

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Лаврентьева И.Н., Мирон И.М., Анфалов Д.В., 2017

УДК 618.3-06:616.71-007.157

DOI:10.23888/НМЖ20172283-290

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДРАЗРЕШЕНИЯ
У ЖЕНЩИНЫ С АХОНДРОПАЗИЕЙ**

И.Н. ЛАВРЕНТЬЕВА, И.М. МИРОВ, Д.В. АНФАЛОВ, Н.Б. РЕПИНА

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
ул. Высоковольтная, 9, 390026, г. Рязань, Российская Федерация

Беременность у женщин с ахондроплазией встречается достаточно редко и представляет значительный риск как для самой женщины, так и для плода. Ахондроплазия – врожденное генетическое заболевание, проявляющееся в нарушении процессов энхондрального окостенения, на фоне нормальных эпистального и периостального окостенений, что ведет к карликовости за счет недоразвития длинных трубчатых костей. Встречается данная патология с частотой 1 случай на 15 000-40 000 живорожденных.

В результате беспорядочного расположения клеток росткового хряща, нарушается процесс окостенения, и рост костей в длину задерживается.

Вследствие выраженного нарушения развития костей основания черепа, лицо типично: выдающаяся вперед лобная кость, седловидный нос, может наблюдаться прогнатия. Относительное увеличение мозговой части черепа, обусловлено отставанием в росте основания черепа, нередко наличием гидроцефалии. Поражение захватывает весь скелет, но особенно оно проявляется в проксимальных отделах конечностей.

Причиной развития ахондроплазии является мутация гена FGFR3 (Fibroblast growth factor receptor-3). Мутация представляет собой замену G на A в позиции 1138 (G1138A). В 20% случаев ахондроплазия передается по наследству, в 80% развивается в результате впервые возникшей мутации. В гомозиготном состоянии дефект является летальным.

Беременность у женщин с ахондроплазией развивается нелегко, с целым рядом осложнений. Среди осложнений во время беременности выделяют – нарушение дыхательной функции, сильнейшая боль в спине, сердечно-сосудистые осложнения.

В данной статье, на примере собственного клинического наблюдения стремились показать, что вынашивание беременности и рождение ребенка у женщин с такой патологией возможны. Нам очень хотелось поделиться с таким уникальным клиническим наблюдением. За последние несколько десятилетий не встречалось беременных с такой выраженной генетической патологией.

Ключевые слова: ахондроплазия, беременность, роды.

Ахондроплазия (хондродистрофия, болезнь Парро-Мари) – это генетическое заболевание с нарушением в росте костной ткани [1].

В основе лежат генетические изменения, приводящие к нарушениям эндохондрального роста длинных и коротких трубчатых костей. Заболевание относится к группе врожденных дисплазий [2].

Встречается данная патология с частотой 1 случай на 15 000-40 000 живорожденных во всех этнических группах, при этом 80% случаев развивается в результате впервые возникшей мутации и только 20% – рождение больного ребенка от больных родителей.

В гомозиготном состоянии этот аутосомно-доминантный дефект является летальным. Основная причина смерти-гипоплазия легких в результате сужения грудной клетки [3-5].

Причиной развития ахондроплазии является мутация гена FGFR3 (Fibroblast growth factor receptor-3), расположенного на участке 16,3 короткого плеча 4-й хромосомы. Также установлено, что данный ген, контролирует производство протеина, который расположен на поверхности клеток различных типов тканей, включая хрящевую и костную. Данный белок отвечает на воздействие факторов роста и созревания клетки [6].

Фенотипически для пациентов с ахондроплазией характерны укорочение конечностей за счет проксимальных сегментов, большая голова, выступающие лобные бугры, западающая переносица, прогнатизм, кости кистей и стоп укорочены (брахидактилия). При раскрытой ладони пальцы широко разведены, причем больной не может свести III и IV пальцы («рука трезубец»), «утиная» походка, поясничный лордоз. Интеллект пациентов, как правило, не страдает [4, 7].

Беременность у женщин с ахондроплазией развивается нелегко, с целым рядом осложнений: могут нарастать симптомы компрессии позвоночника, появляются сердечно-легочные осложнения, такие как арте-

риальная гипертензия, дыхательная недостаточность. Более часто встречается угроза прерывания беременности как на раннем, так и позднем сроке беременности. Влажлище у таких женщин короткое и узкое, а из-за наклона таза и сужения лонной части сакрально-verteбральный выступ находится часто на глубине всего 7-9 см. Всем женщинам показано родоразрешение путем операции Кесарева сечения из-за малых размеров и деформации таза. Таким женщинам Кесарево сечение следует проводить под общим наркозом, поскольку стеноз позвоночника, обусловленный короткими ногами очень затрудняет каудальную, эпидуральную и спинномозговую анестезию [8-11].

Каждая беременная с диагнозом ахондроплазия представляет особый интерес для рассмотрения. В данной статье демонстрируется уникальное клиническое наблюдение.

Беременная А., 20 лет с диагнозом: ахондроплазия (рис. 1). Рост пациентки 95 см, вес 30,5 кг. Размеры таза =17-17-25-15. Ромб Михаэлиса 9-9 см. Наследственность отягощена. Отец и дедушка пациентки страдают ахондроплазией. Муж здоров 19 лет. Рост 174 см. Данная беременность первая.

В сроке беременности 17 недель пациентка была взята на учет в женской консультации, где была информирована о высоком, 50%-ном риске наследования ахондроплазии, о высоком риске преждевременных родов, о необходимости родоразрешения путем операции Кесарева сечения. От прерывания беременности категорически отказалась. В дальнейшем беременная наблюдалась в ГБУ РО «Областной клинический перинатальный центр» на стационарном лечении.

Была осмотрена генетиком. Заключение: Беременность 17 недель. Ахондроплазия у матери. Риск рождения ребенка с аналогичным заболеванием 50% (высокий).

На сроке беременности 19 недель была проведена телемедицинская консультация с Научным центром акушерства, гинекологии и перинатологии имени



Рис. 1. Диагноз: ахондроплазия

академика В.И. Кулакова, в ходе которой, были изучены следующие материалы: данные анамнеза – семейного и акушерского, данные обследования во время беременности. Установлено нижеследующее: Беременность 19-20 недель. Данные УЗИ в 19 недель – развитие пода в норме, размеры плода пропорциональны. На основании вышесказанного было запланировано родоразрешить пациентку путем операции Кесарева сечения в сроке 28-31 недель. Наблюдение в перинатальном центре по месту жительства.

Во время данной беременности:

18 недель – бессимптомная бактериурия;

24 недели – вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии, анемия 1 ст., недостаточный рост плода (стационарное лечение);

27 недель – гипертоническая болезнь, вызванная беременностью, задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП) 1 ст. Ассиметричная форма, анемия легкой степени (стационарное лечение);

30 недель – гипертоническая болезнь, вызванная беременностью, без значительной протеинурии ЗВРП 1 ст., анемия легкой сте-

пени. Инфекции половых путей. Удвоение чашечно-лоханочной системы левой почки;

33 недели – тазовое положение плода. Гипертоническая болезнь при беременности без значительной протеинурии, ЗВРП 1 ст., анемия легкой степени. Удвоение чашечно-лоханочной системы левой почки.

Ультразвуковые исследования проводились в 16, 18-19 недель, 24, 30 недель.

После стабилизации состояния пациентки был пересмотрен срок родоразрешения в пользу пролонгирования беременности.

На сроке 37 недель проведено Кесарево сечение. Извлечен плод женского пола 2080 г, рост 43 см, с оценкой по шкале Апгар 5/6 баллов, с признаками ахондроплазии. Новорожденная находилась в отделении интенсивной терапии. Повторно осмотрена генетиком. Выявлены единичные признаки ахондроплазии. Планируется дальнейшее наблюдение неонатолога и других узких специалистов.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует вариант ведения и родоразрешения женщин с такой редкой и уникальной патологией и представляет большой интерес для работы врача акушера-гинеколога.

На публикацию данных о пациенте получено его письменное информированное согласие.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Dugoff I, Theieme G., Hobbins J. Skeletal anomalies // Clin. Perinatal. 2005. Vol. 27. P. 976-1005.
2. Волков М.В., Меерсон Е.М., Нечволодова О.Л. Наследственные системные заболевания скелета. М.: Медицина, 1982. 320 с.
3. Петриковский Б.М., Медведев М.Ю., Юдина Е.В. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика. М.: РАВУЗДПП, Реальное Время, 1999. С. 145-158.
4. Попкова А.В., Шевцова В.И. Ахондроплазия: руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 352 с.
5. Штурм В.А. Руководство по ортопедии и травматологии. М.: Медицина, 1968. Т. II.
6. Velinov M., Slaugenhaupt S.A., Stoilov I. [et al.]. The gene for achondroplasia maps to the telomeric region of chromosome 4p // Nature Genet. 1994. Vol. 6. P. 318-324.
7. Козлова С.И., Семанова Е.Н., Демикова Н.С., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Л.: Медицина, 2003. 318 с.
8. Шульман Дж.Д., Симпсон Дж.Л. Наследственные болезни при беременности / пер. с англ. к.м.н. Е.Д. Айнгорн. М.: Медицина, 1985. С. 89-105.
9. Коваленко М.С., Ефремова М.С., Окорочкова Ю.В. Особенности течения беременности и родоразрешения первородящих критических возрастных групп // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2014. №1. С. 90-94.
10. Петрова Е.И. Состояние и перспективы развития лечебно-профилактической помощи беременным и новорожденным в Рязанской области // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2013. №1. С. 35-40.
11. Садриев О.Н., Маризоева М.М., Калмыков Е.Л., Султанов Д.Д., Бобджонова О.Б. Течение родов у женщин с варикозной болезнью // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2017. №1. С. 98-99. doi: 10.23888/PAVLOVJ2017197-102.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Лаврентьева И.Н. – студентка 6 курса лечебного факультета, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.
E-mail: iruskalavrenteva@gmail.com

Миров И.М. – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.

Анфалов Д.В. – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.

Репина Н.Б. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Lavrentieva I.N., Mirov I.M., Anfalov D.V., 2017

УДК 618.3-06:616.71-007.157

DOI:10.23888/HMJ20172283-290

GESTATION COURSE AND DELIVERY PECULIARITIES IN WOMEN WITH ACHONDROPLASIA

I.N. LAVRENTIEVA, I.M. MIROV, D.V. ANFALOV, N.B. REPINA

Ryazan State Medical University, Vysokovoltnaya str., 9, 390026, Ryazan, Russian Federation

Pregnancy in women with achondroplasia is rather uncommon and represents a great risk both for the woman and the fetus. Achondroplasia is a congenital genetic disease, which is manifested by endochondral ossification disturbances against the background of normal endosteal and periosteal ossification, and which results in dwarfism due to long tubular bones hypoplasia. This disorder occurs in approximately 1 in 15000-40000 of live births.

A chaotic arrangement of germinative cartilage cells results in ossification disturbances and retardation of linear bone growth.

Due to marked disturbances in the skull base formation the face typically has a prominent forehead, flattened nasal bridge, progenesis can also be observed. A relative increase of cerebral cranium is due to slow skull base formation and sometimes to hydrocephalus. The whole skeleton is affected, especially the proximal parts of extremities.

Achondroplasia is caused by a mutation in fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3). The mutation is the replacement of G to A in 1138 position (G1138A). Achondroplasia is inherited in 20% of cases, in 80% of cases it being the result of new gene mutation. Homozygous achondroplasia is considered to be a fatal form of this disorder.

The gestation course in women with achondroplasia is not uneventful. The main complications are disturbance of respiration, a severe pain in the back, cardiovascular disorders.

The present article is based on the authors' own experience and is aimed to show that carrying the pregnancy and the birth of a living child are possible in women with such pathology. We are eager to share this unique clinical observation taking into consideration the fact that pregnant women with this marked genetic pathology have been very rare in the last few decades.

Keywords: achondroplasia, pregnancy, delivery.

Achondroplasia (chondrodystrophy, Parrot-Marie's disease) is a genetic disease accompanied by a bone growth disorder [1]. It is caused by genetic changes, which interfere with normal endochondral growth of short and long tubular bones. The disease is referred to the group of congenital dysplasias [2].

This disorder occurs in 1 among 15000-40000 of live births in all ethnic groups, 80% of cases being the result of new gene mutation and only 20% being inherited.

Homozygous form of this autosomal dominant genetic disorder is lethal, the main cause of death being pulmonary hypoplasia due to the chest compression [3-5].

Achondroplasia is caused by a mutation of the FGFR3 gene (fibroblast growth factor receptor 3) located at 16,3 site of the 4th chromosome short arm. This gene is found to control the production of protein which is located on the surface of different tissue cells including cartilaginous and bone tissues. This protein is responsible for the cell growth and cell maturation [6].

Phenotypic features of patients with achondroplasia are short limbs due to proximal parts, a disproportionally large head, a prominent forehead, low nasal bridge, progeria, short hand and foot bones (brachydactyly); ring and middle fingers point away from each other («trident hand»); waddling gait; lumbar lordosis. Patients with achondroplasia generally have normal intelligence levels [4, 7].

Pregnancy in women with achondroplasia is not uneventful. It may be accompanied by different complications: increasing spinal compression symptoms, cardiovascular disorders such as arterial hypertension, respiratory insufficiency. Threatening miscarriage often occurs both in early and late gestation terms. The vagina in these women is short and narrow, the sacral and vertebral projection is at the depth of only 7-9 cm due to pelvic inclination and pubic narrowing. Pregnant women with achondroplasia must always be delivered by caesarean sec-

tion because of the small size and deformation of the pelvis. The operation should be performed under general anesthesia as spinal stenosis due to short stature makes it difficult to apply caudal, epidural spinal anesthesia [8-11].

Every case of pregnancy with achondroplasia is of great interest for researchers. The given article presents a unique clinical observation.

A 20-year-old woman with achondroplasia was admitted to maternity welfare Centre at 17 weeks of gestation for routine obstetric care. On physical examination, the height of the patient was 95 cm, the weight was 30,5 kg, pelvis size was 17-17-25-15, the rhomb of Michaelis measured 9-9 cm. The patient had an aggravated family history, her father and grandfather suffering from achondroplasia. Her husband was a 19-year-old healthy man, his height being 174 cm. That was the patient's first pregnancy.

The woman was informed about 50% risk of having a child with achondroplasia, about the high risk of preterm birth and the necessity for caesarean section delivery. She refused to discontinue gestation. Then the patient was under medical care at the in-patient department of Regional Clinical Perinatal Centre.

The patient was examined by a geneticist. His diagnosis was 17 week gestation, achondroplasia, 50% risk of delivering a child with the same pathology.



Fig. 1. Diagnosis: achondroplasia

When the patient was at 19 week of gestation we had a telemedical consultation with specialists from V.I. Kulakov Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology (RAMS), during which the following data were presented and discussed: family history, examination results. Ultrasound scanning at 19 week of gestation showed a normally developing fetus with proportional sizes. The patient was scheduled for caesarean section delivery at 28-31 week of gestation. She was to be followed up at the local Perinatal Centre.

The course of the present gestation:

18 week – asymptomatic bacteriuria;

24 week – gestation-induced hypertension with no significant proteinuria, 1st stage anemia, insufficient fetus growth (hospital care);

27 week – gestation-induced hypertension, 1st stage intrauterine growth retardation, asymmetrical shape, mild anemia (hospital care);

30 week – gestation-induced hypertension with no significant proteinuria, 1st stage intrauterine growth retardation, mild anemia; urogenital infection; reduplication of pyelo-

caliceal system in the left kidney;

33 week – pelvic fetus position, gestation-induced hypertension with no significant proteinuria, intrauterine growth retardation, mild anemia; reduplication of pyelocaliceal system in the left kidney.

Ultrasound examinations were performed at 16, 18, 19, 24, 30 weeks of gestation.

After the patient's condition had been stabilized it was decided to prolong the period of gestation and change the time of delivery.

Caesarean section was performed at a gestational age of 37 weeks. A live female baby was delivered who weighed 2080 g, the height was 43 cm, and who had Apgar scores of 5/6. The newborn baby had some features of achondroplasia and was under medical care at intensive therapy unit. The baby was examined by a geneticist.

Conclusion

The present clinical case demonstrates one of the ways for prenatal care of women with such rare and unique pathology and is of great interest for obstetrician-gynecologists.

For the publication of data on the patient received she's written informed consent.

No conflict of interest.

References

1. Dugoff I, Theieme G, Hobbins J. Skeletal anomalies. *Clin. Perinatal.* 2005; 27: 976-1005.
2. Volkov MV, Merson EM, Nevoldova OL. *Nasledstvennyye sistemnye zabolevaniya skeleta [Hereditary systemic diseases of the skeleton]*. Moscow: Medicina; 1982. P. 320. (in Russian)
3. Petrikovsky BM, Medvedev MYu, Yudina EV. *Vrozhdennyye poroki razvitiya: prenatal'naya diagnostika i taktika [Congenital malformations: prenatal diagnosis and tactics]*. Moscow: RAVUZDPG, Real'noe Vremya; 1999. P. 145-58. (in Russian)
4. Popkov AV, Shevtsov V I. *Achondroplazija: Rukovodstvo dlja vrachej [Achondroplasia: a guide for physicians]*. Moscow: Medicina; 2001. P. 352. (in Russian)
5. Shturm VA. *Rukovodstvo po ortopedii i travmatologii [Manual of orthopaedics and traumatology]*. Moscow: Medicina; 1968. T. II (in Russian)
6. Velinov M, Slaugenhaupt SA, Stoi-lov I [et al.]. The gene for achondroplasia maps to the telomeric region of chromosome 4p. *Nature Genet.* 1994; 6: 318-24.
7. Kozlova SI, Semanova EH, Demikova NS, Blinnikova OE. *Nasledstvennyye sindromy i mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie [Hereditary syndromes genetic counseling]*. L.: Medicina; 2003. P. 318. (in Russian)
8. Shulman DzhD, Simpson DzhL. *Nasledstvennyye bolezni pri beremennosti (per. s angl. k.m.n. E.D. Ajngorn) [Hereditary disease in pregnancy (transl. c.m.n. E.D. Ayngorn)]*. Moscow: Medicina; 1985. P. 89-105. (in Russian)
9. Kovalenko MS, Efremov MG, Oko-rochkova YuV. Osobennosti techeniya beremennosti i rodorazresheniya pervorodjashhih kriticheskikh vozrastnyh grupp [Peculiarities

of pregnancy and delivery per-morodashi critical age groups]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)* [*Science young (Eruditio Juvenium)*]. 2014; 2 (1): 90-4. (in Russian)

10. Petrova EI. The state and prospects of development of preventive and curative care to pregnant women and newborns in Ryazan region. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. [*Science young (Eruditio Juve-*

nium)]. 2013; 1 (1): 35-40. (in Russian)

11. Sadriev ON, Marisheva MM, Kalmykov EL, Sultanov DD, Bobjanova OB. Techenie rodov u zhenshhin s varikoznoj bolezn'ju [For delivery in women with varicose disease]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [*I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*]. 2017; 5 (1): 98-9. doi: 10.23888/PAVLOVJ2017197-102. (in Russian)

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Lavrentieva I.N. – 6-year student at the medical faculty, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

E-mail: iruskalavrenteva@gmail.com

Mirov I.M. – MD, D. Sci., Professor at Obstetrics and Gynecology Department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

Anfalov D.V. – teaching assistant at Obstetrics and Gynecology Department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

Repina N.B. – Cand. Med. Sc., Associate Professor of Obstetrics and Gynecology Department, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.