

Н.С. Демикова¹, М.А. Подольная¹, А.С. Лапина¹, А.Ю. Асанов²

КЛИНИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ И НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА АТРЕЗИЙ АНОРЕКТАЛЬНОГО ОТДЕЛА

¹ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, РФ



Цель исследования: изучение клинического разнообразия и нозологической структуры атрезий аноректального отдела (ААО) пищеварительного тракта. **Материалы и методы исследования:** для определения популяционной частоты и структуры ААО были проанализированы данные 30 региональных регистров врожденных пороков развития (ВПР) за 2000–2012 гг. Общее число составило 1348 случаев ААО. Для определения нозологической структуры ААО и проведения клинико-генеалогического анализа были обследованы 67 детей с ААО в возрасте от 1 мес до 17 лет. **Результаты:** общая частота группы пороков аноректального отдела, включающая атрезии и стенозы прямой кишки и анального отверстия, составила 1,66 (95% CI 1,57–1,75) на 10 000 рождений или 1 на 6024 рождений. Наибольшую группу составляют атрезии/стенозы заднего прохода – 77,45%, атрезии и стенозы прямой кишки – 22,55%. Выявлено, что чаще встречаются ААО разных отделов без свища (59,79%), в то время как пороки аноректального отдела со свищом составили 40,21%. Среди сочетанных пороков наиболее часто встречались ВПР сердечно-сосудистой системы (30%), пищеварительной системы (26,7%) и мочеполовой системы (20,3%). В выборке детей с ААО в 28% случаев выявлены известные синдромальные формы: VACTERL ассоциация, синдром Дауна, моногенный синдром Паллистера–Холл. **Заключение:** ААО представляют собой клинически разнообразную и этиологически гетерогенную группу пороков развития. Большинство случаев ААО сочетается с другими пороками развития (неизолированные формы), входят в состав хромосомных и генных синдромов. Для своевременного выявления сочетанных пороков развития и снижения рисков осложнений необходимо комплексное обследование новорожденных детей с ААО с участием неонатологов, педиатров, детских хирургов и генетиков.

Ключевые слова: атрезия аноректального отдела, врожденные пороки развития, ассоциированные пороки развития.

Цит.: Н.С. Демикова, М.А. Подольная, А.С. Лапина, А.Ю. Асанов. Клиническое разнообразие и нозологическая структура атрезий аноректального отдела. Педиатрия. 2018; 97 (6): 63–69.

N.S. Demikova¹, M.A. Podolnaya¹, A.S. Lapina¹, A.Yu. Asanov²

CLINICAL DIVERSITY AND NOSOLOGICAL STRUCTURE OF ATRESIAS OF ANORECTAL REGION

¹Clinical Research Institute of Pediatrics named after acad. Y.E. Veltishev, Pirogov Russian National Research Medical University; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Objective of the research – to study the clinical diversity and nosological structure of atresias of anorectal region (AAR) of the digestive tract. **Materials and methods:** to measure the population frequency and structure of AAR, data of 30 regional registers of congenital malformations for 2000–2012 were analyzed. The total number was 1,348 cases of AAR. To determine the

Контактная информация:

Демикова Наталья Сергеевна – д.м.н., проф. каф. медицинской генетики ФГБОУ ДПО РМАПО
Адрес: Россия, 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1
Тел.: (916) 138-55-68, E-mail: ns_d@rambler.ru
Статья поступила 13.02.18, принята к печати 20.06.18.

Contact Information:

Demikova Natalia Sergeevna – MD., prof. of Medical Genetics Department, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Address: Russia, 123995, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1
Tel.: (916) 138-55-68, E-mail: ns_d@rambler.ru
Received on Feb. 13, 2018, submitted for publication on Jun. 20, 2018.

nosological structure of AAR and perform a clinical genealogical analysis, 67 children with AAR aged from 1 month to 17 years were examined. Results: the total frequency of anorectal malformations including atresias and rectum and anus stenosis was 1,66 (95% CI 1,57–1,75) per 10 000 births or 1 for 6024 births. The largest group is anusa tresias/stenoses, accounting for 77,45%, rectuma tresias and stenoses – 22,55%. It was revealed that AAR of different regions without a fistula are more often (59,79%), while anorectal malformations with fistula are 40,21%. Among the congenital malformations, the most common are congenital malformations of the cardiovascular system (30%), the digestive system (26,7%) and the genitourinary system (20,3%). In the sample of children with AAR in 28% of cases, known syndromic forms have been identified: VACTERL association, Down syndrome, monogenic Pallister–Hall syndrome. Conclusion: AAR are a clinically diverse and etiologically heterogeneous group of malformations. Most cases of AAR are combined with other malformations (uninsulated forms), are part of chromosomal and gene syndromes. A comprehensive examination of newborns with AAR with the participation of neonatologists, pediatricians, pediatric surgeons and geneticists is necessary to timely identify co-morbid malformations and reduce the risks of complications.

Keywords: atresia of anorectal region, congenital malformations, associated malformations.

Quote: N.S. Demikova, M.A. Podolnaya, A.S. Lapina, A.Yu. Asanov. Clinical diversity and nosological structure of atresias of anorectal region. *Pediatrics*. 2018; 97 (6): 63–69.

Аноректальные пороки представляют собой широкий спектр аномалий развития нижних отделов пищеварительного тракта, включающий стеноз/атрезию аноректального отдела, эктопию ануса, врожденную фистулу анального отдела, персистенцию и экстрофию клоаки. В этой группе наиболее частыми пороками являются атрезии аноректального отдела (ААО) кишечника. Популяционная частота их колеблется от 1 на 1500 рождений до 1 на 5000 рождений [1]. В пределах этой группы пороков развития отмечаются выраженная фенотипическая вариабельность и разнообразие. Во-первых, существуют различные анатомические формы нарушений развития нижнего отдела пищеварительного тракта, в частности, выделяют высокие, средние и низкие аномалии развития аноректального отдела, без свища и с формированием свища в соседние органы. В этой связи необходимо классифицировать эти аномалии, в первую очередь, для решения вопроса о выборе тактики лечения и прогнозирования исходов и риска осложнений [2]. Помимо различной анатомической локализации порока, варьирует и степень его выраженности от небольшого, легко корректируемого дефекта с хорошим прогнозом, до тяжелых форм нарушения, имеющих плохой прогноз для здоровья. Кроме того, ААО встречаются не только в изолированном виде, но, по разным данным, в 40–70% случаев ААО сочетаются с врожденными пороками развития (ВПР) других органов и систем, что значительно утяжеляет общее состояние больного ребенка. В исследовании А. Kumar et al. (2005) было показано, что выживаемость среди детей с ААО и наличием двух и более ВПР других органов значимо ниже, чем у детей с изолированным пороком аноректального отдела (58,3 и 97,1% соответственно) [3].

ААО входят в состав известных наследственных и тератогенно обусловленных синдромов, следствий и ассоциаций, а также несиндромальных комплексов ВПР. Однако до настоящего времени аноректальные пороки относятся

к тем порокам развития, для которых этиология остается в большинстве случаев неизвестной. Предполагается, что и генетические и средовые факторы вносят вклад в развитие пороков этой группы. Популяционные и выборочные исследования способствуют выявлению предрасполагающих факторов риска, изучению фенотипической вариабельности проявлений в группе ААО. В этой связи основной целью проведенного исследования было изучение клинического разнообразия и нозологической структуры ААО пищеварительного тракта.

Материалы и методы исследования

Материалом для настоящего исследования послужили данные эпидемиологического мониторинга ВПР 30 региональных регистров, относящихся к популяционным регистрам и соответствующих административно-территориальным единицам РФ: Архангельская область, Башкортостан, Брянская, Волгоградская, Иркутская, Калужская, Кировская области, Красноярский край, Курская, Липецкая, Московская, Нижегородская, Новосибирская, Омская, Оренбургская, Пермская, Рязанская, Самарская области, Санкт-Петербург, Саратовская область, Республика Саха (Якутия), Сахалинская, Свердловская области, РСО-Алания, Ставропольский край, Тамбовская, Тюменская области, Удмуртская республика, Чувашская республика, Ярославская область. Основные принципы организации мониторинга ВПР были изложены ранее [4, 5].

Объектом данного исследования были новорожденные дети с ААО. Для кодирования пороков использовали МКБ 10-го пересмотра. Регистрируемые в системе мониторинга аноректальные пороки включали 4 вида порока: врожденные отсутствие, атрезия и стеноз прямой кишки со свищем (Q42.0); врожденные отсутствие, атрезия и стеноз прямой кишки без свища (Q42.1); врожденные отсутствие, атрезия и стеноз заднего прохода со свищем (Q42.2); врожденные отсутствие, атрезия и стеноз заднего прохода без свища (Q42.3). В анализ включены все случаи ВПР, зарегистрированные на изучаемых территориях, за

период наблюдения продолжительностью 13 лет – с 2000 по 2012 гг. Всего за анализируемый период в базе данных содержатся сведения о 1348 случаях ААО. Общее число рождений за этот период времени составило 8 124 158.

Кроме того, для определения нозологической структуры ААО и проведения клинико-генеалогического исследования была обследована выборка пациентов с ААО из детских хирургических отделений клиник Москвы и МОНИКИ. Всего были включены в анализ 67 случаев ААО у детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет. Для получения клинико-генеалогических данных были обследованы родители и сибсы пробандов с ААО.

Статистический анализ проводили с помощью пакета статистических программ SABER (Statistical Analysis Battery for Epidemiologic Research), предназначенных для оценки данных эпидемиологических исследований.

Результаты

Как было отмечено выше, всего за 2000–2012 гг. были зарегистрированы 1348 случаев ААО пищеварительного тракта. Таким образом, общая частота группы пороков аноректального отдела, включающая атрезии и стенозы прямой кишки и анального отверстия, составила 1,66 (95% CI 1,57–1,75) на 10 000 рождений или 1 на 6024 рождений. Из всех случаев ААО 94,3% зарегистрированы среди живорожденных детей и 5,7% случаев – среди мертворожденных детей. В 62,5% случаев порок аноректального отдела наблюдался у мальчиков и в 37,5% у девочек. Таким образом, отмечается преобладание мужского пола среди пораженных с соотношением 1,7 М:1Ж.

Распределение клинико-анатомических форм ААО в общей группе представлено в табл. 1. Как видно, наибольшую группу составляют атрезии/стенозы заднего прохода (Q42.2 и Q42.3), составляя в сумме 77,45%. Атрезии и стенозы прямой кишки (Q42.0 и Q42.1) составляют 22,55%. В нашем исследовании выявлено, что чаще встречаются ААО разных отделов без свища (59,79%), в то время как пороки аноректального отдела со свищем составили 40,21%.

По данным мониторинга, большинство всех случаев пороков аноректального отдела (85,26%) представляло собой изолированный порок, и только в 14,74% случаев отмечалось сочетание с пороками развития других органов. Следует отметить, что среди изолированных случаев ААО доли атрезий прямой кишки и атрезий

ануса составляли 18,9 и 81,1% соответственно. В то же время в группе ААО в сочетании с другими пороками развития чаще встречаются атрезии ректального отдела, составляющие 32,9%, а атрезии анального отверстия составили 67,1%. Наиболее часто встречались сочетания с ВПР сердечно-сосудистой системы (30%), пищеварительной системы (26,7%) и мочеполовой системы (20,3%). Пороки развития костно-мышечной и нервной систем встречались соответственно в 12,9 и 6,1% случаев сочетаний ААО с другими врожденными аномалиями, в остальных случаях (4%) отмечались сочетания с пороками развития органов других систем. По данным настоящего исследования, среди пороков пищеварительной системы частым сопутствующим пороком у лиц с аноректальными атрезиями/стенозами является атрезия пищевода с или без свища. Доля таких случаев, по данным мониторинга, составила 7,2%, это значимо выше ожидаемого уровня, исходя из популяционной частоты порока.

В выборочном исследовании (67 пробандов) соотношение изолированных и сочетанных случаев отличалось от данных мониторинга: изолированные формы ААО составили 42 случая или 62,7%, а в 25 случаях (37,3%) имели место множественные пороки развития. Таким образом, доля случаев ААО в сочетании с другими пороками значительно выше по сравнению с данными мониторинга (14,7%). Структура различных форм ААО в исследуемой группе пробандов представлена в табл. 2.

В исследованной выборке были выявлены 7 случаев известных нозологических форм: 5 случаев VACTERL ассоциации, один случай синдрома Дауна, один случай моногенного синдрома Паллистера–Холл. Несиндромальные формы множественных нарушений представлены сочетаниями ААО с аномалиями ЖКТ (4 случая – атрезия пищевода, 2 случая – атрезия 12-перстной кишки и 2 случая – пороки развития толстой кишки), с врожденными пороками сердца (3 случая – дефекты сердечных перегородок и 2 случая – гипоплазия левого предсердия), с пороками развития мочевыделительной системы (один случай – односторонняя агенезия почки, один случай – подковообразная почка и один случай – аномалия уретры), с пороками развития скелетной системы (один случай – гипоплазия большого пальца и лучевой кости и один случай – синдактилия пальцев рук).

Повторные случаи изолированной ААО были

Таблица 1

Структура клинико-анатомических форм ААО

Клиническая форма	Число случаев	%
Q42.0 Врожденные отсутствие, атрезия и стеноз прямой кишки со свищем	110	8,16
Q42.1 Врожденные отсутствие, атрезия и стеноз прямой кишки без свища	194	14,39
Q42.2 Врожденные отсутствие, атрезия и стеноз заднего прохода со свищем	432	32,05
Q42.3 Врожденные отсутствие, атрезия и стеноз заднего прохода без свища	612	45,40
Итого	1348	100

Структура неизолированных форм ААО

Клиническая форма	Число случаев	%
Неизолированные случаи ААО, из них:	25	100
Синдромы и ассоциации, из них:		
VACTERL ассоциация	5	20
синдром Дауна	1	4
Синдром Паллистера–Холл	1	4
Неклассифицированные МВПР, из них:		
сочетание с ВПР ЖКТ	8	32
сочетание с ВПР ССС	5	20
сочетание с ВПР мочевыделительной системы	3	12
сочетание с ВПР костно-мышечной системы	2	8

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ССС – сердечно-сосудистая система, МВПР – множественные ВПР.

выявлены в одной семье, где был поражен про-банд и его сибс, что составило 2,38%.

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на то, что ААО представляют собой клинически и этиологически сложную группу, включающую как изолированные формы порока, так и комбинации с пороками развития других органов.

Обсуждение

Среди ВПР атрезии аноректального отдела относятся к относительно частым врожденным аномалиям. По данным EUROCAT (European surveillance of congenital anomalies), суммарная частота ААО за период с 2000 по 2012 гг. в регистрах ВПР стран Европы составила 2,96 на 10 000 рождений с колебанием от 1,55 в Португалии до 6,83 на 10 000 в регистре Австрии [6]. Частота аноректальных пороков развития в международной системе ICBDSR (International Clearing house for birth defects surveillance and research) варьирует от 2 до 6 на 10 000 рождений [7]. Суммарная частота ААО, по данным мониторинга, в регионах РФ составила 1,66 на 10 000 рождений, что ниже суммарной частоты по данным EUROCAT. Географические различия в частотах пороков развития аноректального отдела могут отражать истинные географические и/или популяционные вариации, а также могут быть связаны с различиями регистрационных систем в определении, кодировании и критериев включения регистрируемых пороков. Причины более низкого уровня частот могут быть связаны и с неполным выявлением или неполной регистрацией случаев пороков этой группы, особенно в легких случаях порока развития.

Анализ соотношения разных типов ААО показал, что из 4 регистрируемых в мониторинге ВПР форм ААО в структуре пороков аноректального отдела почти половину случаев составляют атрезии/стенозы анального отверстия без свища (45,4% от всех случаев порока), в то же время самой редкой формой являются атрезии/стенозы прямой кишки со свищом (8,16%). В целом чаще поражается анальный отдел (77,45%) по сравнению с ректальным отделом кишечника. Сходные результаты получены в эпидемиоло-

гическом исследовании аномалий аноректального отдела, проведенном A. Cuschieri et al. [8]. Согласно этому исследованию также большую часть пороков составляли пороки нижнего (анального) отдела (87,1%), и среди всех случаев порока большую долю составили случаи атрезий без свища – 69,7%. Но есть исследования, в которых ААО с фистулами встречались чаще, чем без фистулы [9]. Как предполагает A. Cuschieri, эти различия могут быть как артефактами, так и реальными. Артефактные различия связаны со степенью точности диагностики, описания и кодирования аномалии. Но возможно, что различия в данных отражают реальные географические отличия частот разных типов порока. Важно проводить дальнейшие исследования для изучения популяционных характеристик отдельных типов ААО.

В данном исследовании повторные случаи порока встретились в одной семье, что составило 2,38%. По данным литературы, частота семейных случаев колеблется от 1,4 до 8% [1, 10, 11], что превышает частоту случаев ААО в популяции. Наличие повторных семейных случаев может указывать на участие генетической компоненты в происхождении порока [11].

Во многих исследованиях отмечается высокий уровень сочетаний ААО с другими пороками развития. По разным данным, частота сочетанных случаев ВПР колеблется от 20 до 72% [12–14]. Значительные различия в соотношении изолированных и сочетанных случаев ААО объясняют разной глубиной обследования новорожденных, длительностью наблюдения, диагностическими возможностями обследования. Помимо этого, различия в уровне неизолированных форм ААО в определенной степени связаны с разными методологическими подходами. В некоторых исследованиях учитывались только крупные пороки развития, в других, как, например, в работе S. Cho et al. (2001), учитывались как грубые пороки развития, так и малые аномалии [12].

Высокий уровень сочетанных случаев отмечен в исследовании C. Stoll et al. (2007), в котором из 174 пациентов с пороком аноректального отдела сочетанные случаи составили 49,4%, а

изолированные – 50,6% [15]. В работе S. Cho et al. (2001) дополнительные аномалии были выявлены у 71% детей с ААО, а изолированные случаи – 29% [12]. G. Casaccia et al. (2009) показали, что ААО в 64% случаев встречаются в сочетании с одним или более пороками развития других органов и систем [16].

В проведенном нами исследовании также выявлена большая доля сочетанных случаев ААО. Однако результаты по сочетанным случаям, по данным мониторинга и в выборочной группе пробандов, различаются. По результатам мониторинга, частота сочетаний ААО с другими пороками составила 14,7%, а в выборке пробандов с ААО неизоллированные случаи составили 37,3%. Такое значительное различие может объясняться, во-первых, тем, что у новорожденных, сведения о которых направляются в базу данных мониторинга ВПР, не все пороки могут быть выявлены в первые дни жизни; во-вторых, от точности диагностики и, наконец, могут быть связаны с неполным описанием выявленных случаев. Очевидно, что данные выборочного исследования более точно отражают ситуацию по уровню ассоциации пороков аноректального отдела с пороками развития других органов и систем, поскольку дети этой группы были детально обследованы в связи с подготовкой и проведением хирургической операции.

Чаще всего сочетание ВПР не укладывается в картину известных синдромов. Тем не менее A. Cuschieri (2002) выделил 4 клинические группы сочетаний пороков развития с аноректальными пороками [17]:

- 1) неклассифицированные или несиндромальные формы МВПР (комбинации двух и более ВПР, не относящиеся к известным синдромам);
- 2) VACTERL и другие ассоциации;
- 3) синдромы с известной этиологией (хромосомные, моногенные, тератогенные);
- 4) известные синдромы и следствия с неясной этиологией.

Согласно данным нашего выборочного исследования среди неклассифицированных комплексов ВПР в группе детей с ААО самыми распространенными являются пороки пищеварительной и сердечно-сосудистой систем (32 и 20% соответственно), 12% составляют сочетания с аномалиями мочевыделительной системы и 8% – с пороками костно-мышечной системы. Изучение спектра ассоциированных с ААО аномалий проведено в ряде зарубежных исследований, аналогичные отечественные исследования нам неизвестны. В 2001 г. S. Cho et al. провели ретроспективный анализ пороков развития у 103 детей с ААО. В отличие от нашего исследования на первом месте по частоте сочетания с ААО находится мочеполовая система (49%), на втором – костно-мышечная система (43%), на третьем месте – черепно-лицевые аномалии (34%). Аномалии сердечно-сосудистой системы составили 27%, пищеварительной системы – 18%, дыхательной и нервной систем – 13 и 12% соответственно [12]. В работе S.K. Ratan et al. (2004)

сопутствующие аномалии в основном представлены пороками мочеполовой системы (21%), позвоночника и спинного мозга (8%), других отделов пищеварительного тракта (10%) и сердца (20%) [18]. S.R. Saha и соавт. (2005) провели детальное обследование мочеполовой системы в 220 случаях ААО (УЗИ, ренография, рентгенография лямбо-скаральная область). Пороки урогенитальной сферы были выявлены в 24,54% случаев [13]. C. Stoll et al. (2007) выявили, что наиболее часто сочетающимися аномалиями у пациентов с ААО являются пороки развития мочеполовой системы (81,1%) и скелетной системы (45,5%) [15]. Одно из самых крупных исследований проведено в 2008 г. S.W. Moore et al. в Африке, которое включало данные о 1401 пациенте с ААО [19]. Согласно результатам исследования наиболее частыми ассоциациями являются сочетания с пороками мочеполовой системы (30,7%), затем идут пороки костно-мышечной системы (20,2%), сердечно-сосудистой системы (19%), пищеварительной (17,2%) и нервной (8,6%) систем. В мультицентровом исследовании пациентов с ААО из европейских регистров (Европейский консорциум аноректальных аномалий – ARMNET) выявлено, что у 72% пациентов с ААО имеются ассоциированные аномалии развития: аномалии скелета встретились в 36% случаев, пороки сердца – в 31% и аномалии почек – в 29% [14]. В исследовании из Саудовской Аравии на выборке из 188 случаев ААО самый высокий процент сочетаний (34%) наблюдался для пороков мочеполовой системы, на втором месте – пороки развития сердечно-сосудистой системы (19%) [1]. В работах S.A. Nah et al. (2012) и R.N. Bălănescu et al. (2013), также проведенных на выборках небольшого размера (99 и 50 случаев соответственно), в отличие от настоящего исследования, выявлен очень высокий уровень сочетанных аномалий (68–78% случаев). Наиболее высокий процент сочетаний ААО с другими пороками развития отмечался для пищеварительной (36%), мочеполовой (28,28–24%) и скелетной (26,26%) систем [20, 21]. В исследовании I. Ciongradi et al. (2016) ассоциированные аномалии встретились в 26,02% случаев, из них чаще всего аномалии мочеполовой системы (гидронефроз, гипоспадия и крипторхизм) и аномалии сердечно-сосудистой системы (тетрада Фалло, дефекты перегородок, коарктация аорты) [22].

Таким образом, во всех исследованиях выявляется высокая частота ассоциаций ААО с пороками развития других органов и систем организма, однако частота сочетаний различается в разных исследованиях. S.W. Moore (2013) в обзоре литературы по ассоциациям аноректальных пороков отмечает, что дополнительные аномалии развития при ААО встречаются в 28–72% случаев [23]. Такой широкий диапазон сочетаний изучаемого порока с другими ВПР определяется, по мнению автора, возможностями и глубиной обследования, точностью диагностики. Вариации в частоте отмечаются и для отдельных видов пороков развития. Так,

например, пороки мочеполовой системы встречаются, по разным данным, в 38–74% случаев [24]. Аномалии почек представлены чаще всего гидронефрозом, агенезией почек, обструкцией лоханочно-мочеточникового соединения. Учитывая высокую частоту сочетаний этих аномалий, некоторые исследователи рекомендуют сделать клиническое обследование урогенитальной системы у детей с ААО обязательным и проводить всем пациентам с ААО цистоуретрографию [13]. Частота пороков развития сердечно-сосудистой системы колеблется от 17 до 27% [3, 12]. Пороки сердечно-сосудистой системы представлены в основном дефектами сердечных перегородок и тетрадой Фалло. Частота сочетаний ААО с аномалиями пищеварительного тракта, которая в нашей выборке была самой высокой (32%), в разных исследованиях колеблется от 9 до 24%. Наиболее частыми ассоциированными аномалиями развития являются атрезия пищевода или 12-перстной кишки, а также болезнь Гиршпрунга.

S.W. Moore (2013) указывает, что в большинстве исследований на первом месте среди других сочетанных с ААО пороков находятся пороки мочеполовой системы, хотя и пороки сердечно-сосудистой и пищеварительной систем также встречаются нередко. В связи с высоким уровнем сочетаний ВПР автор предполагает, что аноректальные пороки представляют не локальное нарушение, а являются частью более широкого спектра дефектов «полей развития», возникающих в эмбриогенезе [23].

Таким образом, выявленные частоты и спектр ассоциированных с ААО аномалий варьируют в разных исследованиях, но в целом уровень ассоциированных состояний достаточно высок. В этой связи для детей с ААО должно быть предусмотрено тщательное обследование наиболее часто поражаемых органов и систем.

Помимо неклассифицированных комплексов ВПР, почти у 30% детей с ААО выявляются известные синдромы и ассоциации [12]. Из всей обследованной нами группы детей с ААО (67 человек) известные ассоциации и синдромы выявлены в 7 случаях, что составило 10,5% от всей выборки и 28% в группе неизоллированных случаев ААО. Среди синдромальных случаев наиболее часто встречаются хромосомные синдромы. В выборке обследованных нами пациентов был выявлен один случай синдрома Дауна (трисомия 21), что составляет 1,5%. По разным данным, уровень сочетаний ААО с синдромом Дауна колеблется от 1 до 5% [25, 26]. Интересно, что в абсолютном большинстве случаев синдрома Дауна встречается атрезия ануса без свища. С меньшей частотой (до 1%) ААО встречаются при трисомиях 13 и 18 (синдромы Патау и Эдвардса). Анализ литературы и баз данных по хромосомной патологии (ECARUCA) показал, что ААО описаны при многочисленных структурных хромосомных аномалиях практически всех пар хромосом. Предполагается, что эти хромосомные аномалии могут быть использованы

для поиска генов, участвующих в формировании аноректального канала [27].


ААО встречаются и в составе генных синдромов. Среди обследованных нами пациентов был выявлен случай редкого синдрома Паллистера–Холл – генетический синдром с аутосомно-доминантным типом наследования. При этом синдроме описаны гамартобластома гипоталамуса, черепно-лицевые аномалии, синдактилия, центральная или постаксиальная полидактилия, пороки развития почек и легких, атрезия аноректального отдела кишечника. Тип наследования – аутосомно-доминантный. К настоящему времени известно более 50 синдромов, при которых описаны аномалии аноректального отдела. ААО встречаются при синдромах Курарино, Таунса–Брокса, FG, Ивемарка, Кауфмана–Мак Кьюсика и других моногенных синдромах с МВПР.

В проведенном исследовании 5% случаев в группе неизоллированных ААО представляют собой VACTERL-ассоциацию. Ассоциация ВПР – это часто встречающаяся неслучайная комбинация определенных пороков развития, но этиология этих состояний неясна. VACTERL-ассоциация является наиболее известной ассоциацией с поражением нижнего отдела пищеварительной системы. По данным литературы, доля VACTERL-ассоциации среди ААО составляет 4–9% [2]. Основными ее симптомами являются аномалии позвонков (70%), атрезии анального прохода (80%), атрезии пищевода (70%), врожденные пороки сердца (53%), пороки развития конечностей (65%) и аномалии почек (53%). Помимо VACTERL-ассоциации, ААО встречается при более редких ассоциациях. Например, ассоциация OEIS – очень редкая комбинация пороков, включающая омфалоцеле, экстрофию клоаки, неперфорированный анус и дефекты позвоночника.

Заключение


Таким образом, на основании собственных данных и анализа литературы можно сказать, что ААО представляют собой этиологически неоднородную и клинически сложную группу пороков развития. Большинство исследований подтверждает высокую частоту сочетаний ААО с пороками развития других органов. ААО входят в состав ряда генетически детерминированных синдромов, что косвенно подтверждает участие генетических факторов в развитии порока. Наличие ассоциированных аномалий может приводить к увеличению риска осложнений и смертности детей с ААО. В этой связи для снижения рисков необходимо комплексное обследование новорожденных детей с ААО с участием неонатологов, педиатров, детских хирургов и генетиков.

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Demikova N.S.  0000-0003-0623-0301

Podolnaya M.A.  0000-0003-0261-8181

Lapina A.C.  0000-0002-9415-1568

Asanov A.Y.  0000-0003-0241-8999

1. *Almaramhy HH*. Incidence and spectrum of anorectal malformations in Western Saudi Arabia. *Saudi Med. J.* 2012; 33 (12): 1334–1339.
2. *Gangopadhyay AN, Pandey V*. Anorectal malformation. Review article. *J. Indian Association of Pediatric Surgery.* 2015; 20 (1): 10–15.
3. *Kumar A, Agarwala S, Srinivas M, Bajpai M, Bhatnagar V, Gupta DK, Gupta AK, Mitra DK*. Anorectal malformations and their impact on survival. *Indian. J. Pediatr.* 2005; 72 (12): 1039–1042.
4. *Козлова С.И., Прытков А.Н., Демикова Н.С.* Мониторинг врожденных пороков развития. М.: РМАПО, 2000.
5. *Демикова Н.С. Кобринский Б.А.* Принципы организации мониторинга врожденных пороков развития и его реализации в Российской Федерации. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001; 46 (4): 56–60.
6. <http://www.eurocat-network.eu/prevdata/>
7. *Wijers CH, van Rooij IA, Marcelis CL, Brunner HG, de Blaauw I, Roeleveld N*. Genetic and nongenetic etiology of nonsyndromic anorectal malformations: a systematic review. *Birth. Defects. Res. C Embryo Today.* 2014; 102: 382–400.
8. *Cuschieri A, EUROCAT Working Group*. Descriptive Epidemiology of Isolated Anal Anomalies: A Survey of 4.6 Million Birth in Europe. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 103: 207–215.
9. *Santulli TV, Schullinger JN, Kieswetter WB, Bill AH Jr*. Imperforate anus: a survey from the members of the Surgical section of the American Academy of Pediatrics. *J. Pediatr. Surg.* 1971; 6: 484–488.
10. *Boockock GR, Donnai D*. Anorectal malformations: familial aspects and associated anomalies. *Arch. Dis. Child.* 1987; 62: 576–579.
11. *Falcone Jr RA, Levitt MA, Peña A, Mates M*. Increased heritability of certain types of anorectal malformations. *J. Pediatr. Surg.* 2007; 42: 124–128.
12. *Cho S, Moore SP, Fangman T*. One hundred three consecutive patients with anorectal malformations and their associated anomalies. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2001; 155: 587–591.
13. *Saha SR, Roy AK, Saha S*. Incidence of associated congenital anomalies in anorectal malformations. *J. Indian. Med. Assoc.* 2005; 103 (12): 690–691.
14. *De Blaauw I, Wijers CHW, Schmidke E, Holland-Cunz S, Gamba P, Marcelis CLM, Reutter H, Aminoff D, Schipper M, Schwarzer N, Grasshoff-Derr S, Midrio P, Jenetzky E, van Rooij I*. First results of a European multi-center registry of patients with anorectal malformations. *J. Pediatr. Surg.* 2013; 48: 2530–2535.
15. *Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP*. Associated malformations in patients with anorectal anomalies. *Eur. J. Med. Genet.* 2007; 50 (4): 281–290.
16. *Casaccia G, Catalano OA, Bagolan P*. Congenital gastrointestinal anomalies in anorectal malformations: what relationship and management? *Congenit. Anom. (Kyoto).* 2009; 49: 93–96.
17. *Cuschieri A*. Anorectal anomalies associated with or as part of other anomalies. *Am. J. Med. Genet.* 2002; 110: 122–130.
18. *Ratan SK, Rattan KN, Pandey RM, Mittal A, Magu S, Sodhi PK*. Associated congenital anomalies in patients with anorectal malformations: a need for developing a uniform practical approach. *J. Pediatr. Surg.* 2004; 39: 1706–1711.
19. *Moore SW, Alexander A, Silber D, Alves J, Hadley GP, Numanoglu A, Banieghbal B, Chitnis M*. The spectrum of anorectal malformations in Africa. *Pediatr. Surg. Int.* 2008; 24 (6): 677–683.
20. *Nah SA, Ong CC, Lakshmi NK, Yap TL, Jacobsen AS, Low Y*. Anomalies associated with anorectal malformations according to the Krickebeck anatomic classification. *J. Pediatr. Surg.* 2012; 47 (12): 2273–2278.
21. *Bălănescu RN, Topor L, Moga A*. Anomalies Associated with Anorectal Malformations. *Chirurgia.* 2013; 108 (1): 38–42.
22. *Ciongradi I, Aprodu G, Olaru C, Ștefănescu G, Ioniuc I, Gimiga N, Iorga M., Sârbu I, Diaconescu S*. Anorectal Malformations in a Tertiary Pediatric Surgery Center from Romania: 20 Years of Experience. *J. of Surgery.* 2016; 12: 2–3.
23. *Moore SW*. Associations of anorectal malformations and related syndromes. *Pediatr. Surg. Int.* 2013; 29: 665–676.
24. *Mittal A, Airon RK, Magu S, Rattan KN, Ratan SK*. Associated anomalies with anorectal malformations. *Indian. J. Pediatr.* 2004; 71 (6): 509–514.
25. *Black CT, Sherman JO*. The association of low imperforate anus and Down's syndrome. *J. Pediatr. Surg.* 1989; 24 (1): 92–94.
26. *Freeman SB, Torfs CP, Romitti PA, Royle MH, Druschel C, Hobbs CA, Sherman SL*. Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Clin. Genet.* 2009; 75 (2): 180–184.
27. *Marcelis C, de Blaauw I, Brunner H*. Chromosomal anomalies in the etiology of anorectal malformations: A review. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2011; 155A (11): 2962–2970.

© Коллектив авторов, 2017

DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-69-73
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-6-69-73>

Е.А. Николаева, С.Ю. Кузнецова, В.Ю. Воинова, Ю.И. Давыдова, М.Н. Харабадзе

РЕДКАЯ ФОРМА ГИПОФОСФАТЕМИЧЕСКОГО РАХИТА, ОБУСЛОВЛЕННОГО МУТАЦИЯМИ ГЕНА *SLC34A3*: ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, РФ

Контактная информация:

Николаева Екатерина Александровна – д.м.н.,
руководитель отдела клинической генетики ОСП
«Научно-исследовательский клинический институт
педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО
РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ
Адрес: Россия, 125412, г. Москва,
ул. Талдомская, 2
Тел.: (916) 950-41-77, E-mail: enikolaeva@pedklin.ru
Статья поступила 7.12.17,
принята к печати 20.06.18.

Contact Information:

Nikolaeva Ekaterina Aleksandrovna – MD., head
of Clinical Genetics Department, Clinical Research
Institute of Pediatrics named after acad.
Y.E. Veltischev, Pirogov Russian National
Research Medical University
Адрес: Россия, 125412, г. Москва,
ул. Талдомская, 2
Tel.: (916) 950-41-77, E-mail: enikolaeva@pedklin.ru
Received on Dec. 7, 2017,
submitted for publication on Jun. 20, 2018.