

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Клиника высоких
медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, г. Санкт-Петербург

E.G. Belonogova

RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF CONGENITAL UPPER LIMB ANOMALIES

*St. Petersburg State University's Clinic of High Medical Technologies named after N.I. Pirogov,
St. Petersburg, Russian Federation*

Врожденные пороки развития (ВПР) кистей – одна из важных проблем общественного здравоохранения. Частота распространенности пороков развития кистей составляет 7,4% среди всех заболеваний верхней конечности. ВПР кистей имеют мультифакторную природу и являются одним из проявлений генетических синдромов.

Ключевые слова: факторы риска, синдром, аномалии верхних конечностей, врожденные пороки развития.

Congenital hand malformations are an important problem of medicine. The frequency of occurrence of hand malformations is 7.4% among all hand diseases. Congenital hand malformations have a multifactor nature; they are manifestations of genetic syndromes.

Keywords: risk factors, syndrome, upper limb anomalies, congenital malformations.

УДК 617.576-007.1-053.1-02
doi 10.17223/1814147/67/08

Врожденные пороки развития (ВПР), или аномалии развития, – это структурные или функциональные изменения, включающие метаболические нарушения, присутствующие с момента рождения [1]. В структуре ВПР наибольший удельный вес имеют пороки костно-мышечной системы (38,15%), 2-е место занимают множественные ВПР (14,46%), на 3-м месте находятся ВПР сердечно-сосудистой системы (12,87%) [2]. Деформации кисти составляют 65–95% от всех врожденных пороков развития верхних конечностей, в 30–67% случаев выявляется поражение двух рук, а у 24% больных – сочетание аномалий развития верхних и нижних конечностей [3].

Врожденные пороки развития – одна из важных проблем общественного здравоохранения, решение которой вынуждает государство идти на большие экономические затраты, обусловленные в первую очередь дорогостоящим лечением и мероприятиями по реабилитации [4]. Кроме того, ВПР связаны с выраженными анатомо-функциональными и биомеханическими нарушениями функции верхних конечностей, существенным снижением качества жизни ребенка и его семьи, инвалидностью с детства [5]. В этой связи актуальным становится изучение факторов риска болезни для того,

чтобы планировать программы первичной профилактики в современной медицине.

Врожденные аномалии могут возникать под влиянием одного или нескольких факторов, их комбинаций, средовых влияний, оказывающих тератогенное действие и нарушающих процесс нормального развития эмбриона или плода [6]. К таким факторам относят: прием родителями алкоголя, лекарственных препаратов (ибупрофен, аспирин, напроксен, цитостатические препараты, высокие дозы гормонов, антикоагулянты), активное и пассивное курение, воздействие промышленных химикатов [7]. В 50–70% случаев этиологические факторы возникновения аномалий установить не удается [7]. Около 20% аномалий имеют мультифакторную природу, вклад наследственных факторов (генные и хромосомные нарушения) составляет около 6%. Врожденные пороки развития верхних конечностей могут быть как изолированным спонтанным заболеванием, так и проявлением какого-либо синдрома.

Синдактилия является одной из самых распространенных врожденных патологий и встречается с частотой один случай на 2–2,5 тыс. новорожденных [8]. Многочисленные исследования показывают, что в случае наследственной синдак-

тилии, последняя передается по аутосомно-доминантному типу [9–11]. Синдактилия может сочетаться с такими пороками развития, как синдром Апера (Apert syndrome) [10], Поланда (Poland), синдром Пфайффера (Pfeiffer), синдром Сэтре–Чотзена (Saethre–Chotzen); синдром множественных врожденных перетяжек, синдром тригоноцефалии Опица (Opitz–Johnson–McCreadie-Smith syndrome) и др.

При синдроме Апера (синоним – акроцефалосиндактилия типа I) основными проявлениями являются акроцефалия, возникающая вследствие преждевременного краниосиностоза, и синдактилии. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Синдром Апера с одинаковой частотой поражает мальчиков и девочек, его встречаемость составляет в среднем 1 случай на 160–200 тыс. новорожденных [11]. Для этого синдрома характерен синостоз различной степени, в основном венечных швов, в сочетании со сфеноэтомидомаксиллярной гипоплазией, стигмами дисэмбриогенеза лица (плоский лоб, гипертелоризм; западающая переносица, прогнатизм; экзофтальм в результате уплощения глазниц); полным сращением II–V пальцев кистей и стоп либо синдактилией всех пальцев [12]. Несмотря на тяжелые внешние проявления заболевания, примерно у половины больных отмечается нормальный уровень интеллекта, при своевременном лечении прогноз интеллектуального развития улучшается [13].

В обзорной статье Dev Dyn (2010) признак полидактилии указан в рамках 290 наследственных болезней, как один из симптомов сложных хромосомных нарушений (синдром Патау) и генных синдромов (Меккеля, Эллиса-Ван Кревьельда, Лоренса–Муна–Барде–Бидля и др.) [14].

Врожденное недоразвитие лучевой кости (лучевая косорукость) встречается при таких синдромах, как Duane-Radial Ray синдром, известный также, как Okihiro-синдром, VATER-синдром, TAR-синдром, синдром Холта–Орама, анемии Fanconi [15].

Синдром Холта–Орама (синдром «рука-сердце», предсердно-пальцевая дисплазия) впервые был описан M. Holt и S. Oram в 1960 г. Тип наследования заболевания – аутосомно-доминантный с различной экспрессивностью. Частоту заболеваемости синдромом Холта–Орама оценивают примерно как 1 случай на 100 тыс. живорожденных [16]. Считается, что соотношение полов при этой патологии составляет 1 : 1 [17]. В 85% случаев при данной патологии выявляются врожденные пороки сердца. С момента рождения у пациентов обнаруживаются нарушения ритма сердца [18–20]. Пороки развития верхних конечностей варьируют от недоразвития I луча кисти и гипоплазии лучевой кости до фокомелии. Описаны различные стигмы

эмбриогенеза: гипертелоризм, отсутствие большой грудной мышцы, расщелина неба. Отмечаются биохимические нарушения в виде гиперазотемии, повышения уровня мочевины в крови, наблюдается нормохромная анемия. Интеллект у детей, как правило, сохранен [21].

Врожденные пороки развития локтевой кости (локтевая косорукость) чаще всего являются спорадической аномалией, но могут быть частью некоторых генетических синдромов: Корнелии де Ланге [22], Фринса, Schinzel или Ulnar-mammary [21], Femur-Fibula Ulna [23].

Расщепление кисти (синонимы: Birch-Jensen синдром, деформация Lobster) – тип аномалии, характеризующийся отсутствием нескольких лучей кисти. В популяции частота врожденной расщепленной кисти составляет 4 случая на 100 тыс. новорожденных. В 70% случаев является результатом генетических мутаций и составляющей некоторых синдромов: ЕЕС-синдрома (Electrodactyl-ectodermal dysplasia-clefting), SHSF расщепленная стопа и кисть, Oculodigital complex, Orodigital complex, синдрома Wildervank, синдрома Silver-Russell. В 30% наблюдений данная аномалия является спорадической.

Пороки развития конечностей являются следствием нарушений в процессе внутриутробного развития, т.е. действия различных факторов и медикаментозных препаратов на организм матери и плода при беременности, а также зависят от состояния организма матери. Установлено, что возраст родителей на момент зачатия ребенка является предиктором развития ВПР, риск формирования деформаций конечностей у плода повышается, если возраст матери превышает 28 лет, отца – 37 лет [24]. Угроза прерывания беременности, кровотечения до 37 нед, вес плаценты 400 г и менее, масса тела ребенка при рождении 2500 г, хорион-биопсия ассоциированы с повышением риска развития аномалий конечностей [25–27].

Причинами развития аномалий конечностей могут являться также воздействие вредных химических веществ и TORCH-инфекции (Т – токсоплазмоз (toxoplasmosis), О – другие инфекции (others), R – краснуха (rubella), С – цитомегалия (cytomegalovirus), Н – герпес (herpes simplex virus). К «другим» относятся такие инфекции, как гепатиты В и С, сифилис, хламидиоз, гонококковая инфекция, листериоз, гестационный диабет, гипертензия [28]. В группу риска входят дети матерей, страдающих сахарным диабетом [29].

Избыточная масса тела и ожирение матери также являются факторами риска. K.J. Stothard и соавт. в исследовании установили, что если индекс массы тела матери выше должностного, то вероятность рождения ребенка с ВПР конечностей составляет 1,34 (1,03–1,73) [30].

Т.А. Desrosiers и соавт. (2012) выявили связь профессии матери с риском развития ВПР у ребенка. Распространенность различных врожденных дефектов была выше среди ученых в области математики, физики и информатики, у художников, фотографов, работников общественного питания, озеленителей, парикмахеров и косметологов, нефтяников, рабочих газовых хозяйств и химический промышленности [31].

Таким образом, факторы риска, приводящие к аномалиям развития конечностей, характеризуются многообразием. Выделение семей, относящихся к группам риска, позволит проводить более детальный пренатальный скрининг для выявления аномалий развития плода на ранних сроках беременности, что даст возможность родителям еще до рождения ребенка получить достоверную информацию о прогнозе качества его жизни и заранее спланировать тактику лечения. Учитывая высокую распространенность врожденных

пороков развития в рамках генетических заболеваний, необходимо вовремя, на этапе роддома, распознать клинические проявления и направить новорожденного на медико-генетическое консультирование для прогнозирования и уточнения наследственного диагноза, что позволит спланировать этапы предоперационной подготовки, очередность оперативного лечения и послеоперационного ведения для предупреждения осложнений. Пациент с врожденными пороками развития кисти требует мультидисциплинарного подхода, включающего наблюдение педиатра и консультации врачей генетика, невролога и других узких специалистов по профилю сопутствующих пороков развития.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Всемирная организация здравоохранения. Шестидесят третья сессия всемирной ассамблеи здравоохранения А63/10. Пункт 11.7 предварительной повестки дня 1 апреля 2010 г. [Vsemirnaya organizatsiya zdравooohraneniya. Shest'desyat tret'ya sessiya vsemirnoy assamblei zdравooohraneniya A63/10. Punkt 11.7 predvaritel'noy povestki dnya 1 aprelya 2010 g.]
2. Верзилина И.Н., Агарков Н.М., Чурносоев М.И. Распространенность и структура врожденных аномалий развития у новорожденных детей. *Педиатрия*. 2009; 87 (2): 151–154. [Verzilina I.N., Agarkov N.M., Churnosov M.I. Rasprostranennost' i struktura vrozhdennyh anomalii razvitiya u novorozhdennyh detey. *Pediatrics*. 2009; 87 (2): 151–154]
3. Корюков А.А. Дефекты кисти у детей. Ч. I: Этиология, клинко-рентгенологические особенности и патофизиологические нарушения. СПбНЦЭР им. проф. Г.А. Альбрехта 2010. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. Сер. 11, вып. 2. [Koryukov A.A. Defekty kisti u detey. Ch. I: Etiologiya, kliniko-rentgenologicheskie osobennosti i patofiziologicheskie narusheniya. SPbNCER im. prof. G. A. Al'brekhta 2010. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta* Ser. 11, vyp. 2.]
4. Заборовский Г.И., Тищенко Е.М., Шетик Н.В., Шпак Д.С. Медико-социальная значимость врожденных пороков развития. *Журнал ГрГМУ*. 2006; (3). [Zaborovskiy G.I., Tishchenko E.M., Shetik N.V., Shpak D.S. Mediko-social'naya znachimost' vrozhdennyh porokov razvitiya. *Zhurnal GrGMU*. 2006; (3).]
5. Фогель Н.Н., Попков Д.А. Оценка психоэмоционального состояния детей и подростков, имеющих ортопедическую патологию (на материале проективной рисуночной методики «Несуществующее животное»). *Гений ортопедии*. 2002; (1): 85–89. [Fogel' N.N., Popkov D.A. Ocenka psihoemocional'nogo sostoyaniya detey i podrostkov, imeyushchih ortopedicheskuyu patologiyu (na materiale proektivnoy risunochnoy metodiki «Nesushchestvuyushchee zhivotnoe»). *Genij ortopedii*. 2002; (1): 85–89.]
6. Причины развития аномалий конечностей. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.medkrug.ru/article/show/4818#2ю>. [Prichiny razvitiya anomalij konechnostej. [Elektronnyj resurs]. URL: <http://www.medkrug.ru/article/show/4818#2ю>.]
7. Birth Defects: Prevention and Treatment By: Ingrid Lobo, Ph.D. (Write Science Right) 2008 Nature Education Citation: Lobo, I. (2008) Birth Defects: Prevention and Treatment. *Nature Education* 1(1):19
8. Mericli A.F., Black J.S., Morgan R.F. Syndactyly web space reconstruction using the tapered M-to-V Flap: A Single Surgeon, 30-Year Experience. *Journal of Hand Surgery (Am.)*. 2015; 40(9): 1755–1763.
9. Gore A.I., Spencer J.P. The Newborn Foot. *American Family Physician*. 2004; 69(4): 865–872.
10. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: КМК; 2007: 448 с. [Kozlova S.I., Demikova N.S. Nasledstvennye sindromy i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie. M.: KMK; 2007: 448 s.]
11. Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Девиду Смит. Атлас-справочник. М.: Практика, 2011: 997 с. [Dzhons K.L. Nasledstvennye sindromy po Devidu Smitu. Atlas-spravochnik. M.: Praktika, 2011: 997 s.]
12. Козлова С.И., Демикова Н.С. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: КМК; 2007: 448 с. [Kozlova S.I., Demikova N.S. Nasledstvennye sindromy i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie. M.: KMK; 2007: 448 s.]
13. Лопатин А.В., Ясонов С.А. Общие вопросы ранней диагностики краниосиностозов. Приложение к журналу «Детская больница». Метод. рекомендации для врачей. М., 2005: 26 с. [Lopatin A.V., Yasonov S.A.

- Obshchie voprosy rannej diagnostiki kraniosinostozov. Prilozhenie k zhurnalu «Detskaya bol'nica». Metod. rekomendatsii dlya vrachej. M., 2005: 26 s.]
14. Polydactyly: How many disorders and how many genes: 2010 update Leslie G. Biesecker Genetic Disease Research Branch, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA 20892 Published in final edited form as: Dev Dyn. 2011 May ; 240(5): 931–942. doi:10.1002/dvdy.22609
 15. <http://www.omim.org/entry/607323>
 16. Наследственные синдромы по Девиду Смиту. М., 2011: 376 с. [Nasledstvennye sindromy po Devidu Smitu. M., 2011: 376 s.]
 17. Sinkovec M., Petrovic D., Volk M. et al. Familial progressive sinoatrial and atrioventricular conduction disease of adult onset with sudden death, dilated cardiomyopathy, and brachydactyly. A new type of heart-hand syndrome? *Clin. Genet.* 2005; (2): 155–160.
 18. Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С., Блиникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование: справочник. Л.: Медицина; 1987: 227–228. [Kozlova S.I., Semanova E., Demikova N.S., Blinnikova O.E. Nasledstvennye sindromy i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie: spravochnik. L.: Medicina; 1987: 227–228]
 19. Borozdin W., Bravo Ferrer Acosta A.M., Bamshad M.J. et al. Expanding the spectrum of TBX5 mutations in Holt-Oram syndrome: detection of two intragenic deletions by quantitative real time PCR, and report of eight novel point mutations. *Hum. Mutat.* 2006; (9): 975–976.
 20. McDermott D.A., He J., Song Y.S. et al. PGD and Holt-Oram syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 2005; (2): 223.
 21. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома Корнеллии де Ланге. М., 2015. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sindroma Kornellii de Lange. M., 2015]
 22. <https://rarediseases.info.nih.gov/.../ulnar-mammary-syndrome>
 23. Limb Malformations: An Atlas of Genetic Disorders of Limb Development by Stefan Mundlos, Denise Horn 2015-02-17 стр 209.
 24. Esmail A.M., Ashour A.M., Hosny L., Sawey M., Zaki O.K., Zaki M.E., Aglan M., Temtamy S. Environmental risk factors in isolated limb reduction defects. *Middle East Journal of Medical Genetics.* 2014; 3:53–64.
 25. Froster U.G., Baird P.A. Maternal factors, medications, and drug exposure in congenital limb reduction defects. *Environmental Health Perspectives Supplements.* 1993; 101 (3): SS269–SS274.
 26. Hanson J.W., Smith D.W. The fetal hydantoin syndrome. *J. Pediatr.* 1975; 87: 285.
 27. Froster U.G., Baird P.A. Congenital defects of the limbs and alcohol exposure in pregnancy: data from a population based study. *Am. J. Med. Genet.* 1992; 44: 782–785.
 28. Yue Shi, Bin Zhang, Fanbin Kong, Xilian Li, Shi et al. Prenatal limb defects Epidemiologic characteristics and an epidemiologic analysis of risk factors. *Medicine.* 2018; 97: 29.
 29. Correa A., Gilboa S.M., Besser L.M. et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199: e1–e9.
 30. Stothard K.J., Tennant P.W., Bell R., Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Send to JAMA.* 2009 Feb 11; 301(6): 636–50. doi: 10.1001/jama.2009.113.
 31. Desrosiers T.A., Lawson C.C., Meyer R.E., Richardson D.B., Daniels J.L., Waters M.A., van Wijngaarden E., Langlois P.H., Romitti P.A., Correa A., Olshan A. Maternal occupational exposure to organic solvents during early pregnancy and risks of neural tube defects and orofacial clefts. *National Birth Defects Prevention Study. Occup Environ Med.* 2012 Jul;69(7):493–9. doi: 10.1136/oemed-2011-100245. Epub 2012 Mar 23.

Поступила в редакцию 12.09.2018

Утверждена к печати 25.10.2018

Автор:

Белогова Елена Георгиевна – канд. мед. наук, врач-педиатр отделения травматологии № 3 СПбГУ Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова (г. Санкт-Петербург).

Контакты:

Белогова Елена Георгиевна

тел.: 8-906-947-2977, e-mail: mydove@yandex.ru

Conflict of interest

The author declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this paper.

Source of financing

The study had no sponsorship.

Information about author:

Belonogova Elena G., Cand. Med. Sci, pediatrician of the Traumatology Department No. 3, St. Petersburg State University Clinic of High Medical Technologies named after N.I. Pirogov, St.-Petersburg, Russian Federation.

Corresponding author:

Belonogova Elena G.

Phone: +7-906-947-2977, e-mail: mydove@yandex.ru