

СИСТЕМНЫЕ СКЕЛЕТНЫЕ ДИСПАЗИИ У ПЛОДОВ I ТРИМЕСТРА: УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ

А.А. Лазаревич, И.В. Новикова, Н.А. Венчикова, О.А. Тарлецкая, В.В. Тамашева
Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Системные скелетные дисплазии (ССД) представляют собой генетически гетерогенную группу остеохондродисплазий, включающую, согласно Международной номенклатуре конституциональных нарушений развития костей 2010 г., 456 нозологий, объединенных в 40 групп по молекулярным, биохимическим и/или рентгенологическим признакам [1]. Для пренатальной диагностики (ПД) особый практический интерес представляют летальные СД, приводящие к мертворождаемости и высокой младенческой смертности. Перевод популяционного скрининга беременных в I триместре, повышение качества ультразвуковых (УЗ) сканеров дают возможность осуществлять более эффективную диагностику ССД в ранние сроки беременности. К настоящему времени в отечественной и зарубежной литературе накопился определенный опыт применения эхографии в диагностике ССД в конце I триместра беременности [2–7]. Однако, несмотря на последние достижения УЗ-диагностики, большинство описанных случаев ССД были пролонгированы до II триместра в виду того, что дифференциальная ПД ССД достаточно сложна из-за большого количества нозологий, их фенотипической вариабельности с перекрыванием признаков, отсутствия четких УЗ-признаков летальных ССД у плодов I триместра. В случае ранней ПД летальной формы ССД женщине предлагается прерывание беременности, но данные о патоморфологических особенностях ССД у плодов, прерванных в I триместре беременности, в литературе не представлены. Исходя из вышесказанного, целью исследования было изучить спектр, морфологические и УЗ-проявления летальных ССД у плодов I триместра, что и определяет актуальность представленной работы.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили плоды, абортированные в г. Минске после ПД в I триместре беременности. Из соскоба с использованием стереомикроскопа SM-20 извлекали все части плода для морфологического исследования. Гистологическое исследование проводилось по стандартной методике [7].

Результаты и их обсуждение. В I триместре беременности у плодов было диагностировано 15 случаев ССД, представленных в таблице. Наиболее частой формой ССД, выявляемой в раннем сроке, явился несовершенный остеогенез (НОГ) II типа, составивший 43% (6/15). Также были выявлены диастрофическая дисплазия (ДТД) (2/15), синдром «коротких ребер — полидактилии» (СКРП) (2/15), ахондрогенез (АХГ) II типа (2/15), танатофорная дисплазия (ТД) I типа (1/15), спондилококостальная дисплазия (1/15). Сравнительный анализ пренатального и патоморфологического диагнозов показал, что в большинстве случаев УЗ пренатальный диагноз звучит, как «ССД» без уточнения нозологии. В 40% случаев у плодов с ССД было отмечено увеличение толщины воротникового пространства (ТВП), что связано с венозным застоем в области головы и шеи, обусловленным сдавлением верхнего отдела средостения суженной грудной клеткой, снижением движений плода в связи с переломами конечностей и нарушением состава экстрацеллюлярной матрицы из-за дефекта коллагена.

Таблица

Спектр ССД, выявленных в I триместре беременности

Патоморфологический диагноз ССД	Кол-во случаев	Гестационный срок, нед.	Толщина воротникового пространства
Несовершенный остеогенез, II тип	6	11–13,1	1,1–1,6
Диастрофическая дисплазия	2	12,0; 12,4	1,3; 3,1
Синдром коротких ребер — полидактилии, II тип (Маевского)	1	11,6	2,8
Синдром коротких ребер — полидактилии, III тип (Верма–Наумова)	1	12,3	5,8
Ахондрогенез, II тип (Лангера–Салдино)	2	11,1; 12,2	6,6; 11,3
Танатофорная дисплазия, I тип	1	11,0	3,9
ССД неклассифицированный: мезомелическое укорочение конечностей (предплечий), платиспондилия, расщелина мягкого неба	1	11,6	10,0
Спондилококостальная дисплазия	1	12,4	1,5

На основании сравнительного анализа установлены основные УЗ и морфологические проявления летальных ССД в I триместре.

Несовершенный остеогенез II типа: УЗ-проявления — выраженное сгибательное положение конечностей (суставов), контрактуры, птеригиумы; снижение подвижности суставов; варусная деформация стоп (косолапость); укорочение и деформация длинных трубчатых костей; морфологические признаки — отсутствие первичных центров оссификации (ПЦО) в закладках свода черепа (может быть оссифицирована только затылочная кость); укорочение и искривление верхних и нижних конечностей за счет переломов; искривление костей голени в области диафизов под прямым углом (ангуляция голеней); множественные переломы ребер, истончение ребер; гистологические признаки — эпифизарная ростовая зона хряща сформирована правильно; нарушение эндохондрального интрамембранозного окостенения (малочисленные тонкие метафизарные трабекулы); патологические переломы в области диафизов, возможно с образованием многочисленных фиброзных мозолей.

При сравнении УЗ и морфологических проявлений НОГ II типа необходимо отметить, что в случае пренатального выявления в I триместре очевидного ограничения подвижности конечностей (выраженное сгибательное положение, контрактуры, птеригиумы) и укорочения и деформации длинных трубчатых костей плода, обязательно требуется оценка экзогенности костей свода черепа и визуализация костей голени. Во всех случаях НОГ II типа расширения ТВП не обнаружено.

Ахондрогенез II типа: УЗ-проявления — гигрома шеи, генерализованный отек; выраженная микромелия верхних и нижних конечностей; снижение экзогенности позвоночника и ребер; морфологические признаки — выраженная микромелия верхних и нижних конечностей; диспропорционально короткое туловище и большая голова; оссификация костей свода черепа соответствует сроку гестации; отсутствие ПЦО в телах позвонков во всех отделах позвоночного столба, гипоплазия шейных позвонков; ребра без переломов, ПЦО короткие, атипичные — в виде «вилки»; расщелина неба; гистологические признаки — гипоплазия ПЦО плечевой и бедренной костей; ростовая пластинка хряща сформирована аномально, отсутствие колломнизации, линия оссификации неровная, гиперцеллюлярность покоящегося хряща с уменьшением матрикса, нахождение хондроцитов в расширенных лакунах.

Анализ всех случаев АХГ, включая данные литературы, позволяет утверждать, что вне зависимости от типа АХГ всегда диагностируется гигрома шеи и генерализованный отек. При сочетании гигромы шеи и микромелии конечностей необходимо оценивать пропорциональность туловища по отношению к размеру головы и экзогенность позвоночника и ребер.

Синдром коротких ребер-полидактилии: УЗ-проявления — расширение ТВП; расширение интракраниального пространства; микромелия верхних и нижних конечностей; фиксированное положение верхних и нижних конечностей; омфалоцеле; морфологические признаки — постаксиальная полидактилия кистей и стоп в виде «веера» из-за резкой гипоплазии фаланг и синдактилии; выраженная микромелия верхних и нижних конечностей; узкая грудная клетка, короткие ребра, гипоплазия ПЦО в ребрах; пороки развития ЦНС и моче-половой системы; гистологические признаки — дифференциально-диагностическим рентгенологическим признаком СКРП II типа (Маевского) являются короткие овальные большеберцовые кости.

Нами впервые в мировой практике при гистологическом исследовании препарата голени плода 11 недель гестации были выявлены овоидной формы ПЦО большеберцовой кости. Можно отметить, что в обоих случаях СКРП при УЗИ был заподозрен ахондрогенез в связи с выраженной микромелией и увеличенным ВП, вплоть до начинающегося отека кожи. Все случаи СКРП с данными УЗИ в I триместре, описанные в литературе, имели увеличенное ТВП (от 3 до 5 мм) и в 40% из них отмечен генерализованный отек. Также в 40% случаев выявлено омфалоцеле, а в 60% визуализирована полидактилия.

Детальный осмотр кистей и стоп должен стать обязательным этапом исследования плодов с сочетанием укорочения конечностей и увеличенного ТВП. При обнаружении полидактилии целесообразно провести поиск аномалий развития ЦНС и почек.

Диастрофическая дисплазия: УЗ-проявления — укорочение длинных трубчатых костей; косолапость; аномалии развития кистей и стоп (эктродактилия, синдактилия), деформация фаланг, гипоплазия пальцев, латеральное отведение больших пальцев «синдром хичхайкер»; морфологические признаки — патогномичное отведение больших пальцев кистей и стоп; укорочение трубчатых костей конечностей; варусная деформация стоп; гистологические признаки — дегенеративные изменения в зоне покоящегося хряща в виде кистозных участков неправильной формы, «слипание» 3–4 хондроцитов.

Спондилококостальная дисплазия: УЗ-проявления — укорочение и деформация позвоночника; сколиоз; полупозвонки; деформация ребер; морфологические признаки — сколиоз грудного отдела позвоночника, полупозвонки, дезорганизация позвонков, слияние ребер; ВПС-дефект межжелудочковой перегородки.

Заключение. Результаты изучения спектра, морфологических и УЗ-проявлений летальных ССД у плодов I триместра позволили установить:

1. В I триместре беременности пренатально диагностируются наиболее тяжелые, летальные формы ССД;
2. Объем пренатального УЗИ плода должен включать не только проведение простой фетометрии с использованием серии поперечных плоскостей для измерения копчико-теменного размера, ТВП, длины

носовой кости, бипариетального размер головы, окружности головы, грудной клетки, живота, но и оценку сегментов верхних и нижних конечностей, длины трубчатых костей. В случаях подозрения на ССД необходимо проводить расширенное мультиплоскостное обследование скелета плода с использованием трансвагинального датчика, трехмерной эхографии. При УЗ-исследовании плода помимо количественных измерений, определение типа укорочения конечностей, должно осуществляться проведение качественной оценки трубчатых костей — их эхогенность, наличие или отсутствие искривлений, переломов, оценку кистей и стоп, черепа, структур лица, исследование позвоночника и внутренних органов, в т. ч. эхокардиографию;

3. Патоморфологическая верификация пренатального диагноза ССД у плодов, абортированных по генетическим показаниям в I триместре беременности, должна быть обязательным этапом ПД, что позволяет не только оценивать ее качество, но и получать максимально полную информацию о характере выявленной патологии для медико-генетического консультирования семьи по прогнозу потомства.

SKELETAL DYSPLASIAS IN THE FETUSES OF EARLY GESTATION: ULTRASOUND AND MORPHOLOGY SIGNS

A.A. Lazarevich, I.V. Novikova, N.A. Venchikova, O.A. Tarleckaya, V.V. Tomasheva

The data about 15 fetuses with skeletal dysplasias, aborted after prenatal genetic diagnosis in 1th trimester of pregnancy. For the first time in Belarus defined range and the possibility of prenatal and postnatal diagnosis of skeletal dysplasias in the fetuses of early gestation.

Field of application: medical genetics, obstetrics, neonatology, pediatrics.

Proposals for co-operation: advisory assistance in the implementation.

Литература

1. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision / M. Warman [et al.] // *Am. J. Med. Genet.* — 2011. — Vol. 155, № 5 (part A). — P. 943–968.
2. Пренатальная диагностика несовершенного остеогенеза 2 типа в I триместре беременности: ультразвуковые и морфологические параллели / Н.А. Венчикова [и др.] // *Пренатал. диагностика.* — 2003. — Т. 2, № 1. — С. 34–39.
3. Возможности пренатальной диагностики диастрофической дисплазии в I триместре беременности // О.В. Прибушняя [и др.] // *Пренатал. диагностика.* — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 56–60.
4. First trimester ultrasound diagnosis of skeletal dysplasia associated with increased nuchal translucency thickness / C. Ngo [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 30. — P. 221–226.
5. Early prenatal diagnosis of skeletal anomalies / A. Khalil [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2011. — Vol. 31. — P. 115–124.
6. Ультразвуковые признаки синдрома «короткие ребра-полидактилия» в первом триместре беременности / И.В. Новикова [и др.] // *Пренатал. диагностика.* — 2012. — Т. 11, № 1. — С. 67–73.
7. Случай пренатальной диагностики и патоморфологической верификации ахондрогенеза II типа в I триместре беременности / А.А. Лазаревич [и др.] // *ARS Medica.* — 2013. — № 6 (67). — С. 48–57.