



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.4.004>
УДК 618.33-007.45:616.12



Лазаревич А.А. ✉, Венчикова Н.А., Тарлецкая О.А., Мараховская Э.И., Соловьева И.В.,
Новикова И.В.

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Синдром гетеротаксии у плодов в первом триместре (спектр врожденных пороков сердца и экстракардиальных аномалий)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста – Лазаревич А.А.; ультразвуковое исследование плодов, редактирование статьи – Венчикова Н.А., Тарлецкая О.А., Мараховская Э.И., Соловьева И.В.; патоморфологическое исследование плодов – Лазаревич А.А., Новикова И.В.

Подана: 08.02.2022
Принята: 05.09.2022
Контакты: lazikn@mail.ru

Резюме

Цель исследования. Изучить спектр врожденных пороков сердца (ВПС) и экстракардиальных аномалий у плодов с синдромом гетеротаксии, абортированных в первом триместре беременности после проведения ультразвуковой пренатальной диагностики. Обсудить вопрос актуальности имеющихся классификаций синдромов гетеротаксий.

Материалы и методы. Сонография проводилась на аппарате Voluson 730 Expert с использованием трансабдоминального (4–8 МГц) датчика. Нозологический диагноз установлен по результатам патоморфологического исследования плодов в первом триместре.

Результаты. Представлены 7 наблюдений синдрома гетеротаксии у плодов в первом триместре. Соотношение полов (мужской/женский) составило 2,5:1. Правопредсердный изомеризм установлен в 57,0% случаев (4/7), левопредсердный – в 1 наблюдении, 2 случая были с неопределенным изомеризмом. Декстрокардия наблюдалась в 57,0% случаев (4/7), левокардия – в 43,0%. Наиболее частыми ВПС явились единственный желудочек сердца с атрезией/стенозом легочного ствола и двойное отхождение магистральных сосудов из правого желудочка со стенозом легочного ствола. Гигрома шеи наблюдалась в 2 случаях, увеличение толщины воротникового пространства до 3 МоМ – в одном наблюдении. Аспления диагностирована в 43,0% случаев (3/7), полиспления – в 28,5% наблюдений. В 2/7 случаях аномалий селезенки не выявлено.

Выводы. Существующие классификации пациентов с СГ – по состоянию селезенки или по морфологии ушек предсердий – часто не соответствуют ожидаемой картине сердечных и экстракардиальных аномалий. Основная задача заключается в точном описании сложных пороков сердца и всех висцеральных проявлений при синдроме гетеротаксии, в том числе у плодов в первом триместре.

Ключевые слова: синдром гетеротаксии, левопредсердный изомеризм, правопредсердный изомеризм, врожденные пороки сердца, первый триместр

Lazarevich A. ✉, Venchikova N., Tarletskaya O., Marahovskaya E., Solovieva I., Novikova I.
State Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus

Heterotaxy Syndrome in the Fetuses of the First Trimester of Pregnancy (the Spectrum of Congenital Heart Defects and Extracardiac Anomalies)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: research concept and design an article, text writing – Lazarevich A.; ultrasound examination of the fetuses, editing an article – Venchikova N., Tarletskaya O., Marahovskaya E., Solovieva I.; pathomorphological examination of the fetuses – Lazarevich A., Novikova I.

Submitted: 08.02.2022

Accepted: 05.09.2022

Contacts: lazikn@mail.ru

Abstract

Purpose. To explore the spectrum of congenital heart defects and extracardiac anomalies in the fetus of the first trimester of pregnancy with heterotaxy syndrome.

Materials and methods. Sonography was performed on a Voluson 730 Expert using a transabdominal (4–8 MHz) sensor. The nosological diagnosis is established by the result of pathomorphological studies in the first trimester.

Results. We present 7 case of heterotaxy syndrome in the fetuses of the first trimester. The sex ratio (male/female) was 2.5:1. Right atrial isomerism diagnosed in 57% cases (4/7), left atrial isomerism – in 1 case. 2 cases were indefinite isomerism. Dextrocardia presented in 57% cases (4/7). Most common heart defect was single ventricle c L-transposition of the great arteries with atresia/stenosis pulmonary artery and double outlet right ventricle with stenosis pulmonary artery. Asplenia present in the majority of cases (3/7), polysplenia (2/7), normal (2/7). Fetal hydrops, hygroma – 2/7.

Conclusions. Actual 2 most common methods of classifying patients with heterotaxy – based on the status of the spleen or on the morphology of the atrial appendages – is frequently incongruent with the expected pattern of cardiac and noncardiac anomalies. The study emphasizes the importance of an individualized approach to diagnosis based a systematic segment-by-segment analysis of each part of the cardiovascular system and noncardiac anomalies including in the first trimester of pregnancy.

Keywords: heterotaxy syndrome, left atrial isomerism, right atrial isomerism, first trimester of pregnancy, cardiac anomalies

■ ВВЕДЕНИЕ

«Синдром гетеротаксии» (СГ) (синонимы «гетеротаксия», «висцеральная гетеротаксия») – общий термин для обозначения неправильного расположения внутренних органов грудной и брюшной полостей. К СГ относят левопредсердный и правопредсердный изомеризмы. Спектр врожденных пороков сердечно-сосудистой системы и экстракардиальных аномалий вариабелен [1]. Истинная частота выявления СГ неизвестна. Летальность является результатом врожденных пороков сердца (ВПС), атрезии желчевыводящей системы, нарушений поворота кишечника или связана с воспалительными причинами (сепсис). Частота ВПС при СГ составляет от 50 до 100%.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить спектр врожденных пороков сердца (ВПС) и экстракардиальных аномалий у плодов с синдромом гетеротаксии, абортированных в первом триместре беременности после проведения ультразвуковой пренатальной диагностики. Обсудить вопрос актуальности имеющихся классификаций синдромов гетеротаксий.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились 7 плодов с СГ, абортированных в первом триместре беременности по медико-генетическим показаниям с подтвержденным/установленным при патоморфологическом исследовании диагнозом. Материал в стерильной посуде доставляли для патоморфологического, цитогенетического исследований. Патоморфологическое исследование проводилось под стереомикроскопом, оснащенным цифровой камерой, с использованием инструментария для глазной хирургии. Аномально сформированные органы фотографировали и изучали на серийных срезах. Вскрытие сердца производили без предварительной фиксации посредством последовательной микродиссекции, позволяющей исследовать внутреннюю поверхность обоих желудочков, двустворчатый, трехстворчатый и полулунные клапаны.

Кариотипирование было успешно во всех случаях, в том числе в 71,4% (5/7) – с использованием тканей постабортного материала. Стандартное цитогенетическое исследование проводилось при уровне разрешения 550–650 сегментов на гаплоидный набор после биопсии ворсин хориона или после прерывания беременности. Непосредственно перед патоморфологическим исследованием в стерильных условиях под контролем стереомикроскопа были забраны ворсины хориона, отделенные от децидуальной ткани (не менее 15–20 мл), и помещены в среду HAM, Amniomax, Chang, или раствор Хэнкса с гепарином (3 мл гепарина, 0,7 мл антибиотика на 70 мл). Относительная величина – множитель от медианы (МоМ) толщины воротникового пространства (ТВП) плода; рассчитывался с помощью автоматизированной программы с учетом возраста, массы тела беременной, копчико-теменного размера плода.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Далее приводим наблюдения СГ у плодов в первом триместре. УЗ-диагнозы, ВПС, основные экстракардиальные аномалии 7 случаев СГ представлены в таблице.

Соотношение полов (мужской/женский) составило 2,5:1. Правый изомеризм ушек предсердий был установлен в 57% случаев (4/7), левый изомеризм – в 1 наблюдении, 2 случая были с неопределенным изомеризмом.

Декстрокардия наблюдалась в 57% случаев (4/7), левокардия – в 43%. Наиболее частыми ВПС, диагностируемыми у плодов с СГ в первом триместре, явились единственный желудочек сердца с атрезией/стенозом легочного ствола и двойное отхождение магистральных сосудов из правого желудочка (ДОМС из ПЖ) со стенозом легочного ствола.

Гигрома шеи наблюдалась в 2 случаях, увеличение ТВП до 3 МоМ – еще в одном наблюдении.

Аспления была диагностирована в 43% случаев (3/7), полиспления и нормальная селезенка – по 28,5% случаев (2/7).

Ультразвуковая и морфологическая характеристика случаев синдрома гетеротаксии у плодов в первом триместре
Ultrasound and pathomorphological signs of heterotaxy syndrome in the fetuses of the first trimester of pregnancy

Наблюдение	C-1	E-2	Ф-3	H-4	B-5	П-6	Г-7
УЗ-диагноз	СГ (правый изомеризм), ВПС: декстрокардия, ЕЖС с одним входом, ОАС, гидроперикард	СГ (правый изомеризм), ВПС: декстрокардия, ДОМС из ПЖ, срединное расположение печени	ВПС: ОАС, риск по аномальной атрезии	Водянка плода, гигрома шеи	СГ (левый изомеризм), ВПС: морфология предсердий левая, ДОМС из ПЖ, перерыв НПВ с продолжением	СГ (кистозная гигрома), ВПС: декстрокардия АВК, правостороннее расположение желудка	СГ, ВПС: декстрокардия с гипоплазией ПЖ и атрезией трехстворчатого клапана, ДОМС из ЛЖ
	КТР, мм	62,5	67,3	51,4	63	54,9	66,2
	ТВП, мм	1,4	2,0	8,2	4,0	8,4	1,4
	МоМ ТВП	1,1	1,4	7,4	3,0	7,1	1,0
Морфологические данные							
Возраст плода	11 недель	10 недель	11 недель	10 недель	12 недель	11 недель	11 недель
Пол плода	Мужской	Женский	Мужской	Мужской	Мужской	Мужской	Женский
Изомеризм ушек предсердий	Правый	Правый	Правый	Правый	Левый	Неопределенный	Неопределенный
Количество долей легких	Трехдолевые левое и правое легкие	Трехдолевые левое и правое легкие	Трехдолевые левое и правое легкие	Трехдолевые левое и правое легкие	Двухдолевые левое и правое легкие	Двухдолевое левое, трехдолевое правое легкие	Разрушены
Расположение сердца	Декстрокардия	Декстрокардия	Левокардия	Левокардия	Левокардия	Декстрокардия	Декстрокардия
ВПС	ЕЖС (правой морфологии) с L-транспозицией МС, атрезия ЛС	ЕЖС (левой морфологии) с L-транспозицией МС, атрезия ЛС	ДОМС из ПЖ, ДМЖП, стеноз ЛС, правая дуга аорты	Билатеральная ВПВ (персистирующая левая ВПВ)	ДОМС из ПЖ, коарктация дуги и перешейка аорты	ДОМС из ПЖ, ДМЖП, стеноз ЛС	ЕЖС (левой морфологии)
ЖКТ	Несостоявшийся поворот кишечника (слепая кишка с аппендиксом слева)	–	–	Обратное расположение кишечника	–	Прямая и сигмовидная кишка справа	–
Желудок	Слева	Справа	Слева	Справа	Справа	Слева	Слева
Селезенка	Аспления	Норма (справа)	Полиспления	Аспления	Аспления	Норма (слева)	Полиспления
Прочие пороки	ЕАП (левая), аплазия хвоста поджелудочной железы	–	Атрезия ануса	–	–	–	–

Примечания: УЗ – ультразвуковой; СГ – синдром гетеротаксии; ВПС – врожденный порок сердца; ЕЖС – единственный желудочек сердца; ОАС – общий артериальный ствол; ДОМС из ПЖ (ЛЖ) – двойное отхождение магистральных сосудов из правого (левого) желудочка; МС – магистральные сосуды; ЛС – легочной ствол; НПВ – нижняя полая вена; ВПВ – верхняя полая вена; ЕАП – единственная артерия пуповины.

Экстракардиальные пороки включали обратное расположение органов брюшной полости (полное или частичное), аплазию хвоста поджелудочной железы, атрезию ануса.

Эффективность пренатальной диагностики СГ в первом триместре составила 71,4% (5/7).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота СГ составляет примерно 1:10 000 живорожденных, чаще встречается у мужчин в соотношении 2:1 [2]. Может присутствовать левокардия, декстрокардия или мезокардия. Левопредсердный изомеризм обычно связан с полисплинией, правопредсердный – с асплинией.

Характерными чертами левопредсердного изомеризма являются анатомически левые ушки предсердий, ВПС, полисплиения, перерыв нижней полой вены (НПВ) с продолжением ее в непарную или полунепарную вену, морфологически двухсторонние левые (двухдолевые) легкие, удлинённые главные бронхи, расположенные под легочными артериями, центральное расположение печени, отсутствие желчного пузыря, неправильное положение желудка [3], нарушение сердечного ритма по типу брадикардии или полной блокады (из-за отсутствия нормального синусового узла).

Характерными чертами правопредсердного изомеризма являются анатомически правые ушки предсердий, ВПС, асплиения, юктапозиция аорты и НПВ, морфологически двухсторонние правые (трехдолевые) легкие, главные бронхи, расположенные над легочными артериями, неопределённая позиция печени, желчного пузыря [4], нарушение сердечного ритма по типу наджелудочковой тахикардии (из-за наличия двойных синусовых и атриовентрикулярных узлов).

Однако существует широкий спектр патологий при СГ со значительным перекрытием анатомических особенностей. В частности, накопленный опыт свидетельствует о том, что две наиболее распространенные классификации пациентов с СГ – по состоянию селезенки или по морфологии ушек предсердий – часто не соответствуют ожидаемой картине сердечных и экстракардиальных аномалий [5].

В исследовании Calder [6], где изучено 56 вскрытий случаев СГ, морфология ушек предсердий и топография бронхов были дискордантными в 16% случаев. Также были выявлены несколько других отклонений от ожидаемой картины висцеральной и сердечной анатомии, независимо от классификации на основе состояния селезенки или ушек предсердий.

В работе Yim с соавт. [7] 21,5% случаев демонстрировали нарушение классической закономерности правопредсердного или левопредсердного изомеризма.

В наших наблюдениях при правопредсердном изомеризме встречались асплиения, полисплиения и нормальное развитие селезенки, при левопредсердном была диагностирована асплиения. В двух случаях был диагностирован неопределённый изомеризм с полисплиением и нормальным ее развитием.

Литературные данные и наши наблюдения подтверждают, что состояние селезенки не может разделить общую группу гетеротаксий на правый и левый изомеризмы и не имеет решающего значения в пренатальной и патоморфологической диагностике. Состояние селезенки должно быть оценено у всех живорожденных с СГ. При диагностике врожденной асплиении существует пожизненный риск генерализованной инфекции. Когда септицемия развивается у аспленического пациента с ВПС,

клиническое течение часто бывает молниеносным [8]. Waldman с соавт. показали большую частоту молниеносной и фатальной септицемии, вызванной инкапсулированными бактериями, у пациентов с аспленией по сравнению с соответствующими контрольными группами [2].

Виса с соавт. [9], проведя метаанализ случаев пренатальной диагностики СГ (16 исследований, 647 плодов), отметили, что при левопредсердном изомеризме ВПС встречались в 83,4% случаев. Наиболее частыми ВПС явились атриовентрикулярная коммуникация (АВК) (59,3%), обструкция выходного тракта правого желудочка (35,5%), ДОМС из ПЖ (21,2%) и транспозиция магистральных сосудов (11,0% случаев). Аномалии системных вен, такие как перерыв НПВ и персистирующая левая ВПВ, встречались в 89,2% и 28,5% случаев соответственно. Водянка плода развилась в 11,8% случаев. Прерывание беременности было выполнено в 24,8% случаев, из них 6,7% плодов погибли внутриутробно. Большинство плодов (60,7%) родились живыми, в то время как неонатальная и более поздняя смертность встречались у 11,1% и 6,2% живорожденных соответственно. Хирургическое вмешательство по поводу ВПС проведено 73,4% детей. Двухжелудочковая коррекция была выполнена в 78,2% случаев, одножелудочковая коррекция или паллиативная помощь потребовались 17,0% детей. В целом смертность во время или после операции составила 26,8% при левопредсердном изомеризме [8].

При правопредсердном изомеризме ВПС встречались в 97,8% случаев. Наиболее частые из них – АВК (72,9%), обструкция выходного тракта правого желудочка (67,4%), ДОМС из ПЖ (40,1%). Аномалии системных вен: тотальный аномальный дренаж легочных вен (41,9%), персистирующая левая ВПВ (41,8%), перерыв НПВ (4,9%). Водянка плода развилась в 4% случаев. Прерывание беременности было выполнено в 33,5% случаев, из них 4,3% плодов погибли внутриутробно. Среди родившихся живыми неонатальная или постнатальная смертность отмечены в 17,6% и 14,7% случаев соответственно. Хирургическое вмешательство по поводу ВПС выполнено у 70,1% детей. Одножелудочковая коррекция потребовалась большинству детей (92,6%). В целом, смертность во время или после операции составила 27,8% при правопредсердном изомеризме [8].

Исходя из вышеизложенного, ВПС при левопредсердном изомеризме и ВПС при правопредсердном изомеризме не имеют принципиальных отличий.

В доступных нам литературных источниках мы не нашли описания случаев диагностики СГ у плодов в первом триместре беременности. В нашем единственном наблюдении левопредсердного изомеризма у плода в первом триместре отмечено увеличение ТВП до 3 МоМ, диагностирован сложный ВПС: ДОМС из ПЖ с коарктацией дуги и перешейка аорты. В случаях с правопредсердным изомеризмом встречались единственный желудочек сердца с транспозицией магистральных сосудов и атрезией легочного ствола, ДОМС из ПЖ со стенозом легочного ствола. Объединяет эти пороки сердца их функционально единственный желудочек, который работает на два круга кровообращения, осуществляя циркуляцию крови параллельно, а не последовательно.

Возникает вопрос: актуальна ли существующая классификация СГ, нужно ли вообще выделять изомеризм при СГ?

Вариабельность СГ, вероятно, отражает сложность биологии развития латерализации, которая на сегодняшний день до конца не изучена. В этот процесс вовлечено

большое количество генов и регуляторных путей. Мутации генов в любой точке пути могут вызвать определенную фенотипическую картину.

Sida Liu с соавт. [10] провели секвенирование 37 генов-кандидатов, связанных с первичной цилиарной дисфункцией, у 42 пациентов с ВПС и СГ. Были диагностированы 34 патогенные гетерозиготные мутации в 11 из них, включая ARMC4, CCDC40, CCDC65, DNAH8, DNAAF2, DNAH11, DNAH5, DNAH8, DRC1, HYDIN и SPAG1. Самая высокая частота мутаций установлена в гене DNAH11 (16,7%; 14 из 84 аллелей).

Sheng Chih Jin с соавт. [11] секвенировали экзомы 272 пациентов с СГ и их родителей. Были выявлены гетерозиготные мутации в 8 генах, описанных ранее как причастные к дефектам латерализации (ARMC4, BBS10, DAW1, DNAAF1, DNAH5, DYNC2H1, GDF1, PKD1L1), и в 5 генах, которые ранее не связывали с процессом латерализации (AT1C, COL1A1, COL5A2, DGCR2, MYH6).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СГ обладают генетической гетерогенностью и клинической вариабельностью. Осознание этого должно служить напоминанием специалисту о том, что существующие закономерности – это не правила. Наша задача заключается в точном описании сложных пороков сердца и всех экстракардиальных аномалий, в том числе у плодов в первом триместре, и необходимости забора материала для ДНК-диагностики, чтобы внести вклад в поиск ответственных за СГ генов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Teele S.A., Jacobs J.P., Border W.L., Chanani N.K. (2015) Heterotaxy Syndrome: Proceedings From the 10th International PCICS Meeting World. *Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery*, vol. 6 (4), pp. 616–629.
2. Routhuan M., Mohammad I.A. (2019) Prenatal evaluation of heterotaxy syndrome by fetal echocardiography and correlating with autopsy. *Ultrasound*, vol. 27 (2), pp. 111–121.
3. Medvedev M.V., Romanenkova O.S., Belyaev A.V., Blinov A.Yu., Grammatikova O.A., Zaharov V.V., Lutaya E.D., Marchenko N.P., Meshkova A.K., Potolova E.V., Sarenko A.A., Sidorova A.V., Sleptsov A.R., Filipova Yu.V., Tsybalova I.P., Shevchenko E.A., Esetov M.A. (2016) Left atrial isomerism: a multicenter analysis of 24 prenatal diagnosis cases. *Prenatal Diagnosis*, vol. 15 (1), pp. 19–25.
4. Medvedev M.V., Romanenkova O.S., Grammatikova O.A., Ezhova V.V., Zaharov V.V., Marchenko N.P., Nosova A.Yu., Sleptsov A.R., Shevchenko E.A., Esetov M.A. (2016) Right atrial isomerism: a multicenter analysis of 12 prenatal diagnosis cases. *Prenatal Diagnosis*, vol. 15 (2), pp. 102–108.
5. Sanders S.P., Geva T. (2018) Classifying Heterotaxy Syndrome Time for a New Approach. *Circ Cardiovasc Imaging*, vol. 11, pp. 1–3.
6. Calder Louise A. (2011) Thoracic situs as an indicator of atrial appendage morphology: a postmortem study of 306 specimens with situs solitus in 250 and heterotaxy in 56 cases. *Pediatr Cardiol*, vol. 32, pp. 875–884.
7. Yim D., Nagata H., Lam C.Z., Grosse-Wortmann L., Seed M., Jaeggi E., Yoo S.-H. Disharmonious Patterns of Heterotaxy and Isomerism: How Often Are the Classic Patterns Breached? Isomerism clinical perspective. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, vol. 11 (2), pp. 1–10.
8. Puja B., Adar A., Schaetzle B., Sleeper L.A., Emani S., Geva T. (2020) Changes in Prognosis of Heterotaxy Syndrome Over Time. *Pediatrics*, vol. 146 (2), pp. 1–8.
9. Buca D.I.P., Khalil A., Rizzo G., Familiari A., Di Giovanni S., Liberati M., Murgano D., Ricciardulli A., Fanfani F., Scambia G., D'Antonio F. (2018) Outcome of prenatally diagnosed fetal heterotaxy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 51 (3), pp. 323–330.
10. Liu S., Chen W., Zhan Y., Li S., Ma X., Ma D., Sheng W. (2019) DNAH11 variants and its association with congenital heart disease and heterotaxy syndrome. *Sci Rep*, vol. 9 (6683), pp. 1–13.
11. Jin S.C., Homsy J., Zaidi S., Lu Q., Morton S., DePalma S.R., Brueckner M. (2017) Contribution of rare inherited and de novo variants in 2,871 congenital heart disease probands. *Nature Genetics*, vol. 49 (11), pp. 1593–1601.