

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ АНОРЕКТАЛЬНОГО ОТДЕЛА

Выдрыч Ю. В.¹, Демикова Н. С.², Филюшкин Ю. Н.³, Калиненкова С. Г.³, Подольная М. А.², Лапина А. С.², Машков А. Е.³, Асанов А. Ю.¹

¹ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

² ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова

³ ГБУЗ МО Московский Областной Научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского

EPIDEMIOLOGICAL, CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF ANORECTAL MALFORMATIONS (REVIEW)

Vydrych Yu. V.¹, Demikova NS², Filyushkin Yu. N.³, Kalinenkova SG³, Podolnaya MA², Lapina AS², Mashkov AE³, Asanov A. Yu¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Pirogov Russian National Research Medical University

³ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky

Асанов Алий Юрьевич

Asanov Aliy Yu

aliy@rambler.ru

Выдрыч Юлия Валерьевна — аспирант кафедры медицинской генетики ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова

Демикова Наталия Сергеевна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник ЦИТИМ ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Филюшкин Юрий Николаевич — врач-хирург, младший научный сотрудник ГБУЗ МО Московский Областной Научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва

Калиненкова Светлана Георгиевна — кандидат медицинских наук, заведующий медико-генетической лабораторией ГБУЗ МО Московский Областной Научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва

Машков Александр Евгеньевич — профессор, доктор медицинских наук, руководитель отделения детской хирургии ГБУЗ МО Московский Областной Научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва

Асанов Алий Юрьевич — профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской генетики ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Лапина А. С. — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ЦИТИМ ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Подольная М. А. — старший научный сотрудник ЦИТИМ ОСП Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва

Резюме:

В обзоре представлен анализ современных данных по эпидемиологии, этиологии и клинико-генетическим характеристикам врожденных пороков развития аноректального отдела пищеварительного тракта. По данным международных регистров врожденных пороков развития популяционная частота АРП варьирует от 2 до 5 на 10000 рождений. Не выявлено изменения частоты аноректальных аномалий во времени (отсутствие временных трендов). В большинстве исследований отмечается преобладание мужского пола среди больных с аноректальными пороками (АРП). Примерно 40 – 70% пациентов с АРП имеют врожденные пороки развития других органов и систем. Представлены данные об участии генетических и средовых факторов в происхождении АРП. Дана краткая клинико-генетическая характеристика наиболее частых синдромов (ассоциаций) с АРП.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, аноректальные пороки, эпидемиология, этиология, частота.

Summary:

The review presents an analysis of current data on the epidemiology, etiology, clinical and genetic characteristics of congenital anorectal malformations (AM). According to international registers of congenital malformations prevalence of the AM varies from 2 to 5 per 10,000 births. There was no change in the prevalence over time of AM (absence of temporal trends). Most studies have indicated the predominance of males among patients with AM. Approximately 40 – 70% of patients with AM have congenital malformations of other organs and systems. The data on the participation of genetic and environmental factors in the origin of the AM. A brief clinical and genetic characteristics of the most common syndromes (association) with the AM.

Keywords: birth defects, anorectal malformations, epidemiology, etiology, incidence.

Введение

Аноректальные пороки (АРП) — это широкий спектр врожденных пороков развития аноректального отдела пищеварительной системы. Аноректальные пороки характеризуются стенозом или атрезией аноректального отдела с или без формирования фистулы в соседние органы. Степень дефекта варьирует от небольшого, легко корректируемого дефекта с хорошим прогнозом до тяжелых форм нарушения (персистирующая клоака, экстрофия клоака), имеющих плохой прогноз для здоровья. Нередко, примерно в 40–70% случаев, АРП сочетаются с пороками развития других органов и систем. Популяционная частота порока колеблется от 1 на 5000 рождений до 1 на 1500 рождений. Порок, особенно в изолированной форме, редко выявляется антенатально и в абсолютном большинстве случаев обнаруживается сразу после рождения, не требуя специальных методов диагностики. Все случаи данного порока развития требуют хирургического лечения. Хирургическое лечение аноректальных пороков имеет давнюю историю. Первые попытки хирургического лечения атрезии прямой кишки известны с 7 века н. э. — византийский врач Paulus Aegineta рекомендовал хирургическое лечение этих аномалий (Santulli T. V. Surg Gynec. Obstet. 95,401.1952). В 1835 г. Amussat впервые произвел сшивание стенки прямой кишки с кожными краями, что можно рассматривать как первый пример анопластики.

В течение XX столетия хирургическое лечение АРП претерпело значительные изменения, были разработаны эффективные подходы к лечению разных форм врожденного дефекта. В настоящее время насчитывается несколько десятков различных методов оперативного лечения аноректальных пороков. Однако, несмотря на значительный прогресс в хирургической технике лечения АРП, не всегда достигается полное анатомическое и функциональное восстановление органа с формированием осложнений, включая нарушение процессов дефекации, урологические, гинекологические нарушения, а также психосоциальные проблемы, снижающие качество жизни пациентов и членов их семей [1]. Для разработки эффективных методов профилактики необходимо знание этиологии, но до настоящего времени причины большей части случаев порока остаются неизвестными. Примерно только в 10% случаев АРП диагностируются известные хромосомные или генные синдромы. Однако причины большинства изолированных и несиндромальных форм до настоящего времени остаются неясными, нет однозначного представления о роли генетических и средовых факторов. Целью настоящего обзора является представление современных данных по этиологии, эпидемиологии и клинико-генетическим характеристикам врожденных аномалий аноректального отдела.

Классификация аноректальных пороков

Аноректальные аномалии представляют собой группу различных анатомических форм нарушений развития нижнего отдела пищеварительного тракта. В этой связи необходимо классифицировать эти аномалии, в первую очередь, для решения вопроса о выборе тактики лечения и прогнозирования исходов и риска осложнений. Первые классификации основывались на расположении слепого конца прямой кишки относительно мышцы, поднимающей задний проход. В 1970 г на международной конференции в Мельбурне было предложено выделение высоких, средних и низких аномалий развития заднего прохода [2]. Уровень атрезии является ключевым фактором, который влияет на прогноз хирургического лечения и успешность борьбы с недержанием кала. Наиболее распространенной в течение многих лет была классификация, разработанная в Wingspread в 1984 г. [3,4]. Согласно этой классификации, учитывают пол пациента и уровень поражения: высокие, средние и нижние формы, а также выделена группа редких форм и персистирующая клоака. Позднее в 1995 году А. Рена предложил классификацию АРП в зависимости от наличия или отсутствия свища и его расположения. Автор выделял промежностную, вестибулярную, бульбарную, простатическую и пузырную фистулы; неперфорированный анус без фистулы, вагинальные фистулы и ректальную атрезию или стеноз [5]. Эта классификация была полезна при определении тактики

оперативного вмешательства. На международной конференции, посвященной стандартизации оценки исходов лечения аноректальных атрезий, в г. Крикенбеке в 2005 году была предложена усовершенствованная классификация, сочетающая критерии ранее предложенных классификаций. Она состоит из трех отдельных элементов: диагностические категории, типы хирургического вмешательства и категории послеоперационных исходов.

Из существующих отечественных классификаций наиболее известной является классификация, предложенная А. И. Ленюшкиным [6]. Классификация охватывает все возможные варианты аноректальных пороков и построена с учетом их эмбриологии и патогенеза. Согласно этой классификации, различают следующие формы аноректальных пороков:

I. Эктопия анального отверстия (промежностная и вестибулярная). Составляет 5% случаев аноректальных аномалий. Чаще встречается у девочек.

II. Врожденные свищи в половую, мочевую систему или на промежность при нормально сформированном заднем проходе (15% случаев). Чаще бывают у девочек.

III. Врожденные сужения (10% случаев аноректальных аномалий) заднего прохода, прямой кишки, заднего прохода и прямой кишки одновременно. Чаще встречаются у мальчиков.

IV. Атрезии:

А — простые (17% случаев аноректальных пороков, чаще у мальчиков) в виде прикрытого анального отверстия, атрезии анального канала, атрезии анального канала и прямой кишки, атрезии прямой кишки;

Б — со свищами (50% случаев) в половую, мочевую систему или промежность;

В — казуистика (врожденная клоака, атрезия и удвоение прямой кишки и др.).

Эпидемиология

Основными источниками данных по распространности и другим эпидемиологическим характеристикам аноректальных пороков являются регистры врожденных пороков развития, которые позволяют анализировать большие массивы данных, обеспечивая статистически достоверные оценки популяционных характеристик пороков развития, в том числе и редких. Один из первых обзоров по частотам аноректальных аномалий развития, полученным в более ранних исследованиях, был сделан Smith E. D. Диапазон частот АРП составил от 1,7 до 5,7 на 10000 детей [7]. По данным международного исследования, в ходе которого были проанализированы три базы данных из Центрально-восточной Франции, Швеции и Калифорнии, средняя частота составила 3,4 на 10000 детей, причем между тремя популяциями наблюдались значимые различия [8]. Результаты одного из самых крупных исследований аномалий анального отдела кишечника были опубликованы в 2001 году. В работе были представлены данные 33 регистров, входящих в систему европейского объединенного регистра EUROCAT, за период с 1980 по 1994 годы [9]. Общее число рождений за этот период времени составило 4618840. Случаи аномалий аноректальной части пищеварительной системы учитывались среди живорожденных, мертворожденных и элиминированных плодов с пороком, выявленным пренатально. Таким образом, число случаев всех аномалий аноректального отдела составило 1846 с общей частотой 4,05 на 10000 рождений. В 1174 случаях (63,7%), помимо АРП, присутствовали одна или более аномалий других органов и систем. Среди этих случаев были выявлены генные и хромосомные синдромы, ассоциации, следствия и неклассифицированные комплексы пороков развития. Остальные 672 (36,4%) случая были изолированными аномалиями с частотой 1,47 на 10000 родов. Атрезия анального отверстия была самой многочисленной группой и была выявлена в 1425 случаях, что составило 3,13 на 10000 рождений. В этой группе изолированная атрезия заднего прохода присутствовала в 507 случаях, что составляет 75,5% от всех изолированных аномалий заднего прохода и, соответственно, частота равна 1,11 на 10000 рождений. В данной работе была проведена оценка частот разных типов пороков анального отдела. Из 507 случаев атрезии ануса в 456 случаях (89,9%) имела место подлеваторная атрезия, а в 51 случаев (10,1%) — надлеваторная атрезия. 52,9% надлеваторных атрезий и 37,3% подлеваторных атрезий были осложнены свищом. Другие аномалии включали стеноз заднего прохода (3,4%), эктопию заднего прохода (14,7%), врожденный анальный свищ без атрезии или стеноза заднепроходного отверстия (5,0%) и персистирующую клоаку (1,3%). При сравнении

частот между регистрами, принявшими участие в исследовании, выявлены колебания оценок частот аномалий анального отдела. Так, общая частота всех аномалий анального отдела колебалась от 1,14 (Люксембург) до 6,13 (Финляндия) на 10000 рождений. А частота изолированных форм аномалий заднего прохода колебалась от 0,42 (регистр Загреба) до 3,48 (Мейнц) на 10000 рождений. Кроме того, исследование A. Cuschieri and EUROCAT Working Group выявило значительные вариации в относительной доле различных типов аномалий развития заднего прохода между регистрами. Следует отметить, что в этом исследовании было выявлено преобладание лиц мужского пола среди детей с атрезией и стенозом заднего прохода и выраженное преобладание лиц женского пола среди детей с аноректальным свищом и эктопией заднего прохода без атрезии. Преобладание мужского пола над женским было выше при надлеваторной атрезии (6,67М: 1Ж), чем при подлеваторной атрезии (2,25М: 1Ж). В отличие от этого, при атрезии, осложненной свищем (как надлеваторной, так и подлеваторной), не было выраженной разницы в распределении по половому признаку (1,08 и 1,01 соответственно). Показано, что средняя продолжительность гестационного периода и средняя масса тела при рождении были значительно ниже при персистирующей клоаке, чем при других изолированных аномалиях развития заднего прохода. Высокий относительный риск наблюдался для матерей старше 35 лет в случае надлеваторной атрезии, неосложненной свищом.

В 2002 году были опубликованы данные эпидемиологического исследования атрезии ануса (АА) на Гавайях [10]. За 14-летний период (1986 – 1999 годы) было выявлено 124 случая атрезии анального отдела, что составило 4,38 на 10000 рождений. Из них 28 случаев или 23% были изолированными пороками. Распределение частот АА по годам не выявило изменений во времени, колебания частот носили случайный характер. В одной из провинций Китая частота аноректальных аномалий составила 4,3 на 10000 рождений. В течение 12 лет с 1998 по 2009 годы частота пороков этой группы остается стабильной [11]. В недавно опубликованном исследовании, проведенном в Саудовской Аравии, суммарная частота всех аноректальных аномалий за 13-летний период (1998 – 2010 гг.) составила 9,94 на 10000 рождений [12], что превышает оценки частот, полученные в странах Европы, Америки и Китае.

В целом, частота атрезий аноректального отдела, как показано в большом числе проведенных работ, колеблется в интервале от 2 до 5 на 10000 рождений [9, 13, 14]. Ни в одном долговременном исследовании не выявлено временных трендов частоты аноректальных аномалий.

Этиология пороков аноректального отдела

Одной из основных задач исследований по изучению аноректальных аномалий является изучение этиологии порока, поскольку знание причин возникновения врожденной аномалии важно для профилактики и снижения риска развития данной врожденной аномалии. Однако, несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени этот вопрос остается открытым. Как и для большинства изолированных форм врожденных пороков развития, предполагается, что аноректальные пороки имеют мультифакториальную природу, т.е. в их происхождении принимают участие как наследственные, так и средовые факторы. Роль и степень влияния генетических факторов в происхождении порока изучаются, как известно, с помощью семейных исследований, а также экспериментальных работ.

Еще в 50-е годы XX века было показано, что для сиблингов пациентов с аноректальными пороками повышен повторный риск, который составляет примерно 1 на 100 по сравнению с частотой в общей популяции, равной 1 на 5000. Landau D. et al (1997) описали семью, в которой в 3-х поколениях было 4 больных с аноректальными аномалиями [15]. Вертикальная передача порока в ряду поколений и наличие больных мужского и женского пола позволило сделать предположение об аутосомно-доминантном типе наследования. В одном из самых крупных исследований роли генетических факторов в этиологии аноректальных пороков (АРП) был проведен семейный анализ 1606 пациентов с АРП, среди которых 24 пациента имели других родственников с аналогичным пороком развития, что составило 2,4%. Кроме того, было показано, что величина повторного риска зависит от типа порока: риск выше при наличии промежностной или вестибулярной фистулы [16]. В других работах доля повторных случаев АРП среди родственников первой и второй степени родства пробандов колебалась от 2 до 8%, что выше, чем можно было бы ожидать для случайных событий [13, 16, 17].

Прямым доказательством участия генетических факторов в этиологии АРП была бы идентификация генов, вовлеченных в развитие порока. Для этого проводятся исследования по поиску мутантных генов, ответственных за развитие порока, или генетических полиморфизмов, предрасполагающих к развитию аномалии. Из экспериментальных исследований и данных эмбриологии известно, что в эмбриогенезе важную роль играют белки сигнальных путей (SHH, WNT, FGF, GLI), а также белки-морфогены (BMP). Именно гены, участвующие в реализации сигнальных путей и контролирующие процессы пролиферации, миграции и дифференциации, стали объектами генетических исследований АРП. Было показано, что у пациентов с АРП наблюдается сниженная экспрессия генов *SHH*, *GLI* и *BMP* [18]. Было выдвинуто предположение об ассоциации несиндромальных форм АРП с однонуклеотидными полиморфизмами (SNP) в регуляторных участках генов *SHH*, *GLI* и *BMP*, но это предположение в ходе исследования не подтвердилось [19]. В работе Moore и Zaahl (2007)

были выявлены ассоциации трех SNP с разными формами АРП: SNP 178G/A преобладал у пациентов женского пола с АРП с вестибулярной фистулой, SNP 702C/T преобладал среди пациентов с пузырно-ректальной фистулой и SNP 831 G/A — среди пациентов с бульбарной фистулой [20]. Однако поскольку эти исследования проведены на маленьких выборках, необходимо проведение дальнейших исследований для подтверждения результатов.

Гены-кандидаты для молекулярно-генетических исследований отбираются также на основании результатов экспериментальных исследований и изучения моногенных синдромов с АРП и других врожденных аномалий толстого кишечника с известной этиологией. Известно, что в эмбриогенезе кишечной трубки принимают участие гомеобоксные гены, что послужило основанием для их изучения при аномалиях кишечника. При секвенировании гомеобоксного гена *CDX1* у 108 больных с АРП были выявлены мутации этого гена в гетерозиготном состоянии, которые не были обнаружены в контроле [21]. *CDX1* — это фактор транскрипции, участвующий в регуляции пролиферации и дифференциации эмбриональной кишечной ткани и регулируемый WNT сигнальным путем [22]. Предполагается, что аномальное функционирование SHH и WNT сигнальных путей играет роль в возникновении несиндромальных АРП.

Для выявления факторов, участвующих в возникновении болезни, были проведены исследования с применением полногеномного секвенирования (GWAS). К настоящему времени известна одна небольшая по объему работа, в которой в выборке из 175 пациентов с АРП, не было выявлено каких-либо общих SNP, ассоциированных с АРП [23]. Однако были обнаружены потенциальные регионы-кандидаты путем выявления повышенной частоты делеций и дупликаций. Несмотря на предварительный характер результатов проведенных исследований, они указывают на участие генетических факторов в этиологии АРП.

Гораздо большее внимание было уделено роли средовых факторов риска в этиологии АРП. В первую очередь изучалось влияние таких факторов как возраст родителей, порядковый номер родов, масса тела при рождении. Относительно возраста родителей в большинстве работ не выявлено увеличения риска АРП с возрастом родителей [24]. Однако в двух работах показана ассоциация между АРП и старшим возрастом матери [25, 26]. В то же время в ряде работ был показан повышенный риск АРП при первой беременности [27, 28]. Описаны ассоциации между АРП и преждевременными родами и низкой массой тела при рождении [29, 30], хотя эти факторы вряд ли являются причиной развития порока, но они могут быть связаны общими патогенетическими путями. В нескольких исследованиях было показано значимое повышение риска АРП при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [31, 32, 33, 34]. Однако есть и работы, в которых повышение риска АРП при ВРТ не выявляется.

Во многих исследованиях проводилось изучение влияния болезней матери на риск АРП. Повышенные риски были выявлены для матерей с ожирением, с сахарным диабетом [30, 35, 36, 37]. Роль других заболеваний матери в развитии АРП изучена меньше и результаты носят противоречивый характер. Это касается таких состояний, как хроническая гипертензия матери, преэклампсия, гипертермия, простудные заболевания и ОРЗ во время беременности [24]. В одном крупном исследовании в Европе было показано повышение риска АРП при материнской эпилепсии [28].

Безусловно, особое значение имеют исследования, направленные на выявление влияния различных лекарственных препаратов на риск развития АРП. Прием матерью таких препаратов, как анальгетики, антипиретики, антибиотики, антигистаминные препараты, противогрибковые препараты, барбитураты не приводит к повышению риска АРП [38, 39, 40, 41, 42]. В то же время в трех работах выявлено повышение риска АРП при приеме женщиной бензодиазепамина в критические периоды эмбриогенеза [43, 44, 45], но в двух других работах не выявлено [46, 47]. Как видим, практически все данные носят противоречивый характер, невысока надежность полученных результатов, поскольку большинство из исследований базируется на больничных записях и ретроспективно собранных данных. В целом, оценить влияние лекарственных препаратов на риск возникновения АРП достаточно сложно.

Не менее важным является изучение вредного воздействия производственных и бытовых факторов. В ряде работ было показано вредное влияние пренатального воздействия промышленных чистящих средств, растворителей. Так, Herdt-Losavio

и соавт. обнаружили значимо повышенный риск рождения ребенка с АРП у матерей, работающих уборщицами (OR, 1,82; 95% CI, 1,06 – 3,10) [48]. В большинстве исследований связь между курением матери до или во время беременности и рождением детей с АРП не обнаружена [13, 27, 49, 50,]. Из четырех работ, изучавших употребление матерью алкоголя, только в исследовании Yuan и соавт. [49] обнаружена значимая связь с АРП (OR, 4,77; 95% CI, 1,39 – 16,38). Только в одной работе была выявлена связь между риском развития АРП и приемом матерью наркотиков. Forrester и Merz обнаружили значимое повышение относительного риска при употреблении марихуаны (OR, 10,57; 95% CI, 2,87 – 38,96), а также кокаина (OR, 6,01; 95% CI, 1,05 – 34,27) [29].

Таким образом, к факторам, для которых во многих исследованиях показана связь с возникновением порока, относятся использование вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодные беременности, преждевременные роды, низкая масса тела при рождении, избыточный вес матери, сахарный диабет у матери, а также воздействие на материнский организм профессиональных вредностей (растворители). Противоречивые сведения о связи с АРП получены для таких факторов, как применение гормональных препаратов для стимуляции овуляции, противогрибковых препаратов, а также первые роды, гипертермия во время беременности. Факторы, для которых не выявлена ассоциация с АРП, включают противозачаточные средства, диабет беременных, хроническая гипертензия, применение антимикробных препаратов и антибиотиков, курение во время беременности и дефицит массы тела матери.

Клинико-генетическая характеристика АРП

Аноректальные пороки развития представляют собой сложную группу врожденных аномалий с широким спектром фенотипических проявлений. Выделяют изолированные формы АРП и аномалии аноректального отдела, сочетанные с другими пороками развития. Изолированные формы разделяют по степени выраженности дефекта — от умеренного стеноза заднего прохода, атрезии заднего прохода с или без свища, до персистирующей клоаки или экстрофии клоаки [51].

Как уже было отмечено выше, более чем в половине случаев АРП встречаются в сочетании с одним или более пороками развития других органов и систем [52]. Случаи сочетаний АРП с другими пороками разделяют на следующие группы: синдромальные формы, включая синдромы хромосомной и генной этиологии, ассоциации и неклассифицированные комплексы врожденных пороков развития.

Хромосомные синдромы. Хорошо известна ассоциация АРП с синдромом Дауна (трисомия хромосомы 21). По разным данным частота АРП при синдроме Дауна колеблется от 2 до 5%. Интересно, что в абсолютном большинстве случаев (95%) синдрома Дауна встречается атрезия ануса без свища. С меньшей частотой (до 1%) АРП встречаются при

трисомиях хромосом 13 и 18 (синдромы Патау и Эдвардса). Анализ литературы и баз данных по хромосомной патологии (ECARUCA) показал, что АРП описаны при многочисленных структурных хромосомных перестройках практически всех пар хромосом. Предполагается, что эти хромосомные аномалии могут быть использованы для поиска генов, участвующих в формировании аноректального канала [53].

Генные синдромы. К настоящему времени известно более 40 синдромов, при которых встречаются аномалии аноректального отдела [54] (www.omim.org). АРП были описаны при синдромах Курарино, Таунса-Брокса, Ивемарка, Паллистера-Холла, Кауфмана-МакКьюсика и других моногенных синдромах с МВНР.

Наиболее известным примером синдромальной формы АРП является синдром Курарино, характеризующийся триадой симптомов: агенезия крестцовой области, наличие пресакрального опухолевого образования (переднее менингоцеле или тератома или дермоид) и аноректальные аномалии. Другие аномалии включают ректо-вагинальную фистулу, удвоение мочеочника, гидронефроз, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, двурогую матку и нейрогенный мочевого пузырь. Тип наследования

синдрома — аутосомно-доминантный. У пациентов как с унаследованной, так и спорадической формами синдрома Курарино выявлена мутация гомеобоксного гена *HLXB*.

Синдром Таунса-Брокса, при котором встречается сочетание аномалий ушных раковин со смешанной формой тугоухости, пороки развития кистей (аномалии большого пальца, полидактилия и др.) и стеноз или атрезия аноректального отдела. Тип наследования — аутосомно-доминантный.

Синдром Паллистера-Холл. При этом синдроме описана гамартобластома гипоталамуса, черепно-лицевые аномалии, синдактилия и постакиальная полидактилия, пороки развития почек и легких, атрезия аноректального отдела кишечника. Тип наследования — аутосомно-доминантный.

Ассоциации с АРП. Как известно, ассоциация ВПР — это устойчивое сочетание определенных пороков развития, но этиология этих состояний неясна. Наиболее известной ассоциацией с поражением нижнего отдела пищеварительной системы является VACTERL-ассоциация. Основными ее симптомами являются атрезии анального прохода (80%), аномалии позвонков (70%), атрезии пищевода (70%), пороки развития конечностей (65%), врожденные пороки сердца (53%) и аномалии почек (53%). Ассоциация OEIS — очень редкая

комбинация пороков, включающая омфалоцеле, экстрофию клоаки, неперфорированный анус и дефекты позвоночника.

Неклассифицированные комплексы врожденных пороков развития. У пациентов с АРМ нередко обнаруживаются пороки развития других органов и систем, сочетание которых не укладывается в картину известных синдромов. Сопутствующие аномалии в основном представлены пороками мочеполовой системы (49%), скелетно-мышечной системы (43%), черепно-лицевыми аномалиями (34%), аномалиями сердечно-сосудистой системы (27%), пороками развития других отделов пищеварительного тракта (18%) и пороками дыхательной и нервной систем (12%) [55Ц]. Отметим, что проведенные исследования указывают на то, что сочетание пороков чаще возникает при «высоких» аномалиях, которые являются сложной патологией, с трудом поддаются лечению и имеют плохой прогноз в отношении функции, чем при «низких» аномалиях, которые лучше поддаются лечению и имеют хороший прогноз в отношении функции. В целом, высокая частота сочетаний ВПР с аноректальными пороками требует большего внимания к таким случаям как с точки зрения трудности диагностики и дифференциальной диагностики состояния, так и выбора тактики лечения.

Заключение

Анализ литературы свидетельствует, что несмотря на большое число проведенных исследований причины АРП, особенности их распространенности остаются до конца неизвестными. Вместе с тем комплексные исследования проблем АРП,

включая эпидемиологические и клинико-генетические подходы с использованием современных молекулярно-генетических технологий, позволят приблизиться к пониманию этиологии, механизмов формирования и распространенности АРП.

Список литературы:

- Hartman EE, Oort FJ, Aronson DC, Sprangers MA. Quality of life and disease-specific functioning of patients with anorectal malformations or Hirschsprung's disease: a review. 2011 Arch Dis Child, 2011; 96:398–406.
- Stephens FD, Smith DE. Anorectal malformations in children. Chicago: Yearbook Publishers Inc. 1971; p 133.
- Stephens FD, Smith ED, Paoul NW. Anorectal malformations in children: update. March of Dimes Birth Defect Foundation Original series, 1988; vol. 24
- Stephens FD, Durham-Smith E. Classification, identification, and assessment of surgical treatment of anorectal anomalies. Pediatr Surg Int, 1986; 1: 200–205.
- Pena A. Anorectal malformations. Semin Pediatr Surg. 1995;4:35–47
- Ленюшкин А. И. Колопроктология детского возраста. Руководство для врачей. Медицина. 1999. — 365 С.
- Smith ED. Incidence, frequency of types and aetiology of anorectal malformations. Birth Defects Orig Artic, 1988; Ser 24 (4):231–246
- Harris J, Kallen B, Robert E. Descriptive epidemiology of alimentary tract atresia. Teratology, 1995; 52:15–29.
- A Cuschieri and EUROCAT Working Group. Descriptive Epidemiology of Isolated Anal Anomalies: A Survey of 4.6 Million Birth in Europe. Am J Med Genet, 2001; 103: 207–15.
- Forrester MB, Merz RD. Risk of Selected Birth Defects with Prenatal Illicit Drug Use, Hawaii, 1986–2002. J Toxicol Environ Health A. 2007; 70: 7–18.
- Sun G, Xu ZM, Laing JF, LiL, Tang DX. Twelve-year prevalence of common neonatal congenital malformations in Zhejiang Province, China. World J Pediatr, 2011; 7: 331–336
- Almaramhy, Hamdi H. Incidence and spectrum of anorectal malformations in Western Saudi Arabia. Saudi Medical Journal, 2012: Vol 33, No 12:
- Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B. Risk factors in congenital analatresias. Ann Genet. 1997; 40: 197–204.
- Yang JH, et al. A multi-center study for birth defect monitoring. Arch Pediatr Adolesc Med, 2004; 155: 587–591
- Landau, D., Mordechai, J., Karplus, M., Carmi, R. Inheritance of familial congenital isolated anorectal malformations: case report and review. Am. J. Med. Genet, 1997; 71: 280–282.
- Falcone RA Jr, MA Levitt, A Peña, M Mates, Increased heritability of certain types of anorectal malformations. J Pediatr Surg, 2007; 42, 124–8.
- Wijers CH, de Blaauw I, Marcelis CL, et al. Research perspectives in the etiology of congenital anorectal malformations using data of the International Consortium on Anorectal Malformations: evidence for risk factors across different populations. Pediatr Surg Int, 2010; 26:1093–1099

18. Zhang J, Zhang ZB, Gao H, et al. Down-regulation of SHH/BMP4 Signalling in Human Anorectal Malformations. *J Int Med Res*, 2009; 37:1842 – 1850
19. Carter TC, Kay DM, Browne ML, et al. Anorectal atresia and variants at predicted regulatory sites in candidate genes. *AnnHumGenet*, 2013; 77:31 – 46
20. Moore SW, Zaahl MG. Association of endothelin-beta receptor (EDNRB) gene variants in anorectal malformations. *J Pediatr Surg*. 2007 Jul; 42 (7):1266 – 70
21. Zhang T, Tang XB, Wang LL, et al. Mutations and down-regulation of CDX1 in children with anorectal malformations. *Int J MedSci*, 2013; 10:191 – 197
22. Lickert H., Domon C., Huls G., Wehrle C., Duluc I., Clevers H. et al. Wnt/ (beta) — catenin signaling regulates the expression of the homeobox gene Cdx1 in embryonic intestine. *Development*, 2000; 127: 3805 – 3813
23. Wong EH, Cui L, Ng CL, et al. Genome-wide copy number variation study in anorectal malformations. *Hum Mol Genet*, 2013; 22: 621 – 631
24. Wijers CH, van Rooij IA, Marcelis CL et al. Genetic and nongenetic etiology of nonsyndromic anorectal malformations: a systematic review. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2014;102:382 – 400.
25. Hay S, Barbano H. Independent effects of maternal age and birth order on the incidence of selected congenital malformations. *Teratology* 1972; 6:271 – 279.
26. Myers MF, Li S, Correa-Villaseñor A, et al. Folic acid supplementation and risk for imperforate anus in China. *Am J Epidemiol* 2001;154:1051 – 1056.
27. van Rooij IA, Wijers CH, Rieu PN, et al. Maternal and Paternal Risk Factors for anorectalMalformations: A Dutch Case-Control Study. *Birth Defects Res A Clin-MolTeratol*, 2010; 88, 152 – 8
28. Wijers CHW, van Rooij IALM, Bakker MK, et al. Anorectal malformations and pregnancy-related disorders: a registry-based case-control study in 17 European regions. *BJOG* 2013; 120:1066 – 1074.
29. Forrester MB, Merz RD. Descriptive epidemiology of anal atresia in Hawaii, 1986 – 1999. *Teratology* 2002; 66 Suppl 1: S12–16.
30. Miller EA, Manning SE, Rasmussen SA, et al. Maternal exposure to tobacco smoke, alcohol and caffeine, and risk of anorectal atresia: National Birth Defects Prevention Study 1997 – 2003. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2009; 23:9 – 17.
31. Källén B, Finnström O, Nygren KG, et al. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2005; 73:162 – 169.
32. Midrio P, Nogare CD, Di GE, et al. Are congenital anorectal malformations more frequent in newborns conceived with assisted reproductive techniques? *Reprod Toxicol* 2006; 22:576 – 577.
33. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, et al. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod.*, 2009; 24:360 – 366.
34. Zwink N, Jenetzky E, Schmiedeke E, et al. Assisted reproductive techniques and the risk of anorectal malformations: a German case-control study. *Orphanet J Rare Dis*, 2012; 7:65.
35. Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, et al. Prepregnancy obesity as a risk factor for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2007; 161:745 – 750.
36. Frías JL, Frías JP, Frías PA, et al. Infrequently studied congenital anomalies as clues to the diagnosis of maternal diabetes mellitus. *Am J Med Genet. A*, 2007; 143A: 2904 – 2909.
37. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *Am J Obstet Gynecol.*, 2008; 199:237 – 239.
38. Feldkamp ML, Meyer RE, Krikov S, et al. Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Obstet Gynecol* 2010; 115:109 – 115.
39. Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:314 e311–311.
40. van Gelder MM, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study. *PLoS One* 2011; 6: e221–274.
41. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, et al. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2009;163:978 – 985.
42. Reis M, Källén B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med* 2010; 40:1723 – 1733.
43. Bonnot O, Vollset SE, Godet PF, et al. Maternal exposure to lorazepam and anal atresia in newborns: results from a hypothesis-generating study of benzodiazepines and malformations. *JClin Psychopharmacol*, 2001; 21:456 – 458.
44. Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M, et al. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101:147 – 154.
45. Czeizel AE, Eros E, Rockenbauer M, et al. Short-Term Oral Diazepam Treatment during Pregnancy: A Population-Based Teratological Case-Control Study. *Clin Drug Investig* 2003; 23:451 – 462.
46. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, et al. A population-based case-control study of oral chlordiazepoxide use during pregnancy and risk of congenital abnormalities. *Neurotoxicol Teratol*, 2004;26:593 – 598.50
47. Kjaer D, Horvath-Puhó E, Christensen J, et al. Use of phenytoin, phenobarbital, or diazepam during pregnancy and risk of congenital abnormalities: a case-time-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:181 – 188.
48. Herdt-Losavio ML, Lin S, Chapman BR, Hooiveld M, et al. Maternal occupation and the risk of birth defects: an overview from the National Birth Defects Prevention Study. *Occup Environ Med.*, 2010; 67, 58 – 66. doi: 10.1136/oem. 2009.048256
49. Yuan P, Okazaki I, Kuroki Y. Anal atresia: effect of smoking and drinking habits during pregnancy. *Jpn J Hum Genet.* 40, 1995; 327 – 32
50. Zwink et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2011; 6:25http://www.ajrd.com/content/6/1/25Page 15 of 16
51. Honein MA, Paulozzi LJ, Watkins ML, Maternal smoking and birth defects: validity of birth certificate data for effect estimation. *Public Health Rep.*, 2001; 116,327 – 35.
52. Jenetzky E, Prevalence estimation of anorectal malformations using German diagnosis related groups system. *PediatrSurgInt*, 2007; 23:1161 – 1165
53. Holschneider A, Hutson J, Pen'a A, Beket E, et al. Preliminary report on the International Conference for the Development of Standards for the Treatment of Anorectal Malformations. *J PediatrSurg*, 2005; 40:1521 – 1526
54. Marcelis C, de Blaauw I, Brunner H. Chromosomal anomalies in the etiology of anorectal malformations: A review. *Am J Med Genet Part A*, 2011; 9999: 1 – 13
55. www.omim.org
56. Sam W Moore. Associations of anorectal malformations and related syndromes. *Pediatr Surg Int*, 2013; 29, 665 – 676