

## Редкий вариант синдрома гетеротаксии у ребенка в пульмонологической клинике

Ю.Л. Мизерницкий, А.А. Новак, И.Е. Зорина, С.Е. Рябова, И.А. Ковалев, Е.Г. Верченко,  
В.С. Березницкий, Л.П. Меликян, Л.В. Егоров

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии  
им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## Rare variant of heterotaxy syndrome in childhood in pulmonology clinic

Yu.L. Mizernitskiy, A.A. Novak, I.E. Zorina, S.E. Ryabova, I.A. Kovalev, E.G. Verchenko,  
V.S. Bereznitskiy, L.P. Melikyan, L.V. Egorov

Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,  
Moscow, Russia

Синдром гетеротаксии — это врожденный порок развития, при котором внутренние органы грудной и брюшной полости имеют аномальное расположение. Люди с данным синдромом имеют множественные сложные дефекты сердца, сосудов, селезенки, печени, легких и других органов. Синдром гетеротаксии относится к редкой патологии, которая требует мультидисциплинарного подхода к диагностике. В статье демонстрируется редкий случай гетеротаксии, наблюдаемый в отделении пульмонологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева.

**Ключевые слова:** дети, синдром гетеротаксии, левосторонний изомеризм, неоднозначное положение, положение обратное.

**Для цитирования:** Мизерницкий Ю.Л., Новак А.А., Зорина И.Е., Рябова С.Е., Ковалев И.А., Верченко Е.Г., Березницкий В.С., Меликян Л.П., Егоров Л.В. Редкий вариант синдрома гетеротаксии у ребенка в пульмонологической клинике. Рос вестн перинатол и педиатр 2022; 67:(6): 88–92. DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–6–88–92

Heterotaxy syndrome is a congenital malformation in which the internal organs of the chest and abdominal cavity have an abnormal location. People suffering from this syndrome have multiple complex defects in the heart, blood vessels, spleen, liver, lungs and other organs. Heterotaxy is a rare pathology that requires a multidisciplinary approach to diagnosis. This article demonstrates a rare case of heterotaxy observed in the pulmonology clinic of the Veltishev Institute.

**Key words:** children, heterotaxy syndrome, left isomerism, situs ambiguous, situs inversus.

**For citation:** Mizernitskiy Yu.L., Novak A.A., Zorina I.E., Ryabova S.E., Kovalev I.A., Verchenko E.G., Bereznitskiy V.S., Melikyan L.P., Egorov L.V. Rare variant of heterotaxy syndrome in childhood in pulmonology clinic. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2022; 67:(6): 88–92 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2022–67–6–88–92

Синдром гетеротаксии — тяжелый комбинированный порок развития внутренних органов, возникающий в результате аномалии в периоде эмбриогенеза, которая приводит к нарушению процесса латерализации и затрагивает органы брюшной и грудной полости. В литературе встречаются такие синонимы данного синдрома, как situs ambiguus,

«висцеральная гетеротаксия» [1]. В настоящее время синдром гетеротаксии рассматривается как генетически детерминированное заболевание [2].

Аномалии расположения внутренних органов ассоциированы с двумя основными направлениями патогенеза. Первое направление — это нарушение работы цилиарного эпителия, сопряженное с формированием

© Коллектив авторов, 2022

**Адрес для корреспонденции:** Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–0740–1718  
e-mail: yulmiz@mail.ru

Новак Андрей Александрович — мл. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–9398–2215

Зорина Ирина Евгеньевна — врач отделения пульмонологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0003–1963–4313

Рябова Светлана Евгеньевна — мл. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0002–3646–7062

Ковалев Игорь Александрович — д.м.н. проф., зав. отделом детской кардиологии и аритмологии, зам. дир. по лечебной работе Научно-ис-

следовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0001–8195–5682

Верченко Елена Геннадьевна — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной диагностики нарушений сердечного ритма Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева

Березницкий Владимир Сергеевич — врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0003–1942–5749

Меликян Люся Петровна — врач-генетик Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000–0003–2029–9890

Егоров Лев Валерьевич — клинический ординатор по специальности кардиология Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. акад. Ю.Е. Вельтищева,

ORCID: 0000–0002–6561–3460

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

цилиопатий, в которые входят первичная цилиарная дискинезия (синдром Картагенера), синдром Альстрема, Барде—Бидля, Жубера, врожденный амавроз Лебера, синдром Сениора—Локена, Меккеля—Губера. При этом повреждается моторный белок Left right dynein (Lrd), что приводит к нарушению ламинарного потока экстраэмбриональной жидкости. В отсутствие правильного направления потока происходит рандомизация лево-правого расположения. За развитие первичной цилиарной дискинезии ответственны мутации в широком спектре генов, чаще всего встречаются патогенные варианты генов *DNAH5*, *DNAH11* [3].

Второе направление — нарушение передачи сигнала по Notch-signaling пути, которая обусловлена временным повышением концентрации ионов  $Ca^{2+}$ . Именно чрезмерная активация данного пути сопряжена с формированием изомеризма, основанного на дефекте белков, кодируемых генами: *ZIC3*, *ACVR2B*, *LEFTY1 (EBAF)*, *CRYPTIC*, *CRELD1* и *NKX2.5* [4, 5].

Особое внимание привлекают наиболее изученные мутации в гене *ZIC3*, которые могут вызывать либо классическую гетеротаксию, либо изолированные пороки сердца. Приблизительно 1% случаев спорадической гетеротаксии и более 75% случаев семейной X-сцепленной гетеротаксии связаны с мутацией в гене *ZIC3*.

Классификация расположения внутренних органов включает следующие состояния: Situs solitus; Situs inversus; Situs ambiguus (heterotaxia). Situs solitus — нормальное расположение органов грудной и брюшной полости, верхушка сердца расположена в левой половине грудной клетки, печень находится больше в правой половине брюшной полости; кроме того, определяется правильная архитектоника бронхиального дерева [4]. Situs inversus — зеркальное расположение внутренних органов — состояние, при котором отмечается обратное расположение внутренних органов, верхушка сердца расположена в правой половине грудной клетки, печень находится больше в левой половине брюшной полости; кроме того, определяется anomальная архитектоника бронхиального дерева, левый главный бронх короткий и широкий, а правый главный бронх длинный и узкий. Situs ambiguus (heterotaxia) — неопределенное положение органов грудной и брюшной полости, в рамках которого выделяют правосторонний изомеризм и левосторонний изомеризм [6]. Вид изомеризма уточняется строго по морфологии ушек предсердий. Топографическая анатомия и морфология селезенки не используется с целью стратификации формы гетеротаксии в связи с тем, что данный признак не является устойчивым показателем.

Правосторонний изомеризм чаще всего встречается в рамках синдрома Ивемарка и включает следующие признаки [7]:

1) anomальное расположение сердца, проявляющееся декстракардией либо мезокардией (срединным положением) [8];

2) морфологически оба ушка предсердия имеют признаки ушка правого предсердия;

3) anomальный системный венозный возврат, в 71% случаев встречается билатеральная верхняя полая вена, почти в 100% случаев отсутствует коронарный синус, а нижняя полая вена впадает в одно из предсердий [7];

4) легочный венозный возврат в связи с отсутствием морфологически левого предсердия [6, 8];

5) anomальное атриовентрикулярное соединение, приводящее к нарушениям со стороны проводящей системы сердца; удвоение синусного узла;

6) единое предсердие;

7) в 96% случаев встречается стеноз или атрезия легочной артерии [9];

8) внесердечные проявления:

— отсутствие селезенки в 80% случаев, одна селезенка в 17% и полиспления в 3–4% случаев [10];

— в 90% случаев оба легких имеют трехдолевое строение;

— определяется центральное положение печени;

— имеется мальротация кишечника;

— обычно отсутствуют нарушения билиарного тракта.

Левосторонний изомеризм включает следующие признаки:

1) морфологически оба ушка предсердия имеют признаки левого предсердия, ушко анатомически правого предсердия треугольной формы с тупым углом, широким соединением с полостью собственно правого предсердия через терминальную борозду, а анатомически ушко левого предсердия трабекулизированной структуры, удлинненной формы, имеет узкое основание;

2) anomальное положение сердца встречается в 40–50% случаев [10, 11];

3) anomальный венозный возврат. В 80% случаев встречается прерывание нижней полой вены и расширение v. *azygos*, впадающей в верхнюю полую вену, помимо этого возможно впадение печеночных вен в разные предсердия [12, 13];

4) дефект межпредсердной перегородки;

5) обструкция выходного тракта левого желудочка;

6) anomалии проводящей системы сердца, может быть билатеральное отсутствие синоатриального узла 25%;

7) внесердечные проявления [12, 13]:

— полиспления в 88%;

— в 90% случаев морфологически оба легких имеют двухдолевое строение.

— кольцевидная поджелудочная железа;

— атрезия желчевыводящих путей встречается в 11% случаев.

С целью качественной и эффективной диагностики гетеротаксии применяют различные методы верификации пороков. Рентгенография органов грудной клетки не позволяет точно верифицировать

кардиальные аномалии, однако на рентгенограмме грудной клетки можно выявить аномалии расположения сердца, такие как декстракардия и мезокардия, аномалии расположения органов брюшной полости — расположение тени печени, а также определить изомеризм бронхиального дерева [13]. На стандартной электрокардиограмме и при холтеровском мониторинге электрокардиограммы регистрируются различной степени выраженности атриовентрикулярная блокада, в более редких случаях отмечаются наджелудочковые аритмии [14]. Обязательно проводится ультразвуковое исследование брюшной полости в сочетании с доплерографией. В прошлом гетеротаксия разделялась на так называемые синдромы асплении и полисплении. В настоящее время варианты гетеротаксии определяются преимущественно по морфологии предсердий, однако отсутствие селезенки может быть сопряжено с фульминантным течением инфекционного процесса. Допплерография позволяет определить расположение крупных сосудов, а также аномалии их развития [15]. Одну из ключевых ролей в диагностике гетеротаксии играет ультразвуковое исследование сердца, которое позволяет оценить морфологию предсердий, структурные аномалии сердца, а также визуализировать сосудистые пороки [16]. Хотя эхокардиография относится к скрининговым методам выявления аномалий развития сердца и крупных сосудов, компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяют более эффективно визуализировать анатомию сердца и сосудов [17].

Лечение пациентов с синдромом гетеротаксии носит преимущественно паллиативный характер в связи с большим количеством аномалий, что не позволяет достичь полной анатомической реконструкции [18].

В качестве иллюстрации приводим наше клиническое наблюдение ребенка с редким вариантом синдрома гетеротаксии в пульмонологической клинике.

**Клинический случай.** Ребенок 7 лет впервые поступил в отделение пульмонологии из Орловской области с направляющим диагнозом первичная цилиарная дискинезия, синдром Картагенера (?). Наследственный аллергологический анамнез отягощен — бабушка по линии матери страдает бронхиальной астмой. Отец девочки страдает болезнью Крона.

Девочка родилась от 3-й беременности (1-я беременность — неразвившаяся, прервана на сроке 8 нед, 2-я беременность — мертворожденный плод на 40-й неделе гестации, родоразрешение путем кесарева сечения), протекавшей на фоне угрозы прерывания. Родоразрешение оперативное на сроке 37 нед. Масса при рождении 3150 г, длина тела 52 см, оценка по Апгар 7/8 баллов. В возрасте 4 нед определены инверсия сердца и аномалия расположения органов брюшной полости, в связи с чем ребенок находился под наблюдением в неонатальном отделении.

Девочка росла и развивалась в соответствии с возрастом. С 3 лет родителей стал беспокоить периодически возникающий у девочки кашель, эпизоды острого бронхита, в связи с чем проводилось амбулаторное лечение. С учетом указанных жалоб и аномалии расположения внутренних органов у ребенка был предположен диагноз первичной цилиарной дискинезии (синдром Картагенера), рекомендовано обследование в специализированном отделении.

При поступлении в отделение пульмонологии НИКИ педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева в возрасте 8 лет состояние ребенка расценено как средней степени тяжести по основному заболеванию, самочувствие выражено не страдало. Масса тела 43 кг, что соответствует 97-му и более перцентилем, рост 132 см, что соответствует 50–75-му перцентилем. Кашель и одышка в покое отсутствовали. Сознание ясное, положение активное. Кожные покровы чистые, сухие. Видимые слизистые оболочки розовые, патологических наложений нет. Носовое дыхание не затруднено. Форма грудной клетки цилиндрическая. Частота дыхательных движений 21 в 1 минуту. Аускультативно дыхание проводится во все отделы, равномерно ослаблено, хрипов нет. Насыщение (сатурация) крови кислородом 98%. Тоны сердца звучные, аритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 102 уд/мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме.

По данным лабораторного обследования показатели клинического и биохимического анализа крови, анализа мочи — в рамках референсных значений. Уровень IgE, A, G, M — в норме. По данным спирометрии объемно-скоростные показатели в пределах должных величин. С целью исключения цилиопатии методом видеоассистированной микроскопии проведена оценка подвижности ресничек мерцательного эпителия, по результатам которой нарушений цилиарной функции выявлено не было. При ультразвуковом исследовании внутренних органов у ребенка выявлены обратное расположение органов брюшной полости, желчнокаменная болезнь, полиспления.

С целью оценки состояния сердечно-сосудистой системы была выполнена электрокардиография, при которой в положении лежа, стоя, а также после физической нагрузки определялись предсердный ритм, резко выраженная аритмия с периодами по типу «тахи-бради» со средней ЧСС 115–60 уд/мин. В связи с выявленными изменениями с целью исключения стойких нарушений ритма проведено холтеровское мониторирование электрокардиограммы, по результатам которого отмечен устойчивый предсердный ритм, что, вероятно, свидетельствует об отсутствии синусного узла. По результатам эхокардиографии был выявлен левосторонний изомеризм без печеночного сегмента нижней полой вены с ее непарным продолжением, полости сердца не расширены, определялась

минимальная непостоянная регургитация на митральном клапане и регургитация на трикуспидальном клапане 1+, расчетное систолическое давление в правом желудочке в пределах нормы, ствол и ветви легочной артерии без особенностей, регургитация клапана легочной артерии 1–1,5+; расчетное систолическое давление в ПЖ 31 мм рт.ст. (рис. 1).

В связи с выявленными при эхокардиографии изменениями было предположено течение синдрома гетеротаксии, проведена компьютерная томография

органов грудной клетки (рис. 2), в том числе с внутривенным контрастированием (рис. 3), по данным которой определены признаки обратного расположения органов брюшной полости, полисплении, очагового изменения печени и желчного пузыря; отсутствие печеночного сегмента нижней полой вены, признаки двудолевого строения правого легкого.

Ребенок был проконсультирован пульмонологом профессором Ю.Л. Мизерницким и кардиологом профессором И.А. Ковалевым: по данным анамнеза,

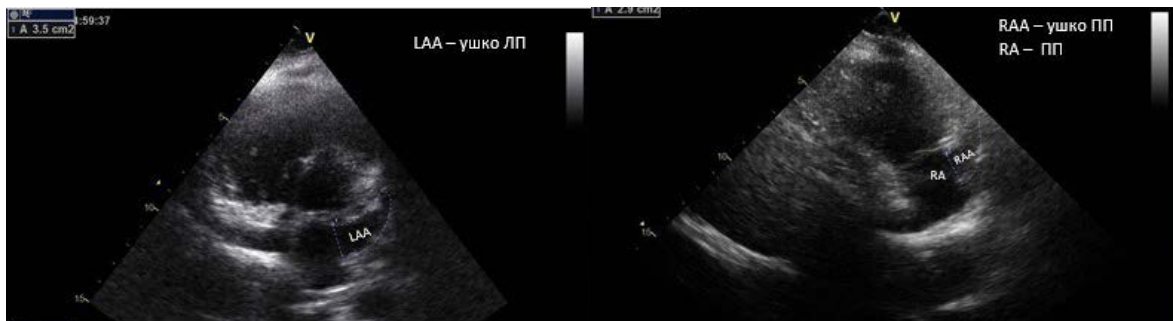


Рис. 1. Эхокардиограмма девочки Л.

Fig. 1. Echocardiography of a girl L.

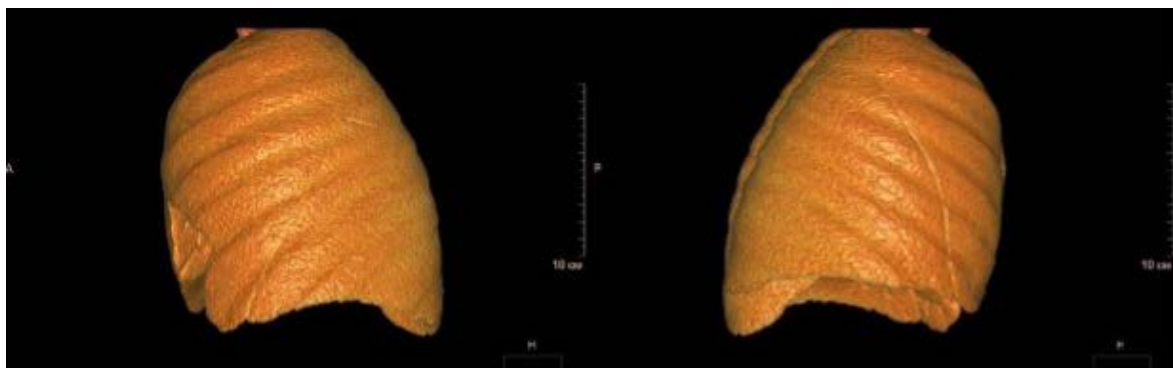


Рис. 2. 3D-реконструкция легких. Двудолевого строения обоих легких.

Fig. 2. 3D reconstruction of the lungs. Bilobar structure of both lungs.

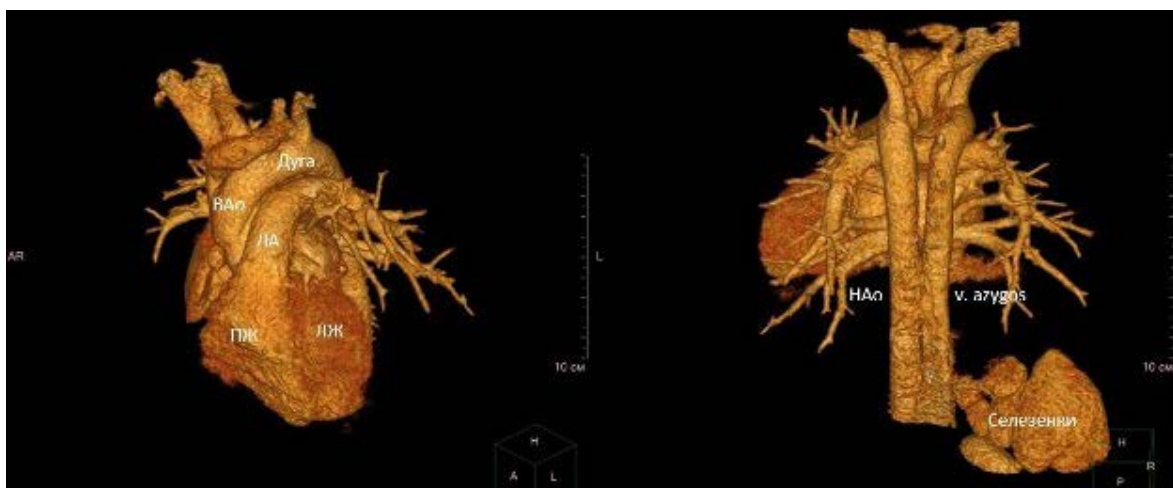


Рис. 3. 3D-реконструкция компьютерной томограммы органов грудной полости с контрастным усилением.

ВАО — восходящая аорта, НАО — нисходящая аорта, ЛА — легочная артерия, ПЖ — правый желудочек, ЛЖ — левый желудочек.

Fig. 3. 3D reconstruction of computed tomography of the chest organs with contrast enhancement.

ВАО — ascending aorta, НАО — descending aorta, ЛА — pulmonary artery, ПЖ — right ventricle, ЛЖ — left ventricle.

результатам проведенного обследования синдром Картагенера у ребенка был исключен. Был диагностирован врожденный порок развития: гетеротаксия — левосторонний изомеризм (два левых предсердия, нарушение ритма сердца: предсердный ритм; прерывание нижней полой вены, обратное расположение внутренних органов брюшной полости; полиспления; двудолевое правое легкое). С учетом отсутствия внутрисердечных аномалий и выраженных нарушений внутрисердечной гемодинамики, а также нарушений легочной системы ребенок в настоящее время в лечении не нуждается.

Для уточнения диагноза проведено молекулярно-генетическое исследование (полногеномное секвенирование). По его результатам в экзоне 4 гена *ACVR2B* выявлена вероятно патогенная мутация, приводящая к замене аминокислоты в положении 145. Мутации в данном гене сопряжены с аутосомной висцеральной

гетеротаксией, тип 4 (OMIM #613751, с аутосомно-доминантным типом наследования) [19]. Результаты молекулярно-генетического анализа позволили однозначно уточнить диагноз ребенка: аутосомная висцеральная гетеротаксия, тип 4.

## Заключение

Таким образом, аномалии расположения внутренних органов — это состояния, сопряженные с высоким риском развития угрожающих жизни изменений как органов грудной клетки, так и брюшной полости. Для полноценной диагностики и корректного ведения этих пациентов требуется комплексный мультидисциплинарный подход с привлечением команды специалистов широкого профиля и высокотехнологичный подход к верификации не только структурных аномалий; нужна еще оценка функционального состояния организма в целом.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Jacobs J.P., Anderson R.H., Weinberg P.M., Walters H.L., Tchervenkov C.I., Duca D.D. et al. The nomenclature, definition, and classification of cardiac structures in the setting of heterotaxy. *Cardiol Young* 2007; 17: 1–28. DOI: 10.1017/S1047951107001138
- Shiraishi I., Ichikawa H. Human heterotaxy syndrome—from molecular genetics to clinical features, management and prognosis. *Circ J* 2012; 76: 2066–2075. DOI: 10.1253/circj.cj-12–0957
- Zhu L., Belmont J., Ware S. Genetics of human heterotaxias. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 17–25. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201506
- Новак А.А., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: состояние проблемы и перспективы. *Медицинский совет* 2021; 1: 276–285. [Novak A.A., Mizernitskiy Yu.L. Primary ciliary dyskinesia: state of the problem and prospects. *Meditsinskiy sovet* 2021; 1: 276–285. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079–701X-2021–1–276–285
- Purandare S.M., Ware S.M., Kwan K.M., Gebbia M., Bassi M.T., Deng J.M. et al. A complex syndrome of left–right axis, central nervous system and axial skeleton defects in *Zic3* mutant mice. *Development* 2002; 129: 2293–2302. DOI: 10.1242/dev.129.9.2293
- Yan Y.L., Tan K.B., Yeo G.S. Right atrial isomerism: preponderance in Asian fetuses. Using the stomach-distance ratio as a possible diagnostic tool for prediction of right atrial isomerism. *Ann Acad Med Singap* 2008; 37: 906–912
- Ortega-Zhindón D.B., Flores-Sarria I.P., Minakata-Quiróga M.A., Angulo-Cruzado S.T., Romero-Montalvo L.A., Cervantes-Salazar J.L. Atrial isomerism: A multidisciplinary perspective [Isomorfismo cardíaco: Una perspectiva multidisciplinaria]. *Arch Cardiol Mex* 2021; 91(4):470–479. DOI: 10.24875/ACM.20000567
- Van Praagh S. Cardiac malpositions and the heterotaxy syndrome. In *Nadas's Pediatric Cardiology*. Second edition. Ed. J.F. Keany, J.E. Lock, D.C. Fyler. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006; 589–608
- Kim S.J. Heterotaxy syndrome. *Korean Circ J* 2011; 41: 227–232
- Kothari S.S. Non-cardiac issues in patients with heterotaxy syndrome. *Ann Pediatr Cardiol* 2014; 7: 187–192. DOI: 10.4103/0974–2069.140834
- Anderson R.H., Brown N.A., Meno C., Spicer D.E. The importance of being isomeric. *Clin Anat* 2015; 28: 477–486. DOI: 10.1002/ca.22517
- Loomba R., Shah P.H., Anderson R., Arora Y. Radiologic considerations in Heterotaxy: need for detailed anatomic evaluation. *Cureus* 2016; 8(1): e470. DOI: 10.7759/cureus.470
- Ho S.Y., Seo J.W., Brown N.A., Cook A.C., Fagg N.L., Anderson R.H. Morphology of the sinus node in human and mouse hearts with isomerism of the atrial appendages. *Br Heart J* 1995; 74: 437–442. DOI: 10.1136/hrt.74.4.437
- Renier H. Intra-Abdominal Abnormalities Associated with Polysplenia Syndrome. *J Belg Soc Radiol* 2019; 103(1):54. DOI: 10.5334/jbsr.1903
- Marx G.R. Echocardiography in heterotaxy syndrome. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2011; 2: 253–257. DOI: 10.1177/2150135110397671
- Loomba R., Shah P.H., Anderson R.H. Fetal Magnetic Resonance Imaging of Malformations Associated with Heterotaxy. *Cureus* 2015; 7(5): e269. DOI: 10.7759/cureus.269
- Kulkarni A., Patel N., Singh T.P., Mossialos E., Mehra M.R. Risk factors for death or heart transplantation in single-ventricle physiology (tricuspid atresia, pulmonary atresia and heterotaxy): a systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 739–747. DOI: 10.1016/j.healun.2019.04.001
- Ma L., Selamet Tierney E.S., Lee T., Lanzano P., Chung W.K. Mutations in *ZIC3* and *ACVR2B* are a common cause of heterotaxy and associated cardiovascular anomalies. *Cardiol Young* 2012; 22(2): 194–201. DOI: 10.1017/S1047951111001181

Поступила: 10.09.22

Received on: 2022.09.10

## Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

## Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.