

Клиническая и прогностическая значимость обнаружения гиперэхогенного внутрисердечного фокуса у плода и новорожденного

Е.И. Малинина, Т.В. Чернышева, О.А. Рычкова

Тюменская государственная медицинская академия

Clinical and prognostic significance of detecting an intracardiac echogenic focus in the fetal and neonatal heart

E.I. Malinina, T.V. Chernysheva, O.A. Rychkova

Tyumen State Medical Academy

Гиперэхогенный внутрисердечный фокус — округлое образование повышенной эхогенности, которое обнаруживается в желудочках сердца плода в районе папиллярной мышцы или сухожильной хорды, совершает движения совместно с атриовентрикулярными клапанами, благодаря чему получило красочное название «гольфный мяч». Визуализируется чаще в раннем фетальном периоде при проведении пренатального ультразвукового скрининга на врожденные аномалии. Данную находку относят к числу ультразвуковых маркеров, клиническая значимость которых остается дискуссионной и неоднозначной на протяжении последних 20 лет. Представлены современные взгляды на причины и механизмы формирования гиперэхогенных внутрисердечных фокусов, динамику их изменений в ходе внутриутробного развития плода и после рождения ребенка.

Ключевые слова: дети, плод, сердце плода, ультразвуковой маркер, гиперэхогенный внутрисердечный фокус, «гольфный мяч».

The intracardiac echogenic focus, a small rounded hyperechogenic structure, which is found in the fetal cardiac ventricles in the region of their papillary muscles or chordae tendineae, executes motions together with the atrioventricular valves, so is colourfully named «a golf ball». It is more frequently visualized by prenatal ultrasound screening for congenital abnormalities in the early fetal period. This finding is assigned to ultrasound markers, the clinical value of which has remained debatable and ambiguous over the past 20 years. This paper gives the current views of the causes and mechanisms of intracardiac echogenic foci, the time course of their changes during intrauterine fetal development and after a baby's birth.

Key words: babies, fetus, fetal hear, ultrasound marker, intracardiac echogenic focus, «golf ball».

Активное внедрение в 80-е годы прошлого века в медицинскую практику ультразвукового исследования высокого разрешения значительно расширило диагностические и прогностические возможности детального изучения анатомии плода. Целью фетального ультразвукового исследования, помимо подтверждения жизнеспособности плода и определения гестационного возраста, является обнаружение возможных аномалий развития. Наличие таких структурных аномалий, как анэнцефалия, атрезия желчевыводящих путей, агенезия почек, несовместимые с жизнью критические пороки сердца и сосудов, имеет предсказуемые неблагоприятные исходы, о которых врач тактично предупреждает пациентку. Далее будущие родители совместно с врачом ультразву-

вуковой диагностики, акушером-гинекологом, генетиком, неонатологом, специалистом узкого профиля принимают решение о прерывании беременности либо рождении «особенного» ребенка и четком планировании дальнейших мероприятий по коррекции порока. Такая тактика является общепринятой в Европе и реализуется в большинстве крупных городов Российской Федерации.

Однако ситуация становится неясной при выявлении незначительных структурных отклонений у плода, которые к тому же могут исчезать в зависимости от срока беременности, — это так называемые «малые» ультразвуковые маркеры, когда врач не может однозначно объяснить этиологию, исход данной находки. К таким маркерам относятся кисты сосудистого сплетения, гиперэхогенный кишечник, расширение почечной лоханки, утолщение затылочной складки, укорочение бедренной или плечевой кости, вентрикуломегалия и т.д. Наиболее неоднозначным из них является гиперэхогенный внутрисердечный фокус, часто называемый в литературе «гольфный мяч».

Гиперэхогенные внутрисердечные фокусы в желудочках сердца плода были описаны более 20 лет

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 6:12–17

Адрес для корреспонденции: Малинина Елена Игоревна — асс. каф. детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии Тюменской государственной медицинской академии
Чернышева Татьяна Викторовна — к.м.н., доц. той же каф., засл. врач России, гл. внештатный специалист по детской кардиологии Департамента здравоохранения Тюмени
Рычкова Ольга Александровна — д.м.н., доц., зав. той же каф.
625023 Тюмень, ул. Одесская, д. 54

назад. Однако, несмотря на многие исследования, их клиническое значение, взаимосвязь с хромосомными аномалиями, врожденными пороками сердца или других органов, остаются противоречивыми.

Установлено, что общепопуляционная распространенность указанного феномена варьирует в широких пределах, по данным зарубежных авторов от 0,5 до 20,3% [1–5]. В России цифры распространенности гиперэхогенного внутрисердечного фокуса значительно ниже и составляют 1,83–6,9% [6–8]. Такая вариабельность цифр объяснима разными подходами к проведению исследований: часть авторов включает в исследование беременных разных перинатальных рисков [8–11], другие оценивают данные пренатального ультразвукового скрининга на разных сроках беременности [3, 12].

Что же представляет собой этот маркер? Гиперэхогенный внутрисердечный фокус — небольшое округлое образование диаметром 1–6 мм, повышенной эхогенности, сравнимой с эхогенностью кости плода. Оно локализуется на папиллярной мышце или сухожильной хорде сердца плода, не продуцирует акустической тени и чаще обнаруживается в левом желудочке [1, 4, 10, 13]. Впервые гиперэхогенные образования на папиллярной мышце в левом желудочке при расшифровке эхокардиограммы плода описал L. Allan в 1986 г. Данную находку называли «гольфный мяч», или «горошина», так как образования совершали движения совместно с движениями атриовентрикулярных клапанов и выглядели как белые точки на эхокардиограмме [1]. По мнению большинства авторов, наилучшая визуализация гиперэхогенного внутрисердечного фокуса — апикальная четырехкамерная позиция сердца плода [12, 14, 15]. Если этот вид не выводится, то образование может остаться незамеченным. Кроме того, на визуализацию влияет цель и место проведения ультразвукового исследования плода [13], его положение в матке [15], толщина передней брюшной стенки [6, 13], квалификация врача [16].

Дальнейшие исследования этого феномена установили у одних пациенток способность «гольфного мяча» уменьшаться в размере и исчезать к рождению ребенка (32%) [1, 17], у других — сохраняться во время беременности (52–60%) [1, 6, 17] и после рождения ребенка (3–35%) [1, 4]. Чаще всего гиперэхогенный внутрисердечный фокус локализовался в левом желудочке (94%) [1–3, 11, 13, 15], реже — в правом (0–25%) [3, 14, 15], либо в обоих желудочках (1,5–7,6%) [3, 14] и крайне редко — в левом предсердии (0,0002%), что могло быть обусловлено наличием фиброзных нитей, идущих к коронарному синусу, или представлять нормальный вариант развития венозных клапанов [6]. Визуализировались обычно единичные фокусы (88%) [1, 4, 18], но некоторые авторы [3, 4] наблюдали и множественные фокусы — спарен-

ные, тройные и т.д., отмечая в ряде случаев атипичные фокусы огромных размеров — 7–9 мм.

Не всегда обнаружение гиперэхогенного внутрисердечного фокуса коррелировало с неблагоприятным течением перинатального периода [4]. Тем не менее, несомненно, что при дискуссионности значимости этого феномена каждый случай требует динамического наблюдения [1].

Предложены разные гипотезы образования и значения гиперэхогенного внутрисердечного фокуса. Первые работы о визуализации «гиперэхогенных внутрисердечных фокусов» у плодов с нормальным кариотипом были опубликованы в 80-е годы XX века. В 90-е годы стимулом к изучению частоты встречаемости хромосомных аномалий у плодов с гиперэхогенным внутрисердечным фокусом послужила работа морфологов D. Roberts и D. Genest. Авторами в ходе патологоанатомических исследований было установлено, что у плодов с аномальным кариотипом значительно чаще наблюдается кальцификация папиллярных мышц (при трисомии 21 в 16% случаев, при трисомии 13 — в 39%) [19].

В свете гипотезы о возможной корреляции хромосомных анеуплоидий и гиперэхогенного внутрисердечного фокуса важной является его взаимосвязь с другими факторами перинатального риска и сывороточными биохимическими маркерами врожденных аномалий — альфа-фетопротеином, хорионическим гонадотропином, протеином А, ассоциированным с беременностью (PAPP-A), незестерифицированным эстрадиолом.

Так, N. Anderson и соавт. установили, что изолированный гиперэхогенный внутрисердечный фокус несколько чаще регистрируется у плодов, матери которых старше 35 лет [20]. В то же время известно, что у женщин 40 лет индивидуальный риск синдрома Дауна у плода на 16-й нед беременности превышает соответствующий показатель у 20-летних в 1,6 раза. В связи с этим во многих странах женщины с «возрастной» беременностью направляются на инвазивную диагностику без предварительного определения в сыворотке крови концентрации биохимических маркеров [21].

Сывороточные маркеры возможных хромосомных aberrаций, в том числе трисомии 21, не являются специфичными, изменения в их уровне могут свидетельствовать о неблагоприятном состоянии плода, обусловленном нарушениями в фетоплацентарном комплексе при отсутствии хромосомной патологии. Кроме того, в I триместре скрининг на наличие болезни Дауна, к сожалению, не может проводиться у пациенток, у которых беременность наступила с помощью программы экстракорпорального оплодотворения, потому что развитие большого пула фолликулов, формирование множества желтых тел и достаточно частое наступление многоплодной бере-

менности приводят к непредсказуемым изменениям продукции не только половых гормонов, но и основных плацентарных белков, включая хорионический гонадотропин и PAPP-A [21, 22]. Вышеперечисленное ограничивает возможность установления корреляционных взаимосвязей обнаружения гиперэхогенного внутрисердечного фокуса с хромосомными aberrациями по уровню сывороточных маркеров.

Более значимыми для диагностики трисомии 21 являются такие ультразвуковые признаки, как гипоплазия носовой кости (41,9%), утолщение затылочной складки (25,0%), укорочение бедренной и плечевой кости (24,2%), умеренная вентрикуломегалия (15,3%), гиперэхогенный кишечник (12,9%), умеренная пиелоэктазия (12,1%), а также сердечные дефекты (33,1%) и пороки пищеварительной системы (26,6%). Установлено, что гиперэхогенный внутрисердечный фокус выявляется у плодов с трисомией 21 в 16,1% случаев [4, 5, 23].

Таким образом, если изолированный гиперэхогенный внутрисердечный фокус у пациенток моложе 35 лет при отрицательном биохимическом скрининге незначительно повышает риск трисомии 21 у плода и не требует проведения пренатального кариотипирования, лишь существенно увеличивая волнение и тревожность беременной [1, 23], то сочетание данного феномена с другими ультразвуковыми маркерами связано со статистически значимым риском по трисомии 21 (стандартизованный относительный риск 4,4; 95% доверительный интервал 3,2–6,0; $p < 0,05$) [2, 11, 24]. Среди плодов с положительным биохимическим скринингом I триместра стандартизованный относительный риск трисомии 21 был достоверно выше для плодов с гиперэхогенным внутрисердечным фокусом по сравнению с плодами без такового (3,5 против 0,80; $p = 0,012$) [11].

По другой гипотезе, в основе формирования гиперэхогенных внутрисердечных фокусов лежат диспластические процессы в соединительной ткани, в том числе в структурах сердца плода, обусловленные мультифакториальными причинами. Так, M. Odeh и соавт. считают, что 87,5% гиперэхогенных внутрисердечных фокусов, определяемых антенатально в желудочках сердца плода, обусловлены наличием зачатков аномально расположенных трабекул. По мнению D. Levy и H. Now и соавт., гиперэхогенный внутрисердечный фокус представляет собой агрегацию хордальной ткани, которая не подверглась фенестрации с образованием волокнистых тяжей во время эмбрионального развития атриовентрикулярного аппарата сердца плода [25].

Ряд исследователей полагают, что патоморфологическими субстратами гиперэхогенных внутрисердечных фокусов являются очаги микрокальцификации, образующиеся вследствие нарушений микроциркуляции терминальных ветвей коронарных

артерий и развития ишемических и дегенеративных изменений в папиллярных мышцах [3, 19, 26].

В ряде работ возможной причиной формирования этого феномена называется диастолическая дисфункция миокарда, связанная с нарушением его перфузии. Так, M. Fasio и соавт. отметили снижение соотношения E/A, зависящего от пиковых скоростей E-волны — раннего желудочкового наполнения и A-волны — активного предсердного наполнения как показателя диастолической функции желудочков, по данным фетальной эхокардиограммы. Они предполагают, что уменьшение преднагрузки происходит за счет низкого показателя активного расслабления миокарда плода или дисфункции клапанов в результате ишемических изменений не только в папиллярных мышцах, но и в миокарде, а гиперэхогенный внутрисердечный фокус является маркером этих изменений. Диастолическая дисфункция, по мнению авторов, может носить транзиторный характер либо сохраняться на протяжении первых 3 лет жизни по данным постнатальной эхокардиограммы и предшествовать развитию систолической дисфункции [17].

В последние годы обращает внимание высокая частота сочетания гиперэхогенного внутрисердечного фокуса с наличием вирусной и урогенитальной инфекции у матери, а также с ультразвуковыми признаками инфицирования органов плода, плаценты и плодных оболочек [7, 9, 27, 28], что делает перспективным исследование возможного влияния инфекционных факторов на нарушение микроциркуляции у плода с последующими структурными дегенеративными изменениями органов.

А. Н. Стрижаков и соавт. указывают, что сочетание инфекционного процесса генитального тракта у беременной с тремя эхографическими признаками (многоводием, маловодием, наличием гиперэхогенной взвеси в околоплодных водах, изменениями в плаценте, пиелоэктазией, вентрикуломегалией, гиперэхогенными включениями в печени, нарушениями ритма сердца у плода) является информативным критерием внутриутробного инфицирования плода [9].

И. В. Жуков связывает появление гиперэхогенных внутрисердечных фокусов в сердце плода с изменениями в иммунной системе. Известно, что иммунологическим взаимоотношениям матери и плода принадлежит значимая роль в адекватном функционировании системы мать—плацента—плод. Основным органом иммунной системы плода, бесспорно, является тимус. Течение гестационного процесса и внутриутробное состояние плода отражаются на гистоморфологическом строении тимуса, особенно при воздействии патологического агента в срок беременности 22–24 нед. Так, доказано, что на фоне угрозы прерывания, гестоза отмечаются повышение эхогенности паренхимы с наличием множественных гиперэхогенных включений в тимусе, его гипоплазия,

развитие дистрофических изменений, что сочетается с гемодинамическими нарушениями в плаценте. Гемодинамические расстройства приводят к нарушению кровоснабжения коронарных артерий, особенно во II триместре с образованием микрокальцификатов на папиллярных мышцах и хордах, визуализируемых как «гиперэхогенные внутрисердечные фокусы». Автор полагает, что гипоплазия тимуса встречается чаще ($p < 0,05$) у плодов с указанным феноменом и сопровождается формированием вторичных иммунодефицитных состояний после рождения [29].

В 2005 г. S. Tran и соавт. представили данные о корреляции частоты обнаружения гиперэхогенного внутрисердечного фокуса с расой матерей. Так, наиболее высокой оказалась распространенность фокуса в популяции азиатских женщин — 30,4%. A. Rebarber и соавт. подтвердили и дополнили вышеизложенное: плоды с гиперэхогенным внутрисердечным фокусом чаще обнаруживаются у азиаток японского (14,7%), ближневосточного происхождения (8,1%) и афроамериканок (6,7%) [30, 31].

Не менее важным направлением исследований явилось изучение возможной взаимосвязи формирования врожденной патологии сердца и гиперэхогенного внутрисердечного фокуса в сердце плода и динамики его изменений после рождения ребенка. Актуальность этих исследований обусловлена тем, что врожденные пороки сердца составляют 16—40% всех пороков и лидируют среди пороков, не диагностированных внутриутробно. Скрининг пороков сердца возможен в сроки гестации 12—14 нед путем выявления как самих пороков, так и их маркеров (расширение воротникового пространства > 3 мм, скорость кровотока в диастолу по венозному потоку < 2 см/с) [32].

На сочетание обнаружения гиперэхогенного внутрисердечного фокуса и врожденного порока сердца при ультразвуковой пренатальной диагностике указывают и отечественные, и зарубежные авторы. Так, при аномалии Эбштейна в срок 18 нед гестации был констатирован гиперэхогенный внутрисердечный фокус диаметром 4 мм в левом желудочке [33]; у 3 из 12 плодов с ультразвуковыми признаками общего атриовентрикулярного канала был обнаружен гиперэхогенный внутрисердечный фокус [34]; у 2 из 29 новорожденных с недиагностированным пренатально дефектом межжелудочковой перегородки наблюдался гиперэхогенный внутрисердечный фокус в левом желудочке [8]; 2 плода из 71 с указанным феноменом имели небольшой дефект межжелудочковой перегородки и тетраду Фалло по данным постнатальной эхокардиограммы [4]. В исследовании J. Staniczuk и соавт. из 25 плодов с нормальным набором хромосом и гиперэхогенным внутрисердечным фокусом лишь один имел порок сердца по данным постнатальной эхокардиограммы — транспозицию магистральных сосудов

[35]. Предположено, что риск врожденной патологии сердца увеличивается, если гиперэхогенный внутрисердечный фокус локализован в правом или обоих желудочках [13].

Таким образом, в этом вопросе мнение исследователей неоднозначно, а иногда прямо противоположно. Так, I. Wolman считает, что обнаружение гиперэхогенного внутрисердечного фокуса у плодов не увеличивает вероятность рождения ребенка с врожденной патологией сердца: разница в наличии аномалий сердца в группе контроля (0,72%) и группе изучения (0,7%) оказалась статистически незначимой [36].

Не совсем ясны причины, обуславливающие отсутствие либо сохранение гиперэхогенного внутрисердечного фокуса после рождения ребенка и динамика дальнейших изменений этих образований в катамнезе. В работе A. Carrico у 25 из 506 плодов был диагностирован гиперэхогенный внутрисердечный фокус в срок гестации $20,6 \pm 1,6$ нед, у 15 (60%) из них этот феномен сохранился после рождения. Все дети были доношенными, с массой тела более 2500 г, но масса тела новорожденных с гиперэхогенным внутрисердечным фокусом была несколько меньше (в контроле 3465 ± 501 г, в исследуемой группе 3125 ± 589 г; $p = 0,002$) [37].

В исследовании G. Gupta и соавт. в 35% случаях гиперэхогенный внутрисердечный фокус сохранялся после рождения ребенка, а к 4 годам частота его обнаружения уменьшалась на 50%. Ультразвуковые параметры сердца (толщина задней стенки левого желудочка, фракция выброса левого желудочка, регургитация на трикуспидальном и митральном клапане) соответствовали общепопуляционным значениям в зависимости от массы тела, пола, в связи с чем был сделан вывод, что наличие изолированного гиперэхогенного внутрисердечного фокуса не оказывает неблагоприятного влияния на течение неонатального периода [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на многообразие научных исследований, отсутствуют четкие сведения о механизмах формирования «гиперэхогенного внутрисердечного фокуса», клиническом значении данного феномена, его постнатальной трансформации. Необходимо дальнейшее изучение этого вопроса не только врачами ультразвуковой диагностики и акушерами-гинекологами, но и педиатрами и детскими кардиологами.

Отсутствие любого ультразвукового маркера уменьшает риск синдрома Дауна на 70%, тогда как наличие нескольких ультразвуковых маркеров в сочетании с изменениями показателей биохимического скрининга и при возрасте матери старше 35 лет требует проведения пренатального кариотипирования. Кроме того, визуализация гиперэхогенного внутрисердечного

фокуса у плода ассоциируется с гемодинамическими нарушениями в системе мать—плацента—плод, приводящими к развитию дегенеративно-дистрофических изменений в органах и тканях, что требует более пристального внимания акушеров-гинекологов к беременным данной группы.

ЛИТЕРАТУРА

- Gupta G., Aggarwal S., Phadke S.R. Intracardiac echogenic focus and fetal outcome. *J Clin Ultrasound* 2010; 38: 9: 466—469.
- Kazerouni N.N., Currier R.J., Hodgkinson Ch. et al. Ancillary benefits of prenatal maternal serum screening achieved in the California program. *Prenat Diagn* 2010; 30: 981—987.
- Rodriguez R., Herrero B., Bartha J.L. The continuing enigma of the fetal echogenic intracardiac focus in prenatal ultrasound. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013; 25: 2: 145—151.
- Shakoor S., Ismail H., Munim S. Intracardiac echogenic focus and fetal outcome — review of cases from a tertiary care centre in Karachi, Pakistan. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26: 1: 2—4.
- Shi X.M., Fang Q., Chen B.J. et al. Investigation of ultrasound markers in screening fetal trisomy 21. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2013; 48: 2: 81—85.
- Макогон А.В., Каленицкая Л.В. Пренатальная эхографическая диагностика синдрома Дауна. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2007; 4: 65—66. (Makogon A.V., Kalenickaja L.V. Prenatal echographic diagnostics of Down syndrome. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* 2007; 4: 65—66.)
- Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Рыбин М.В. и др. Патогенез, ранняя диагностика и медикаментозная коррекция нарушений состояния плода у беременных высокого риска. *Вестн РАМН* 2006; 9—10: 104—114. (Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Rybin M.V. et al. Pathogenesis, early diagnosis and drug correction of fetal disorders in high-risk pregnant women. *Vestn RAMN* 2006; 9—10: 104—114.)
- Шевченко Е.А. Ультразвуковая пренатальная диагностика дефектов межжелудочковой перегородки в ранние сроки беременности. *Сибирское медицинское обозрение* 2009; 3: 75—80. (Shevchenko E.A. Ultrasound prenatal diagnosis of ventricular septal defects in early pregnancy. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* 2009; 3: 75—80.)
- Поморцев А.В., Третникова С.Г., Астафьева О.В. Особенности ультразвуковых и доплерометрических маркеров, выявленных во время беременности у женщин, родивших детей с хромосомными аномалиями. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2006; 6: 81. (Pomorcev A.V., Tretnikova S.G., Astafeva O.V. Features ultrasonic and dopplerometric markers identified during pregnancy in women who delivered babies with chromosomal abnormalities. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika* 2006; 6: 81.)
- Agathokleous M., Chaveeva P., Poon L.C. et al. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 3: 247—261.
- Huang S.Y., Shaw S.W., Cheuh H.Y. et al. Intracardiac echogenic focus and trisomy 21 in a population previously evaluated by first-trimester combined screening. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 8: 1017—1023.
- Dagklis T., W. Plasencia, N. Maiz et al. Choroid plexus cyst, intracardiac echogenic focus, hyperechogenic bowel and hydronephrosis in screening for trisomy 21 at 11 + 0 to 13 + 6 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 132—135.
- Bethune M. Management options for echogenic intracardiac focus and choroid plexus cysts: a review including Australian association of obstetrical and gynecological ultrasonologists consensus statement. *Australasian Radiology* 2007; 51: 324—329.
- Malinova M. Ultrasound markers for Down syndrome. *Akush Ginekolog (Sofia)* 2011; 50: 6: 37—42.
- Nicolaides Kypros H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 7—15.
- Miguel J., Brizot M., Liao A.W. et al. Second-trimester soft markers: relation to first-trimester nuchal translucency in unaffected pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 274—278.
- Facio M.C., Bartha J.L., Avila J.F. et al. Cardiac biometry and function in fetuses with intracardiac echogenic foci. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 313—317.
- Abu-Rustum R.S., Daou L., Abu-Rustum S.E. Role of first-trimester sonography in the diagnosis of aneuploidy and structural fetal anomalies. *J Ultrasound Med* 2010; 29: 1445—1452.
- Roberts D.J., Genest D. Cardiac histologic pathology characteristic of trisomies 13 and 21. *Hum Pathol* 1992; 23: 1130—1140.
- Anderson N., Jyoti R. Relationship of isolated fetal intracardiac echogenic focus to trisomy 21 at the mid-trimester sonogram in women younger than 35 years. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 21: 354—358.
- Бахарева В.А., Фанченко Н.Д. Социальные и медицинские аспекты профилактики врожденной и наследственной патологии. *Здравоохранение и медицинская техника* 2005; 9: 54—56. (Baharev V.A., Fanchenko N.D. Social and medical aspects of prevention of congenital and hereditary pathologies. *Zdravookhranenie i meditsinskaya tekhnika* 2005; 9: 54—56.)
- Гнетеева В.А., Мальмберг О.Л. Организация пренатального скрининга. *Здравоохранение и медицинская техника* 2005; 5: 20—22. (Gneteeva V.A., Mal'mberg O.L. Organization of prenatal screening. *Zdravookhranenie i meditsinskaya tekhnika* 2005; 5: 20—22.)
- Natoli J.L., Ackerman D.L., McDermott S. et al. Prenatal diagnosis of Down syndrome: a systematic review of termination rates (1995—2011). *Prenatal Diagnosis* 2012; 32: 142—153.
- Benacerraf B. Advancing further the sonographic estimation of Down syndrome risk — how early can we go? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 129—131.
- Zhao B. W., Yang Y., Pan M. et al. Color Doppler twinkling artifact in fetuses with echogenic intracardiac foci: echocardiographic observation and clinical significance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 548—551.
- 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.
- Затикян Е.П. Кардиология плода. М: Триада-Х 2009; 175—179. (Zatikjan E.P. Fetal cardiology. Moscow: Triada-X 2009; 175—179.)

28. Агеева М.И., Лаврушина Т.В., Цветкова Р.Р. Ультразвуковым признаком чего являются гиперэхогенные очаговые изменения хорд атриовентрикулярных клапанов плода? Ультразвуковая и функциональная диагностика 2010; 4: 84. (Ageeva M.I., Lavrushina T.V., Cvetkova R.R. Echogenic foci of the fetal atrioventricular valves — what do these ultrasound findings mean? Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika 2010; 4: 84.)
29. Жуков И.В. Ультразвуковая оценка тимуса у плодов с гиперэхогенными включениями в сердце. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2010; 4: 86. (Zhukov I.V. Ultrasound assessment of a thymus in fetuses with chogenic intracardiac focus. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika 2010; 4: 86.)
30. Rebarber A., Levey K.A., Funai E. et al. An ethnic predilection for fetal echogenic intracardiac focus identified during targeted midtrimester ultrasound examination: A retrospective review. BMC Pregnancy and Childbirth 2004; 4: 12: 1—4.
31. Tran S.H., Caughey A.B., Norton M.E. Ethnic variation in the prevalence of echogenic intracardiac foci and the association with Down syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 2005; 26:2: 158—161.
32. Макогон А.В. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода в I триместре беременности. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2007; 4:65. (Makogon A.V. Prenatal diagnostics of congenital heart disease in the first trimester gestation. Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika 2007; 4: 65.)
33. Деменюк Ю.А. Ранняя пренатальная диагностика аномалии Эбштейна. Пренатальная диагностика 2009; 8: 1: 41—43. (Demenjuk Ju.A. Early prenatal diagnosis of Ebstein's anomaly. Prenatal'naya diagnostika 2009; 8: 1: 41—43.)
34. Галкина О.Л. Общий атриовентрикулярный канал: возможности пренатальной диагностики. Пренатальная диагностика 2004; 3:4: 276—280. (Galkina O.L. Truncus arteriosus: possibility of prenatal diagnosis. Prenatal'naya diagnostika 2004; 3:4: 276—280.)
35. Staniczuk J., Kierzkowska B., Urszula—Koprek K. et al. Prenatal diagnostics of congenital heart disease — own results. Gynecol Pol 2005; 76: 11: 890—897.
36. Woolman I., Jaffa A., Geva E. et al. Intracardiac echogenic focus: no apparent association with structural cardiac abnormality. Fetal Diagn Ther 2004; 15:4: 216—218.
37. Carrico A., Matias A., Areias J.C. How important is a cardiac echogenic focus in a routine fetal examination? Rev Port Cardiol 2004; 23:3: 459—461.

Поступила 28.05.14