



ПРИРОДЖЕНІ ВАДИ ЦНС У ПЛОДА ЯК МАРКЕРИ ХРОМОСОМНОЇ ПАТОЛОГІЇ

*І.Ю. Гордієнко, О.М. Тарапурова, Т.В. Нікітчина, О.О. Ващенко, Г.О. Гребініченко,
О.А. Шевченко, А.В. Величко*
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Резюме

Природжені вади розвитку (ПВР) центральної нервової системи (ЦНС) у дітей є однією з актуальних проблем сучасної медицини і посідають провідне місце в структурі дитячої смертності, захворюваності та первинної дитячої інвалідності.

Мета дослідження. Визначити частоту ПВР ЦНС при хромосомних аномаліях плода.

Матеріали та методи. Під час проведення пренатальної цитогенетичної діагностики хромосомні аномалії були визначені в 339 плодів жінок групи високого ризику, які в 71 (20,1%) випадку супроводжувались ПВР ЦНС.

Результати та обговорення. Аномалії ЦНС були діагностовані у 18 (25,4%) плодів ізольовано та в складі МПВР — у 53 (74,6%) із 71 випадку хромосомних аномалій. Найбільшу частку серед визначених хромосомних аномалій становив синдром Едвардса — 26 (36,6%).

Висновок. У нашому дослідженні хромосомні аномалії визначені у 23,3% випадків при ПВР ЦНС. Таким чином, найчастіші вади ЦНС (кісти судинних сплетень, вентрикуломегалію, синдром Денді-Уокера) можна вважати маркерними для хромосомних аномалій.

Ключові слова

Природжені вади розвитку центральної нервової системи, пренатальна діагностика, каріотип.

Природжені вади розвитку (ПВР) ЦНС є однією з найбільш значущих проблем сучасної медичної науки і можуть бути як ізольованими, так і в складі множинних природжених вад розвитку (МПВР) [1]. Причиною виникнення ПВР ЦНС можуть бути хромосомні аномалії, мутації, екологічні чинники, діабет у матері, тератогени, інфекційні чинники (вірус герпесу, цитомегаловірус, токсоплазма тощо) та мультифакторіальні захворювання [2-4]. Та-

кож ПВР ЦНС є однією з головних причин вираженої затримки розвитку в дітей. При цьому відзначено, що в 3-10% випадків у дітей із ПВР ЦНС і вираженою затримкою розвитку мають місце хромосомні аномалії [5].

Більшість хромосомних аномалій супроводжуються ПВР ЦНС, однак зазвичай їх наявність простежується у зв'язку з певною нозологією, що ускладнює розрахунок сумарного ризику хромосомної патології при медико-генетичному консультуванні. Наприклад, Caroline Soares Cristofari et al. відмічають ризик хро-

мосомної патології 7% при дефектах нервової трубки [6]. Частіше за інші хромосомні аномалії при вентрикуломегалії спостерігаються трисомії хромосом 13, 18 та 21, які діагностуються в 13% даної патології згідно з Loureiro T. [7]. У дослідженні Grande M. хромосомні аномалії (трисомія 13, 18, i(18q), del(21q)) діагностують у 28,9% випадків голопрозенцефалії [8]. За даними різних авторів, частота хромосомних аномалій при Денді-Уокера коливається від 45 до 53% [9-11]. В усіх дослідженнях відмічається підвищений відсоток хромосомних аномалій у разі сполучення ПВР ЦНС з іншими вадами розвитку [6-9]. Ефективність визначення хромосомних аномалій плода за показаннями серед вагітних жінок групи високого ризику, за даними літератури, становить 6-12% [6, 8, 12].

Вирішальну роль в оптимізації діагностики ПВР та хромосомних аномалій плода, особливо на ранніх термінах вагітності, відіграють високий рівень кваліфікації фахівців у галузі пренатальної діагностики та застосування апаратів для ультразвукової діагностики з високою розподільною здатністю.

Мета дослідження. Визначити частоту ПВР ЦНС при хромосомних аномаліях плода.

Матеріали та методи

У роботі пренатальні ультразвукові дослідження в реальному масштабі часу проводились на апаратах Aloka SSD-630, HDI 4000, ACCUVIX V20EX-EXP, ACCUVIX V10LV-EX. Інвазивні процедури виконувались за стандартом відповідно до показань [13, 14].

Для цитогенетичного дослідження біоптату хоріона та плаценти використовували прямий метод фіксації [E. Flori et al., 1985; В.С. Баранов и др., 1990] з власною модифікацією. Культивування та фіксацію лімфоцитів пуповинної крові проводили з використанням напівмікрометоду [D. Hungerford et al., 1965]. Препарати хромосом аналізували за допомогою світлових мікроскопів BX51 (Olympus) та BX53 (Olympus) на збільшенні $\times 10\,000$. Запис результату аналізу проводили за міжнародною номенклатурою (ISCN, 2013).

У відділенні медицини плода ДУ «І ПАГ АМН України» за період часу з 2010 по 2014 рік під час проведення пренатальної цитогенетичної діагностики хромосомні аномалії були визначені в 339 плодів жінок групи високого ризику, які в 71 (20,1%) випадку супроводжувались ПВР ЦНС.

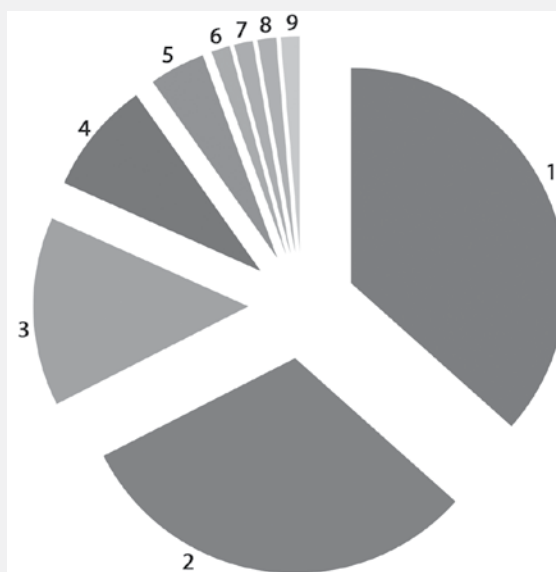
Результати та їх обговорення

Виходячи з даних дослідження, найбільша кількість хромосомних аномалій була представлена синдромом Едвардса — 26 (36,6%) випадків, синдромом Дауна — 22 (30,9%) випадки, синдромом Патау — 10 (14,2%) випадків, триплоїдією — 6 (8,5%), синдромом Тернера — 3 (4,2%) випадки та по одному (1,4%) випадку трисомії хромосоми 9, делеції 21-ї хромосоми, похідної хромосоми 18 та похідної хромосоми 8 відповідно (діаграма 1).

Природжена патологія ЦНС була представлена кістами судинних сплетень головного мозку в плода в 16 (61,7%) з 26 випадків синдрому Едвардса (з них в 1 випадку в поєднанні з енцефалоцеле). Згідно з даними Chih-Ping Chen, кісти судинних сплетень головного мозку спостерігаються в 50% у плодів із трисомією хромосоми 18 [15]. Мальформація Денді-Уокера була діагностована в 7 (26,9%) випадках, із них у 2 — у поєднанні з вентрику-

Діаграма 1

Структура хромосомних аномалій при ПВР ЦНС



1. Синдром Едвардса - 36,6%
2. Синдром Дауна - 30,9%
3. Синдром Патау - 14,2%
4. Триплоїдія - 8,5%
5. Синдром Тернера - 4,2%
6. Трисомія хромосоми 9 - 1,4%
7. Похідна хромосома 18 - 1,4%
8. Похідна хромосома 8 - 1,4%
9. Делеція хромосоми 21 - 1,4%

**Таблиця 1**

Вади розвитку ЦНС при різних хромосомних аномаліях

Назва	Синдром Едвардса Абс. ч. (%)	Синдром Дауна Абс. ч. (%)	Синдром Патау Абс. ч. (%)	Триплоїдія Абс. ч. (%)	Синдром Тернера Абс. ч. (%)	Інші Абс. ч. (%)
Кісти судинного сплетення головного мозку	16 ⁴ (61,7)	10 ² (45,6)			2 (66,7)	
Синдром Денді-Уокера	7 (26,9) ^{2,5}	2 (9,1)	5 (50)	2 (33,3)	1 (33,3)	1 ¹ (20)
Вентрикуломегалія		4 (18,2)	1 (10)	1 (16,7)		2 (60)
Гідроцефалія	1 (3,8)	5 ³ (22,7)				
Агенезія мозолистого тіла		1 (4,4)				
Гіпоплазія хробака мозочка			1 ¹ (10)	2 (33,3)		
Spina bifida	1 (3,8)		1 ¹ (10)			
Агенезія хробака мозочка			1 (10)			
Голопрозенцефалія	1 (3,8)		1 (10)	1 ⁵ (16,7)		1 (20)
Усього	26 (100)	22 (100)	10 (100)	6 (100)	3 (100)	4 (100)

Примітка: 1 — у поєднанні з вентрикуломегалією; 2 — з них у двох випадках у поєднанні з вентрикуломегалією; 3 — з них в одному в поєднанні з гіпоплазією мозочка; 4 — з них в одному випадку в поєднанні з енцефалоцелею; 5 — з них в одному випадку в поєднанні з гіпоплазією мозолистого тіла.

ломегалією, в 1 — в поєднанні з гіпоплазією мозолистого тіла. Окрім того, діагностовано по одному (3,8%) випадку гідроцефалії, голопрозенцефалії та Spina bifida відповідно.

Аномалії ЦНС у плода були представлені кістами судинних сплеть головного мозку в плода в 10 (45,6%) з 22 випадків синдрому Дауна (з них у 2 випадках у поєднанні кіст судинних сплеть із вентрикуломегалією), вентрикуломегалією — в 4 (18,2%), гідроцефалією — в 5 (22,7%) випадках (із них в одному — в поєднанні з гіпоплазією мозочка), мальформацією Денді-Уокера — у 2 (9,1%), агенезією мозолистого тіла — в 1 (4,4%). За даними літератури, в новонароджених із синдромом Дауна вкрай рідко спостерігалась мальформація Денді-Уокера, для якої характерна значна затримка розвитку та висока летальність [16].

У разі триплоїдії, аномалія ЦНС була діагностована в 6 плодів і представлена у вигляді синдрому Денді-Уокера та гіпоплазії хробака мозочка по 2 (33,3%) випадки відповідно, вентрикуломегалією — в 1 (16,7%) випадку та голопрозенцефалією в поєднанні з гіпоплазією мозолистого тіла — 1 (16,7%) випадок. Blaicher W. et al. у своєму дослідженні відмічають мальформацію Денді-Уокера як часту вад розвитку при триплоїдії поряд із такими, як затримка розвитку плода, вентрикуломегалія, вади серця [9].

Аномалія ЦНС була у вигляді мальформації Денді-Уокера в 5 (50%) із 10 випадків синдрому Патау, в 3 (30%) — у вигляді вентрикуломегалії (з них у поєднанні зі Spina bifida і гіпоплазією хробака мозочка по одному випадку відповідно) та по одному (10%) випадку

агенезії хробака мозочка та голопрозенцефалії. В усіх випадках діагностовано МПВР із характерними аномаліями даного синдрому, що узгоджується з дослідженнями Kroes I. et al. [16].

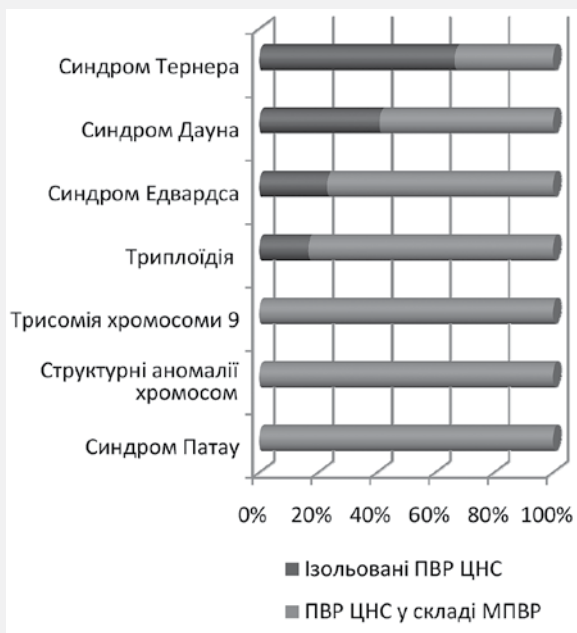
Хромосомна аномалія супроводжувалась кістами судинних сплеть головного мозку в плода у 2 (66,7%) випадках синдрому Тернера та в одному (33,3%) — синдромом Денді-Уокера (табл. 1).

Серед інших хромосомних аномалій, які супроводжувались ПВР ЦНС, виявлено по одному випадку таких рідкісних патологій, як похідна хромосома 8 із вентрикуломегалією, трисомія хромосоми 9 із синдромом Денді-Уокера та вентрикуломегалією, похідна хромосоми 18 з алобарною голопрозенцефалією та делеція 21-ї хромосоми з вентрикуломегалією. Слід зазначити, що всі ці випадки супроводжувались МПВР плода. Вади розвитку, які супроводжують ці хромосомні аномалії, описані у відповідних дослідженнях Toppi G. [17] та Roberson E.D.O. [18] й узгоджуються з нашими даними.

Виходячи з вищенаведеного, 25,3% хромосомних аномалій супроводжувались мальформацією Денді-Уокера. За даними літератури, відмічається досить низька частота мальформації Денді-Уокера при трисомії 21 [10] порівняно з нашим дослідженням. З іншого боку, повідомляється про високу частоту синдрому Денді-Уокера при трисомії 18 — 14,5%, трисомії 13 — 46% і триплоїдії — 55% [17]. Окрім того, Fong-Fong Lim et al. у своєму дослідженні зазначають важливість використання МРТ для покращення діагностики даної нозології [11].

Діаграма 2

Розподіл ПВР та МПВР за хромосомними аномаліями



Нині 18 різних хромосомних аномалій та 40 генетичних синдромів пов'язують із виникненням мальформації Денді-Уокера, що свідчить про, безумовно, складну природу даної патології [17]. Синдром Денді-Уокера діагностують у складі МПВР із серцево-судинними, шлунково-кишковими, черепно-лицьовими аномаліями, а також патологією сечостатевої системи та опорно-рухового апарату [11, 16].

Аномалії ЦНС у плода були діагновані ізольовано у 18 (25,4%) випадках та в складі МПВР — у 53 (74,6%) із 71 випадку хромосомних аномалій. При хромосомних аномаліях переважають ПВР ЦНС у складі МПВР, що свідчить про глобальний внесок генетичного чинника у розвиток плода. Розподіл ПВР та

Таблиця 2

Супутні ПВР у плодів із хромосомними аномаліями

Супутні вади розвитку	Кількість аномалій	
	п	%
Аномалії серцево-судинної системи	42	50,6
СЗРП	16	19,4
Патологія сечовивідної системи	7	8,4
Аномалії опорно-рухового апарату	6	7,2
ПВР обличчя	3	3,6
Омфалоцеле	3	3,6
Аномалії шлунково-кишкового тракту	3	3,6
Діафрагмальна кила	2	2,4
Кістозна гідрома шиї	1	1,2
Усього	83	100

МПВР за хромосомними аномаліями відображено в діаграмі 2.

У нашому дослідженні також спостерігались супутні тяжкі аномалії органів і систем органів у плодів даної групи. Серед них у найбільшій кількості були серцево-судинні аномалії (50,6%). Нижче (табл. 2) наведено супутні вади розвитку в плодів із хромосомними аномаліями.

У всіх випадках ці аномалії діагновані до 22-го тижня вагітності та рекомендовано подальше ведення вагітності згідно з наказом МОЗ України.

Висновок

У нашому дослідженні хромосомні аномалії визначені у 23,3% випадків при ПВР ЦНС. Таким чином, найчастіші вади ЦНС (кісти судинних сплетень, вентрикуломегалію, синдром Денді-Уокера) можна вважати маркерними для хромосомних аномалій.

Надійшла до редакції 10.10.2017 р.

Список використаної літератури

1. Piro E. Malformations of central nervous system: general issues / E. Piro, A. Alongi, D. Domianello et al. // Acta Medica Mediterranea. — 2013. — Vol. 29. — P. 735-740.
2. Swanson J.R. Early births and congenital birth defects: a complex interaction / J.R. Swanson, R.A. Sinkin // Clin. Perinatol. — 2013. — Vol. 40 (4). — P. 629-644.
3. Mohammed Y.A. Chromosomal study in newborn infants with congenital anomalies in Assiut University hospital: Cross-sectional study / Y.A. Mohammed, R.M. Shawky, A.S. Soliman, M.M. Ahmed // The Egyptian Journal of Medical Human Genetics. — 2011. — Vol. 12. — P. 79-90.
4. Атраментова Л.А. Введение в психогенетику: учеб. пособие. — 3-е изд., стер. / Л.А. Атраментова, О.В. Филиппова. — М.: Флинта, 2014. — 472 с.
5. Zamani G.R. CNS Structural Anomalies in Iranian Children with Global Developmental Delay / G.R. Zamani, R. Shervin-Badv, A. Niksirat, H. Alizadeh // Iran. J. Child Neurol. — 2013. — Vol. 7 (1). — P. 25-28.



6. Emer C.S. Prevalence of congenital abnormalities identified in fetuses with 13, 18 and 21 chromosomal trisomy / C.S. Emer, J.A. Duque, A.L. Müller et al. // *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* [online]. — 2015. — Vol. 37, № 7. — P. 333-338. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3991414/>
7. Loureiro T. Lateral ventricles in fetuses with aneuploidies at 11-13 weeks' gestation / T. Loureiro, F. Ushakov, N. Maiz et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* — 2012. — Vol. 40. — P. 282-287.
8. Grande M. First-trimester detection of structural abnormalities and the role of aneuploidy markers / M. Grande, M. Arigita, V. Borobio et al. // *Ultrasound Obstet Gynecol.* — 2012. — Vol. 39. — P. 157-163.
9. Blaicher W. Dandy-Walker malformation as sonographic marker for fetal triploidy / W. Blaicher, B. Ulm, M.R. Ulm et al. // *Ultraschall in der Medizin.* — 2002. — Vol. 23 (2). — P. 129-134.
10. Nigri F. Dandy-Walker Malformation and Down Syndrome Association: Good Developmental Outcome and Successful Endoscopic Treatment of Hydrocephalus / F. Nigri, I.F. Cabral, R.T. Boy da Silva et al. // *Case Reports in Neurology.* — 2014. — Vol. 6.2. — P. 156-160.
11. Lim Fong-Fong. Ocular Findings in a Case of Trisomy 18 With Variant of Dandy-Walker Syndrome / Fong-Fong Lim, Yan-Yan Ng, Jui-Ming Hu et al. // *Pediatr Neonatol.* — 2010. — Vol. 51 (5). — P. 292-295.
12. Bottalico J.N. Second-trimester genetic sonogram for detection of fetal chromosomal abnormalities in a community-based antenatal testing unit / J.N. Bottalico, X. Chen, M. Tartaglia et al. // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* — 2013. — Vol. 33, № 2. — P. 161-168.
13. Гордієнко І.Ю. Ультразвукові маркери хромосомних та структурних аномалій плода в другому триместрі вагітності / І.Ю. Гордієнко, О.М. Тарапурова, Т.В. Нікітчичина та ін. // *Методичні рекомендації.* — Міністерство охорони здоров'я України, ДУ «Центральний методичний кабінет з вищої медичної освіти МОЗ України». — Київ — Харків, 2013. — 36 с.
14. Наказ Міністерства охорони здоров'я та Академії медичних наук від 31.12.03 р. № 641/84 «Про удосконалення медико-генетичної допомоги в Україні». Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=7452>
15. Kroes I. Ultrasound features in trisomy 13 (Patau syndrome) and trisomy 18 (Edwards syndrome) in a consecutive series of 47 cases / I. Kroes, S. Janssens, P. Defoort // *Facts, Views & Vision in ObGyn.* — 2014. — Vol. 6 (4). — P. 245-249.
16. Love K. Developmental outcomes of Down syndrome and Dandy-Walker malformation / K. Love, L. Huddleston, P. Olney et al. // *Journal of pediatric neurology.* — 2011. — Vol. 9 (3). — P. 405-408.
17. Tonni G. Ultrasound diagnosis of central nervous system anomalies (bifid choroid plexus, ventriculomegaly, Dandy-Walker malformation) associated with multicystic dysplastic kidney disease in a trisomy 9 fetus: case report with literature review / G. Tonni, G. Grisolia // *J. Clin. Ultrasound.* — 2013. — Vol. 41 (7). — P. 441-447.
18. Roberson E.D.O. Genomic analysis of partial 21q monosomies with variable phenotypes / E.D.O. Roberson, E. Squibb Wohler, J.E. Hoover-Fong, et al. // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2011. — № 19 (2). — P. 235-238.

Congenital defects of central nervous system in fetuses can be considered as markers of chromosomal abnormality

I.Yu. Gordienko, O.M. Tarapurova, T.V. Nikitchina, O.O. Vashchenko, A.A. Grebinichenko, A.A. Shevchenko, A.V. Velichko

Abstract

Congenital malformations of the central nervous system (CNS) in children is one of the urgent problems of modern medicine and occupy a leading place in the structure of infant mortality, morbidity and the primary child disability.

Objective. To determine the frequency of congenital malformations of the CNS in fetuses with chromosomal abnormalities.

Materials and methods. During the prenatal cytogenetic diagnosis chromosomal abnormalities were diagnosed in 339 fetuses of high-risk women, which in 71 (20.1%) cases were followed by congenital anomalies of the CNS.

Results. Isolated congenital anomalies of the CNS of the fetus were diagnosed in 18 (25.4%) cases, and multiple congenital malformations — in 53 (74.6%) of 71 cases of chromosomal abnormalities. The biggest part among the diagnoses of chromosomal abnormalities was Edwards syndrome — 26 (36.6%) cases.

Conclusion. In our study chromosomal abnormalities were identified in 23.3% cases of congenital anomalies of the CNS. So, the most common CNS malformations (choroid plexus cyst, ventriculomegaly, Dandy-Walker malformation) can be considered as marker of chromosomal abnormalities.

Keywords: congenital malformations of the central nervous system, prenatal diagnosis, karyotype.