

матотропного гормона для постановки диагноза некорректно из-за его большой вариабельности, исследован инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1).

С учетом ростовых показателей, низкой концентрации ИФР-1, установлен диагноз: Гипопитуитаризм с изолированным дефицитом гормона роста.

Изолированный дефицит гормона роста в большинстве случаев является самым распространенным. По литературным данным, встречается с частотой от 1/4000 до 1/10000 случаев. Этиология для большинства случаев остается неизвестной.

От раннего выявления гормонального дефицита зависит эффективность лечения. Данному пациенту назначена заместительная терапия рекомбинантным гормоном роста.

Заключение. Врожденный гипопитуитаризм – редкое заболевание, проявления которого крайне неспецифичны, что затрудняет раннюю диагностику и проведение своевременной терапии.

Пациенты с гипопитуитаризмом нуждаются в пожизненном наблюдении и заместительной терапии.

Для своевременного выявления и диагностики гипопитуитаризма у детей, назначения адекватной заместительной гормональной терапии необходима настороженность и осведомленность участковых педиатров, также необходимо учитывать то, что гипопитуитаризм может проявляться не только изолированным дефицитом гормона роста, но дефицитом других тропных гормонов гипофиза с развитием соответствующей клиники.

Литература

1. Воронцова М.В. Гипопитуитаризм у детей и подростков / Трудный диагноз. 2019. №2. С. 250 – 258. Doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-250-258.
2. Vorontsova M.V. Hypopituitarism in children and adolescents/ Difficult diagnosis. 2019. 2. P. 250 – 258. Doi: 10.21518/2079-701X-2019-2-250-258.
3. Эндокринные нарушения при наличии

кисты кармана Ратке: представление клинического случая / Воронникова С.Ю. [и др.] // Ожирение и метаболизм. 2016. №13(4). С. 45 – 48. Doi: 10.14341/omet2016445-48.

Endocrine disorders in the presence of a Rathke's Cleft cyst: clinical case representation / Voronnikova S.J. [et al.] // Obesity and metabolism. 2016. 13(4). P. 45 – 48. Doi: 10.14341/omet2016445-48.

3. Delayed diagnosis of congenital hypopituitarism associated with low socio-economic status and / or migration / Boros E. [et al.] // Eur. J. Pediatr. 2020. 179. P. 151 – 155. Doi: 10.1007/S00431-019-03489-3.

4. Khardon R. Pediatric Hypopituitarism / Accessed on 6th May. 2020.

5. Management of Hypopituitarism / Alexandraki K.I. [et al.] // J. Clin. med. 2019. No. 5. 2153. Doi: 10.3390/jcm 8122153.

6. Height Gain and Safety Outcomes in Growth Hormone-Treated children with idiopathic short stature: experience from a prospective observation study / Child C.J. [et al.] // Horm Res. Pediatr. 2019. 91. P. 241 – 251. Doi: 10.1159/000500087.

7. Ranke MB. Short and Long-Term Effects of Growth Hormone in Children and Adolescents With GH Deficiency / Front. Endocrinol. (Lausanne). 2021. 12. P. 1-15. Doi: 10.3389/fendo.2021.720419.

8. Yeliosof O., Gangat M. Diagnosis and management of hypopituitarism // Curr. Opin Pediatr. 2019. 31: 531 – 536.

Л.В. Готовцева, И.П. Говорова, Н.И. Дуглас,
А.Л. Сухомясова, Т.Ю. Павлова, А.В. Захарова,
В.М. Константинова

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СИНДРОМА ДЕЛЕЦИИ 22q11.2

DOI 10.25789/YMJ.2024.87.29

УДК 616.006.326.03

Представлены три случая синдрома делеции 22q11.2 на основании пренатально обнаруженных аномалий развития плода. Показана возможность прицельной пренатальной диагностики на основании эхографических критериев у плода для формирования группы высокого риска синдрома делеции хромосомы 22q11.2.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, синдром делеции 22q11.2, врожденный порок сердца, плод.

ГОТОВЦЕВА Люция Васильевна – к.м.н., зав. отд. ГАУ РС(Я) РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева, Якутск, lutchia@list.ru; **ГОВОРОВА Изабелла Прокопьевна** – к.м.н., врач ГАУ РС(Я) РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева, iz-govorova@mail.ru; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** – д.м.н., зав. кафедрой Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, Якутск, nduglas@yandex.ru; **СУХОМЯСОВА Айтилина Лукична** – к.м.н., зав. МГЦ ПНЦ ГАУ РС(Я) РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева, в.н.с. Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, aitalinas@yandex.ru; **ПАВЛОВА Татьяна Юрьевна** – к.м.н., директор Перинатального центра ГАУ РС(Я) РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева, tatyanaupavl@mail.ru; **ЗАХАРОВА Александра Вячеславовна** – врач ГАУ РС(Я) РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева, zahandra@mail.ru; **КОНСТАНТИНОВА Валентина Михайловна** – к.м.н., зав. отделением ГАУ РС(Я) РБ №1-НЦМ им. М.Е. Николаева, konstavm@mail.ru.

Three cases of 22q11.2 deletion syndrome based on prenatally detected fetal anomalies are presented. The possibility of targeted prenatal diagnosis based on echographic criteria in the fetus for the formation of a high-risk group for deletion syndrome (DM) of chromosome 22q11.2 is shown.

Keywords: prenatal diagnosis, 22q11.2 deletion syndrome, congenital heart disease, fetus.

Введение. Микроделеционные синдромы – генетические заболевания, вызываемые отсутствием небольших, не видимых в микроскоп, участков хромосом (микроделециями). Синдром делеции (СД) хромосомы 22q11.2 (22q11.2DS) – это хромосомная аберрация, возникающая в результате субмикроскопической потери участка от 1,5 до 3 мегабаз (Мб) в районе длинного плеча хромосомы 22, в котором кодируется более 35 генов [1-7]. Частота встречаемости указанного син-

дрома составляет от 1:3000 до 1:6000. Летальность на первом году жизни составляет около 4% и превышает показатели для детей с аналогичной мальформацией сердечно-сосудистой системы, но с отсутствием хромосомной микроделеции, усугубляясь аномалией крупных сосудов, гипокальциемией и трахеомалиацией. Следует отметить, что синдром 22q11.2 ранее классифицировали как отдельные клинические синдромы: синдром Ди Джорджи (Di George syndrome, DGS),

велокардиофациальный синдром (Velocardiofacial syndrome, VCFS), синдром конотрункальных и лицевых аномалий (Conotruncal anomalies face syndrome, CTAf), синдром Кайлера (Cayler cardiofacial syndrome) [2].

Материалы и методы. Беременные консультированы в отделении антенатальной охраны плода и в Медико-генетическом центре Перинатального центра ГАУ «Республиканская больница №1». Экспертные ультразвуковые исследования проведены на аппарате VolusonE8 «GE Healthcare Austria GmbH & Co OG», Вена, Австрия) с конвексным объемным датчиком РАБ6-Д 2–7 МГц.

Комбинированный скрининг проведен и рассчитан в программе Астроя (Astraia) в биохимической лаборатории Медико-генетического центра. Программа Астроя содержит в себе алгоритм расчета риска хромосомной аномалии (ХА), разработанный Фондом медицины плода (FetalMedicineFoundation-FMF). Для измерения биохимических маркеров 1 триместра ПАППа и свободного бета ХГЧ используется BRAHMSKryptor.

Беременным проведено молекулярно-цитогенетическое исследование плода: изучение геномной ДНК, выде-

ленной из крови плода и клеток амниотической жидкости.

Хромосомный пренатальный микроматричный анализ проведен в лаборатории молекулярной патологии «Геномед» (Москва). Хромосомный микроматричный анализ (ХМА, молекулярно-цитогенетическое исследование, молекулярное кариотипирование) – это тест для определения структурных изменений ДНК, при которых происходит изменение количества генетического материала – делеции и дупликации. Хромосомный микроматричный анализ является рекомендованным сообществом медицинских генетиков тестом первой линии для диагностики причин врожденных пороков развития, умственной отсталости, эпилепсии и аутизма, а также микроделеционных и микродупликационных синдромов.

Таргетный хромосомный микроматричный анализ выполняется на генетическом анализаторе Геноскан 3000 с использованием микроматриц низкой плотности 180K.

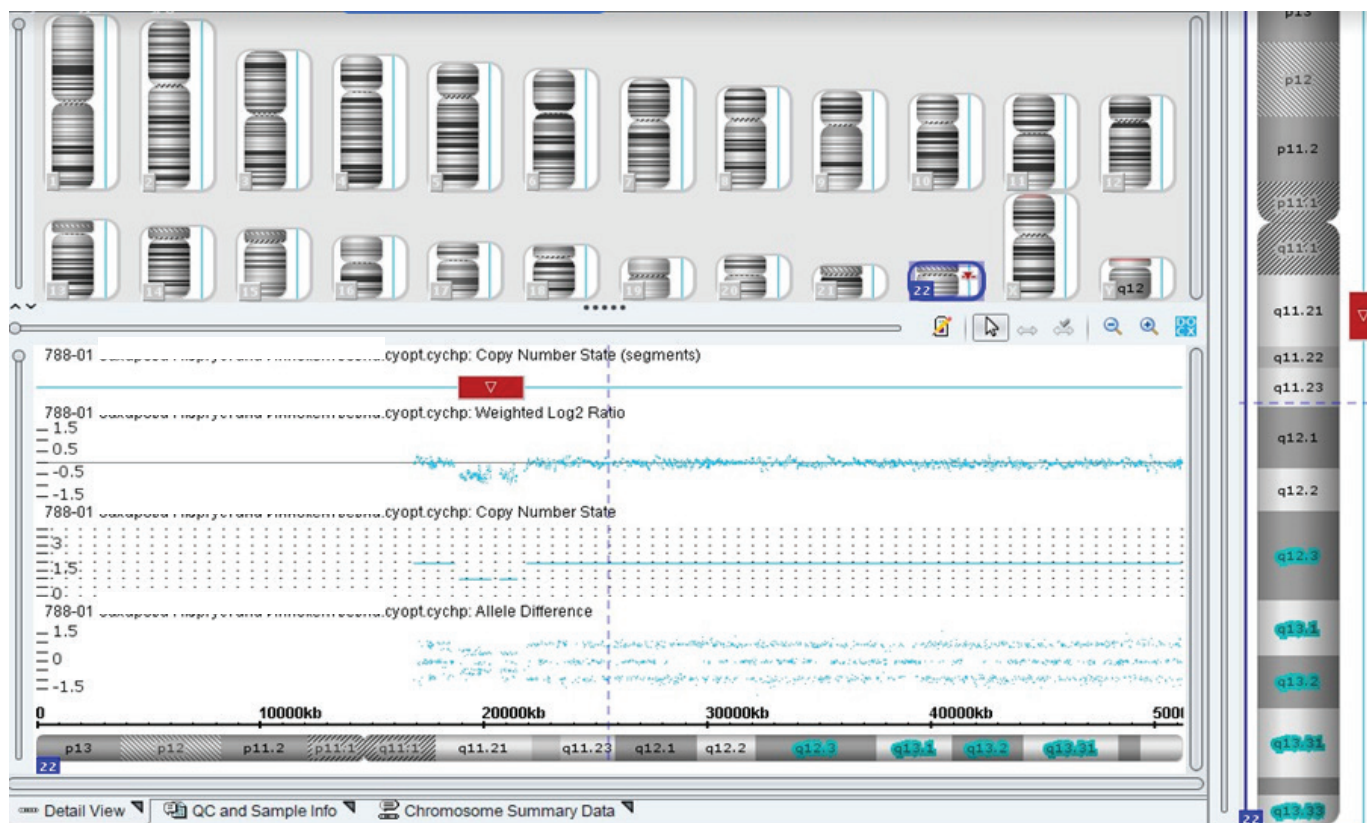
Результаты и обсуждение. Во всех случаях при первом ультразвуковом исследовании пороков и маркеров хромосомной аномалии плода не выявлено, увеличение толщины воротникового пространства не наблюдалось.

При проведении комбинированного скрининга сывороточные маркеры были в пределах нормы, индивидуальные риски по трисомиям низкие. Пациенты были направлены на обследование после второго скринингового ультразвукового исследования с подозрениями на врожденные пороки сердца и множественные пороки развития.

У плодов выявлены различные конотрункальные пороки сердца и гипоплазия тимуса, характерные изменения, сопровождающие синдром делеции 22q11.2. Гипоплазия тимуса выявлена путем измерения вилочковой железы - проводилось измерение поперечного диаметра тимуса и периметра тимуса. У данных беременных выявлено уменьшение как периметра тимуса, так и поперечного диаметра тимуса, Максимальный поперечный диаметр и периметр тимуса измеряют, используя стандартное сечение грудной клетки плода – срез три сосуда и трахею. Периметр тимуса определяют методом свободной трассировки.

У всех троих беременных выявлен синдром делеции 22q11.2, в таблице указана сравнительная характеристика 3 наблюдений.

Наблюдение 1. Пациентка Д., 27 лет, данная беременность первая. Первый



Микроделеция участка длинного плеча(q) 22 хромосомы с позиции 18917030 до позиции 21804886, захватывающая регион 22q11.21

скрининг прошла в частной клинике в сроке 12,3 недели: маркеров хромосомной аномалии плода не выявлено, толщина воротникового пространства составила 1,5 мм.

Комбинированный пренатальный скрининг – ПАППа 2,726 МоМ, ХГЧ 1,678 МоМ, риски по трем трисомиям низкие. На скрининге 2 триместра с подозрением на множественные врожденные пороки развития (МВПР), пациентка направлена на обследование в 20,2 недели в Перинатальный центр. При эхографическом исследовании плода выявлены множественные врожденные пороки развития плода. ВПС: Общий артериальный ствол. Дефект межжелудочковой перегородки. Аномалия развития лица: двусторонняя расщелина верхней губы и неба. Гипоплазия тимуса. Для проведения молекулярно-цитогенетического анализа проведен амниоцентез.

Молекулярный кариотип (в соответствии с ISCN 2016): arr[hg19] 22q11.21(17965842_20177061)x1. Имеется микроделеция участка длинного плеча (q) 22 хромосомы с позиции 17965842 до позиции 20177061, захватывающая регион 22q11.21. Микроделеционные и микродупликационные синдромы, ассоциированные с дисбалансом (OMIM): Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (OMIM: 188400). После подтверждения хромосомной аномалии плода по решению перинатального консилиума рекомендовано прерывание беременности с патанатомической верификацией диагноза.

Наблюдение 2. Пациентка 3., 31 год. Из анамнеза – брак 3, родов - 3 от предыдущих браков. Дети здоровы. Первый скрининг прошла в Центральной районной больнице в сроке 11,6 недели: толщина воротникового пространства составила 1,9 мм, маркеров

хромосомной аномалии плода не выявлено. Комбинированный скрининг – ПАППа 0,775 МоМ, ХГЧ 0,518 МоМ, индивидуальные риски по трисомиям низкие. После 2 скринингового УЗИ направлено на обследование в Перинатальный центр. При эхографическом обследовании в 20,4 недели выявлены множественные врожденные пороки развития. ВПС: двойное отхождение сосудов от правого желудочка, большой высокий дефект межжелудочковой перегородки. Аномалия развития лица: двусторонняя расщелина верхней губы и твердого неба. Аномалия развития опорно-двигательного аппарата: поставильная полидактилия обеих кистей. Двусторонняя вентрикуломегалия. Гипоплазия тимуса.

На основании выявленных изменений проведен кордоцентез для хромосомного микроматричного анализа. Молекулярный кариотип (в со-

Сравнительная таблица 3 наблюдений беременности

Параметры	1 наблюдение	2 наблюдение	3 наблюдение
Национальность	саха	саха	саха
Возраст	27 лет	31 год	29 лет
Паритет	1 беременность	Родов - 3	Родов - 3, медицинских аборт - 2
1 триместр			
КТР	60 мм	53 мм	48 мм
Срок беременности	12,3 недели	11,6 недели	11,4 недели
ТВП	1,5 мм (95 перцентиль 2,34 мм)	1,9 мм (95 перцентиль 2,32 мм)	1,4 мм (95 перцентиль 2,30 мм)
Носовая кость	Визуализируется	Визуализируется	Визуализируется
ПАППа	2,726 МоМ (0,5-2,0 МоМ)	0,775 МоМ (0,5-2,0 МоМ)	0,904 МоМ (0,5-2,0 МоМ)
ХГЧ	1,678 МоМ (0,5-2,0 МоМ)	0,518 МоМ (0,5-2,0 МоМ)	0,401 МоМ (0,5-2,0 МоМ)
Риски по трисомиям (21,18,13)	1:16243; 1:>20000; 1:>20000	1:1653; 1:>20000; 1:>20000	1:137114; 1:>20000; 1:>20000
2 триместр			
ВПС	Общий артериальный ствол, ДМЖП	Двойное отхождение сосудов из ПЖ, ДМЖП	Синдром отсутствия клапана легочной артерии
Аномалия развития лица	Двусторонняя расщелина губы, неба	Двусторонняя расщелина губы, неба	Отсутствуют
Тимус	Гипоплазия; поперечный диаметр тимуса 8 мм (5 перцентиль 10 мм)	Гипоплазия; поперечный диаметр тимуса 6 мм (5 перцентиль 10 мм)	Гипоплазия; поперечный диаметр тимуса 11 мм (5 перцентиль 18 мм)
Дополнительные изменения по УЗИ	Не выявлены	двусторонняя вентрикуломегалия; ВПР ОДА: поставильная полидактилия обеих кистей рук. Микрогения	Расширение полости прозрачной перегородки
Инвазивная диагностика	Изучение геномной ДНК, выделенной из клеток амниотической жидкости	Изучение геномной ДНК, выделенной из крови плода	Изучение геномной ДНК, выделенной из клеток амниотической жидкости
Результат ХМА	Микроделеция участка длинного плеча (q) 22 хромосомы с позиции 17965842 до позиции 20177061, захватывающая регион 22q11.21 (OMIM: 188400)	Микроделеция участка длинного плеча (q) 22 хромосомы с позиции 18917030 до позиции 21804886, захватывающая регион 22q11.21 (OMIM: 188400, 192430)	Микроделеция участка длинного плеча (q) 22 хромосомы с позиции 18917030 до позиции 21804886, захватывающая регион 22q11.21. (OMIM: 188400, 192430)
Исход	Прерывание беременности во 2 триместре	Прерывание беременности во 2 триместре	Роды в федеральном центре

ответствии с ISCN 2016): arr[hg19]22q11.21(18917030_21804886)x1. Имеется микроделеция участка длинного плеча (q) 22 хромосомы с позиции 18917030 до позиции 21804886, захватывающая регион 22q11.21 [рис.1]. Микроделеционные и микродупликационные синдромы, ассоциированные с дисбалансом (OMIM): Синдром делеции 22q11.2 (OMIM: 188400, 192430).

Учитывая множественные пороки и микроделеционный синдром, перинатальный консилиум принял решение о прерывании беременности с патантомической верификацией диагноза. При патологоанатомическом исследовании диагноз подтвержден.

Наблюдение 3. Пациентка Т., 29 лет. Из анамнеза 3 родов, третьи роды – ранняя неонатальная смертность из-за очень ранних преждевременных родов, 2 медицинских аборта. Генеалогический анамнез отягощен по врожденному пороку – у родного племянника врожденный порок лица: расщелина неба.

Первое скрининговое ультразвуковое исследование прошла в центральной районной больнице в сроке 11,3 недели: толщина воротникового пространства 1,4 мм. Комбинированный скрининг – ПАППа 0,904 МоМ, ХГЧ 0,401 МоМ, риски низкие по хромосомной патологии. В сроке 26 недель с подозрением на ВПС направлена в Перинатальный центр. При ультразвуковом исследовании в сроке 26,1 недели выявлен врожденный порок сердца: синдром отсутствия клапана легочной артерии (СОКЛА). Расширение полости прозрачной перегородки. Учитывая высокий риск синдрома делеции 22q11.2 до 25% при данной сочетанной патологии, проведен амниоцентез. Молекулярный кариотип (в соответствии с ISCN 2016): arr[hg19]22q11.21(18917030_21804886)x1. Имеется микроделеция участка длинного плеча (q) 22 хромосомы с позиции 18917030 до позиции 21804886, захватывающая регион 22q11.21. Микро-

делеционные и микродупликационные синдромы, ассоциированные с дисбалансом (OMIM): Синдром делеции 22q11.2 (OMIM: 188400, 192430). После подтверждения диагноза на пренатальном консилиуме беременной предложено прерывание беременности, учитывая выявленные изменения и неблагоприятный прогноз для жизни плода. Беременная отказалась от прерывания беременности. На родоразрешение беременная была направлена в ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова». После родов новорожденный был переведен в НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева и прооперирован.

Заключение. СД 22q11.2 – генетическое заболевание с мультисистемной коморбидностью, включающей врожденные пороки сердца, лицевые дизморфии, гипо-/аплазию тимуса (OMIM: 188400, 192430) [2].

Синдром делеции 22q11.2 в наших случаях выявлен во 2 и 3 триместре беременности. При комбинированном скрининге беременные не вошли в группу высокого риска по хромосомной аномалии плода.

Обязательно необходима пренатальная диагностика на наличие делеции 22 хромосомы при выявлении МВПР, конотрункальных пороков сердца в сочетании с гипоплазией тимуса, аномалиями развития лица (биопсия ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез).

При соблюдении протоколов 1 и 2 скринингового ультразвукового исследования, последовательной тактики выявления эхографических критериев у плода формирование группы высокого риска развития синдрома делеции 22q11.2 и дальнейшее обследование беременных с помощью методов молекулярно-цитогенетической диагностики микроделеционных синдромов позволяют выявлять эту патологию с высокой частотой. Выявление СД22q11.2 на пренатальном этапе является меди-

цински и социально значимым результатом.

Литература

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные и клинические рекомендации по диагностике и лечению синдрома делеции 22-й хромосомы. 2014. С3-7.
2. Rumyantsev A.G., Maschan A.A. Federal and clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chromosome 22 deletion syndrome. 2014. P. 3-7.
3. Синдром делеции 22q11.2: симптомы, диагностика, лечение. Вопросы современной педиатрии / Намазова-Баранова Л.С., Гинтер О.В., Полунина Т.А., Давыдова И.В., Савостьянов К.В., Пушков А.А., Журкова Н.В., Мосьян Т.Я. 2016; 15(6): 590–595. doi: 10.1010.15690/vsp.v15i6.1656
4. 22q11.2 deletion syndrome: symptoms, diagnosis, treatment. Issues of modern pediatrics. / Namazova-Baranova L.S., Ginter O.V., Polunina T.A., Davydova I.V., Savostyanov K.V., Pushkov A.A., Zhurkova N.V., Mospan T.Ya. 2016; 15(6):590–595. doi: 10.1010.15690/vsp.v15i6.1656
5. Медведев М.В., Бурякова С.И., Замятин А.И. Пренатальная прицельная диагностика синдрома Ди Джорджи (синдром делеции 22q11.2). Пренат. Диагн. 2019; 18 (4): 377–382. doi: 10.21516/2413-1458-2019-18-4-377-382/
6. Medvedev M.V., Buryakova S.I., Zamyatina A.I. Prenatal targeted diagnosis of Di-George syndrome (22q11.2 deletion syndrome). Prenate. Diagnosis 2019; 18 (4): 377–382. doi: 10.21516/2413-1458-2019-18-4-377-382.
7. Пренатальная диагностика микроделеции 22q11.2. Пренат. Диагн. / Козлова Ю.О., Шилова Н.В., Юдина Е.В., Миньженкова М.Е., Золотухина Т.В. 2012; 11 (4): 311–315
8. Prenatal diagnosis of microdeletion 22q11.2. Prenatal Diagnosis / Kozlova Yu.O., Shilova N.V., Yudina E.V., Minzhenkova M.E., Zolotukhina T.V.
9. Dilated cavum septi pellucidi in fetuses with microdeletion 22q11. Prenatal Diagnosis / Chaoui R., Heling K.S., Zhao Y., Sinkovskaya E., Abuhamad A., Karl K. 2016; 36: 911–915. doi: 10.1002/pd.4911
10. Reliability of fetal thymus measurement in prediction of 22q11.2 deletion: a retrospective study using four-dimensional spatiotemporal image correlation volumes. Ultrasound Obstet. Gynecology / Bataeva R., Bellsham-Revell H., Zidere V., Allan L.D. 2013; 41: 172–176
11. Absent or hypoplastic thymus on ultrasound: a marker for deletion 22q11.2 in fetal cardiac defects. Ultrasound Obstet. Gynecology / Chaoui R., Kalache K.D., Heling K.S., Tennstedt C., Bommer C., K mer H. 2002; 20 (6): 546–552. doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00864.x