гипертелоризм, широкую переносицу, расщелины верхней губы и нёба, а также гипоспадию, крипторхизм и гипопластичную мошонку. У значительной части пациентов выявляется ларинго-трахео-эзофагеальная расщелина, атрезия пищевода и анальная атрезия, синдактилия, врожденные пороки сердца, такие как септальные дефекты, левая аберрантная верхняя полая вена и открытый артериальный проток. Большинство пациентов страдают дефицитом интеллекта со снижением внимания, затруднениями в учебе и нарушениями речи.

Синдром Opitz G/BBB диагностируется на основе оценки фенотипа и может быть заподозрен

у пациентов мужского пола с гипертелоризмом и одним из других признаков заболевания – ларинго-трахео-эзофагеальная расщелина, атрезия пищевода и анальная атрезия. Идентификация мутации MID1 или делеции 22q11.2 подтверждает диагноз [26].

Для лечения этого синдрома требуется участие мультидисциплинарной команды, которая должна включать неонатального хирурга, черепно-лицевого хирурга, офтальмолога, педиатра, уролога, кардиолога и медицинского генетика. Лечение предполагает хирургические вмешательства, направленные на коррекцию атрезии пищевода, анальной атрезии и ларинго-трахео-эзофагеальной расщелины.

Прогноз варьируется в зависимости от тяжести аномалий, которые имеются у пациентов с синдромом Opitz G/BBB. Коррекция атрезии пищевода и ларинго-трахео-эзофагеальной расщелины позволяет улучшить состояние пациентов, и дальнейшее развитие ребенка протекает благополучно.

Анемия Фанкони (Fanconi)

Анемия Фанкони – это крайне редкое генетическое заболевание, которое встречается у 1 из 350 000 новорожденных [27]. Высокая частота этого заболевания наблюдается у евреев ашкенази и жителей Южной Африки.

В основе анемии Фанкони лежит наследственная болезнь, характеризующаяся гипоплазией костного мозга и панцитопенией. Анемия Фанкони в большинстве случаев имеет аутосомно-рецессивный тип наследования. Это означает, что две копии гена (одна от матери и одна от отца) несут в себе мутации. При этом вероятность рождения больного ребенка у таких родителей составляет 25%. В редких случаях анемия Фанкони имеет X-сцепленный рецессивный тип наследования. При этом только мать является носителем мутации, а вероятность заболевания у сыновей составляет 50%. Анемия Фанкони возникает при наличии дефекта в кластере белков, отвечающих за репарацию ДНК. В результате этого в среднем к 30–40 годам у больных развивается неопластический процесс (чаще всего острая миелоидная лейкемия) и апластическая анемия. На сегодня известно 13 генов [28, 29], мутации в которых вызывают развитие анемии Фанкони: FANCA, FANCB, FANCC, FANCD1, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCJ, FANCL, FANCM и FANCN. FANCB можно считать исключе-

нием, то есть когда происходит мутация этого гена, то болезнь не считается аутосомно-рецессивной, так как этот ген находится на X-хромосоме. Поэтому в данном случае это будет X-сцепленное рецессивное наследование. Лабораторную диагностику проводят, исследуя препараты хромосом из лимфоцитов или амниоцитов, выращенных в присутствии диэпоксидбутана, – в клетках больного обнаруживаются разрывы хромосом.

Около 60–75% пациентов имеют множественные врожденные дефекты. Обычно это различные аномалии строения кожи, рук, головы, глаз, почек, ушей, нарушения пигментации кожи, а также отклонения в развитии.

Одним из основных методов лечения тяжелой апластической анемии остается пересадка костного мозга от доноров, подобранных по системе HLA и MLC. Наиболее благоприятна трансплантация от однояйцевых близнецов. В этих случаях иногда удается трансплантация без предварительной иммунодепрессии, обязательной перед трансплантацией костного мозга. Костный мозг обычно берут у братьев или сестер больного.

У части новорожденных с этим синдромом встречается атрезия пищевода. Обычно хирургическое вмешательство (анастомоз пищевода) не сопровождается появлением дополнительных проблем в послеоперационном периоде. Средняя продолжительность жизни составляет около 30 лет. У многих людей в конечном итоге анемия Фанкони приводит к возникновению острого миелоидного лейкоза. Пациенты, которым была осуществлена успешная трансплантация костного мозга и они таким образом вылечились от заболеваний крови, должны регулярно обследоваться для предупреждения и своевременного выявления развития раковых образований.

Синдром VACTERL+гидроцефалия (VACTERL+hydrocephalus)

Сама по себе VACTERL – известная ассоциация врожденных аномалий развития, которая включает:

- (V) = позвоночные аномалии;
- (A) = анальную атрезию;
- (C) = сердечные дефекты;
- (T) = трахеопищеводный свищ;
- (E) = атрезию пищевода;
- (R) = почечные аномалии;
- (L) = аномалии конечностей.

Оказалось, что пациенты с типичными признаками ассоциации VACTERL, но сопровождающиеся гидроцефалией (H), формируют генетически и фенотипически отличный от VACTERL синдрома порок развития, который носит имя синдром Бриарда Эванса (Briard Evans) или VACTERL-H. Этот синдром обычно наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Было определено, что причиной болезни VACTERL-H является мутация гена, расположенного в локусе PTEN [30]. Подобное местоположение мутации замечено также при синдроме Cowden и синдроме Bannayan Riley Ruvalcaba. Требуется дальнейший углубленный анализ этого локуса, чтобы определить конкретный ген, ответственный за возникновение синдрома VACTERL-H.

У пациентов с синдромом VACTERL-H часто есть двусторонние и симметричные аномалии лучевой кости в виде аплазии, атрезия пищевода и анальная атрезия, гидроцефалия, расщепление верхней губы и нёба, аномалии ушных раковин.

Этиология гидроцефалии представлена стенозом водопровода мозга, но может включать и другие причины, например аномалию Арнольда-Киари.

VACTERL с гидроцефалией – чрезвычайно редкое генетическое отклонение, отличающееся от простой ассоциации VACTERL, которая является случайной ассоциацией врожденных дефектов.

Прогноз пациентов с синдромом VACTERL-H неутешителен из-за серьезности аномалий развития. Выживает только небольшая часть новорожденных. Однако жизнь выживших младенцев усложняется последствиями множественных пороков и связана с ограничением их физических возможностей. Таким образом, прогноз для жизни пациентов с атрезией пищевода, страдающим VACTERL-H, остается неблагоприятным, даже невзирая на эффективный анастомоз эзофагеальных сегментов.

Хромосомные аномалии, сопровождающиеся атрезией пищевода

Трисомии 13, 18 и 21-й хромосом

В норме человек имеет диплоидный набор хромосом, то есть в каждой клетке содержится двойной комплект каждой из 23 хромосом. Но есть ситуации, в которых клетки содержат аномальный,

не кратный 46, набор хромосом, что называется анеуплоидией. Один из вариантов анеуплоидии может выражаться в наличии добавочной хромосомы – трех вместо 2 хромосом пары. Это состояние будет называться трисомией. Наиболее часто у человека встречаются трисомии по 21, 13 и 18-й паре хромосом. Атрезия пищевода может сопутствовать практически каждой форме хромосомной аномалии, встречаясь чаще при синдроме Эдвардса.

Синдром (болезнь) Дауна – синдром трисомии 21 – самая частая форма хромосомной патологии у человека (1:750). Цитогенетически синдром Дауна представлен простой трисомией (94% случаев), транслокационной формой (4%) или мозаицизмом (2% случаев).

Для больных характерны округлой формы голова с уплощенным затылком, узкий лоб, широкое плоское лицо. Типичны эпикант, западающая спинка носа, косой (монголоидный) разрез глазных щелей, пятна Брушфильда (светлые пятна на радужке), толстые губы, утолщенный язык с глубокими бороздами, выступающий изо рта, маленькие, округлой формы, низко расположенные ушные раковины со свисающим завитком, недоразвитая верхняя челюсть, высокое небо, неправильный рост зубов, короткая шея.

Из пороков внутренних органов наиболее характерны аномалии сердца (дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки, фиброэластоз) и органов пищеварения (атрезия двенадцатиперстной кишки, атрезия пищевода, болезнь Гиршпрунга). Атрезия пищевода встречается среди пациентов с болезнью Дауна не чаще, чем в 10% случаев. Особенности течения послеоперационного периода отсутствуют. Среди больных с синдромом Дауна с более высокой частотой, чем в популяции, встречаются случаи лейкемии и гипотиреоза. Продолжительность жизни при синдроме Дауна значительно ниже и составляет в среднем 36 лет.

Синдром Патау – синдром трисомии 13 – встречается с частотой 1:6000. Имеются два цитогенетических варианта синдрома Патау: простая трисомия и Робертсоновская транслокация. 75% случаев трисомии 13-й хромосомы обусловлено появлением дополнительной хромосомы. 25% случаев синдрома Патау – следствие транслокации с вовлечением хромосом 13-й пары. При этом заболевании наблюдаются тяжелые врожденные пороки: микроцефалия, нарушение развития ЦНС, низкий скошенный

лоб, сужение глазной щели, уменьшение расстояния между глазами, микрофтальмия и колобома, деформированные ушные раковины, расщелина верхней губы и неба, полидактилия. У 80% новорожденных встречаются пороки развития сердца: дефекты межжелудочковой и межпредсердной перегородки, транспозиции магистральных сосудов. Наблюдаются также атрезия пищевода, фиброкистозные изменения поджелудочной железы, добавочные селезенки, омфалоцеле.

Большинство больных с синдромом Патау умирают в возрасте до 1 года. Адекватная коррекция аномалии развития пищевода вряд ли сможет изменить этот прогноз. Поэтому необходимо разумно оценивать целесообразность искусственного поддержания жизни ребенка, который имеет порок развития пищевода на фоне болезни Патау.

Синдром Эдвардса – синдром трисомии 18 – встречается с частотой 1:8000. Причина возникновения заболевания – наличие трех хромосом вместо двух в 18-й паре хромосомного набора человека. Увеличение количества хромосом происходит вследствие нарушений на самых ранних этапах развития плода. Факторами риска появления синдрома Эдвардса являются неблагоприятная экологическая обстановка, браки между родственниками, наличие наследственных заболеваний в предыдущих поколениях родителей, пожилой возраст матери. Заболевание можно заподозрить до рождения ребенка на основании биохимических сдвигов крови матери (снижение уровня хорионического гонадотропина). При наличии других признаков наследственных нарушений (например, по данным УЗИ) необходима консультация медицинского генетика для решения вопроса о прерывании беременности. Для подтверждения диагноза решающее значение имеет исследование хромосомного набора (определение кариотипа). Дополнительные методы обследования включают ультразвуковое исследование сердца и внутренних органов, компьютерную томографию головного мозга, осмотр детского хирурга, невролога и офтальмолога. Диагноз синдрома Эдвардса довольно трудно поставить на основании осмотра ребенка, так как большинство пороков развития, встречающихся при трисомии 18, встречаются и при других врожденных заболеваниях. Чаще всего регистрируются нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и костей черепа, которые включают недоразвитие нижней челюсти,

ротового отверстия, узкие глазные щели, сращение пальцев, недоразвитие подкожно-жирового слоя. Далее следуют аномалии головного мозга, связанные с отсутствием или недоразвитием структур головного мозга (мозолистое тело, мозжечок), которые вызывают в дальнейшем глубокую задержку физического и психического развития (олигофрения). Знание о сопутствующих пороках внутренних органов особенно важно для детского хирурга, так как они включают дефекты перегородок сердца, магистральных сосудов, аномалии развития пищевода (атрезия), желчевыводящих путей (атрезия), гидронефроз и удвоение почек, расщелины губы и неба.

Лечение пациентов с синдромом Эдвардса заключается в хирургической коррекции пороков развития внутренних органов, которые препятствуют жизнедеятельности младенца. Прогноз для выздоровления остается неблагоприятным. В большинстве случаев больные дети гибнут очень быстро (в первый год жизни). Смертельный исход чаще всего наступает в результате нарушений сердечной деятельности. При наличии наследственных заболеваний в предыдущих поколениях или других факторов риска необходимо медико-генетическое консультирование родителей.

Тактика хирурга при сочетании аномалий внутренних органов с синдромом Эдвардса заключается в определении стратегии последовательного исправления этих аномалий. Атрезия пищевода подвергается первоочередной коррекции. Особенностью течения периода после наложения эзофагеального анастомоза является присоединение симптомов нарушений гемодинамики на фоне врожденных пороков развития сердца (септальные пороки), которые могут стать причиной смерти больных. Принимая во внимание индивидуальные особенности каждого ребенка и одновременно чувства родителей, необходимо принимать разумное решение в отношении пролонгирования жизни путем искусственного замещения жизненных функций у больных с трисомией 18.

Делеции 13, 17, 16 и 22-й хромосом

Структурные хромосомные аномалии в виде делеций и дупликаций небольшого размера составляют значительную долю хромосомной патологии среди детей с задержкой развития, большими пороками развития и/или малыми аномалиями [31]. Следует отметить, что единственно эффективным

методом исследования в подобных случаях является метод агауСГН – молекулярное кариотипирование.

Синдром Орбели (синдром делеции 13-й хромосомы). Описан в 1962 году. Цитогенетические варианты могут быть различны. Наиболее часто встречается кольцевая хромосома 13, реже – простые делеции, но во всех случаях наблюдается утрата сегмента 13q14. Дети с синдромом Орбели рождаются с низкой массой тела. Основными диагностическими признаками заболевания являются: микроцефалия с признаками краниостеноза; асимметрия лица; широкая, выступающая переносица; гипертелоризм, эпикант; маленький подбородок. Имеет место глазная патология, включающая микрофтальмию, катаракту и страбизм. Скелетные аномалии представлены гипоплазией 1-го пальца кисти и 1-й пястной кости, клинодактилией. Из внутренних пороков развития наблюдаются ВПС, нарушение поворота кишечника, гипоплазия и поликистоз почек. Встречается атрезия пищевода и ануса. У мальчиков часто выявляется крипторхизм, гипоспадия. Больные отличаются резким отставанием в физическом и психическом развитии. Наблюдается умственная отсталость в стадии имбецильности или идиотии. Дети с грубыми пороками умирают до года, хотя отмечены пациенты в возрасте старше 40 лет. Прогноз зависит от размеров хромосомного дефекта. Делеция проксимальной части длинного плеча до сегмента q32 проявляется малыми аномалиями развития. Выпадение сегмента q14 существенно повышает риск ретинобластомы. Более дистальные делеции, захватывающие часть сегмента q32, приводят к тяжелым аномалиям развития, включая атрезия пищевода, которая, однако, не влияет на исход основного заболевания.

Синдром Смит – Магенис (Smith – Magenis syndrome) – синдром делеции 17-й хромосомы – генетический синдром, обусловленный патологией 17-й хромосомы в виде делеции локуса 17p11.2, характеризующийся особенностями строения лица и тела, а также поведенческими расстройствами со склонностью к аутоагрессии и умственной отсталостью, нарушениями цикла сон – бодрствование. Для больных с синдромом делеции 17-й хромосомы характерны определенные черты лица: широкое квадратное лицо, брахицефалия, выпуклый лоб, сросшиеся брови, монголоидный разрез глаз, глубоко посаженные глаза, широкая переносица, гипо-

плазия средней трети лица, короткий нос с открытыми вперед ноздрями. Патология со стороны почек (особенно часто – удвоение чашечно-лоханочной системы) и мочевых путей констатируется у 35% больных. Возможны такие аномалии, как атрезия пищевода и врожденная непроходимость тонкой кишки, экстрофия мочевого пузыря. Сопутствующие аномалии выделительной системы будут определять течение периода после реконструкции атрезии пищевода.

Синдром делеции 16q24.3 – синдром, связанный с задержкой развития, лицевым дизморфизмом, аутизмом, тромбоцитопенией. Крайне редко встречающаяся хромосомная аномалия. Аномалии лица включают высокий лоб, большие уши, широкий рот. Могут встречаться аномалии пищевода по типу его атрезии, которая не вызывает ухудшения течения основного порока развития.

Синдром делеции 22q11.2 – вело-кардио-фациальный синдром, синдром Ди Джорджи (DiGeorge). Вызван делецией длинного плеча 22-й хромосомы. Наследование заболевания происходит по аутосомно-доминантному типу. Синдром затрагивает 1 из 4000 новорожденных [32].

Синдром проявляет себя множеством аномалий, включающих пороки сердца, расщелины нёба и характерные черты лица, открытия в нёбе (волчья пасть). Пациенты с синдромом делеции 22q11.2 часто страдают от рецидивирующих инфекций, вызванных проблемами с иммунной системой. Некоторые дети заболевают аутоиммунными нарушениями, при которых иммунная система атакует собственные ткани и органы тела.

У ряда пациентов встречаются аномалии пищеварительного тракта в виде атрезии пищевода. Более половины детей умирает в первый месяц жизни. Летальность связана с врожденными пороками сердца.

Значительная часть пациентов с атрезией пищевода, возникшей на фоне делеций хромосом, имеет неблагоприятный прогноз. В большинстве случаев все старания хирурга, направленные на восстановление проходимости пищевода, оказываются напрасными – более половины детей умирает в первые месяцы жизни.

Синдром Опица-Каведжиа (Opitz-Kaveggia)

Редкое X-сцепленное рецессивное заболевание, характеризующееся клинической вариабельно-

стью и генетической гетерогенностью. Основными клиническими признаками синдрома являются задержка умственного развития, мышечная гипотония и большой лоб. Довольно часто определяется анальная атрезия и врожденная непроходимость пищевода. Для данного заболевания картировано 5 локусов (FGS 1–5) на X-хромосоме. Приблизительно одна треть детей погибает от дыхательной недостаточности в первые три года жизни. Атрезия пищевода и ануса не являются прогностически плохими факторами для выживания пациентов с синдромом Опица-Каведжиа.

Заключение

Таким образом, атрезия пищевода – это чаще всего спорадическое заболевание, которое, очевидно, только в редких случаях, частота которых не превышает 10%, является частью моногенной или хромосомной болезни. Ассоциированные аномалии снижают выживаемость пациентов. Однако инновационные технологии лечения и выхаживания новорожденных из групп риска значительно улучшили исходы лечения этого заболевания. Прогноз варьирует в зависимости от тяжести генетических аномалий, которые имеются у пациентов с атрезией пищевода. При одних (синдром Файнгольда, синдром CHARGE, синдром AEG, синдром Pallister-Hall, синдром Opitz G и Opitz BBB) – реконструкция атрезии пищевода приведет к выживанию при условии коррекции сопутствующих аномалий. При других (синдром Патау и синдром Эдвардса) – выполненная операция не изменит общий прогноз хромосомного порока.

Отношение детского хирурга к больным с генетическими аномалиями должно заключаться в знании спектра сопутствующих заболеваний, которые могут повлиять на течение послеоперационного периода. Тактика хирурга при сочетании аномалии пищевода с генетическими пороками состоит в определении стратегии последовательного исправления этих аномалий. В любом случае доминирующей мальформацией является атрезия пищевода, которая нуждается в первоочередной коррекции. Особенностью течения периода после наложения эзофагеального анастомоза является присоединение полиорганных нарушений на фоне врожденных пороков развития жизненно важных органов, которые в определенный момент становятся причиной смерти больных.

Список литературы

1. Gross R.E. Surgery of Infancy and Childhood. Philadelphia: WB Saunders; 1953:76.
2. Kyronen P., Hemminki K. Gastro-intestinal atresias in Finland in 1970–79, indicating time-place clustering. J Epidemiol Community Health 1988;42:257–265.
3. Torfs C.P., Curry C.J., Bateson T.F. Population-based study of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia. Teratology 1995, 52:220–232.
4. Puri P. Newborn Surgery. 1st ed. Butterworth-Heinemann, Reed Educational and Professional Publishing Ltd. 1996.
5. Spitz L. Esophageal atresia. Lessons I have learned in a 40-year experience. Journal of Pediatric Surgery 2006;41:1635–1640.
6. Stoll C., Alembik Y., Dott B., Roth M.P. Associated malformations in patients with esophageal atresia. Eur J Med Genet 2009, 52:287–290.
7. Koivusalo A., Pakarinen M., Rintala R. Modern outcomes of esophageal atresia: single centre experience over the last twenty years. J Pediatr Surg 2013;48:297–303.
8. McMullen K. P., Karnes P.S., Moir C.R., Michels V.V. Familial recurrence of tracheoesophageal fistula and associated malformations. Am J Med Genet 1996, 63:525–528.
9. Felix J.F., Keijzer R., van Dooren M.F. et al. Genetics and developmental biology of oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula: lessons from mice relevant for paediatric surgeons. Pediatr Surg Int 2004, 20:731–736.
10. Felix J.F., Tibboel D., de Klein A. Chromosomal anomalies in the aetiology of oesophageal atresia and tracheoesophageal fistula. Eur J Med Genet 2007, 50:163–175.
11. Felix J.F., van Dooren M.F., Klaassens M. et al. Environmental factors in the etiology of esophageal atresia and congenital diaphragmatic hernia: results of a case-control study. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2008, 82:98–105.
12. Diez-Pardo J.A., Baoquan Q., Navarro C., Tovar J.A. A new rodent experimental model of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: preliminary report. J Pediatr Surg 1996, 31:498–502.
13. De Jong E., Felix J., de Klein A., Tibboel D. Etiology of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: «mind the gap». Curr Gastroenterol Rep 2010;12:215–222.
14. Genevieve D., de Pontual L., Amiel J. et al. An overview of isolated and syndromic oesophageal atresia. Clin Genet 2007, 71:392–399.
15. Loane M., Dolk H., Morris J.K. Maternal age-specific risk of non-chromosomal anomalies. Bjog 2009, 116:1111–1119.
16. La Placa S., Guiffre M., Gangemi A. et al. Esophageal atresia in newborns: a wide spectrum from isolated form to a full VACTERL phenotype. Italian J Ped 2013; 39:45.
17. Van Bokhoven H., Celli J., van Reeuwijk J. et al. MYCN haploinsufficiency is associated with reduced brain size and intestinal atresias in Feingold syndrome. Nat Genet 2005, 37:465–467.
18. Marcelis C.L., Hol F.A., Graham G.E. et al. Genotype-phenotype correlations in MYCN-related Feingold syndrome. Hum Mutat 2008, 29:1125–1132.
19. Vissers L.E., van Ravenswaaij C.M., Admiraal R. et al. Mutation in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. Nat Genet 2004, 36:955–957.
20. Schnetz M.P., Bartels C.F., Shastri K. et al. Genomic distribution of CHD7 on chromatin tracks H3K4 methylation patterns. Genome Res 2009, 19:590–601.
21. Que J., Choi M., Ziel J.W. et al. Morphogenesis of the trachea and esophagus: current players and new roles for noggin and Bmps. Differentiation 2006, 74:422–437.
22. Williamson K.A., Hever A.M., Rainger J. et al. Mutations in SOX2 cause anophthalmia-esophageal-genital (AEG) syndrome. Hum Mol Genet 2006, 15:1413–1422.
23. Motoyama J., Liu J., Mo R. et al. Essential function of Gli² and Gli³ in the formation of lung, trachea and oesophagus. Nat Genet 1998, 20:54–57.
24. Johnston J.J., Olivos-Glander I., Killoran C. et al. Molecular and clinical analyses of Greig cephalopolysyndactyly and Pallister-Hall syndromes: robust phenotype prediction from the type and position of GLI3 mutations. Am J Hum Genet 2005, 76:609–622.

25. *Robin N.H., Feldman G.J., Aronson A.L. et al.* Opitz syndrome is genetically heterogeneous, with one locus on Xp22, and a second locus on 22q11.2. *Nat Genet* 1995, 11:459–461.
26. *De Falco F., Cainarca S., Andolfi G. et al.* X-linked Opitz syndrome: novel mutations in the MID1 gene and redefinition of the clinical spectrum. *Am J Med Genet A* 2003, 120:222–228.
27. *Auerbach A.* Fanconi anemia and its diagnosis. *Mutat Res* 2009, 668:4–10.
28. *Yamada T., Tachibana A., Shimizu T. et al.* Novel mutations of the FANCG gene causing alternative splicing in Japanese Fanconi anemia. *J Hum Genet* 2000, 45:159–166.
29. *Alter B.P., Rosenberg P.S., Brody L.C.* Clinical and molecular features associated with biallelic mutations in FANCD1/BRCA2. *J Med Genet* 2007, 44:1–9.
30. *Holden S.T., Cox J.J., Kesterton I. et al.* Fanconi anaemia complementation group B presenting as X linked VACTERL with hydrocephalus syndrome. *J Med Genet* 2006, 43:750–754.
31. *Puusepp H., Zilina O., Teek R. et al.*: 5.9 Mb microdeletion in chromosome band 17q22-q23.2 associated with tracheo-esophageal fistula and conductive hearing loss. *Eur J Med Genet* 2009, 52:71–74.
32. *Digilio M.C., Marino B., Bagolan P. et al.* Microdeletion 22q11 and oesophageal atresia. *J Med Genet* 1999, 36:137–139.

Авторы

КОЗЛОВ Юрий Андреевич	Заведующий отделением хирургии новорожденных ОГАУЗ ИМДКБ г. Иркутска, профессор кафедры детской хирургии ГБОУ ВПО ИГМУ, профессор кафедры ГБОУ ВПО ИГМАПО, г. Иркутск, ул. Советская, 57, 664009 E_mail: yuriherz@hotmail.com
НОВОЖИЛОВ Владимир Александрович	Главный врач ОГАУЗ ИМДКБ г. Иркутска, заведующий кафедры детской хирургии ГБОУ ВПО ИГМУ, профессор кафедры ГБОУ ВПО ИГМАПО, г. Иркутск, ул. Советская, 57, 664009
РАСПУТИН Андрей Александрович	Врач-хирург отделения хирургии новорожденных ОГАУЗ ИМДКБ г. Иркутска, г. Иркутск, ул. Советская, 57, 664009