

Гаврикова О.А., Блинов А.Ю., Брюхина Е.В.

Идиопатическая инфантильная артериальная кальцификация: опыт пренатальной диагностики и обзор литературы

Муниципальное учреждение здравоохранения, городская клиническая больница №6, отделение ультразвуковой диагностики, г. Челябинск

Gavrikova O.A., Blinov A.Y., Bryukhina E.V.

Idiopathic infantile arterial calcification: experiens of prenatal ultrasonic diagnosis and literature review

Резюме

В статье описана пренатальная ультразвуковая диагностика крайне редко встречающейся врожденной патологии сердечнососудистой системы. Приведен обзор литературы, посвященной данной проблеме. Представлено девять случаев дородовой диагностики идиопатической инфантильной артериальной кальцификации. Приведены описания эхографической картины сердца и магистральных сосудов. Продемонстрирована динамика ультразвуковых изменений при данном заболевании. Обсуждаются вопросы пренатальной дифференциальной диагностики. Пренатальный диагноз верифицирован в результате патогистологического исследования.

Ключевые слова: плод, идиопатическая инфантильная артериальная кальцификация, пренатальная ультразвуковая диагностика, толщина воротникового пространства (ТВП), верификация пренатального диагноза

Summary

In the article there is described the prenatal ultrasonic diagnosis of an innate pathology of the cardiovascular system that occurs extremely rare. There is presented the review of literature related to this problem. There are shown nine cases of pre-delivery diagnostics of idiopathic infantile arterial calcification. Descriptions of ultrasound pattern of the heart, coronary great vessels are given. The dynamics of ultrasonic changes associated with this disease is also demonstrated. The questions of the prenatal differential diagnostics are discussed. Prenatal diagnosis is verified in the result of pathohistological examination.

Key words: fetus, idiopathic infantile arterial calcification, prenatal ultrasonic diagnosis, nuchal translucency (NT), verification of prenatal diagnosis

Введение

Идиопатическая инфантильная артериальная кальцификация (генерализованный инфантильный артериальный кальциноз, инфантильный артериосклероз, идиопатическая артериальная кальцификация у детей, неатероматозный артериосклероз, синдром Страйкера) – это заболевание с неопределенной популяционной частотой и не уточненной этиологией, практически всегда с неблагоприятным исходом [1–5,9,10,11,21,22]. Патология характеризуется диффузным поражением артерий эластического и мышечного типов. Артерии изменяются вследствие разрушения и фрагментации эластического слоя сосудистой стенки, происходит отложение депозитов гидроксидов кальция, развиваются фиброз и пролиферативные изменения в интиме [23,46,49]. Это, в свою очередь, влечет быстро прогрессирующую ишемическую остановку сердца в антенатальном периоде или рефрактерную к терапии артериальную гипертензию, в раннем младенческом возрасте [1–5,7–9,44–49].

Идиопатическая инфантильная артериальная кальцификация (ИИАК) является крайне редким заболеванием. Bryant J.H. и White W.A. (1891), впервые описали его как заболевание с неизвестной этиологией и фатальным исходом, проявившееся генерализованной кальцификацией и стенозом артерий большого и среднего диаметров у шестимесячного ребенка [6]. Однако имеются единичные описания спонтанной регрессии заболевания у пациентов, доживших до взрослого возраста [7,8]. В младенческом периоде 85% детей погибает до 6 месяцев жизни [9], а до 1 года погибают почти все. Достоверная частота патологии не установлена. К 2010 г. в мировой литературе опубликовано описание менее 200 случаев диагностики ИИАК [1,2,4,10,11]. Частота поражения мальчиков и девочек приблизительно одинакова [10].

Этиология заболевания не достаточно изучена.

Несколько гипотез имеют право на существование: 1) генетическая предрасположенность (аутосомно-

рецессивный тип наследования мутации гена) [10,12–15,20]; 2) наследственно обусловленная патология соединительной ткани [13]; 3) альтерация эндотелия из-за дегенерации эластических волокон [14,23,49]; 4) нарушение метаболизма железа [15]; 5) нарушение метаболизма простагландинов [5]; 6) изменение обмена фосфора и кальция, при гиперфункции паращитовидных желез [3,4,5]; 7) нарушения плодовой гемодинамики [1,4,10,13,15,19].

Существует две теории патогенеза данного заболевания: 1) первичное обызвествление внутренней эластичной оболочки и вторичная пролиферация интимы; 2) первичная пролиферация интимы и вторичная кальцификация. В обоих случаях прогрессирующая гипертрофия интимы приводит к окклюзии просвета сосудов. В патологический процесс, как правило, вовлекаются коронарные артерии. В большинстве наблюдений, смерть наступает из-за остановки сердца, прогрессирующей сердечной недостаточности или некроза миокарда [1,4,9,10,11,12–17,23].

Идиопатическая инфантильная артериальная кальцификация регистрируется как спорадически, так и у лиц с отягощенным семейным анамнезом (аутосомно-рецессивный тип наследования) [10,12–15,20]. Развитие ИИАК связывают с мутацией гена ENPP1 (ectonucleotide pyrophosphatase / phosphodiesterase-1) в локусе 6q22-q23, вследствие которой инактивируется фермент ENPP1, регулирующий дифференцировку клеток и блокирующий отложение депозитов гидроксипатита кальция [10,13,15,20–22].

В основе изменения обмена лежит выпадение солей кальция из растворенного состояния с последующим отложением в клетках и межклеточном веществе. Кальцификация сердечной мышцы представляет собой неспецифическое острое поражение миокарда, которое может произойти в «очаге» гипоксии, некроза, фиброза или кровоизлияния, при нормальном уровне кальция и фосфора в сыворотке крови [10,11,12–17].

Эхографическая картина ИИАК характеризуется: гиперэхогенной межжелудочковой перегородкой; снижением сократительной способности измененного миокарда с нарушением систолической функции сердца; гиперэхогенностью стенок аорты, стенок основного ствола и ветвей легочной артерии; гиперэхогенностью подвздошных, бедренных артерий и полых вен; гиперэхогенностью створок атриовентрикулярных клапанов, клапанов главных артерий, с последующим прогрессирующим обструктивным поражением, вплоть до атрезии; повышением эхогенности почек, вследствие их ишемии [1–5,14,15,20–22,24,25,28,31–36]. Время манифестации эхографической картины при ИИАК достаточно вариабельно. По данным большинства авторов, ультразвуковая диагностика ИИАК не вызывает затруднений. Неоценимую помощь оказывает тщательный динамический ультразвуковой контроль и применение цветового доплеровского картирования (ЦДК). Практически во всех опубликованных работах пренатальный диагноз был установлен после 20 недель беременности. Однако ИИАК может быть

выявленной уже в конце первого триместра беременности. Инициальным проявлением патологии в первом триместре беременности было повышение эхогенности межжелудочковой перегородки [1,2,4,5].

Хромосомные аномалии и сочетанные пороки развития при ИИАК регистрируются достаточно редко и представлены: трисомиями 13-15, 17 и 18 [26,29,31,35], в нескольких случаях – неуточненными пороками сердца [24,26,29,37,42,44,47,49], множественными врожденными пороками развития (МВПР) плода [4,5,12,13,17,19,23,25–27], патологией почек (мультикистозная дисплазия, гидронефроз) [6,14,15,17]. Сопутствующая патология, осложняющая течение ИИАК, наиболее часто, представлена неммунной водянкой плода различной степени выраженности (вплоть до анасарки), вторичной по отношению к прогрессирующей сердечной недостаточности [35,38]. Данные признаки, как правило, проявляют себя, во второй половине беременности [4,8–17,19–33,35–38,40,41–49].

Акушерские осложнения характеризуются: антенатальной гибелью плода, мертворождением, многоводием и преждевременными родами. Клиническими проявлениями новорожденных детей становятся: сердечная и легочная недостаточность, инфаркты внутренних органов (головного мозга, легких, печени, селезенки, почек), гангрена кишечника и периферическая гангрена [7,8,11,15,16,37,41,44–49].

Дифференциальный диагноз проводится с эндокардиальным фиброэластозом [38,39,40,42], миокардитом [8,9,29], аномалией коронарных артерий [28,31,36] и опухолями сердца [43,44]. Иногда приходится проводить дифференциальную диагностику с внутриутробным инфицированием (ВУИ) [16,26,29] или гипервитаминозом Д [25].

Прогноз, практически во всех случаях, неблагоприятный. Однако описаны единичные наблюдения спонтанного регресса заболевания, с катамнезом пациентов, доживших до взрослого возраста [8,9]. Большинство случаев ИИАК диагностируется в ходе аутопсии или в раннем младенческом возрасте. Как правило, дети погибают на первом году жизни: 85% детей умирают за первые 6 месяцев жизни, а до года - погибают практически все [7].

Пренатальная диагностика ИИАК - явление достаточно редкое, включающая несколько десятков описанных случаев в зарубежной литературе и шесть случаев, опубликованных российскими специалистами на страницах журнала «Пренатальная диагностика». Первое описание пренатальной диагностики ИИАК в 1990 г. представлено R. Spreng и соавт. [24]. Публикации последующих 15 лет принадлежат зарубежным коллегам [9–12,15,20–22,24–26,30–37,41–44,46,47]. В представленных наблюдениях диагноз был установлен во второй половине беременности.

В 2005 году нами был описан первый случай ранней пренатальной диагностики ИИАК [1]. За последующие 5 лет журнал «Пренатальная диагностика» разместил на своих страницах еще три статьи, посвященные данной проблеме. Два случая были зарегистрированы в первом

триместре беременности [2,5], а три наблюдения диагностированы во второй половине беременности [3,4].

Целью написания данной статьи стала попытка ответить на вопросы:

1. насколько редкой патологией является идиопатическая инфантильная артериальная кальцификация?
2. какие причины служат пусковым моментом развития столь редкой патологии в нашей области?

Совершенно очевидно, что в Челябинской области - регионе, с развитой промышленной инфраструктурой, это заболевание сердечнососудистой системы регистрируется довольно часто. На сегодняшний день (с 2005 по 2011гг.) в копилке наших знаний хранится десять случаев ИИАК. В первом триместре беременности диагноз был установлен в 6 наблюдениях. Неблагоприятные перинатальные исходы зарегистрированы нами во всех наблюдениях. Диагноз верифицирован при патогистологическом исследовании.

Материалы и методы

Ультразвуковое исследование проведено на аппаратах среднего (Simens Siena, Medison X8), высоко-го (Toshiba XarioXG), и экспертного (Toshiba AplioXG, Voluson 730 Expert) классов с использованием трансабдоминальных и трансвагинальных датчиков.

Результаты и обсуждение

Идиопатическая инфантильная артериальная кальцификация была предположена нами, в ходе первого скринингового исследования, у 6 пациенток. Наиболее ранняя манифестация заболевания зарегистрирована в сроке 12 недель (табл. 1). Во всех случаях диагностики ИИАК в I триместре беременности, развитие процесса начиналось с изменений межжелудочковой перегородки и сопровождалось вовлечением клапанов и стенок аорты, а в более позднем гестационном возрасте, и атриовентрикулярных клапанов. Дебют заболевания в 4 случаях

Таблица 1. Пренатальная диагностика инфантильной артериальной кальцификации с манифестацией в I триместре беременности

№	В	ТВП	УЗИ	Исход беременности	пол	Результат патогистологии
1	31	2,5	13 нед. - локальная гиперэхо-генность МЖП и ЛЖ. Снижение сократительной активности МЖП и ЛЖ. 16 нед. - тотальная гиперэхогенность МЖП и ЛЖ. Гипоплазия Ао. 20 нед. - гиперэхогенность Ао, МК, прогрессирующая гипоплазия Ао. АМК. Формирование ГЛОС. 23 нед. - ГЛОС. ААо. Гиперэхогенность восходящей Ао и дуги Ао.	Прерывание в 23 недели	М	ИИАК: ГЛОС. ААо, АМК. Эндокард и Ао утолщены (гиперплазия эластических волокон, «очаги» петрификации). Гипертрофия мышечных волокон в субэндокарди-альных отделах и папиллярных мышц. Инфаркты селезенки, кишечника.
2	24	7,4	12,6 нед. - локальная гиперэхогенность МЖП. 16 нед. - тотальное изменение МЖП и ЛЖ. Гипоплазия КН. 21 нед. - ГЛОС. ААо. АМК.	Прерывание, 22 недели	Ж	ИИАК. ГЛОС. ААо, АМК. Гипоплазия КН ЕАП
3	26	6,6	12,4 нед. - тотальная гиперэхогенность МЖП и ЛЖ. Стеноз МК. Situs visceralis, агенезия ВП гипоплазия КН. 16 нед. - ГЛОС. ААо. АМК	Прерывание, 20 недель	М	ИИАК. ГЛОС. ААо, АМК. Situs visceralis агенезия ВП гипоплазия КН
4	30	5,9	12,6 нед. - локальная гиперэхогенность МЖП. 16 нед. - тотальное изменение МЖП и ЛЖ. Лимфангиома. 21 нед. - ГЛОС. ААо. АМК	Прерывание, 25 недель	М	ИИАК. ГЛОС. ААо, АМК. Шейная лимфангиома
5	23	3,7	13,5 нед. - тотальная гиперэхогенность МЖП и ЛЖ.	Прерывание, 21 недель	Ж	ИИАК. ГЛОС. ААо, АМК.
6	30	6,9	12,6 нед. - гиперэхогенность МЖП и ЛЖ. ВПС ДМЖП. 16 нед. - ГЛОС. ААо. АМК. ВПС: ДМЖП.	Прерывание, 22 недели	Ж	ИИАК. ГЛОС. ААо, АМК. ВПС: ДМЖП

В-возраст; ТВП-толщина воротникового пространства; М-мужской пол; Ж-женский пол; МЖП-межжелудочковая перегородка; ЛЖ-левый желудочек; Ао-аорта; МК-митральный клапан; ААо-атрезия аорты; АМК-атрезия митрального клапана; ГЛОС-гипоплазия левых отделов сердца; ИИАК-идиопатическая инфантильная кальцификация; КН-кости носа; ВП-венозный проток; ЕАП-единственная артерия пуповины; ВПС-врожденный порок сердца; ДМЖП-дефект межжелудочковой перегородки

Таблица 2. Пренатальная диагностика инфантильной артериальной кальцификации с манифестацией во второй половине беременности

№	В	УЗИ	Исход беременности, пол	Результат патогистологии
7	30	21 нед.- фрагментарно гиперэхогенность МЖП; ГЛОС; ЛЖ<ПЖ; выражен стеноз МК; гиперэхогенность в Гао (Ао<ЛА). ЭФ в сердце. ССАМ ЛЖ и МЖП 23 нед.- сформировалась ААо	Прерывание, 23 недели Ж	ИИАК. ГЛОС. ААо. АМК. Обызвестале-ние МЖП и Ао
8	18	26 нед.- фрагментарно гиперэхогенность МЖП; ГЛОС; ЛЖ<ПЖ; выражен стеноз МК; гиперэхогенность в Гао (Ао<ЛА). ЭФ в сердце. ССАМ ЛЖ и МЖП. ВПС: ДМЖП 27 нед.- сформировалась ААо	Прерывание, 27 недели Ж	ИИАК. ГЛОС. ААо, СМК. Обызвестале-ние МЖП и Ао ВПС: ДМЖП
9	21	23 нед.- ГЛОС. АМК. ААо. Гиперэхогенность МЖП, Ао в устье коронарных артерий. ЭФ в сердце. Персистирующая ЛВПВ ССАМ ЛЖ и МЖП Ао=ВПВ. ЦДК - реверс в Ао	Прерывание, 24 недели М	ИИАК. ГЛОС. ААо, АМК. Обызвестале-ние МЖП и Ао ЛВПВ
10	26	33 нед.- тотальная гиперэхогенность МЖП; ГЛОС; АМК; ААо; гиперэхогенность Ао, МК; ЭФ в сердце; Ао=ВПВ. ССАМ ЛЖ и МЖП ЦДК - реверс в Ао. Гидроперикард. Асцит. Многоводие.	Преждевре-менные роды 34 нед. ПИОВ Ж Умерла в 1 сутки	ИИАК. ГЛОС. ААо, АМК. Обызвестале-ние МЖП и Ао

В-возраст; М-мужской пол; Ж-женский пол; МЖП-межжелудочковая перегородка; ЛЖ-левый желудочек; ПЖ-правый желудочек; Ао-аорта; МК-митральный клапан; Гао-гипоплазия аорты; ААо-атрезия аорты; АМК-атрезия митрального клапана; СМК-стеноз митрального клапана; ГЛОС-гипоплазия левых отделов сердца; ИИАК-идиопатическая инфантильная кальцификация; ВПС-врожденный порок сердца; ДМЖП-дефект межжелудочковой перегородки; ВПВ-верхняя полая вена; ЭФ-эхогенный фокус; ЛВПВ-персистирующая левая верхняя полая вена; ЦДК-цветовое доплеровское картирование; ССАМ-снижение сократительной активности миокарда; ПИОВ-преждевременное излитие околоплодных вод.

произошел во второй половине беременности (табл. 2). В наших наблюдениях семейный анамнезотягощенным не был, хотя в наблюдении №1: женщина потеряла ребенка от предыдущей беременности в возрасте трех месяцев из-за не диагностированной болезни сердца. Результатов аутопсии, к сожалению, при этом представлено не было.

Эхографические маркеры хромосомных aberrаций были зарегистрированы во всех наблюдениях. Обращало на себя внимание, что во всех шести случаях, выявленных в первом триместре, имело место увеличение толщины воротникового пространства (ТВП), что свидетельствует о сердечной недостаточности, обусловленной гипертензией у плода. К сожалению, пренатальное карiotипирование и обследование на внутриутробную инфекцию проведены не были по причине нежелания семьи. Поэтому хромосомный набор и инфекционный статус плодов остались за пределами наших знаний. Неблагоприятный перинатальный исход имел место у всех пациенток, что полностью согласуется с литературными данными. Результаты патологоанатомических исследований полностью соответствуют данными, опубликованными зарубежными и отечественными исследователями [4,5,7,18,24,27,31-36,39-44].

Общими для представленных случаев стали следующие изменения:

1) выраженная гипоплазия левого желудочка сердца с утолщением миокарда межжелудочковой перегородки и стенок левого желудочка; форма левого желудочка становилась похожей на «маленький шарик», подтянутый к

митральному клапану; с увеличением гестационного возраста и размеров сердца правый желудочек еще больше огибал «маленький шарообразный левый».

2) гипоплазия аорты, утолщение и уплотнение эндокарда и стенок аорты за счет пролиферации эластических волокон, среди которых определялись «очаги» петрификации;

3) кальцификация миокарда, коронарных артерий, магистральных сосудов и их клапанов;

4) повреждение интимы сосудов и гиперпластические пролиферативные процессы в эндотелии;

5) ишемическое и дистрофическое повреждение кардиомиоцитов;

6) явления очагового или диффузного фиброза.

Идиопатическая инфантильная артериальная кальцификация характеризуется разрушением и фрагментацией внутреннего артериального эластического слоя сосудов, отложением депозитов кальция и пролиферацией интимы. Отличительной особенностью заболевания является неравномерное повреждение внутренней эластической мембраны с быстро прогрессирующим патологическим разрастанием интимы [1,2,4,5,7-44].

На сегодняшний день, в специальной литературе, нам удалось найти описание нескольких десятков случаев пренатальной ультразвуковой диагностики ИИАК [2-5,6,10,11,24-34,]. Однако в нашей практике (2005-2011 гг.) было зарегистрировано десять наблюдений, расцененных как инфантильная артериальная кальцификация (1 случай на 8000-9000 родов).

Несмотря на то, что первое упоминание об ИИАК относится к 1891г. [6], этиология заболевания остается не изученной [1–5, 10, 13–15, 19, 20, 24–34, 44–49]. В наших наблюдениях, ни разу не удалось, не только установить, но хотя бы предположить истинную причину развития заболевания.

Anderson K.A и соавт. 1985г., описали ИИАК у братьев-близнецов с измененным метаболизмом железа. Авторы зарегистрировали кальцификацию аорты с последующим развитием инфаркта почек, легких и кишечника. У одного из близнецов кальцификация проявилась острым панартериитом. Ультраструктурный анализ показал минеральные депозиты в виде гидроксипатита, содержащие железо [1, 4, 15, 22, 25, 36, 41]. Аналогичные изменения были описаны Scholler G.F. и соавт., 1984 [7].

В некоторых публикациях рассматривается дефицит неорганического пирофосфата, как возможная причина заболевания, который является основным ингибитором кальцификации. Альтернативное объяснение они находят в том, что низкая концентрация пирофосфата вторично по отношению к депонированию кальция в тканях [10, 13, 15, 20, 22].

Другая группа авторов, связывает развитие ИИАК с мутациями гена ENPP1 в локусе 6q22–q23 [14, 18, 21, 22]. Мутации приводят к инактивации клеточного фермента пирофосфат/фосфодиэстеразы эктонуклеотид-1 – ингибитора депонирования гидроксипатита кальция в тканях. Фермент индуцирует образование неорганического пирофосфата. Предполагается аутосомно–рецессивный путь передачи мутации гена ENPP-1 в локусе 6q22–q23. Rutsch F. и соавт. (2001), проводя скрининг на мутации генов ENPP-1 у одиннадцати неродственных семей с ИИАК, обнаружили мутации (в гомо- или гетерозиготном состоянии) в восьми из них. Большое количество публикаций о заболевании сибсов делает эту гипотезу правдоподобной. Однако, в статье K.Cheng и соавт. (2005), упоминается о различных исходах у двух сибсов с идентичным генотипом и наличием мутации гена 6q22. Таким образом, при одинаковом генотипе клинические проявления ИИАК могут различаться.

Следует отметить, что нередко патология регистрируется в родственных браках [12, 14, 21, 24, 27, 32, 36]. Из вышеизложенного можно сделать вывод о том, что гипотеза аутосомно–рецессивного типа наследования ИИАК имеет право на доминирующее существование.

Дородовое генетическое обследование в качестве диагностического теста на современном этапе недоступно, а в будущем – вопрос о применении ДНК анализа, в семьях с отягощенным анамнезом, заслуживает внимания. В наших наблюдениях, семейный анамнез отягощенным не был. Тем не менее, в одном из них, семья потеряла ребенка от предыдущей беременности в возрасте трех месяцев из-за не диагностированной болезни сердца. Результатов аутопсии, к сожалению, предоставлено не было. Равнозначное распределение патологии между мужским и женским полом добавляет ещё большую привлекательность последнему предположению [10].

Анализируя литературу, мы отметили частую комбинацию ИИАК с водянкой плода, развивающейся вследствие сердечной недостаточности [35, 38]. Также обращало на себя внимание, что при кровном родстве супружеской пары генерализованное повреждение артериальных

сосудов и водянка плода регистрировались практически во всех случаях. Нам ни разу не удалось столкнуться с генерализованным поражением сосудов [13, 14, 17, 18]. Вероятно, это связано с небольшим суммарным количеством наших наблюдений или поздней пренатальной диагностикой ИИАК, с более агрессивным течением заболевания, в наблюдениях зарубежных коллег.

Так, Nasrallah и соавт., в трех диагностированных случаях описал тотальную кальцификацию аорты, легочной артерии, подвздошных и бедренных артерий, а также полых вен с развитием водянки плода и отсутствие эффекта от терапии дифосфонатами. Особенный интерес, на наш взгляд, заслуживало следующее обстоятельство: скрининг, в сроке 20 недель гестации, показал абсолютно нормальную анатомию плодов. Единственной отличительной чертой был экзогенный фокус в сердце, столь часто регистрирующаяся доброкачественная ультразвуковая находка. Неблагоприятный перинатальный исход не заставил долго ждать: в двух наблюдениях произошла антенатальная гибель (в 29 и 31 недель гестации), а третий случай – завершился преждевременными родами на сроке 32 недели плодом с анасаркой, который умер на первых минутах жизни. Для подтверждения диагноза и плодам, и мертворожденному была проведена компьютерная томография (КТ), которая верифицировала кальцификацию аорты и ее ветвей: включая почечные, подвздошные и бедренные артерии, а также обызвествление легочной артерии и полых вен. По-видимому, для семей с отягощенной наследственностью экзогенный фокус в сердце может стать «тем самым маркером», который потребует тщательного динамического ультразвукового контроля на протяжении всей беременности [37]. Не менее интересен факт, повторного рождения детей с ИИАК и младенческой смертности от ИИАК в семьях с родственными браками. Авторами статьи приводится пример, в котором поставить диагноз артериальной кальцификации 12-летней девочке, страдающей злокачественной артериальной гипертензией, рефрактерной к комплексной многокомпонентной терапии, удалось только после магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ангиографии почек, проведенных у антенатально погибшего брата [46].

С точки зрения большинства исследователей, ИИАК – это заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом [1–5]. Анализируя литературу, мы обнаружили единичные сообщения о пациентах, переживших младенческий период и о случаях спонтанного регресса заболевания [7, 8, 46–48].

Пренатальная ультразвуковая диагностика основывается на идентификации изменений в сердце и магистральных сосудах, проявляющихся гиперэхогенностью структуры. Таким образом, при дифференциальной диагностике следует исключить эндокардиальный фиброэластоз и опухоли сердца, как возможные причины изменения эхоструктуры тканей сердечно-сосудистой системы. Отличительными признаками ИИАК от данных заболеваний является повышение эхогенности стенок магистральных сосудов, миокарда желудочков и межжелудочковой перегородки (МЖП). Ультразвуковым проявлением фиброэластоза является изолированное выраженное повышение эхогенности эндокарда, чаще всего, ле-

вого желудочка. Фиброэластоз исключается при вовлечении в процесс главных артерий и миокарда [38–40,42]. Для опухолей сердца с гиперэхогенной структурой (рабдомиома, фиброма, тератома, липома, остеома) характерно наличие одиночных или множественных узлов, с локализацией в камерах сердца или стенках желудочков. Также описана возможность перикардиальной локализации узлов [43]. Опухоли сердца, как правило, проявляют себя во второй половине беременности [43,44]. В наших наблюдениях изменения миокарда не были локальными, более того, они сопровождалась вовлечением в процесс магистральных сосудов.

Первая публикация в отечественной литературе ИИАК описана А.Ю. Блиновым и М.В. Медведевым. В своей статье авторы представили раннюю манифестацию кальцификации в 13 недель гестации [1]. Ранняя диагностика ИИАК была также описана в журнале «Пrenатальная диагностика» Е.Ю. Васильевой и соавт. [2] и Е.А. Шевченко [5]. В наблюдении Е.Ю. Васильевой и соавт., ИИАК была выявлена в 13 недель, на основании визуализации гиперэхогенной на всем протяжении МЖП. Е.А. Шевченко удалось диагностировать патологию в 12 нед. и 3 дня, когда при эхографии определялась: гиперэхогенная, во всех отделах, МЖП, отсутствовало изображение аорты и дви-

жения створок митрального клапана. Были зарегистрированы множественные эхографические маркеры хромосомной патологии, включая кистозную гигрому, аглазию костей носа. После пренатального кариотипирования выявлен синдром Тернера [5]. В обоих случаях пациентки приняли решение в пользу прерывания беременности.

На основании анализа проведенных нами наблюдений, представляется возможным отметить, что вероятная частота ИИАК в Челябинской области составляет 1 случай на 8 000–9 000 родов. В нашем исследовании наиболее ранняя диагностика ИИАК была проведена в 12 недель беременности. Развитие заболевания начиналось с фрагментарного поражения миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки (рис.1). Регистрировалось снижение сократительной активности миокарда перегородки и желудочка. К 16 неделям беременности перегородка и левый желудочек сердца были гиперэхогенны на всем протяжении, была выявлена также гипоплазия аорты (рис.2). В 20 недель сформировалась атрезия аорты с гипоплазией левого желудочка сердца (рис. 3–5).

Публикация Ю.А. Шумакова и соавт., добавила в архив отечественной пренатальной диагностики еще три случая ИИАК, диагностированных во второй полови-



Рис.1. Беременность 13 нед. Четырехкамерный срез сердца. Миокард межжелудочковой перегородки и левого желудочка сердца гиперэхогенен фрагментарно



Рис.2. Беременность 16 нед. Четырехкамерный срез сердца. Миокард межжелудочковой перегородки и стенки левого желудочка гиперэхогенен на всем протяжении



Рис.3. Беременность 20 нед. Четырехкамерный срез сердца. Гипоплазия левых отделов сердца. Характерная форма левого желудочка



Рис.4. Беременность 20 нед. Срез сердца через три сосуда. Выраженная гипоплазия аорты



Рис.5. Беременность 23 нед. Четырехкамерный срез сердца. Гипоплазия левых отделов сердца. Тотальное изменение левого желудочка и межжелудочковой перегородки. Характерная форма левого желудочка. STIC

не беременности. Это сообщение характеризуется скрупулезной работой коллег над законченными случаями и подробным освещением результатов патогистологического исследования [4]. Заслуживает внимания факт региональной принадлежности этих трех случаев к Челябинской области.

На эхографическую картину и распространенность патологического процесса оказывает влияние гестационный возраст, в котором произошла манифестация заболевания. Чем раньше происходит поражение, тем более агрессивно ведет себя заболевание: повышается вероятность быстрого прогрессирования и генерализации процесса.

Из-за типичного фатального исхода и отсутствия доказанных методов коррекции ИИАК в зарубежной литературе, в настоящее время, обсуждаются вопросы трансплантации сердца [11].

Выводы

1. Этиология ИИАК неизвестна. Вероятно, в каждом конкретном случае, пусковой момент, инициирую-

щий патогенетический механизм развития процесса, индивидуален.

2. Поздняя пренатальная диагностика ИИАК не является диагностической ошибкой, так как зависит от срока манифестации данной врожденной патологии.

3. Выявление экзогенного фокуса в сердце плода, у лиц находящихся в близкородственном браке или имеющих с отягощенный семейный анамнез, должно стать основанием для скрупулезной пренатальной диагностики и генетического обследования супружеской пары.

4. В ходе пренатального консультирования, следует рассматривать вопрос о целесообразности пролонгирования беременности, учитывая неблагоприятный прогноз и отсутствие доказанных методов коррекции заболевания.

5. Частота ИИАК в Челябинской области многократно превышает частоту встречаемости заболевания в других странах и регионах. Вероятно, количество этиологических факторов, запускающих патогенетические механизмы развития процесса, в нашей популяции значительно выше и триггерный механизм приводит к манифестации процесса уже на ранних сроках развития беременности. Совершенно очевидна связь описанного заболевания с «особенностями экологии» города и области. Учитывая, что информация о предельно допустимых концентрациях вредных веществ носит конфиденциальный характер, остается лишь констатировать факты и догадываться: комбинация каких факторов, в нашем регионе, запускает развитие столь фатальной врожденной патологии?■

Гаврикова О.А., Блинов А.Ю. – к.м.н., Брюхина Е.В. – д.м.н., профессор, Муниципальное учреждение здравоохранения, городская клиническая больница №6, отделение ультразвуковой диагностики, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Гаврикова О.А., 454091, г. Челябинск, ул. Румянцева, Медгородок, МУЗГКБ №6, отделение ультразвуковой диагностики. Тел.: 8(351)725-26-67. E-mail: ksgavrikova@mail.ru

Литература:

1. Блинов А.Ю., Медведев М.В. Ранняя пренатальная диагностика кальцификации сердца. *Пренат. Диагн.* 2005; 4 (1): 61-63.
2. Васильева Е.Ю., Лузянин Ю.Ф. Пренатальная диагностика кальцификации сердца в I триместре беременности. *Пренат. Диагн.* 2005; 4 (3): 239-240.
3. Медведев М.В., Юдина Е.В. Случай 67. Инфантильная артериальная кальцификация : www.PrenatalDiagn.ru.
4. Шумаков Ю.А., Мещеряков Р.Ю., Ефремов О.Т., Захаров В.В. Три случая пренатальной диагностики инфантильной артериальной кальцификации. Динамика эхографической картины поражения и особенности патогистологических изменений. *Пренат. Диагн.* 2003; 2 (1):17 -18.
5. Шевченко Е.А. Еще один случай ранней пренатальной диагностики инфантильной кальцификации сердца у плода с синдромом Теренера. *Пренат. Диагн.* 2008; 8 (4):319-321.
6. Bryant J.H., White W.H. A case of calcification of the arteries and obliterative endoarteritis with hydronephrosis in a child aged 6 months. *Guy's Hosp Rep* 1891; 55:17.
7. Scholler G.F., Yu J.S., Bale P.M., Hawker R.E., Celermajer J.M., Kozlowski K. Generalised arterial calcification of infancy: three case reports including spontaneous regression with long-term survival. *J. Pediatr.* 1984; 129: 257-260.
8. Marrott P.K., Newcombe K.D., Becroft D.M., Friedlander D.H. Idiopathic infantile arterial calcification with survival to adult life. *Pediatr. Cardiol.* 1984; 5:119 - 122.
9. Stuart G., Wren C., Bain H. Idiopathic infantile arterial calcification in two siblings: failure of treatment with

- diphosphonate. *Br. Heart. J.* 1990; 64:156 - 159.
10. Crum A.K., Lenington W., Jeanty Ph. Aortic calcinosis: [www. The Fetus.net](http://www.TheFetus.net)
 11. Glatz A.C., Pawel B.R., Hsu D.T., Weinberg P., Chrisant M.R.K. Idiopathic infantile arterial calcification: Two case reports, a review of the literature and a role for cardiac transplantation. *Pediatr. Transplantation.* 2005.
 12. Stanley R.J., Edwards W.D., Rommel D.A., et al: Idiopathic arterial calcification of infancy with unusual clinical presentations in sisters. *Am. J. Cardiovasc. Pathol.* 1988; 2: 241 - 245.
 13. Meradji M., de Villeneuve V.H., Huber J., et al. Idiopathic infantile arterial calcification in siblings: radiologic diagnosis and successful treatment. *J. Pediatr.* 1978; 92: 401 - 405.
 14. Chen H., Fowler M., Yu C.W. Generalized arterial calcification of infancy in twins. *Birth Defects. Original Article Series.* 1982; 18(3B): 67 - 80.
 15. Anderson K.A., Burbach J.A., Fenton L.J., et al. Idiopathic arterial calcification of infancy in newborn siblings with unusual light and electron microscope manifestations. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1985; 109: 838 - 842.
 16. Witzleben C.L. Idiopathic infantile arterial calcification—a misnomer? *Am. J. Cardiol.* 1970; 26: 305 - 309.
 17. Hajdu J., Marton T., Papp C. et al. Calcification of the fetal heart - four case reports and a literature review. *Prenat. Diagn.* 1998;18 (11): 1186-1190.
 18. Cheng K.-S., Chen M.-R., Ruf N. et al. Generalized arterial calcification of infancy: different clinical courses in two affected siblings. *Am. J. Med. Genet.* 2005; 2 (136A): 210 - 213.
 19. Parker R.J., Smith E.H., Stoneman M.E.R. Generalized arterial calcification of infancy. *Clin. Radiol.* 1971; 22: 69 - 73.
 20. Simchen M.J., Toi A., Silver M. et al. Fetal cardiac calcifications: report of four prenatally diagnosed cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2006; 27: 325 - 330.
 21. Okawa A., Nakamura I., Goto, S. et al. Mutation in ENPP1 in a mouse model of ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Nature Genet.* 1998; 19: 271 - 273.
 22. Rutsch F., Vaingankar S., Johnson K. et al. PC-1 nucleoside triphosphate pyrophosphohydrolase deficiency in idiopathic infantile arterial calcification. *Am. J. Path.* 2001; 158 (2): 543 - 554.
 23. Barson AJ, Campbell RHA, Langley FA, et al: Idiopathic arterial calcification of infancy without intimal proliferation. *Virchows Arch [A]* 372:167-173, 1976.
 24. Spear R, Mack LA, Benedetti TJ, Cole RE. Idiopathic infantile arterial calcification. In utero diagnosis. *J Ultrasound Med* 1990; 9: 473-476.
 25. Levine JC, Campbell J, Nadel A. Prenatal diagnosis of idiopathic infantile arterial calcification. *Circulation* 2001; 103:325-326.
 26. Rosenfield R, Briebart S, Isaacs H, et al: Trisomy of chromosomes 13-15 and 17-18. Association with infantile arteriosclerosis. *Am J Med Sci* 244:763, 1962
 27. Hamazaki M. Idiopathic arterial calcification in a 3-month-old child, associated with myocardial infarction. *Acta Pathol Jpn* 1980; 30:301-308.
 28. Liu CT, Singer DB, Frates R. Idiopathic arterial calcification in infancy. Report of a case from a mature fetus. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104: 589-591.
 29. Stallion A, Rafferty JF, Warner BW, Ziegler MM, Ryckman FC. Myocardial calcification: a predictor of poor outcome for myocarditis treated with extracorporeal life support. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 492-494.
 30. Mitra A.G., O'Malley D.P., Banks P.M., Kelley M. Myocardial calcification in a fetus. *J. Ultrasound Med* 2004; 23: 1385-1390.
 31. Lee Ivan. Answer to the case of the week 129. [www. the fetus.net](http://www.the.fetus.net).
 32. Samson L.M., Ash K.M., Murdison K.A.- Aortopulmonary calcification : an unusual manifestation of idiopathic calcification of infancy evident antenatally. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 863-865.
 33. Van Reempts PJ, Boren KJ, Spitaels SE, et al.: Idiopathic arterial calcification of infancy. *Calcif Tissue Int.*1991; 48:1-6.
 34. Vera J, Lucaya J, Garcia Conesa JA, et al.: Idiopathic infantile arterial calcification: unusual features. *Pediatr Radiol.* 1990;20:585-587.
 35. Carles D, Servile F, Dubecq JP, Alberti EM, Horovitz J, Weichhold W. Idiopathic arterial calcification in a stillborn complicated by pleural hemorrhage and hydrops fetalis. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 293-295.
 36. Drut R, Drut RM, Greco MA. Massive myocardial calcification in the perinatal period. *Pediatr Dev Pathol* 1998; 1:366-374.
 37. Vetraino LM, Hoprassart J, Bronsteen R.A., Comstock C.H.- Clinical implications of the prenatal sonographic finding of fetal myocardial echogenic foci. *J Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 24: 195-199.
 38. Лузянин Ю.Ф., Васильева Е.Ю., Коновалова Т.Н. Фиброэластоз эндокарда: пренатальная диагностика // *Пренат. Диагн.* 2003; 2(1):10 - 12.
 39. Сидорова А.В., Ионова С.Г., Цымбалова И.П. и др. Пренатальная диагностика фиброэластоза эндокарда // *Пренат. Диагн.* 2003; (1):13 - 16.
 40. Тельшьева В.М. Пренатальная диагностика фиброэластоза эндокарда в сочетании с атрезией митрального клапана. *Пренат. Диагн.*2003; 2 (1) 17 - 18.
 41. Cuillier F., Deshayes M., Lemaire P., Carasset G. Hyperechogenicity of myocardium and tricuspid valve: [www. The Fetus.net](http://www.TheFetus.net).
 42. Rustico M.A., Benettoni A., Bussani R. et al. Early fetal endocardial fibroelastosis and critical aortic stenosis: a case report. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1995; 5 (3):202-205.
 43. Kamil D., Tepelmann J., Berg C. et al. Spectrum and outcome of prenatally diagnosed fetal tumors. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008; 31: 296 - 302.
 44. Chao A.S., Chao A., Wang T.H. et al. Outcome of antenatally diagnosed cardiac rhabdomyoma: case series and a meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008; 31: 289-295.
 45. Greenstein NM, Kamer L: Metastatic calcification in the newborn. *Am J Dis Child.*1951; 82:37.
 46. Vade A, Eckner FAO, Rosenthal IM: Computerized tomography in occlusive infantile arteriopathy. *Pediatr Cardiol* 1989; 10:221-224.
 47. Rosenbaum DM, Blumhagen JD: Sonographic recognition of idiopathic arterial calcification of infancy. *AJR* 1986; 146:249-250.
 48. Liu CT, Singer DB, Frates R: Idiopathic arterial calcification in infancy: report of a case in a premature fetus. *Arch Pathol Lab Med.* 1980; 104:589-591.
 49. Morton R: Idiopathic arterial calcification in infancy. *Histopathology.* 1978; 2:423-232.