

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.71-007.17-053.13-091-07

ЛАЗАРЕВИЧ
Анастасия Анатольевна

**СИСТЕМНЫЕ СКЕЛЕТНЫЕ ДИСПЛАЗИИ:
ПОПУЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ
ДИАГНОСТИКА У ПЛОДОВ РАННИХ СРОКОВ ГЕСТАЦИИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 03.02.07 – генетика

Минск 2020

Научная работа выполнена в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя».

Научный руководитель: **Новикова Ирина Валентиновна**, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Официальные оппоненты: **Бекиш Владислав Янович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биологии и общей генетики учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Портянко Анна Сергеевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующий Республиканской молекулярно-генетической лабораторией канцерогенеза государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии имени Н.Н. Александрова»

Оппонирующая организация: государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 13 января 2021 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, телефон: 8 (017) 277 16 21, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан _____ декабря 2020 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.01,
кандидат медицинских наук, доцент



О.Н. Волкова

ВВЕДЕНИЕ

В Международную классификацию генетических скелетных заболеваний включено 436 нозологических форм [L. Bonafe et al., 2015], общая частота которых у плодов оценивается как 5 случаев на 1000 беременностей [T. Schramm et al., 2018]. В настоящее время для профилактики рождения детей с врожденными пороками развития (ВПР) в 1-м триместре проводится популяционный скрининг беременных. Совершенствование ультразвуковых (УЗ) сканеров дает возможность диагностировать тяжелые формы системных скелетных дисплазий (ССД) в ранние сроки беременности, но ввиду фенотипической вариабельности и перекрытия признаков пренатальный диагноз чаще всего звучит как «неуточненная остеохондродисплазия», что делает невозможным определение генетического прогноза потомства при медико-генетическом консультировании (МГК). Актуальность проблемы обусловлена отсутствием подходов к верификации УЗ пренатального диагноза: не установлены данные о спектре нозологических форм ССД, выявляемых в разные сроки беременности, не разработаны морфологические показатели биометрии скелета в норме для плодов в 1-м триместре, а также не изучены морфологические проявления ССД у плодов в этот период. Внедрение в медицинскую практику морфологической верификации ССД позволит проводить дифференциальную диагностику заболеваний этой группы, что даст возможность оценивать прогноз потомства. Ранняя пренатальная диагностика ССД будет способствовать снижению заболеваемости, детской инвалидности и смертности, а также сокращению затрат государства на лечебные мероприятия и социальную адаптацию лиц с такой патологией.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами. Диссертационная работа выполнена в рамках научного исследования по заданию 03.08: «Разработать и внедрить программу пренатальной диагностики и медико-генетического консультирования при системных скелетных дисплазиях» отраслевой научно-технической программы «Разработать и внедрить новые высокотехнологичные методы профилактики, диагностики и лечения перинатальной, акушерской, гинекологической, педиатрической и генетической патологии, направленные на укрепление демографической безопасности в Беларуси» («Здоровая мать – здоровое дитя – сильное государство»), сроки выполнения – 2013–2015 гг. (№ государственной регистрации 20131682).

Цель исследования: установить популяционную частоту ССД в Республике Беларусь, нозологический спектр, УЗ и морфологические особенности нозологических форм ССД у плодов в 1-м триместре беременности для улучшения пренатальной и патоморфологической диагностики.

Задачи исследования:

1. Провести анализ популяционной частоты ССД в республике по данным Белорусского регистра ВПР. Определить спектр и частоту ССД, выявляемых у живорожденных и плодов, абортированных в 1-м и 2-м триместрах беременности по медико-генетическим показаниям.

2. Разработать морфологические показатели биометрии скелета в норме для плодов в 1-м триместре.

3. Провести анализ УЗ-признаков ССД у плодов в 1-м триместре беременности.

4. Установить морфологические особенности нозологических форм ССД у плодов в 1-м триместре.

Объект исследования: плоды с ССД, абортированные по медико-генетическим показаниям в 1-м (n=20) и 2-м (n=40) триместрах беременности. Плоды без пороков развития, абортированные в 1-м триместре по социальным показаниям (n=88). Беременные (n=331), проходившие популяционный комбинированный скрининг 1-го триместра на выявление групп высокого риска по хромосомным болезням и ВПР плода.

Предмет исследования: частота ССД, УЗ-показатели фетометрии, УЗ-признаки ССД у плодов в 1-м триместре беременности; морфологические показатели биометрии скелета плода в 1-м триместре без ВПР и с ССД, макроскопические признаки, гистологическая структура эпифизарной пластинки и первичных центров оссификации (ПЦО) длинных трубчатых костей плодов с ССД в 1-м триместре.

Научная новизна. Впервые установлена популяционная частота ССД в Республике Беларусь, спектр и частота нозологических форм ССД у живорожденных и плодов, абортированных по медико-генетическим показаниям.

Разработаны морфологические показатели биометрии скелета в норме для плодов в 1-м триместре. Впервые определены морфологические особенности (макроскопические и гистологические признаки) ахондрогенеза, диастрофической дисплазии, ателостеогенеза 2-го типа, синдромов коротких ребер-полидактилии (СКРП) 1/3-, 2-го типов, танатофорной дисплазии 2-го типа, кампомелической дисплазии, несовершенного остеогенеза 2-го типа, перинатальной летальной гипофосфатазии у плодов в 1-м триместре. Впервые применен рентгенологический метод исследования для дифференциальной диагностики ССД у плодов, абортированных в 1-м триместре беременности.

Положения, выносимые на защиту:

1. Популяционная частота системных скелетных дисплазий в Республике Беларусь составляет 2,3 случая на 10 000 новорожденных. У живорожденных наиболее частыми нозологическими формами являются несовершенный остеогенез (21,5%) и ахондроплазия (17,2%). Среди плодов, абортированных до

22 недели гестации, – несовершенный остеогенез 2-го типа (26,6%), танатофорная дисплазия (17,3%), ахондрогенез 2-го типа (4,3%) и диастрофическая дисплазия (4,3%).

2. Разработанные морфологические показатели биометрии скелета в норме для плодов в 1-м триместре позволяют определить степень укорочения конечностей в случаях системных скелетных дисплазий, а в случаях врожденных пороков развития, не связанных с вовлечением скелета, могут использоваться в качестве критерия определения возраста плода. Наиболее информативными показателями являются длина кисти, предплечья, голени, бедра, первичный центр оссификации лучевой, малоберцовой и бедренной костей ($r > 0,9$, $p < 0,001$).

3. Толщина воротникового пространства и наличие/отсутствие аномалий кистей и стоп у плодов в 1-м триместре с укорочением конечностей являются основными ультразвуковыми критериями дифференциальной диагностики ахондрогенеза, диастрофической дисплазии, ателостеогенеза 2-го типа, синдромов «коротких ребер-полидактилии» 1/3-, 2-го типов, танатофорной дисплазии 2-го типа, кампомелической дисплазии, несовершенного остеогенеза 2-го типа, перинатальной летальной гипофосфатазии. Измерения длинных трубчатых костей у плодов в 1-м триместре должны выполняться на аппаратах экспертного класса.

4. Морфологическими критериями дифференциальной диагностики системных скелетных дисплазий у плодов в 1-м триместре являются сочетание макроскопических признаков и изменений гистологической структуры эпифизарной пластинки. В эпифизарной пластинке и первичных центрах оссификации выявляются специфические нарушения эндохондрального окостенения и признаки, эквивалентные рентгенологическим проявлениям, описываемым у плодов во 2-м триместре.

Личный вклад соискателя. Основным объемом исследований и результаты диссертационной работы получены автором самостоятельно в лаборатории медицинской генетики и мониторинга ВПР и лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований «РНПЦ «Мать и дитя» под руководством к.м.н. Новиковой И.В. Формулирование идеи, постановка цели и задач исследования, обсуждение полученных результатов проводилось совместно с научным руководителем. Диссертантом лично выполнен патентно-информационный поиск, проанализированы материалы первичной медицинской документации в группах исследования, проведены патоморфологические исследования 20 плодов в 1-м и 40 плодов во 2-м триместрах с ССД, 88 плодов – в 1-м триместре без ВПР, разработаны морфологические показатели биометрии скелета в норме для плодов в 1-м триместре, рассчитаны популяционные частоты, созданы базы данных (личный вклад составляет 100%). Диссертантом лично проведен статистический анализ

данных УЗ-фетометрии в 1-м триместре по материалам отделения пренатальной диагностики «РНПЦ «Мать и дитя». Соискателем лично получены основные научные результаты, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации по практическому использованию. Написание текста диссертации и автореферата осуществлялось лично автором. Результаты исследования представлены в публикациях, написанных без соавторов (3 статьи, 4 тезиса докладов) [7, 8, 16, 21, 23–25], и в совместных публикациях [1–6, 9–15, 17–20, 22]. Соавторами проведено УЗ-исследование (УЗИ) плодов и МГК семей. Личный вклад автора в совместных работах составляет 80%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов. Основные результаты работы были представлены на Республиканском семинаре «Диагностика синдромов множественных врожденных пороков развития» (Минск, 2012), конференции научной сессии Белорусского государственного медицинского университета, посвященной Дню белорусской науки (Минск, 2014) (диплом III степени), VII съезде Российского общества медицинских генетиков (Санкт-Петербург, 2015), Всероссийской научно-практической конференции «Новые технологии диагностики наследственных болезней» (Москва, 2016), X съезде педиатров и I перинатальном конгрессе Республики Беларусь (Минск, 2018), Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярно-генетические исследования в диагностике наследственной патологии: интерпретация результатов, применение в клинической практике» (Минск, 2019). Практические результаты диссертации оформлены в виде инструкции по применению, 6 актов внедрения в работу учреждений здравоохранения Республики Беларусь.

Опубликование результатов диссертации. Основные результаты диссертации опубликованы в 7 статьях журналов, рекомендованных ВАК для опубликования результатов диссертационных работ, общим объемом 3,5 авторских листа, в 3 статьях научных журналов, в 7 статьях в сборниках научных трудов, в 2 статьях сборников материалов конференций, в 6 тезисах докладов научных конференций, в 1 инструкции по применению. Общее количество страниц опубликованных материалов – 7 авторских листов.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 177 страницах компьютерного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, списка использованных источников литературы, который включает 144 наименования, в том числе 123 на английском языке и 21 на русском, списка 26 публикаций соискателя, 5 приложений. Материал диссертации представлен в 52 таблицах, 52 рисунках.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено когортное поперечное описательно-аналитическое двунаправленное исследование, включающее следующие этапы.

1. Ретроспективное популяционное исследование 1 051 936 новорожденных (живо- и мертворожденных) в Республике Беларусь за 2004–2013 гг. для определения популяционной частоты и спектра ССД. Популяционная частота рассчитывалась на 10 000 новорожденных. Количество новорожденных уточняли по данным Министерства статистики и анализа Республики Беларусь.

2. Проспективное исследование:

2.1 Для разработки морфологических показателей биометрии скелета в норме для плодов в 1-м триместре использованы 88 эмбрионов/плодов (в возрасте 8 недель – 21 эмбрион, 9 недель – 21 плод, 10 недель – 19 плодов, 11 недель – 16 плодов, 12 недель – 11 плодов), полученных при прерывании беременностей в 1-й городской клинической больнице, городской гинекологической больнице и городском родильном доме № 2 г. Минска в период с 2011 г. по 2013 г. Критериями включения в исследование явились отсутствие патологии у плода от одноплодной беременности, возраст плода (эмбриона) не менее 8 недель. Возраст плода определяли по длине стопы, наличию ПЦО в кистях и стопах, размерам почек и сердца. Морфометрическое исследование проводили с помощью циркуля-измерителя и миллиметровой линейки по единой схеме. Длину плеча измеряли от верхнего полюса головки плечевой кости до верхушки локтевого отростка локтевой кости, предплечья – от наружного края согнутого локтя до запястья, кисти – от запястья до дистального края ногтевой фаланги среднего пальца. Длину бедра измеряли от верхнего полюса большого вертела бедренной кости до центрального отдела надколенника, голени – от верхнего края согнутого колена до подошвенного края пяточной кости, стопы – от заднего полюса бугра пяточной кости до дистального края ногтевой фаланги I пальца стопы. Краниокаудальный размер лопатки определяли от верхнего угла до нижнего угла, медиолатеральный – от суставной впадины до середины медиального края. Измерение длины ПЦО в диафизах длинных трубчатых костей и лопаток проводили на свежих образцах, освобожденных от мягких тканей.

2.2 Установление морфологических особенностей нозологических форм ССД проведено на 20 плодах в 1-м и 40 плодах во 2-м триместрах с пренатальным УЗ-диагнозом «ССД». Морфологическое исследование плодов 9–13 недель гестации проводили под бинокулярным стереомикроскопом SM-20 в чашке Петри. Исследование начинали с извлечения фрагментов плода из соскоба, объем которого в 1-м триместре составляет от 200 до 500 мл. После внешнего осмотра проводили диссекцию и измерение отдельных органов. Сердце плодов вскрывали с помощью глазных пружинных ножниц

последовательной микродиссекцией по току крови, начиная с правого предсердия. Плоды 2-го триместра вскрывали с использованием полной эвисцерации. Во всех случаях до вскрытия проводили обязательное рентгенологическое исследование плодов на аппарате Siemens Sireskop CX, система 3с, с использованием режимов 42 киловольт, 1,6–1,8 миллиампер в секунду, фокусное расстояние подбирали эмпирически. Гистологическое исследование костей выполняли с предварительной декальцинацией муравьиной кислотой в смеси с 10% раствором формалина (1:1) в течение 2 недель. После декальцинации объекты промывали в течение 5 дней в часто сменяемом 10% растворе формалина. После последовательного выдерживания в этаноле нарастающей концентрации фрагменты заключали в парафин. При помощи микротомы из парафиновых блоков изготавливали срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Оценка гистологической структуры эпифизарной пластинки проводили на микроскопе Eclipse 80i (Nikon).

2.3 Оценка УЗ-фетометрии и анализ УЗ-проявлений ССД у плодов в 1-м триместре беременности осуществлены у 331 беременной, проходивших популяционный комбинированный скрининг 1-го триместра на выявление групп высокого риска по хромосомным болезням и ВПР плода в «РНПЦ «Мать и дитя». УЗ-фетометрию проводили специалисты отделения пренатальной диагностики. Критериями включения в исследование явились: плод без признаков патологии от одноплодной беременности, срок гестации плода не менее 10 недель. Первую группу составили 217 беременных, проходивших скрининг на УЗ-аппарате экспертного класса VOLUSON 730 Expert производства Healthcare (2005 г.) с использованием мультислотных датчиков 4,0–6,0 МГц и 6,0–8,0 МГц (вагинальный). Вторую группу – 114 беременных, проходивших скрининг на УЗ-аппарате высокого класса MEDISON Accuvix V10 (2011 г.). Срок гестации плода определяли по копчиково-теменному размеру (КТР). В каждой группе беременных плоды по КТР были разделены на 3 подгруппы: 10 недель (КТР 31,5–40,4 мм), 11 недель (КТР 40,6–57,0 мм), 12 недель (КТР 57,1–64,0 мм). УЗ-измерение размера костей конечностей плода выполнялись при следующих условиях: конечность располагалась в сагиттальной, парасагиттальной или поперечной плоскости при максимально четком изображении зон окостенения костей (гиперэхогенных зон). Исследуемая конечность была в разогнутом положении и на максимальном увеличении. УЗ-измерение сегментов конечностей осуществляли: плечо – от плечевого до локтевого сустава; предплечье – от локтевого до лучезапястного сустава; кисть – от лучезапястного сустава до дистальной фаланги третьего пальца; бедро – от проксимального конца бедренной кости до коленного сустава; голень – от коленного до голеностопного сустава; стопа – от голеностопного сустава до дистальной фаланги первого пальца. Описание УЗ-признаков нозологических

форм ССД осуществлялось на основании протоколов УЗИ после установления точного диагноза морфологическими методами. Статистическую обработку данных выполняли с помощью статистических пакетов Excel, Statistica 10.0 (BXXR207F383502FA-D). Для описания признаков, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали среднее значение признака $M \pm m$ (ошибка репрезентативности). Статистическую значимость различий вычисляли с помощью коэффициента Стьюдента (t). Корреляционный анализ проведен методом Пирсона (r). Количественные данные, распределение которых отличалось от нормального, были представлены в виде медианы и 25–75 квартилей (Me, Q1–Q3) и процентилей (P). Для сравнения данных использовали критерии Манна–Уитни (U) и Вилкоксона (T). Для всех критериев достоверная статистическая значимость считалась при $p \leq 0,05$. Толщина воротникового пространства (ТВП) плода рассчитывалась в МоМ (множитель от медианы) с помощью программы с учетом возраста, массы тела женщины, КТР плода. Нормальными принимались значения ТВП в пределах 0,5–2,0 МоМ.

Результаты собственных исследований

Популяционная частота ССД в республике по данным Белорусского регистра ВПР. С 2004 г. по 2013 г. в республике зарегистрировано 237 случаев ССД, популяционная частота составила 2,3:10 000 новорожденных. Увеличение доли случаев прерывания беременностей с ССД у плода с 26,3% в 2004 г. до 78,6% в 2013 г. свидетельствует о значительном улучшении качества пренатальной диагностики в Беларуси. Среди абортированных плодов (таблица 1) наиболее часто диагностируются несовершенный остеогенез 2-го типа (26,6%), танатофорная дисплазия (17,3%), ахондрогенез 2-го типа, диастрофическая дисплазия (по 4,3%).

Таблица 1. – Структура и частота ССД, диагностированных у абортированных плодов в Республике Беларусь с 2004 по 2013 гг.

Нозологическая форма	Абс. количество	Доля в структуре, %	Частота на 10 000 новорожденных
Несовершенный остеогенез 2-го типа	37	26,6	0,35
Танатофорная дисплазия	24	17,3	0,23
Ахондрогенез	6	4,3	0,06
Диастрофическая дисплазия	6	4,3	0,06
Синдром коротких ребер-полидактилии	5	3,6	0,05
Кампомелическая дисплазия	4	2,9	0,04
Синдром Апера	3	2,2	0,03
Спондилокостная дисплазия	3	2,2	0,03
Асфиксическая торакальная дисплазия	3	2,2	0,03
Перинатальная летальная гипофосфатазия	1	0,7	0,01
Ателостеогенез 2-го типа	1	0,7	0,01
Синдром Ларсена	1	0,7	0,01
Неуточненные формы ССД	45	32,4	0,43
Всего	139	100	1,32

Разработанные морфологические показатели биометрии скелета в норме для плодов в 1-м триместре представлены в таблице 2.

Таблица 2. – Размеры сегментов конечностей и размеры ПЩО закладок длинных трубчатых костей и лопаток плодов в возрасте 8–12 недель, мм (Me, Q1–Q3)

Показатель	Стопа	Голень	ПЩО большеберцовой кости	ПЩО малоберцовой кости	Бедро	ПЩО бедренной кости	Кисть	Предплечье	ПЩО лучевой кости	ПЩО локтевой кости	Плечо	ПЩО плечевой кости	Краниокаудальный размер лопатки	Медиолатеральный размер лопатки	Краниокаудальный размер ПЩО лопатки	Медиолатеральный размер ПЩО лопатки
8 недель																
Медиана	6,0	8,0	1,7	1,2	7,9	1,95	4,6	7,0	1,8	2,0	8,0	2,0	4,5	3,5	3,0	2,2
Q1	5,4	7,0	1,4	1,2	7,0	1,5	4,5	6,0	1,5	1,9	8,0	1,0	4,0	3,0	2,5	2,0
Q3	6,0	8,0	1,9	1,5	8,5	2,5	5,0	7,0	2,0	2,2	9,5	2,8	5,0	3,5	3,0	2,2
9 недель																
Медиана	8,0	12	3,5	3,0	11,0	4,0	6,5	10,0	4,1	4,4	13,0	5,0	8,0	5,8	4,8	3,3
Q1	8,0	11	3,2	2,5	11,0	3,5	6,0	9,6	4,0	4,0	12,0	4,5	7,0	5,0	4,0	3,0
Q3	8,5	12,9	4,1	3,7	12,1	5,0	7,0	11,0	4,9	5,0	14,0	5,7	9,0	7,0	5,5	5,5
10 недель																
Медиана	10,0	16,5	5,3	5,0	16,0	6,0	8,9	13,0	5,6	6,0	18,0	7,0	10,0	6,8	6,0	5,0
Q1	9,0	15,0	5,0	4,8	15,2	5,5	8,0	12,0	5,0	5,1	16,0	6,0	8,5	6,5	5,0	3,0
Q3	10,0	17,0	6,0	5,2	17,9	7,0	9,0	14,0	6,0	6,1	18,5	7,3	10,0	7,5	6,3	5,5
11 недель																
Медиана	11,8	19,4	8,0	7,6	20,0	10,0	10,0	16,0	8,5	9,0	20,0	10,5	12,3	8,8	7,0	5,5
Q1	11,0	17,5	7,5	7,0	19,0	9,0	10,0	15,0	7,8	7,8	18,0	9,0	10,5	8,0	6,6	5,1
Q3	12,0	21,0	8,6	8,0	21,0	10,8	11,5	17,0	9,0	9,0	22,0	10,6	13,0	9,0	8,0	6,0
12 недель																
Медиана	14,0	22,0	9,5	9,0	23,0	11,5	12,0	18,0	9,8	10,2	23,0	12,0	12,5	9,0	8,3	6,0
Q1	13,5	22,0	9,0	8,0	23,0	11,5	11,0	17,0	9,0	9,0	22,0	11,5	12,0	8,5	7,0	6,0
Q3	14,0	23,0	10,8	10,7	27,0	12,0	12,3	19,0	11,0	11,5	24,1	12,8	13,5	10,0	8,8	6,1

Выявлена прямая сильная достоверная связь между размерами сегментов конечностей и ПЦО длинных трубчатых костей в зависимости от возраста плода (таблица 3).

Таблица 3. – Линейные уравнения регрессии между возрастом плода (недели) и размерами сегментов и ПЦО трубчатых костей конечностей плода (мм)

Возраст плода (недели) =	r	p
= 6,0301 + 0,24296 × длина сегмента плеча (мм)	0,89	p<0,001
= 5,9670 + 0,31809 × длина сегмента предплечья (мм)	0,94	p<0,001
= 6,3175 + 0,43912 × длина кисти (мм)	0,92	p<0,001
= 7,8514 + 0,30108 × длина ПЦО плечевой кости (мм)	0,81	p<0,001
= 7,3497 + 0,41201 × длина ПЦО локтевой кости (мм)	0,88	p<0,001
= 7,4240 + 0,43331 × длина ПЦО лучевой кости (мм)	0,92	p<0,001
= 6,6677 + 0,21217 × длина сегмента бедра (мм)	0,92	p<0,001
= 6,3938 + 0,23392 × длина сегмента голени (мм)	0,94	p<0,001
= 5,4140 + 0,47107 × длина стопы (мм)	0,96	p<0,001
= 7,4514 + 0,38352 × длина ПЦО бедренной кости (мм)	0,91	p<0,001
= 7,6677 + 0,41527 × длина ПЦО большеберцовой кости (мм)	0,90	p<0,001
= 7,7712 + 0,43699 × длина ПЦО малоберцовой кости (мм)	0,95	p<0,001

Анализ УЗ-признаков ССД у плодов в 1-м триместре. Установлена связь между ТВП и нозологической формой ССД (таблица 4). Во всех случаях несовершенного остеогенеза 2-го типа, спондилококостальной, диастрофической, асфиксической торакальной дисплазий и перинатальной летальной гипофосфатазии ТВП была в пределах нормы (0,6–2 МоМ). Все случаи ахондрогенеза 2-го типа сопровождались гигромой шеи и отеком плода (диапазон ТВП 6,9–8,9 МоМ). Во всех случаях СКРП ТВП была более 2 МоМ (диапазон 2,3–3,9 МоМ).

Таблица 4. – Распределение нозологических форм ССД в зависимости от ТВП

Нозологическая форма ССД, количество случаев	ТВП, МоМ				
	0,6–1,2	1,4–2,0	2,1–3,0	3,1–4,0	>4,0–9,0
Несовершенный остеогенез 2-го типа	15	–	–	–	–
Спондилококостальная дисплазия	3	–	–	–	–
Диастрофическая дисплазия	2	1	–	–	–
Асфиксическая торакальная дисплазия	2	1	–	–	–
Перинатальная летальная гипофосфатазия	–	1	–	–	–
Ателостеогенез 2-го типа	–	–	1	–	–
Кампомелическая дисплазия	3	1	1	–	–
Танатофорная дисплазия 1-го типа	8	2	1	1	–
Синдромы «коротких ребер-полидактилии»	–	–	2	3	–
Ахондрогенез 2-го типа (Лангера–Салдино)	–	–	–	–	3
Итого	33	6	5	4	3

Отличительными признаками многих форм ССД являются аномалии кистей и стоп. Исходя из этого, предложены этапы УЗ дифференциальной диагностики ССД и описаны основные УЗ-признаки нозологических форм ССД (рисунок 1).

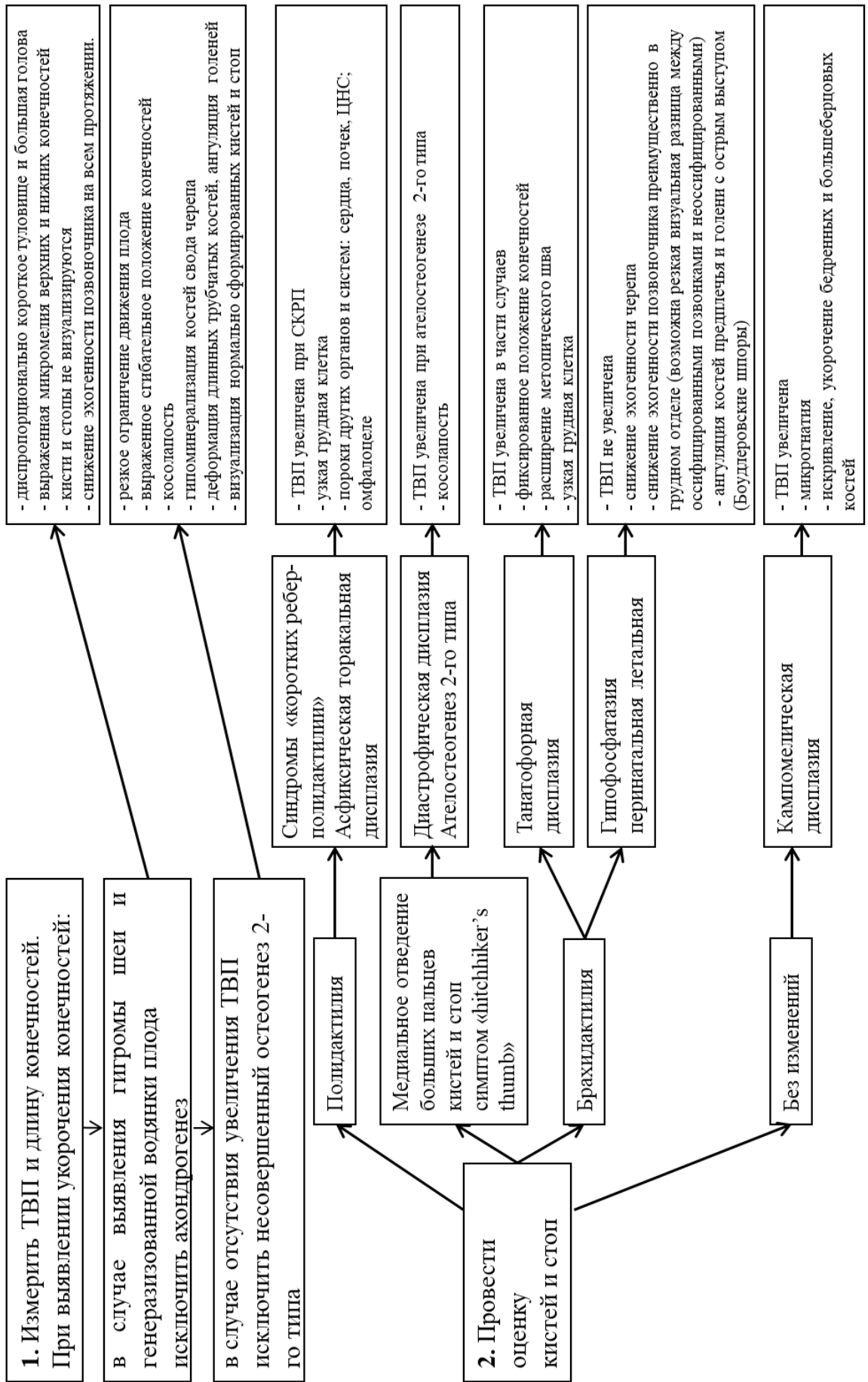


Рисунок 1. – Этапы УЗ-диагностики ССД у плодов в 1-м триместре беременности

Морфологические особенности нозологических форм ССД у плодов, абортированных по генетическим показаниям в 1-м триместре беременности. Нами описаны морфологические особенности и гистологические дифференциально значимые признаки каждой нозологической формы ССД у плодов в 1-м триместре (таблицы 5–8, рисунок 2), что имеет исключительно важное значение для установления нозологической формы ССД и оценки прогноза потомства.

Таблица 5. – Патоморфологические признаки несовершенного остеогенеза 2-го типа, перинатальной летальной гипофосфатазии и ахондрогенеза 2-го типа

Признак	Несовершенный остеогенез 2-го типа	Перинатальная летальная гипофосфатазия	Ахондрогенез 2-го типа
ПЦО в закладках свода черепа	Не оссифицированы, может быть оссифицирована только затылочная кость	Не оссифицированы	Оссифицированы согласно возрасту
ПЦО позвоночника	Соответствуют возрасту	Отсутствие ПЦО в телах одного или нескольких грудных позвонков	Отсутствие ПЦО, позвоночник короткий, гипоплазия шейных позвонков
ПЦО ребер	Переломы, четкообразные ребра	Неравномерная оссификация	Без переломов, короткие, в виде «вилки»
Оценка верхних конечностей	Длина $\leq 5 R^*$, переломы	Длина $< 5 R$, ангуляция костей предплечий с острым выступом, «Бодлеровские шпоры»	Микромелия, гипоплазия ПЦО плечевой кости, в случае гипохондрогенеза длина плеча и предплечья может быть не укорочена
Оценка нижних конечностей	Длина $< 5 R$, переломы, ангуляция костей голени под прямым углом	Длина $< 5 R$, ангуляция костей голени с острым выступом, «Бодлеровские шпоры»	Микромелия, гипоплазия ПЦО бедренной кости, в случае гипохондрогенеза длина бедра и голени может быть не укорочена
Оссификация кистей и стоп	Соответствуют возрасту	Задержана	
Прочие пороки	–	–	Расщелина неба
Гистология эпифизарной пластинки и ПЦО	Сформирована правильно, первичные метафизарные трабекулы малочисленные, короткие и тонкие	Неровная линия оссификации (метафизарные шпоры), широкие зоны пролиферации и гипертрофии, увеличено количество хондроцитов в зоне покоящегося хряща	Неровная линия оссификации, полное отсутствие колонкообразования и дифференциации зон, гиперцеллюлярность покоящегося хряща с уменьшением матрикса, хондроциты находятся в расширенных лакунах

Примечание – *R – процентиль.

Таблица 6. – Патоморфологические признаки диастрофической дисплазии и ателостеогенеза 2-го типа

Признак	Диастрофическая дисплазия	Ателостеогенез 2-го типа
ПЦО в закладках свода черепа	Оссифицированы согласно возрасту	
ПЦО позвоночника	Оссифицированы согласно возрасту	Оссифицированы согласно возрасту, может быть нарушение сегментации в поясничном отделе
ПЦО ребер	Без особенностей	Укорочены
Оценка верхних конечностей	Длина < 5 Р	Длина < 5 Р, дистальное сужение ПЦО плечевой и локтевой костей
Оценка нижних конечностей	Длина < 5 Р, ангуляция большеберцовой кости под тупым углом, двусторонняя косолапость	Выраженная микромелия
Оссификация кистей и стоп	Гипоплазия с задержкой оссификации проксимальных фаланг, медиальное отведение большого пальца кистей и стоп – симптом «hitchhiker's thumb»	
Прочие пороки	–	Расщелина неба, дивертикул Меккеля
Гистология эпифизарной пластинки	Миксоидная дегенерация покоящегося хряща	В зоне покоящегося хряща кистозные участки неправильной формы, хондроциты окружены ламеллярным материалом, образующим концентрические кольца

Таблица 7. – Патоморфологические признаки синдромов коротких ребер-полидактилии и асфиксической торакальной дисплазии

Признак	СКРП 1/3-го типа	СКРП 2-го типа	Асфиксическая торакальная дисплазия
ПЦО в закладках свода черепа	Оссифицированы согласно возрасту		
ПЦО позвоночника	То же		
ПЦО ребер	Без переломов, короткие, горизонтально расположенные		
Оценка верхних конечностей	Длина < 5 Р		
Оценка нижних конечностей	Длина < 5 Р		
Оссификация кистей и стоп	Гипоплазия ПЦО, полисиндактилия, напоминающая веер из-за сопутствующего крайнего укорочения фаланг		Задержка оссификации, постаксиальная полидактилия
Прочие пороки	Гипоплазия легких, дефект нервной трубки	Гипоплазия легких, расщелина губы, кистозная дисплазия почек	Гипоплазия легких, врожденный порок сердца
Гистология эпифизарной пластинки и ПЦО	Аномальная зона гипертрофии с дезорганизацией колонок	ПЦО большеберцовой кости овоидной формы	Укорочение зоны гипертрофии

Таблица 8. – Патоморфологические признаки танатофорной и кампомелической дисплазий

Признак	Танатофорная дисплазия	Кампомелическая дисплазия
ПЦО в закладках свода черепа	Оссифицированы согласно возрасту	
ПЦО позвоночника	Резко гипоплазированы	
ПЦО ребер	Укорочены, без переломов	Тонкие, может быть 11 пар
Оценка верхних конечностей	Длина < 5 Р	Длина плеча, предплечья в пределах нормы
Оценка нижних конечностей	Длина < 5 Р, искривление бедренных костей по типу «телефонной трубки»	Бедренные кости искривлены, укорочены, длина ПЦО бедра в пределах нормы, ангуляция большеберцовых костей
Оссификация кистей и стоп	Фаланги пальцев кистей и стоп укорочены, оссификация задержана	Оссифицированы согласно возрасту
Прочие пороки	–	Расщелина неба
Гистология эпифизарной пластинки и ПЦО	Неровная линия оссификации с разрастанием костных трабекул по периферии (метафизарные шпоры), увеличенная васкуляризация покоящегося хряща	Скудность и нарушение колонкообразования зоны пролиферации

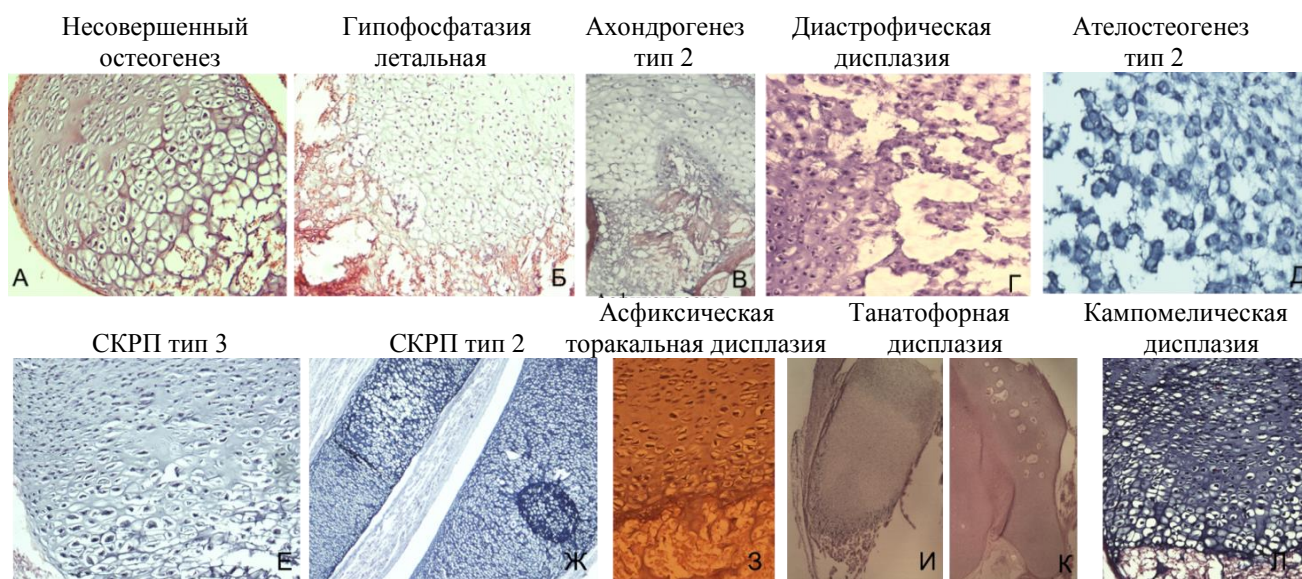
А, Б, В, Ж, З, Л – $\times 100$; Г, Д – $\times 200$; И, К – $\times 20$

Рисунок 2. – Гистотопограммы эпифизарной пластинки и ПЦО при ССД у плодов в 1-м триместре, окраска гематоксилином и эозином

По результатам проведенного исследования разработана инструкция по применению «Методы пренатальной диагностики ССД и патоморфологической верификации диагноза в I и II триместрах беременности», включающая алгоритмы УЗИ дифференциальной диагностики ССД у плодов в 1-м и 2-м триместрах беременности, алгоритм и протокол морфологической оценки скелета плода в 1-м триместре.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации:

1. Популяционная частота ССД в Республике Беларусь составляет 2,3:10 000 новорожденных, в г. Минске и Минской области – 3:10 000 новорожденных. Наиболее частыми формами ССД среди живорожденных являются несовершенный остеогенез (21,5%), ахондроплазия (17,2%) и акродизостоз (5,4%). Среди всех случаев ВПР, пренатально выявленных у плодов, абортированных до 22 недель гестации, ССД составляют 1,5%. Наиболее частыми из них являются несовершенный остеогенез 2-го типа (26,6%), танатофорная дисплазия (17,3%), ахондрогенез 2-го типа (4,3%), диастрофическая дисплазия (4,3%) и СКРП (3,6%). В 1-м триместре беременности выявляются все случаи перинатальной летальной гипофосфатазии, ателостеогенеза 2-го типа и ахондрогенеза, до 75,0% всех случаев диастрофической дисплазии, 43,0% СКРП, 37,5% несовершенного остеогенеза 2-го типа. Общий вклад нозологических форм ССД с аутосомно-рецессивным типом наследования, выявляемых у плодов в 1-м триместре, составил 65,0% [2, 4, 6, 7, 11–16, 19–24].

2. Разработаны морфологические показатели биометрии скелета в норме для плодов в 1-м триместре, включающие размеры сегментов верхних и нижних конечностей и ПЦО всех трубчатых костей и лопаток. Размеры сегментов верхних и нижних конечностей и ПЦО в диафизах закладок длинных трубчатых костей с 8-й по 12-ю недели являются стадиоспецифичными и могут использоваться в качестве критерия степени укорочения конечностей в случае диагностики ССД или пороков развития, проявляющихся укорочением конечностей у плодов ($U=0,0-18,0$, $p \leq 0,05$) [1–7].

3. Размеры сегментов верхних и нижних конечностей и ПЦО в диафизах закладок длинных трубчатых костей могут использоваться в качестве критерия определения возраста плода в 1-м триместре. Наиболее информативными показателями являются длина кисти, предплечья, стопы, голени, бедра, ПЦО лучевой, малоберцовой и бедренной костей ($r>0,9$, $p<0,001$). Размеры лопатки и ее ПЦО с 9-й до 12-й недели не являются стадиозависимыми параметрами и не могут использоваться для определения возраста плода ($U=12,5-23,0$, $p>0,05$), ($r=0,57$, $p=0,033$) [1–7].

4. Установлена связь между ТВП и нозологической формой ССД. Во всех случаях несовершенного остеогенеза 2-го типа ТВП не превышает 1,2 МоМ. Все случаи ахондрогенеза 2-го типа сопровождаются гигромой шеи и отеком плода (диапазон ТВП 6,9–8,9 МоМ). Во всех случаях СКРП ТВП составляет более 2,0 МоМ (диапазон 2,3–3,9 МоМ). Установлена связь между увеличением ТВП и тяжестью нозологической формы ССД внутри одной группы (при диастрофической дисплазии ТВП находится в пределах нормы, при ателостеогенезе 2-го типа – более 2,5 МоМ); при асфиксической торакальной

дисплазии ТВП в пределах нормы, при СКРП – 2,3–3,9 МоМ), что следует использовать в качестве дополнительного критерия УЗ дифференциальной диагностики между нозологическими формами ССД внутри одной группы [1–11, 13, 15, 18, 19, 22, 23, 25].

5. УЗ-фетометрию в 1-м триместре беременности необходимо проводить на аппаратах экспертного класса. В случае выявления укорочения конечностей у плода осмотр кистей и стоп должен стать обязательным этапом УЗИ. При визуализации полидактилии необходимо исключать СКРП и асфиксическую торакальную дисплазию, при диагностике симптома «hitchhiker's thumb» – исключать диастрофическую дисплазию и ателостеогенез 2-го типа. В случае визуализации брахидактилии – исключать танатофорную дисплазию и перинатальную летальную гипофосфатазию. При нормально сформированных кистях и стопах требуется провести поиск УЗ-признаков несовершенного остеогенеза 2-го типа и кампомелической дисплазии [1–9, 11, 14, 17–19, 22–25].

6. При проведении дифференциальной морфологической диагностики между нозологическими формами ССД со сниженной оссификацией скелета у плодов в 1-м триместре отличительными признаками являются наличие/отсутствие ПЦО в позвоночном столбе, ребрах, кистях и стопах и изменения гистологической структуры эпифизарной пластинки. При несовершенном остеогенезе 2-го типа ПЦО позвоночного столба, ребер, кистей и стоп соответствуют возрасту, эпифизарная зона хряща сформирована правильно. Для перинатальной летальной гипофосфатазии характерно отсутствие ПЦО в телах одного или нескольких грудных позвонков, неравномерная оссификация ребер и задержанная оссификация кистей и стоп, широкие зоны пролиферации и гипертрофии, неровная линия оссификации и увеличенное количество хондроцитов в зоне покоящегося хряща. Для ахондрогенеза 2-го типа свойственны отсутствие ПЦО в телах всех позвонков, короткие ПЦО ребер с вилкообразными концами и полное отсутствие колонкообразования и дифференцировки зон эпифизарной пластинки, гиперцеллюлярность покоящегося хряща с уменьшением матрикса, локализация хондроцитов в расширенных лакунах, неровная линия оссификации [2, 6, 7, 11, 14, 24].

7. При проведении дифференциальной морфологической диагностики между СКРП и асфиксической торакальной дисплазией, между диастрофической дисплазией и ателостеогенезом 2-го типа при схожести внешних признаков отличительными являются размеры и форма ПЦО трубчатых костей и изменения гистологической структуры пластинки роста. При СКРП 2-го типа ПЦО большеберцовой кости овоидной формы и меньше ПЦО малоберцовой кости. В случаях СКРП 1/3-го типа выявляется аномальная зона гипертрофии с дезорганизацией колонок. При асфиксической торакальной дисплазии диагностируется укорочение зоны гипертрофии. Отличительным признаком

ателостеогенеза 2-го типа является дистальное сужение ПЦО плечевой и локтевой костей и дегенеративные изменения в зоне покоящегося хряща в виде кистозных участков неправильной формы и хондроцитов, окруженных ламеллярным материалом, который образует концентрические кольца. Для диастрофической дисплазии характерна миксоидная дегенерация зоны покоящегося хряща [1, 4, 5, 8–11, 18, 22, 24].

8. При проведении дифференциальной морфологической диагностики между ССД с преимущественной деформацией нижних конечностей (танатофорной и кампомелической дисплазиями) отличительными признаками являются гистологические изменения эпифизарной пластинки. При кампомелической дисплазии выявляются описываемые у плодов во 2-м триместре скудность, нарушение колонкообразования зоны пролиферации, при танатофорной дисплазии – увеличенная васкуляризация покоящегося хряща, неровная линия оссификации с образованием боковых «шпор» [4, 7, 19, 24].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Полученные результаты о популяционной частоте, спектре ССД, выявляемых в разные сроки беременности, могут быть использованы при проведении МГК для определения прогноза потомства, планирования объема пренатальных исследований и выбора тактики ведения беременностей для улучшения перинатальных исходов.

2. УЗ-фетометрию в 1-м триместре беременности необходимо проводить на аппаратах экспертного класса. В случае выявления укорочения конечностей у плода осмотр кистей и стоп должен стать обязательным этапом УЗИ. Рекомендуется использовать предлагаемые этапы УЗ дифференциальной диагностики ССД.

3. Разработанные морфологические показатели биометрии скелета в норме для плодов в 1-м триместре должны использоваться для определения степени укорочения конечностей в случае диагностики ССД или других пороков опорно-двигательного аппарата.

4. Рассчитанные уравнения регрессии между возрастом плода и размерами сегментов и ПЦО трубчатых костей верхних и нижних конечностей рекомендуется использовать для определения возраста плода.

5. При проведении морфологической диагностики ССД у плода необходимо применять гистологические методы исследования эпифизарной пластинки.

6. Разработанная инструкция по применению «Методы пренатальной диагностики ССД и патоморфологической верификации диагноза в первом и втором триместрах беременности» может использоваться в практической работе РНПЦ «Мать и дитя» и областных медико-генетических учреждениях, что повысит эффективность пренатальной диагностики ССД в Республике Беларусь [26].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ**Публикации, соответствующие пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь**

1. Синдром коротких ребер-полидактилии 4 типа (Бимера) у плода II триместра беременности / И.В. Новикова, А.А. Лазаревич, И.В. Соловьева, Т.А. Плевако // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – Т. 19, № 1. – С. 93–101.

2. Случай пренатальной диагностики и патоморфологической верификации ахондрогенеза 2 типа в I триместре беременности / А.А. Лазаревич, И.В. Новикова, В.В. Томашева, Н.А. Венчикова, Т.А. Плевако // «ARS Medica». – 2013. – Т. 67, № 6. – С. 48–57.

3. Лазаревич, А.А. Морфологические нормативные показатели биометрии скелета плода 1 триместра / А.А. Лазаревич, И.В. Новикова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. // Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К.У. Вильчук, Е.А. Улезко. – Минск, 2014. – Вып. 7. – С. 152–157.

4. Ателостеогенез 2 типа и диастрофическая дисплазия в I триместре беременности / И.В. Новикова, А.А. Лазаревич, С.И. Ковалев, Н.А. Венчикова, О.А. Тарлецкая // «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа». – 2015. – Т. 38, № 2. – С. 68–79.

5. Синдром коротких ребер-полидактилии тип 3 и асфиксическая торакальная дисплазия: ультразвуковые и морфологические признаки в I и II триместрах беременности / А.А. Лазаревич, И.В. Новикова, И.В. Соловьева, Э.И. Мараховская, О.А. Тарлецкая, Т.А. Плевако, Т.М. Крицкая, Л.А. Савенко // «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа». – 2015. – Т. 37, № 1. – С. 95–105.

6. Лазаревич, А.А. Неонатально летальная гипофосфатазия в 1 триместре беременности / А.А. Лазаревич // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. // Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К.У. Вильчук, Е.А. Улезко. – Минск, 2018. – Вып. 11. – С. 378–384.

7. Лазаревич, А.А. Несовершенный остеогенез 2 типа в 1 триместре беременности / А.А. Лазаревич // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. // Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К.У. Вильчук, Е.А. Улезко. – Минск, 2018. – Вып. 11. – С. 384–391.

Статьи в научных журналах

8. Ультразвуковые признаки синдрома «короткие ребра-полидактилия» в первом триместре беременности / И.В. Новикова, М.Л. Лиштван,

И.В. Соловьева, Т.А. Плевако, А.А. Лазаревич // Пренатальная диагностика. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 67–73.

9. Ectrodactyly and tetralogy of Fallot in a fetus with del(6)(q21q23) / I.V. Novikova, A.A. Lazarevich, T.M. Egorova, I.V. Solovyeva, E.I. Golovataja, T.A. Plevako, N.G. Mikheeva, I.W. Lurie // Genetic Counseling. – 2014. – Vol. 25, No 1. – P. 19–27.

10. Новикова, И.В. Пренатальная ультразвуковая диагностика диастрофической дисплазии в 12 недель беременности / И.В. Новикова, А.А. Лазаревич, Н.А. Венчикова // Пренатальная диагностика. – 2015. – Т 14, № 2. – С. 130–136.

Статьи в сборниках научных трудов

11. Возможности пренатальной диагностики и постнатальной верификации системных скелетных дисплазий у плодов ранних сроков гестации / А.А. Лазаревич, И.В. Новикова, Н.А. Венчикова, О.В. Прибушеня, И.В. Соловьева, О.А. Тарлецкая, В.В. Томашева, Э.И. Мараховская // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. // Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К.У. Вильчук, Е.А. Улезко. – Минск, 2013. – Вып. 6. – С. 227–234.

12. Лазаревич, А.А. Спектр системных скелетных дисплазий, сопоставление пренатального и патоморфологического диагнозов у плодов, абортированных по генетическим показаниям в 1 и 2 триместрах беременности / А.А. Лазаревич, И.В. Новикова, И. В. Наумчик // Достижения медицинской науки Беларуси : реценз. науч.-практ. ежегод. / Респ. науч. мед. б-ка ; ред. В.И. Жарко [и др.]. – Минск, 2013. – Вып. 18. – С. 94–96.

13. Лазаревич, А.А. Спектр нозологических форм системных скелетных дисплазий, ультразвуковые и морфологические проявления в первом триместре беременности / А.А. Лазаревич, И.В. Новикова, И.В. Наумчик // Достижения медицинской науки Беларуси : реценз. науч.-практ. ежегод. / Респ. науч. мед. б-ка ; ред. В.И. Жарко [и др.]. – Минск, 2014. – Вып. 19. – С. 47–48.

14. Система мониторинга и эффективность пренатальной диагностики врожденных пороков развития в Беларуси / А.А. Ершова-Павлова, Е.Г. Ильина, Г.А. Карпенко, А.А. Лазаревич, Э.И. Мараховская, И.В. Новикова, О.В. Прибушеня, Р.Д. Хмель, И.В. Наумчик // Сборник научных трудов БГМУ. – 2014. – Вып. 4. – С. 85–87.

15. Системные скелетные дисплазии у плодов 1 триместра: ультразвуковые и морфологические признаки / А.А. Лазаревич, И.В. Новикова, Н.А. Венчикова, О.А. Тарлецкая, В.В. Томашева // Сборник научных трудов БГМУ – 2014. – Вып. 4. – С. 146–148.

16. Лазаревич, А.А. Клиническая эпидемиология системных скелетных дисплазий в Республике Беларусь / А.А. Лазаревич // Республиканская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 50-летию медико-профилактического факультета: сб. науч. тр. / Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол. : А.В. Сикорский [и др.]. — Минск: БГМУ, 2015. — С. 262–272.

17. Лазаревич, А.А. Показатели ультразвуковой биометрии скелета плода в 1 триместре беременности в норме / А.А. Лазаревич, В.В. Томашева // Достижения медицинской науки Беларуси : реценз. науч.-практ. ежегодник / Респ. науч. мед. б-ка ; ред. В.И. Жарко [и др.]. — Минск, 2015. — Вып. 20. — С. 84–86.

Материалы конференций

18. Лазаревич, А.А. Пренатальная диагностика и патоморфологическая верификация ателостеогенеза 2 типа у плода 1 триместра беременности / А.А. Лазаревич, И.В. Новикова // Медицинская генетика. — 2015. — № 4. — С. 51.

19. Лазаревич, А.А. Случай кампомелической дисплазии у плода 1 триместра: ультразвуковые и морфологические признаки / А.А. Лазаревич, И.В. Новикова // Медицинская генетика. — 2016. — Т. 169, № 7. — С. 45–48.

Тезисы докладов

20. Лазаревич, А.А. Спектр системных скелетных дисплазий у плодов, абортированных по генетическим показаниям в 1 и 2 триместрах беременности / А.А. Лазаревич, И.В. Новикова, И.В. Наумчик // В рамках 2 национального конгресса «Дискуссионные вопросы современного акушерства» и обучающего прекогресс-курса XI Всемирного конгресса по пренатальной медицине, Санкт-Петербург, 16–18 июня, 2013 г. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2013. — Т. LXII. — С. 38–39.

21. Лазаревич, А.А. Возможность патоморфологической верификации системных скелетных дисплазий у плодов 1 триместра / А.А. Лазаревич // VIII междисциплинарная конференция по акушерству, перинатологии, неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный», Санкт-Петербург, 15–16 ноября, 2013 г. // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. — 2013. — С. 52.

22. Спектр и ультразвуковые признаки летальных скелетных дисплазий у плодов в 1 триместре беременности / А.А. Лазаревич, И.В. Новикова, Н.А. Венчикова, Э.И. Мараховская, О.А. Тарлецкая, В.В. Томашева, И.В. Наумчик // VI Конгресс педиатров СНГ, 9–10 октября, Минск, 2014. — С. 72.

23. Лазаревич, А.А. Расширение толщины воротникового пространства у плода 1 триместра / А.А. Лазаревич // Материалы III Международной конференции «Генетика и биотехнология XXI века: проблемы, достижения, перспективы», посвященная 115-летию со дня рождения академика

А.Р. Жебрака, XI съезда Белорусского общества генетиков и селекционеров, Минск, 2016. – С. 72.

24. Лазаревич, А.А. Патоморфологические признаки системных скелетных дисплазий у плодов ранних сроков гестации / А.А. Лазаревич // Материалы III Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны». Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, спецвыпуск. – С. 297–298.

25. Лазаревич, А.А. Ультразвуковые дифференциальные признаки системных скелетных дисплазий у плодов 1 триместра беременности и этапы пренатальной диагностики / А.А. Лазаревич // Материалы III Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети – будущее страны». Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, спецвыпуск. – С. 299–300.

Инструкции по применению

26. Методы пренатальной диагностики системных скелетных дисплазий и патоморфологической верификации диагноза в первом и втором триместрах беременности: инструкция по применению № 119-1115 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 18.03.2016 / РНПЦ «Мать и дитя» ; сост.: А.А. Лазаревич, И.В. Новикова, О.В. Прибушеня., А.А. Ершова-Павлова, И.В. Наумчик // Современные методы лечения, диагностики и профилактики заболеваний: сб. инструкт.-метод. док. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Минск, 2016. – 18 с.

РЭЗІЮМЭ

Лазарэвіч Анастасія Анатольеўна

**Сістэмныя шкілетныя дысплазіі: папуляцыйны аналіз
і марфалагічная дыягностыка ў пладоў ранніх тэрмінаў гестацыі**

Ключавыя словы: сістэмныя шкілетныя дысплазіі (СШД), папуляцыйная частата, ультрагукавая, марфалагічныя прыкметы, 1-шы трымэстр.

Мэта даследавання: устанавіць папуляцыйную частату СШД у Рэспубліцы Беларусь, назалагічны спектр, ультрагукавыя і марфалагічныя асаблівасці назалагічных форм СШД у пладоў у 1-м трымэстры цяжарнасці для паляпшэння прэнатальнай і патамарфалагічнай дыягностыкі.

Метады даследавання: ультрагукавыя, марфалагічныя, гісталагічныя, марфаметрычныя, рэнтгеналагічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: упершыню ўстаноўлена папуляцыйная частата СШД у Рэспубліцы Беларусь, спектр і частата назалагічных форм СШД у жыванароджаных і пладоў, абартаваных па медыка-генетычных паказаннях. Распрацаваны марфалагічныя паказчыкі біаметрыі шкілета ў норме для пладоў у 1-м трымэстры. Упершыню вызначаны марфалагічныя асаблівасці (макраскапічныя і гісталагічныя прыкметы) ахандрагенезу, дыстрафічнай дысплазіі, атэластэагенезу 2-га тыпу, сіндромаў кароткіх рэбраў-полідактыліі 1/3-га, 2-га тыпаў, танатафорнай дысплазіі 2-га тыпу, кампамялічнай дысплазіі, незакончанага астэагенезу 2-га тыпу, перынатальнай смяротнай гіпафасфатазіі ў пладоў у 1-м трымэстры. Упершыню прыменены рэнтгеналагічны метады даследавання для дыферэнцыйнай дыягностыкі СШД у пладоў, абартаваных у 1-м трымэстры цяжарнасці. Распрацаваны этапы ўльтрагукавой дыферэнцыйнай дыягностыкі СШД у пладоў у 1-м трымэстры цяжарнасці.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны на трэцім, чацвёртым узроўнях аказання перынатальнай дапамогі; у лекцыйных і практычных курсах вышэйшых навучальных устаноў медыцынскага профілю і паслядыпломнай адукацыі.

Галіна прымянення: генетыка, ультрагукавая дыягностыка, прэнатальная дыягностыка, патамарфалогія, адукацыйны працэс.

РЕЗЮМЕ

Лазаревич Анастасия Анатольевна

Системные скелетные дисплазии: популяционный анализ и морфологическая диагностика у плодов ранних сроков гестации

Ключевые слова: системные скелетные дисплазии (ССД), популяционная частота, ультразвуковые, морфологические признаки, 1-й триместр.

Цель исследования: установить популяционную частоту ССД в Республике Беларусь, нозологический спектр, ультразвуковые и морфологические особенности нозологических форм ССД у плодов в 1-м триместре беременности для улучшения пренатальной и патоморфологической диагностики.

Методы исследования: ультразвуковые, морфологические, гистологические, морфометрические, рентгенологические, статистические.

Полученные результаты и их новизна: впервые установлена популяционная частота ССД в Республике Беларусь, спектр и частота нозологических форм ССД у живорожденных и плодов, абортированных по медико-генетическим показаниям. Разработаны морфологические показатели биометрии скелета в норме для плодов в 1-м триместре. Впервые определены морфологические особенности (макроскопические и гистологические признаки) ахондрогенеза, диастрофической дисплазии, ателостеогенеза 2-го типа, синдромов коротких ребер-полидактилии 1/3-, 2-го типов, танатофорной дисплазии 2-го типа, кампомелической дисплазии, несовершенного остеогенеза 2-го типа, перинатальной летальной гипофосфатазии у плодов в 1-м триместре. Впервые применен рентгенологический метод исследования для дифференциальной диагностики ССД у плодов, абортированных в 1-м триместре беременности. Разработаны этапы ультразвуковой дифференциальной диагностики ССД у плодов в 1-м триместре беременности.

Рекомендации по использованию: полученные результаты могут быть использованы на третьем, четвертом уровнях оказания перинатальной помощи; в лекционных и практических курсах высших учебных заведений медицинского профиля и последипломного образования.

Область применения: генетика, ультразвуковая диагностика, пренатальная диагностика, патоморфология, образовательный процесс.

SUMMARY

Lazarevich Nastassia **Systemic Skeletal Dysplasia: Population Analysis** **And Morphological Diagnosis In Fetuses Of Early Gestation Age**

Key words: systemic skeletal dysplasia, population frequency, ultrasound, morphological signs, 1 trimester.

Objective: to establish the population frequency of systemic skeletal dysplasia (SSD) in the Republic of Belarus, the nosological spectrum, ultrasound and morphological features of nosological forms of SSD in fetuses in the 1st trimester of pregnancy to improve prenatal and pathomorphological diagnosis.

Research methods: ultrasound, morphological, histological, morphometric, radiological, statistical.

Novelty and the obtained findings: for the first time in the Republic of Belarus the population frequency of SSD was established, the spectrum and frequency of nosological forms of SSD in live-born and fetuses aborted for medical and genetic reasons. The morphological indicators of skeletal biometry of healthy fetuses in the 1st trimester were developed. For the first time ever the morphological features (macroscopic and histological features) of achondrogenesis, diastrophic dysplasia, atesteogenesis type 2, syndromes short rib-polydactyly type 1/3 and 2, thanatophoric dysplasia type 2, campomelic dysplasia, imperfect osteogenesis type 2, neonatal lethal hypophosphatasia in the fetus in the 1st trimester were identified. For the first time the X-ray study method was used for the differential diagnosis of SSD in fetuses aborted in the 1st trimester of pregnancy. The stages of ultrasound differential diagnostics of SSD in fetuses in the 1st trimester of pregnancy have been developed.

Recommendations for use: the results can be used at the third and fourth levels of perinatal care; in theoretical and practical courses of higher educational institutions of medical profile and postgraduate education.

Scope of application: genetics, ultrasound diagnostics, prenatal diagnostics, pathomorphology, educational process.

Подписано в печать 04.12.20. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,45. Тираж 60 экз. Заказ 560.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.