

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ



Первый заместитель Министра

Д.Л. Пиневич

2016 г.

Регистрационный № 191-1115

МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНЫХ  
СКЕЛЕТНЫХ ДИСПЛАЗИЙ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ  
ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА В ПЕРВОМ И ВТОРОМ ТРИМЕСТРАХ  
БЕРЕМЕННОСТИ

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический  
центр «Мать и дитя»

АВТОРЫ:

Лазаревич А.А., к.м.н. Новикова И.В., к.м.н. Прибушения О.В., к.м.н.  
Ершова-Павлова А.А., к.м.н. Наумчик И.В.

Минск, 2015

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ  
Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Д.Л. Пиневиц  
18.03.2016  
Регистрационный № 191-1115

**МЕТОД ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНЫХ СКЕЛЕТНЫХ  
ДИСПЛАЗИЙ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ  
ДИАГНОЗА В ПЕРВОМ И ВТОРОМ ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: ГУ «Республиканский научно-практический  
центр “Мать и дитя”»

АВТОРЫ: А.А. Лазаревич, канд. мед. наук И.В. Новикова, канд. мед. наук  
О.В. Прибушеня, канд. мед. наук А.А. Ершова-Павлова, канд. мед. наук  
И.В. Наумчик

Минск 2015

В настоящей инструкции по применению (далее — инструкция) изложены методы пренатальной диагностики и патоморфологической верификации диагноза системных скелетных дисплазий, использование которых позволит повысить эффективность пренатального ультразвукового (УЗ) выявления на ранних сроках беременности системных скелетных дисплазий (ССД, по МКБ-10 Q77.0–Q78.0) у плода и патоморфологической верификации пренатально установленного диагноза во II и I триместрах беременности.

Инструкция предназначена для врачей ультразвуковой диагностики и врачей-генетиков медико-генетических центров (отделений, консультаций), врачей-патологоанатомов, врачей лабораторной диагностики.

### **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ, РЕАКТИВОВ, СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**

1. Ультразвуковые аппараты экспертного класса, оснащенные трансабдоминальными (4–6 МГц) и вагинальными (6–8 МГц) датчиками.
2. Оборудование для патоморфологического исследования постабортного материала — стереомикроскоп.
3. Реагенты для гистологического исследования.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Беременность I триместра (10 недель 5 дней — 13 недель 6 дней) и II триместра (18–21 неделя).

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ**

Отсутствуют.

### **ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА**

#### **Выделение беременных группы риска**

*Ультразвуковое исследование (УЗИ) плода*

1. Беременные с отягощенным генетическим анамнезом по ССД, у которых имеются дети, родители, близкие родственники с ССД, прерывание беременности в связи с выявлением ССД у плода.
2. Беременные, у которых при УЗИ в I триместре беременности у плода выявлено: увеличение толщины воротникового пространства (NT) 3 мм и более; ограничение подвижности; визуальное укорочение конечностей; визуальное укорочение отдельных сегментов конечностей; вынужденное, не типичное положение конечностей.
3. Беременные, у которых при УЗИ во II триместре беременности у плода выявлено: отставание бедренной и других костей на 3 недели и более от акушерского срока; снижение эхогенности костей; ограничение подвижности; особенности анатомии, деформация, необычное положение конечностей.

*Для патоморфологического исследования*

1. Плоды, абортированные по медико-генетическим показаниям в I и II триместрах беременности.

## **ПЕРВЫЙ ТРИМЕСТР БЕРЕМЕННОСТИ**

***Алгоритм выполнения УЗИ в I триместре (10 недель 5 дней — 13 недель 6 дней) беременным групп риска***

*Проведение фетометрии*

1. Базовая фетометрия и осмотр плода проводятся согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.01.2012 № 83 «О совершенствовании организации проведения пренатальных ультразвуковых исследований по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в Республике Беларусь» (далее — приказ).

2. При копчикотеменном размере (КТР) 38–80 мм оценивается носовая кость (NB) в среднесагиттальном срезе профиля плода при увеличении изображения таким образом, чтобы голова плода и верхняя часть грудной клетки занимали весь экран.

3. Интракраниальное пространство (IT) измеряется при увеличении изображения (на экране только голова и грудная клетка плода) в строго средней сагиттальной плоскости сканирования. Оценивается максимальный размер по внутренним контурам пространства.

4. Окружность головы плода и бипариетальный диаметр (БПД) измеряются при поперечном (аксиальном) сканировании.

5. Окружность грудной клетки плода измеряется на уровне 4-камерного среза сердца плода при поперечном сканировании.

6. Окружность живота измеряется при поперечном сканировании плода с одновременной визуализацией желудка.

*Измерение сегментов конечностей плода (анатомическая часть, включающая мягкие ткани)*

Сегменты верхних конечностей: плечо — от плечевого до локтевого сустава; предплечье — от локтевого до лучезапястного сустава; кисть — от лучезапястного сустава до максимально удаленной точки кисти (дистальная фаланга третьего пальца).

Сегменты нижних конечностей: бедро — от проксимального конца бедренной кости до наружной точки коленного сустава; голень — от верхней точки согнутого колена до подошвенной поверхности пятки; стопа — от максимально удаленной точки на пятке до дистальной фаланги первого или второго пальца.

*Измерение длинных трубчатых костей плода*

Измерение проводят при расположении конечности в сагиттальной, парасагиттальной или поперечной плоскости. Необходимо достигнуть максимально четкого изображения зон окостенения костей (гиперэхогенные зоны). Для получения корректных данных изображения исследуемая конечность должна быть в разогнутом положении и на максимальном увеличении. Измеряется расстояние между максимально удаленными

участками костей (верхняя конечность — плечевая, локтевая, лучевая кости; нижняя конечность — бедренная, больше- и малоберцовая кости).

#### *Качественная оценка*

1. Оценка подвижности плода: активная, сниженная, отсутствует.
  2. Определение типа укорочения конечностей: ризомелия — укорочение проксимального отдела (плечо, бедро), мезомелия — укорочение среднего отдела (предплечье, голень), акромелия — укорочение дистального отдела (кисть, стопа), микромелия — укорочение всей конечности.
  3. Оценка экзогенности и формы трубчатых костей: искривление, деминерализация, переломы, отсутствие кости.
  4. Оценка кистей и стоп: норма, поли-, син-, эктродактилия, деформация фаланг, гипоплазия пальцев, латеральное отведение больших пальцев, позиционные деформации кистей, стоп.
  5. Оценка грудной клетки: гипоплазия, узкая.
  6. Оценка черепа: снижение экзогенности костей черепа, изменение формы черепа.
  7. Оценка структур лица (профиль, переносье, глазницы, верхняя и нижняя челюсти).
  8. Оценка позвоночника: снижение экзогенности, spina bifida, полупозвонки, дезорганизация позвонков.
  9. Исследование внутренних органов.
- Все полученные данные заносятся в форму учета УЗ-фетометрии плода I триместра беременности (приложение 1)

#### *Дифференциальная УЗ диагностика ССД у плодов I триместра беременности*

Уточнение диагноза ССД у плодов I триместра проводится в соответствии с алгоритмом дифференциальной УЗ-диагностики, представленным на рисунке 1.

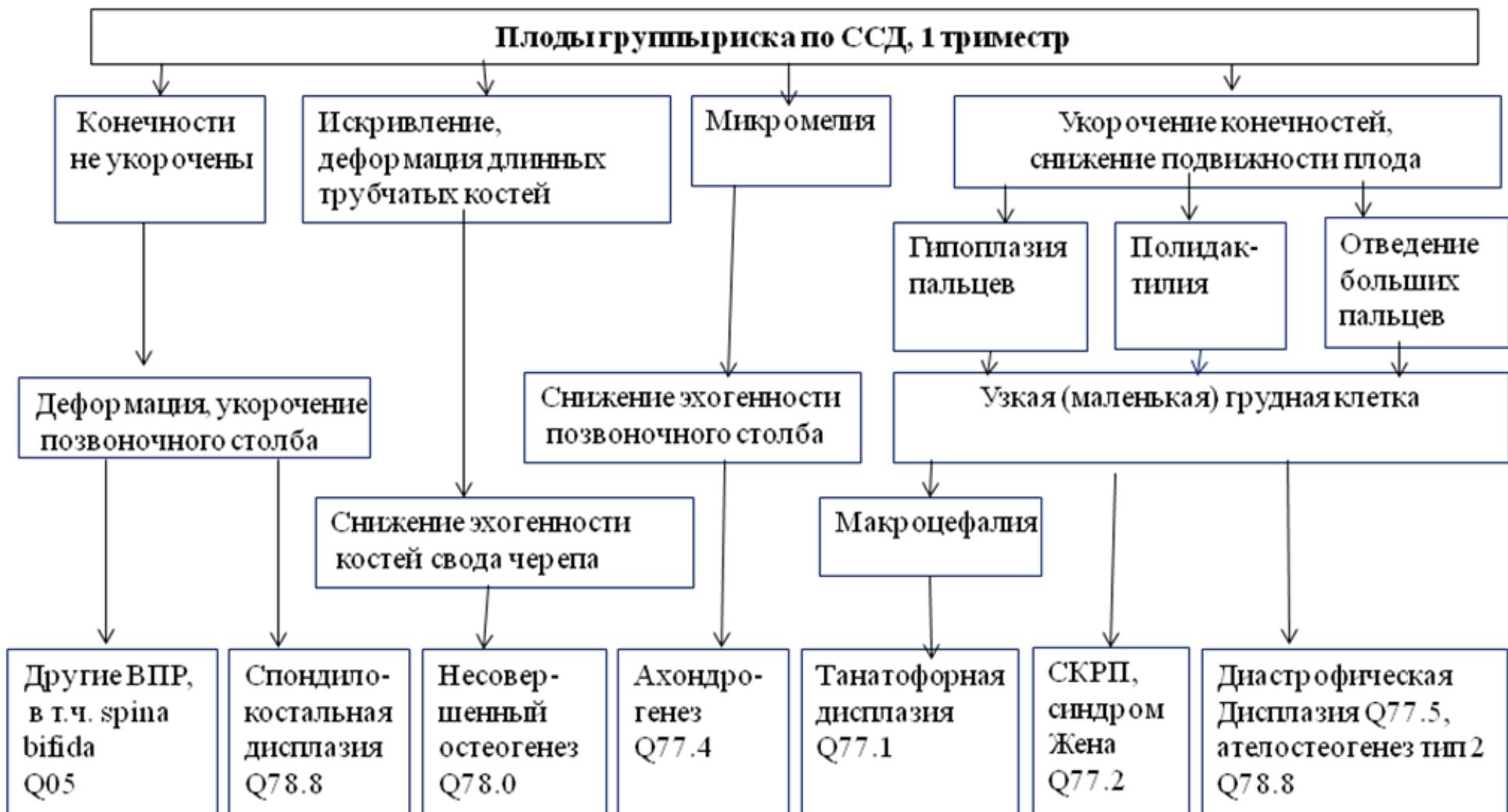


Рисунок 1. — Алгоритм дифференциальной ультразвуковой диагностики ССД у плодов I триместра беременности

## **Медико-генетическое консультирование семей группы риска по ССД**

### *Этапы медико-генетического консультирования*

1. Первичное медико-генетическое консультирование (сбор анамнеза, генеалогических данных, заполнение медико-генетической карты, пренатальное консультирование) с оценкой риска по ССД и хромосомным болезням у плода.
  2. Проведение комбинированного пренатального скрининга беременных I триместра согласно приказу.
  3. Расширенная фетометрия плода в соответствии с вышеописанным алгоритмом.
  4. При визуализации УЗ-маркеров ССД у плода или установленном моногенном варианте ССД биопсия ворсин хориона (БВХ) для пренатального карiotипирования и ДНК-диагностики.
  5. При выявлении ССД у плода — оценка прогноза для жизни и здоровья плода/ребенка и при неблагоприятном прогнозе может быть предложено прерывание беременности в I триместре.
  6. Морфологическое исследование abortированного по генетическим показаниям плода для верификации пренатально установленного УЗ-диагноза.
  7. При отсутствии УЗ-признаков ССД у плода I триместра рекомендуются повторные динамические УЗ-осмотры с 18 по 21-ю неделю беременности для исключения или подтверждения диагноза ССД у плода.
  8. Заключительное медико-генетическое консультирование с оценкой прогноза для потомства. При установлении у пробанда ССД с аутосомно-рецессивным типом наследования проводится осмотр sibсов пробанда для исключения у них такой же патологии. Риск повторения для sibсов оценивается в 25% для любой последующей беременности.
- При выявлении у пробанда ССД с аутосомно-доминантным типом наследования необходимо обследовать родителей для исключения унаследованной формы патологии. У фенотипически нормальных родителей риск повторения для потомства составляет менее 1%; при фенотипических проявлениях патологии у родителей даже в мягкой форме риск повторения для потомства составляет 50%.

## **ВТОРОЙ ТРИМЕСТР БЕРЕМЕННОСТИ**

### *Алгоритм выполнения УЗИ во II триместре (18–21-я неделя) беременным групп риска*

1. Базовая фетометрия и осмотр плода осуществляются в соответствии с приказом.
2. Проводится измерение всех длинных трубчатых костей, а также ключицы и лопатки.
3. Измеряется диаметр и окружность грудной клетки, соотношение окружности груди/окружности живота.
4. Проводится подробное изучение структур лица (профиль, переносье, глазницы, верхняя и нижняя челюсти).
5. Проводится подробное описание кистей и стоп.

6. Осуществляется оценка подвижной активности плода в динамике с интервалом 30–60 мин не менее 3 раз.

7. Данные исследования заносятся в протокол УЗИ внутриутробного плода в соответствии с приказом.

8. При оформлении заключения выявленной ССД следует использовать алгоритм дифференциальной УЗ-диагностики ССД плода во II триместре беременности, представленный на рисунке 2.



Рисунок 2. — Алгоритм ультразвуковой дифференциальной диагностики ССД у плода во II триместре беременности

## Морфологическое исследование абортированного материала по генетическим показаниям в I триместре беременности

1. После прерывания беременности в максимально короткие сроки абортированный материал (соскоб/плод) в полном объеме доставляется в лабораторию для морфологических исследований.

2. Под стереомикроскопом из соскоба извлекают все части плода, предварительно распределив содержимое соскоба по чашкам Петри.

3. Возраст плода определяют по длине стопы и наличию первичных центров оссификации (ПЦО) в кистях и стопах, используя данные, приведенные в таблице.

Таблица — Возраст плода по длине стопы и наличию первичных центров оссификации в кисти и стопе

Возраст, недели	Длина стопы, мм	Наличие ПЦО	
		Кисть	Стопа
9	7–8	пястные 2–5 дистальные фаланги 1–5 проксимальные фаланги 1–3	дистальные фаланги 1
10	9–11	пястные 1–5 проксимальные фаланги 1–5 средние фаланги 2–4	плюсневые 2–5 дистальные фаланги 2–4
11	12–14	средние фаланги 5	плюсневые 1–5 проксимальные фаланги 1–2
12	15–16	средние фаланги 5	проксимальные фаланги 3–4

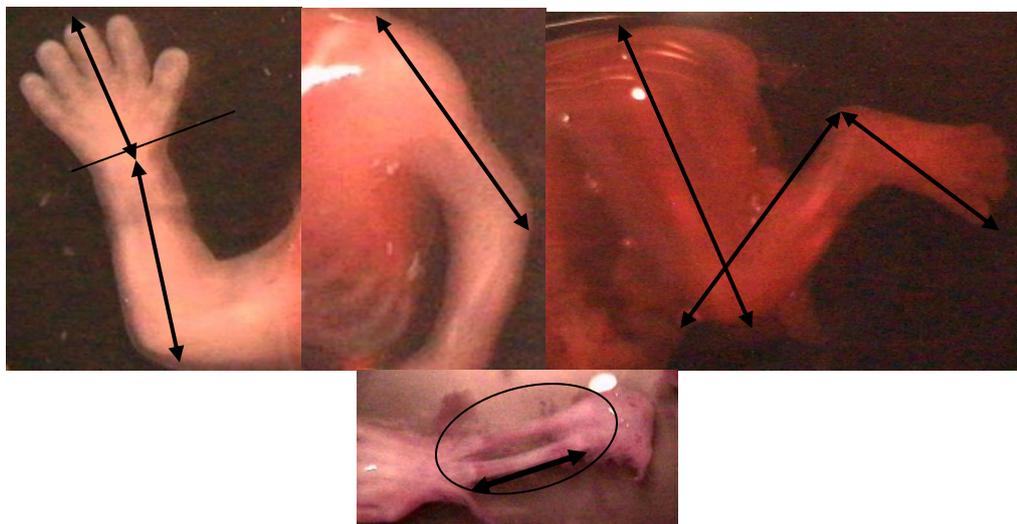
4. Измерение сегментов конечностей проводится с помощью циркуля и миллиметровой линейки, как показано на рисунке 1. Длина плеча измеряется от верхнего полюса головки плечевой кости до верхушки локтевого отростка локтевой кости; длина предплечья — от наружного края согнутого локтя до запястья; длина кисти — от запястья до дистального края ногтевой фаланги среднего пальца; длина бедра — от верхнего полюса большого вертела бедренной кости до центрального отдела надколенной кости; длина голени — от верхнего края согнутого колена до подошвенного края пяточной кости; длина стопы — от заднего полюса бугра пяточной кости до дистального края ногтевой фаланги 1 пальца стопы.

5. Измерение ПЦО осуществляется на свежих образцах, освобожденных от мягких тканей, с помощью циркуля и миллиметровой линейки, как показано на рисунке 1. Морфометрию ПЦО возможно проводить на изображениях, которые получают с помощью цифровой камеры, установленной на стереомикроскопе и снабженной измерительным устройством. В диафизах длинных трубчатых костей измеряют максимальную длину ПЦО (бедренной, больше-, малоберцовой, плечевой, лучевой, локтевой и ключице).

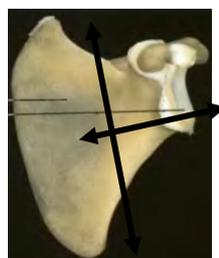
6. Оценка ПЦО в закладках свода черепа, телах позвонков проводится визуально или на изображениях, которые получают с помощью цифровой

камеры, установленной на стереомикроскопе. Оценивается их наличие и локализация.

7. Морфометрия лопаток проводится на свежих образцах, освобожденных от мягких тканей, с помощью циркуля и миллиметровой линейки, как изображено на рисунке 2. Определяются краниокаудальный размер — от верхнего угла до нижнего угла; медиолатеральный — от суставной впадины до середины медиального края.



**Рисунок 1. — Измерение сегментов конечностей и первичных центров оссификации в диафизах длинных трубчатых костей**



**Рисунок 2. — Морфометрия лопаток**

8. Все полученные данные заносятся в протокол морфологической оценки скелета плода I триместра (приложение 2).

9. Полученные данные сопоставляются с разработанными показателями биометрии скелета плода I триместра беременности, определяется тип укорочения кости с количественным указанием отклонения от нормы (приложение 3).

### **Гистологическое исследование абортированного по генетическим показаниям плода в I триместре беременности**

1. Для гистологического исследования рекомендуется брать сегменты верхних и нижних конечностей, но можно использовать позвоночный столб, ребра. Срезы парафиновых блоков окрашивать гематоксилином и эозином.

2. Готовые препараты исследовать под микроскопом с оптическим увеличением от 10 до 200.

3. Выполнение патоморфологического описания случаев ССД, диагностированных в I триместре беременности (приложение 4).

### **Морфологическое исследование плодов, абортированных по генетическим показаниям во II триместре беременности**

1. После предварительной заморозки плода в требуемом положении провести рентгенологическое исследование.

2. Вскрывать по методике, описанной Г.И. Шором, с использованием полной эвисцерации.

3. Провести гистологическое исследование дистального эпифиза с частью диафиза бедренной кости по стандартной методике с предварительной декальцинацией муравьиной кислотой в смеси с 10%-м раствором формалина (1:1) в течение двух недель. После декальцинации во избежание сильного набухания тканей объекты промыть в течение 5 дней в часто сменяемом 10%-м растворе формалина. Срезы парафиновых блоков окрашивать гематоксилином и эозином.

### **ПЕРЕЧЕНЬ ВОЗМОЖНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИЛИ ОШИБОК ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ И ПУТИ ИХ УСТРАНЕНИЯ**

1. Ошибки, связанные с нарушением алгоритма выполнения УЗИ. Для предупреждения возникновения ошибок этой группы необходимо строго соблюдать порядок проведения УЗИ плода согласно приказу.

2. Ошибки, связанные с нарушением правил забора, транспортировки, хранения биологического материала и выполнения лабораторных исследований. Для предупреждения возникновения ошибок такого рода необходимо строго соблюдать правила работы с биологическим материалом и проведения лабораторных исследований.

**ФОРМА УЧЕТА ДАННЫХ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ФЕТОМЕТРИИ ПЛОДА  
ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ**

ФИО \_\_\_\_\_

Дата рождения (возраст) \_\_\_\_\_ вес \_\_\_\_\_

Адрес \_\_\_\_\_

Проведение исследования: трансабдоминально трансвагинально

LMP		БПД	
Срок по LMP		Окружность головы	
КТР		Окружность груди	
Срок по КТР		Диаметр груди	
NT		Окружность живота	
IT		NB	

Верхние конечности						Нижние конечности					
Размер сегментов	право	лево	Размер костей	право	лево	Размер сегментов	право	лево	Размер костей	право	лево
Кисть			Локтевая			Стопа			Большеберцовая		
Предплечье			Лучевая			Голень			Малоберцовая		
Плечо			Плечевая			Бедро			Бедренная		

**ПРОТОКОЛ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СКЕЛЕТА  
ПЛОДА 1 ТРИМЕСТРА №**

ФИО \_\_\_\_\_ Дата рождения \_\_\_\_\_

Адрес \_\_\_\_\_

Данные LMP \_\_\_\_\_ Морфологический срок  
гестации \_\_\_\_\_

Оценка ПЦО в закладках свода черепа		
	Наличие (+/- )	
Затылочная		
Теменные		
Лобные		

Оценка ключиц	
Наличие (+/-)	
Форма	
Длина, мм	
Длина ПЦО, мм	

Оценка ПЦО в позвоночнике		
Отдел	Локализация	Расстояние между ПЦО, мм
Грудной (1-12)		
Поясничный (1-5)		

Оценка лопаток		
	Размер, мм	ПЦО, мм
Краниокаудальный		
Медиолатеральный		

Оценка верхних конечностей	
Кисть	
Длина, мм	
ПЦО в пястных костях (1-5)	
ПЦО в проксимальных фалангах (1-5)	
ПЦО в средних фалангах (2-5)	
ПЦО в дистальных фалангах (1-5)	
Предплечье	
Длина, мм	
Длина ПЦО в лучевой кости, мм	
Длина ПЦО в локтевой кости, мм	
Плечо	
Длина, мм	

Оценка нижних конечностей	
Стопа	
Длина, мм	
ПЦО в плюсневых костях (1-5)	
ПЦО в проксимальных фалангах (1-5)	
ПЦО в средних фалангах (2-5)	
ПЦО в дистальных фалангах (1-5)	
Голень	
Длина, мм	
Длина ПЦО в большеберцовой, мм	
Длина ПЦО в малоберцовой, мм	
Бедро	
Длина, мм	

Длина ПЦО в плечевой кости, мм	
-----------------------------------	--

Длина ПЦО в бедренной кости, мм	
------------------------------------	--

Примечания:

- кисть измеряется от запястья до дистального края ногтевой фаланги среднего пальца;

- предплечье — от наружного края согнутого локтя до запястья;

- плечо — от верхнего полюса головки плечевой кости до верхушки локтевого отростка локтевой кости;

- стопа — от заднего полюса бугра пяточной кости до дистального края ногтевой фаланги 1 пальца стопы;

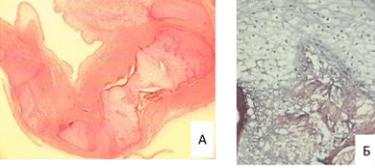
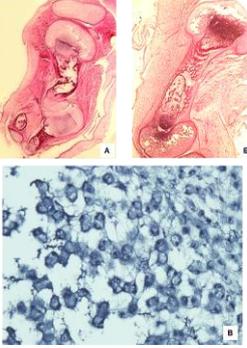
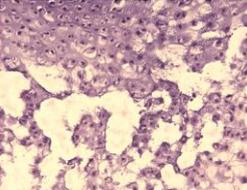
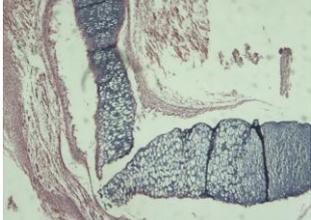
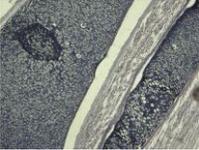
- бедро — от верхнего полюса большого вертела бедренной кости до центрального отдела надколенной кости;

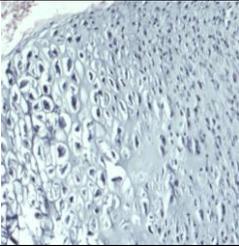
- голень — от верхнего края согнутого колена до подошвенного края пяточной кости.

**Показатели линейных размеров (среднее±стандартное отклонение, мм) сегментов нижних и верхних конечностей, ПЦО всех закладок длинных трубчатых костей, лопаток плодов человека в сроке гестации 8–12 недель**

Срок гестации, недели	8 недель	9 недель	10 недель	11 недель	12 недель
Количество плодов	20	20	17	12	9
Стопа	5,7±0,46	7,9±0,87	9,6±0,86	11,5±0,66	13,8±0,41
Голень	7,6±0,77	11,6±1,28	16,0±1,71	18,7±2,49	22,5±1,78
ПЦО большеберцовой кости	1,6±0,34	3,4±0,76	5,4±0,83	7,65±1,00	9,8±0,89
ПЦО малоберцовой кости	1,3±0,28	2,9±0,75	5,0±0,53	7,1±0,70	9,2±1,19
Бедро	7,8±0,71	11,2±1,11	16,3±1,77	18,7±2,52	24,2±2,22
ПЦО бедренной кости	2,0±0,55	4,2±0,72	6,1±1,26	9,9±1,59	11,3±0,82
Кисть	4,6±0,57	6,6±0,64	8,4±0,86	9,5±1,58	11,8±0,89
Предплечье	6,6±1,22	10,0±0,93	12,8±1,19	15,4±1,62	18,0±0,96
ПЦО лучевой кости	1,7±0,50	4,2±0,66	5,6±0,48	7,9±1,14	9,8±0,85
ПЦО локтевой кости	1,9±0,49	4,4±0,72	6,1±1,40	8,2±1,13	10,3±1,17
Плечо	8,3±1,51	12,3±3,14	17,0±1,97	19,8±1,86	23,0±1,15
ПЦО плечевой кости	1,8±0,82	5,0±0,63	6,8±1,12	10,3±1,31	12,0±1,14
Лопатка:					
- краниокаудальный	4,3±1,1	8,0±0,90	9,2±1,38	11,7±1,33	12,8±0,92
- медиолатеральный	2,8±1,1	5,5±1,03	6,6±1,22	8,6±0,52	9,4±1,19
ПЦО лопатки:					
- краниокаудальный	–	4,5±0,80	5,5±1,46	6,9±0,79	7,9±0,93
- медиолатеральный		3,6±1,69	4,2±1,88	5,3±0,38	6,0±0,30

**Гистологическое описание ростовой пластинки трубчатых костей при ССД, диагностированных в I триместре беременности**

ССД	Гистотопограммы	Гистологическое описание
Ахондрогенез 2 типа		<p>Гипоплазия ПЦО плечевой (А) и бедренной костей; ростовая пластинка хряща сформирована аномально (Б), отсутствие всех зон, линия оссификации неровная, гиперцеллюлярность покоящегося хряща с уменьшением матрикса, нахождение хондроцитов в расширенных лакунах</p>
Ателостеогенез 2 типа		<p>Дистальное сужение оссифицированных участков хрящевых закладок плечевой и локтевой костей (А, Б), дегенеративные изменения в зоне неорганизованного хряща в виде кистозных участков неправильной формы и хондроцитов, окруженных ламеллярным материалом, образующим концентрические кольца (В)</p>
Диастрофическая дисплазия		<p>Миксоидная дегенерация покоящегося хряща в виде кистозных участков неправильной формы, заполненных фиброзной тканью</p>
Несовершенный остеогенез 2 типа		<p>Эпифизарная ростовая зона хряща сформирована правильно; нарушение эндохондрального и интрамембранозного окостенения: малочисленные тонкие метафизарные трабекулы; патологические переломы в области диафизов, возможно с образованием многочисленных фиброзных мозолей</p>
Синдром коротких ребер-полидактилии 2 типа		<p>Овоидной формы ПЦО большеберцовой кости (патогномоничный признак)</p>

<p>Синдром коротких ребер-Полидактилии 1/3 типа</p>		<p>Аномальная зона гипертрофии с дезорганизацией и укорочение колонок из-за сокращения числа гипертрофированных хондроцитов</p>
<p>Танатофорная дисплазия</p>		<p>Баллонные (раздутые) хондроциты зоны пролиферации и гипертрофии, дезорганизация эндохондральной оссификации</p>