



<https://doi.org/10.34883/PI.2024.14.3.003>



Карбанович В.О.¹ ✉, Прибушеня О.В.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

Врожденные и наследственные заболевания плода при многоводии

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, редактирование, написание текста – Карбанович В.О.; концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование – Прибушеня О.В.

Подана: 27.02.2024

Принята: 03.06.2024

Контакты: vkarbanovich@yandex.ru

Резюме

Цель. Провести анализ частоты и структуры наследственных и врожденных заболеваний плода при осложненной многоводием беременности.

Материалы и методы. Обзор литературы выполнялся в поисковых системах PubMed, Wiley Online Library, eLibrary с использованием ключевых слов «многоводие», «идиопатическое многоводие», «изолированное многоводие», «беременность», «врожденные пороки развития». Информация получена из карт родов (форма 096/y), генетических карт обследованных пациенток. УЗИ проводились на аппарате Voluson E8 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГц. Анализ кариотипа выполнялся с помощью стандартной методики GTG-banding. При определении возраста плода учитывали срок гестации. Срезы парафиновых блоков окрашивали гематоксилин-эозином. Статистическая обработка полученных данных выполнялась на персональной ЭВМ с использованием статистических пакетов Excel, Statistica 10.0.

Результаты. Проведен анализ ретроспективных данных за период 2010–2022 гг. по информации, полученной из баз данных ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» г. Минска. Всего за указанный период было 45 728 одноплодных родов, многоводие указано в 2380 (5,2%) картах. В структуре наследственных и врожденных заболеваний плода преобладали врожденные пороки сердца – 27,6% (34), пороки развития желудочно-кишечного тракта – 26,0% (32), а также неклассифицируемые комплексы множественных врожденных пороков развития – 12,2% (15). В проспективной группе патологического объема амниотических вод множественные врожденные пороки развития установлены в 27,6% (16/58) случаев. В группе с многоводием по 13,3% диагностированы аномалии желудочно-кишечного тракта, неклассифицируемые комплексы множественных врожденных пороков развития и генные синдромы.

Заключение. Внедрение современных научных данных о частоте, структуре и механизмах развития многоводия в образовательный и лечебно-диагностический процесс позволит оптимизировать алгоритмы ведения и родоразрешения таких беременных, а также снизить показатели перинатальной заболеваемости и смертности.

Ключевые слова: многоводие, идиопатическое многоводие, изолированное многоводие, беременность, врожденные пороки развития

Valentina O. Karbanovich¹ ✉, Oksana V. Pribushenia²

¹ The Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Educational Institution "Belarusian State Medical University", Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk, Belarus

Fetal Congenital and Hereditary Diseases in Polyhydramnios

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, collection of material, processing, editing, text writing – Karbanovich V.; concept and design of the study, text writing, editing – Pribushenia O.

Submitted: 27.02.2024

Accepted: 03.06.2024

Contacts: vkarbanovich@yandex.ru

Abstract

Purpose. To analyze the frequency and structure of fetal hereditary and congenital diseases in polyhydramnios.

Materials and methods. We performed a review of literature from PubMed, Wiley Online Library, eLibrary databases using the keywords "polyhydramnios", "idiopathic polyhydramnios", "isolated polyhydramnios", "pregnancy", "congenital malformations". Data were collected from medical reports of birth and genetic cards. Ultrasound examination was carried out on a Voluson E8 machine using a 5 MHz transabdominal convex probe. Karyotype analysis was performed using the standard GTG-banding technique. Determination of fetal age was based on gestational age. Sections of paraffin blocks were stained with hematoxylin-eosin. Statistical processing of obtained data was carried out on a personal computer using statistical packages Excel, Statistica 10.0.

Results. We carried out a single-center retrospective study including cases with confirmed polyhydramnios between January 2010 and December 2022 in the State Institution Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child", Minsk. In all, 2,380 out of 45,728 singleton pregnancies (5.2%) had polyhydramnios at term, of which 123 (5.2%) were complicated by one or more major anomalies. The most common anomalies in this data set were cardiac – 27.6% (34), gastrointestinal anomalies – 26.0% (32), and unclassifiable sequence of multiple congenital anomalies – 12.2% (15). In the prospective part of our study a group of 58 pregnancies complicated by polyhydramnios was evaluated, and common congenital defects included multiple congenital malformations 27.6%, gastrointestinal anomalies (13.3%), unclassifiable sequence of multiple congenital anomalies (13.3%) and gene syndromes (13.3%).

Conclusion. Introduction of modern scientific data on frequency, structure and mechanisms of polyhydramnios into the educational, treatment and diagnostic process will allow optimizing algorithms for managing of such pregnancies, as well as reducing perinatal morbidity and mortality.

Keywords: polyhydramnios, idiopathic polyhydramnios, isolated polyhydramnios, pregnancy, congenital anomalies, congenital malformations



■ ВВЕДЕНИЕ

Многоводие – это патологическое увеличение объема околоплодных вод (ОВ) во время беременности, частота которого, по данным отечественных и зарубежных авторов, варьирует от 0,12 до 8,4% [1, с. 105]. Беременность, осложненная многоводием, ассоциирована с внутриутробной гибелью плода, преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО), преждевременными родами (ПР), выпадением петель пуповины, макросомией плода, тазовым предлежанием, кесаревым сечением (КС) и послеродовым кровотечением. Патологический объем ОВ сочетается с врожденными пороками развития (ВПР) плода у 20% пациентов, в 60–70% случаев причина этой патологии остается неустановленной [2, с. 1]. Большинство случаев многоводия с выявленной на пренатальном этапе причиной связано с аномалиями развития плода и диабетом беременной [3, с. 853]. У пациентов с идиопатическим многоводием и нормальным гликемическим статусом в 15–30% случаев определяются ультразвуковые (УЗ) критерии крупного плода к сроку гестации. Другими причинами избытка ОВ являются внутриутробная инфекция, аллоиммунизация и др. [4, с. В6].

На пренатальном этапе диагностики патологии ОВ принято осуществлять с помощью эхографических методик, а именно расчета вертикального размера свободного кармана околоплодных вод (СКОВ), а также индекса амниотической жидкости (ИАЖ) [3, с. 852; 5, с. 77]. По степени тяжести выделяют легкое, умеренное (средней степени) и выраженное (тяжелое) многоводие. Легкое многоводие устанавливается при СКОВ в диапазоне 8–11 см или ИАЖ 25–30 см, умеренное – при СКОВ от 12 до 15 см или ИАЖ 30,1–35 см. В случае превышения СКОВ значения 16 см или ИАЖ ≥ 35 см многоводие называют выраженным [6, с. 1242]. Выраженный избыток ОВ является показанием для дородового обследования и наблюдения за плодом с целью выявления основной причины его развития, оказания медицинской помощи и определения сроков и методов родоразрешения. Родоразрешение таких пациентов следует проводить в перинатальных центрах, обеспечивающих оказание высокотехнологичной медицинской помощи [4, с. В6].

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Информация получена из карт родов (форма 096/у), генетических карт обследованных пациенток.

Ультразвуковое исследование выполнялось на аппарате Voluson E8 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГц.

Анализ кариотипа выполнялся с помощью стандартной методики GTG-banding.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (Rus).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ ретроспективных данных за период 2010–2022 гг. по информации, полученной из баз данных РНПЦ «Мать и дитя». Всего за указанный период было 47 673 родов, из них одноплодных родов – 45 728 (95,9%). Мы проанализировали данные карт одноплодных родов. Многоводие указано в 2380 (5,2%) картах. В структуре чаще всего было идиопатическое многоводие – 31,9% (761), второе место занимали ВПР 26,9% (640), третье – эндокринологическая патология у беременной – 23,5%

(559). Нами отмечено частое сочетание избытка ОВ с макросомией плода у пациенток с нормальным гликемическим статусом – в 14,2% (338) случаев. На внутриутробное инфицирование (ВУИ) приходилось 0,8% (19) всех случаев многоводия.

Мы провели выкопировку данных карт одноплодных родов с ВПР плода в сочетании с многоводием за период 2019–2022 гг. В структуре пороков преобладали врожденные пороки сердца (ВПС) – 27,6% (34), пороки развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) обструктивного типа и опухоли брюшной полости – 26,0% (32). Третьей по частоте патологией оказались неклассифицируемые комплексы множественных врожденных пороков развития (НК МВПР) – 12,2% (15). Прочие ВПР представлены диафрагмальной грыжей – 10,6% (13), пороками мочевыделительной системы (МВС), центральной нервной системы (ЦНС), легких, аномалиями лица и шеи, а также хромосомными болезнями (ХБ).

Результаты нашего исследования сопоставимы с данными литературных источников. Abele H. et al. (2012) провели анализ частоты причин многоводия при 272 одноплодных беременностях. В 89 наблюдениях (32,7%) диагностированы УЗ-маркеры ВПР плода, у 65 (23,9%) беременных причиной многоводия явился сахарный диабет (СД), в 118 случаях (43,4%) многоводие интерпретировалось как идиопатическое. Установлен 1 случай ВУИ плода парвовирусом В19. В группе ВПР плода наиболее часто встречались обструктивные поражения ЖКТ – 32,6% (29), МВПР – 27,0% (24), в том числе ХБ – 7 [8, с. 252–253]. Согласно данным Dashe et al. (2002), в группе беременных с избытком ОВ (всего 672 женщины) ВПР выявлены в 77 (11%) случаях, из них преобладающими явились ВПР ЦНС, ВПС, обструктивные аномалии ЖКТ, ВПР костной системы [8, с. 135–136].

Таблица 1
Генетические причины многоводия
Table 1
Genetic causes of polyhydramnios

Нарушение акта глотания		Избыточное образование мочи	
ВПР ЦНС	Анэнцефалия	ВПР МВС	Мочеточниково-лоханочная обструкция
	ОФР		Мезобластная нефрома
	Микрогнатия		Синдром Барттера
	Опухоли шеи		
Обструкция/компрессия ЖКТ	Опухоли грудной/брюшной полости	ВПР плода и плаценты, сопровождающиеся высоким сердечным выбросом	ВПС и сосудов
	Диафрагмальная грыжа		Аномалия Эбштейна
	Атрезия пищевода / тонкой кишки		Тетрада Фалло
	Гастрошизис		Кардиомиопатия
	Системная скелетная дисплазия		Генные синдромы
			Крестцово-копчиковая тератома
Нервно-мышечные заболевания	Артрогрипоз	Наследственные болезни обмена	Хориоангиома плаценты
	Миотоническая дистрофия		
ХБ	T13, T18, T21		Наследственная тирозинемия 1-го типа

На основании литературных данных и полученных нами результатов мы разработали табл. 1, в которой объединили наследственные и врожденные заболевания плода, ассоциированные с многоводием, в зависимости от механизма развития указанного осложнения [4, с. В3; 9, с. 8].

Наряду с анализом ретроспективных данных, с 2023 г. мы начали формировать электронную базу данных пациентов проспективной группы исследования, всего 58 человек. Критериями включения явились: одноплодная беременность, многоводие, наследственные и врожденные заболевания плода. Начат анализ анамнестической информации и результатов исследований обследованных пациентов. В проспективной группе патологического объема амниотических вод проведен анализ структуры ВПР: МВПР были в 27,6% (16/58) случаев, изолированные ВПР встречались преимущественно при многоводии, генные синдромы у 10,3% (6/58). Среди них РАСопатии (синдром Нунан – 1 случай), миотоническая дистрофия 1-го типа (МД1) – 1 случай, ПШС 1-го типа (2 случая), тирозинемия (1 случай), ССД и др. В группе с многоводием по 13,3% диагностированы ВПР ЖКТ, представленные преимущественно атрезией тонкой кишки, НК МВПР и генные синдромы. ССД встречались с частотой 8,2%. В двух клинических случаях проведено хирургическое лечение многоводия (амниодренирование).

Многоводие во время беременности может выступать единственным УЗ-маркером генетического заболевания плода. В группу проспективного исследования мы включили пациентку, которая в анамнезе имела 2 беременности, осложнившиеся выраженным прогрессирующим многоводием, резистентным к стандартной терапии, и гибелью обоих детей. У женщины и у обоих ее погибших sibсов был установлен и подтвержден диагноз «миотоническая дистрофия 1-го типа» (МД1) (#160900, OMIM) [20, с. 533, 537].

В нашей группе исследования ВПС установлены у 34 плодов. Наиболее часто встречались аномалии аорты (11), дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок (6), тетрада Фалло (3).

В 1,6% (11) наших наблюдений диагностированы опухоли фетоплацентарного комплекса, в том числе крестцово-копчиковая тератома, лимфангиома, а также хориоангиома (ХА) плаценты.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

ОВ играют важную роль в обеспечении нормальной жизнедеятельности плода. В норме реализуется динамическое равновесие между продукцией и резорбцией ОВ. Объем амниотической жидкости увеличивается в основном за счет экскреции мочи почками плода и секреции альвеолярной жидкости легкими. Выведение избытка ОВ осуществляется благодаря глотательным движениям плода и резорбции вод амниотической мембраной. Установлено, что цикл полного обновления ОВ составляет около 3 часов [1, с. 105–106].

Своевременная диагностика многоводия на современном этапе представляет актуальную проблему ввиду бессимптомного течения заболевания и недостаточной информативности общеклинических подходов. Широкое распространение в диагностике патологии количества ОВ приобрели сонографические методики как наиболее безопасные, неинвазивные, простые и доступные виды исследования в режиме реального времени. Количественная оценка ОВ выполняется путем измерения

вертикального размера СКОВ или вычисления ИАЖ и может применяться для определения степени многоводия [5, с. 76–77]. Патологическое увеличение объема ОВ, как правило, является случайной находкой у пациентов в ходе проведения планового сонографического исследования во 2-м или 3-м триместре [4, с. В2]. К настоящему времени не разработан универсальный алгоритм проведения сонографического исследования в зависимости от этиологии и степени тяжести многоводия.

Существует несколько подходов к классификации многоводия: по степени тяжести, скорости нарастания ОВ – прогрессирующее и непрогрессирующее, а также по сроку манифестации этой патологии [1, с. 105]. Легкое многоводие выявляется у 65–70% пациентов, умеренное – у 20%, выраженное – встречается менее чем у 15% беременных [4, с. В3]. Наиболее частыми причинами многоводия выступают диабет беременной (5–26%), плодовые причины (8–45%), а также идиопатическое многоводие (50–60%) [3, с. 853]. Основные группы причин развития патологического избытка ОВ представлены в табл. 2 [9, с. 8].

Согласно литературным данным, многоводие выявляется в 30 раз чаще у беременных с прегестационным и гестационным СД (8–20% случаев), по сравнению с беременными без указанной эндокринологической патологии. Неполная компенсация гликемического статуса приводит к развитию гипергликемии у матери и плода, повышению осмотического диуреза плода и накоплению избыточного количества ОВ. Установлено, что многоводие у беременных с СД не повышает риск перинатальной смертности [3, с. 853–854].

У пациентов с идиопатическим многоводием и нормальным гликемическим статусом в 15–30% определяются УЗ-критерии крупного плода к сроку гестации. Предполагается, что более высокие значения объема циркулирующей крови и сердечного выброса у крупных плодов обуславливают увеличение скорости клубочковой фильтрации и способствуют накоплению избытка ОВ [4, с. В6].

Наибольшие трудности вызывает интерпретация идиопатического многоводия, которое обычно устанавливается в 3-м триместре беременности (31–36 недель гестации) и имеет легкую степень тяжести (80% случаев). Изолированный избыток ОВ может сочетаться с рядом генетических заболеваний плода, диагностика которых на пренатальном этапе затруднена ввиду отсутствия идентифицируемых при УЗИ структурных аномалий плода, а также соответствующих скрининговых и диагностических

Таблица 2
Причины многоводия
Table 2
Causes of polyhydramnios

Диабет беременной	Плодовые причины	Плацентарные причины	Идиопатическое многоводие
Гестационный СД	ВПР	Опухоли плаценты	Отсутствие установленной причины
Прегестационный СД (1-й и 2-й типы)	ХБ	Фето-фетальный трансфузионный синдром при монохориальной многоплодной беременности	
	Генные синдромы		
	Наследственные болезни обмена		
	Анемия		
	Аллоиммунизация		
	ВУИ		
	Крупный плод к сроку гестации		



тестов. Риск врожденной или наследственной патологии плода возрастает пропорционально увеличению степени тяжести избытка ОВ, так, ВПР и наследственные заболевания установлены у 91% плодов/детей при беременности, осложненной умеренным и выраженным многоводием. Вероятность выявления этиологии патологического превышения объема ОВ возрастает с 9% в неонатальном периоде до 28% при достижении ребенком возраста 1 года [4, с. В3–В5; 6, с. 1242].

На сегодняшний день описаны два ведущих механизма развития многоводия у плодов с ВПР: один из них обусловлен нарушением акта глотания механического или нервно-мышечного генеза, при втором происходит чрезмерное образование мочи плодом.

Первый механизм реализуется у плодов с ВПР ЦНС, лица, аномалиями, обуславливающими сдавление верхних дыхательных путей, пороками ЖКТ обструктивного типа, нервно-мышечными заболеваниями и др. [4, с. В2–В4].

Анэнцефалия представляет собой наиболее распространенный вариант дефекта нервной трубки, при котором у плода наблюдается полное или частичное отсутствие костей свода черепа, тканей большого мозга, мозжечка и базальных ганглиев. Тяжесть поражения ЦНС обуславливает 100%-ную летальность при данной патологии – большинство плодов погибают внутриутробно или в 1-е сутки жизни. Многоводие осложняет до 50% случаев беременности с анэнцефалией и выявляется начиная со второй половины II триместра беременности [10, с. В5–В7].

У плодов с многоводием достаточно часто диагностируются ВПР ЖКТ обструктивного типа, среди которых описаны трахеоезофагеальная фистула (ТЭФ), атрезия пищевода, 12-перстной кишки (12-ПК), обструктивное поражение дистальных отделов тонкой кишки, гастрошизис. Согласно литературным данным, многоводие сопровождает 20–35% случаев указанных аномалий, преимущественно при поражении проксимальных отделов кишки [11, с. 673]. В 50–60% случаев ТЭФ и атрезия 12-ПК входят в состав МВПР, и у каждого 10-го такого плода/ребенка выявляются ХБ, такие как трисомия 21, трисомия 18, трисомия 13, а также синдром Тернера [12, с. 135]. В нашей группе исследования у плодов в 2019–2022 гг. пренатально установлено 32 случая ВПР ЖКТ, среди которых преобладали атрезия 12-ПК (15 случаев) и пищевода (11), реже выявлялись обструкция дистальных отделов тонкой кишки (4), опухоли ЖКТ (2); 1 случай атрезии 12-ПК сочетался с синдромом Дауна.

При врожденной диафрагмальной грыже (ВДГ) происходит компрессия пищевода проникающими через дефект диафрагмы петлями кишки и нарушается акт глотания, вследствие чего избыток ОВ накапливается в амниотической полости. В 50–70% случаев ВДГ выступает изолированным пороком, в остальных случаях является компонентом ХБ, моногенных заболеваний, а также МВПР с вовлечением сердечно-сосудистой системы, ЦНС, поперечно-полосатой мускулатуры и опорно-двигательного аппарата [13, с. 26]. Беременность с указанным пороком часто осложняется ПР и ПРПО, а при выраженном дефекте диафрагмы может развиваться водянка плода, в связи со смещением средостения и сдавлением магистральных сосудов, что ухудшает перинатальный прогноз [14, с. 1].

В нашей группе исследования орофациальные расщелины (ОФР) как изолированный порок были выявлены у 5 плодов (4,1%) и включали расщелину губы, мягкого и твердого нёба, а также их сочетание. Согласно литературным данным, патологическое увеличение объема ОВ встречается у 6,5% беременных с изолированной расщелиной,

причем выявление многоводия при УЗ-сканировании может применяться как маркер вовлеченности в патологический процесс твердого неба, что зачастую сложно установить пренатально. Сочетание изолированного варианта ОФР с многоводием не ухудшает акушерские и перинатальные исходы таких беременностей, а также долгосрочный прогноз для здоровья ребенка. Избыток ОВ не повышает риск выявления аномалий развития других систем и органов у плода/ребенка [15, с. 1, 15].

Ряд заболеваний плода сопровождается многоводием, которое не только осложняет течение беременности, но и может служить маркером неблагоприятного перинатального исхода. К такой патологии относятся системные скелетные дисплазии (ССД) – гетерогенная группа врожденных и наследственных заболеваний, включающая около 450 нозологических форм, в основе которой лежит нарушение развития и роста костной и хрящевой ткани. Nelson D.B. et al. (2014) проанализировали данные результатов УЗ-сканирования 45 плодов с ССД и сравнили их с перинатальными исходами. В исследуемой группе 27 новорожденных (60%) к моменту выписки из роддома были живы, 9 детей (20%) умерло в раннем неонатальном периоде, 2 плода (4%) погибли антенатально, в 7 случаях (16%) беременность была прервана по медико-генетическим показаниям. Беременность с летальными формами ССД у плода чаще сочеталась с многоводием, по сравнению с нелетальными формами (83% против 27%; $P < 0,01$). В группе детей, умерших в неонатальном периоде, избыток ОВ выявлен в 83% наблюдений (5/6). В группе выживших детей патологическое увеличение ОВ устанавливалось значительно реже – в 27% (4/15) случаев [16, с. 1085–1087]. За период 2019–2022 гг. в 3 наблюдениях выявлены УЗ-маркеры нелетальных форм ССД у плода в сочетании с многоводием, во всех случаях отмечены благоприятные перинатальные исходы.

Генетическим заболеванием плода, одним из ключевых проявлений которого служит выраженное прогрессирующее многоводие, является синдром Пена – Шокейра 1-го типа (ПШС 1-го типа) (Pena – Shokeir syndrome type 1, #208150, OMIM) – группа летальных артрогрипозов с аутосомно-рецессивным типом наследования, для которых характерно наличие контрактур в 2 и более группах крупных суставов, черепно-лицевых дисморфий, гипоплазии легких и др. [17, с. 101]. За период 2019–2022 гг. в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в базе данных историй родов зарегистрировано 3 случая артрогрипоза у плода в сочетании с многоводием, из них 2 случая ПШС 1-го типа.

Беременность плодом с ПШС 1-го типа осложняется задержкой роста плода, гипоплазией легких, а также многоводием, манифестирующими начиная со второй половины беременности. Одним из ключевых УЗ-маркеров ПШС 1-го типа являются акинезия/гипокинезия плода, а также вынужденное положение конечностей, которые обычно сочетаются с характерными деформациями стоп. В ряде случаев у плода развивается водянка, которая имеет тенденцию к прогрессированию и является причиной внутриутробной гибели плода. Согласно данным литературных источников, 30% плодов с ПШС 1-го типа погибают внутриутробно, в 70% случаев смерть наступает в раннем неонатальном периоде. Причинами ранней смерти детей признаны ВПР ЦНС, несовместимые с жизнью, и тяжелая дыхательная недостаточность вследствие гипоплазии легких [18, с. 113, 117]. Диагностика ПШС 1-го типа является сложной задачей и включает анализ семейного анамнеза, данных УЗИ плода, результатов патологоанатомического исследования абортуса / погибшего плода (новорожденного), а также проведение ряда генетических тестов, включая цитогенетические

и молекулярно-генетические исследования. Наличие в семьеотягощенного анамнеза по ПШС 1-го типа является показанием для проведения медико-генетического консультирования на этапе планирования последующей беременности для оценки риска повтора данного заболевания у потомства [19, с. 7–8].

Миотоническая дистрофия (МД) – самая распространенная наследственная нервно-мышечная патология, описанная у взрослых (частота 1 на 8000). Это мультисистемное заболевание с аутосомно-доминантным вариантом наследования, основным клиническим проявлением которого является медленно прогрессирующая дисфункция поперечнополосатой мускулатуры и гладких мышц в сочетании с миотонией. У пациентов с указанной патологией описаны также катаракта, нарушения сердечного ритма и проводимости, СД 2-го типа, репродуктивная дисфункция и др. Лица с установленной МД1 имеют мутацию в гене DMPK 19q13.3 (повторяющаяся последовательность из 3 нуклеотидов CTG), а риск передачи патологического аллеля от родителей детям оценивается как высокий (50%). Согласно литературным данным, у большинства женщин с задокументированным фактом беременности описана классическая форма МД с дистальной прогрессирующей мышечной дисфункцией, миотонией и гнусавым голосом [21, с. 44]. Выделяют 2 типа МД, которые обусловлены двумя разными генными мутациями. Наибольший интерес для акушеров-гинекологов и педиатров представляет МД1, при которой описаны неблагоприятные акушерские и перинатальные исходы. Для МД1 характерен принцип антиципации, смысл которого заключается в увеличении числа тринуклеотидных повторов в последующих поколениях, что клинически проявляется более ранней манифестацией и более тяжелым течением заболевания у потомков. Доказано, что практически в 100% случаев патологический ген передается от родителя-носителя, а число мутаций *de novo* приближается к нулю. Беременность у пациенток с МД1 осложняется поздним выкидышем, предлежанием плаценты, преэклампсией, ПР, высокой частотой оперативного родоразрешения и перинатальных потерь [22, с. 209–210]. Многоводие при беременности развивается в 17–25% случаев и, как правило, служит маркером наличия у плода врожденной формы МД1 [23, с. 5].

По данным литературы, прогноз для здоровья и жизни ребенка с врожденной формой МД1 носит неблагоприятный характер: такие дети обычно погибают от дыхательной недостаточности или имеют тяжелую форму заболевания, сопровождающуюся нарушением психомоторного и интеллектуального развития в 50–60% случаев) [22, с. 209]. На наш взгляд, МД1 следует включать в дифференциальный диагноз во всех случаях идиопатического многоводия, манифестирующего во II и начале III триместров. Тщательный сбор индивидуального и семейного анамнеза, а также качественная УЗ-диагностика являются ключевыми для выявления пораженных плодов [20, с. 540].

Второй механизм избыточного накопления ОБ реализуется у плодов с пороками МВС, ВПС, а также с аномалиями фетоплацентарного комплекса, сопровождающимися высоким сердечным выбросом или сердечной недостаточностью.

При наличии обструктивной уropатии моча у плода образуется в избыточном количестве, реализуясь впоследствии в многоводие. Синдром Барттера – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое нарушает электролитный обмен в почечных канальцах плода и приводит к потере натрия и полиурии, тем самым вызывая выраженное превышение количества ОБ.

Принято выделять ряд опухолей плода и плаценты, для которых также характерно сочетание с многоводием. У плодов с мезобластной нефромой накапливается избыток ОВ вследствие компрессии кишки и повышенного образования мочи плодом. Среди осложнений в литературе отмечены ПРПО, ПР, дистресс плода, оперативное родоразрешение, водянка плода [24, с. 1533].

ХА плаценты – наиболее распространенная доброкачественная опухоль плаценты, которая встречается у 1% беременных и в 14–28% случаев осложняется многоводием. Основными компонентами патогенеза многоводия считаются артериовенозное шунтирование, прогрессирующее до сердечной недостаточности плода с высоким сердечным выбросом, а также секвестрация эритроцитов и тромбоцитов через ткани опухоли. Избыток ОВ повышает риск ПР, отслойки плаценты, а также послеродового кровотечения. Прогностически неблагоприятными осложнениями ХА для жизни и здоровья плода являются неиммунная водянка и задержка роста плода [25, с. 273, 275].

Наряду с ХА, многоводие описано в большинстве случаев пренатально установленной крестцово-копчиковой тератомы (ККТ) и является результатом повышенного диуреза плода вследствие высокого сердечного выброса. Диагноз ККТ обычно устанавливается во время второго УЗ-скрининга. Избыток ОВ наряду с быстрым темпом роста опухоли являются факторами риска высокой заболеваемости и перинатальной смертности. Беременность с ККТ у плода может осложниться водянкой плода, ПР, кровотечением, а также родовой травмой [26, с. 1038].

Особый интерес представляют генные синдромы, которые осложняются идиопатическим выраженным многоводием и имеют неблагоприятный прогноз для здоровья плода. К такой группе заболеваний относятся РАСопатии – состояния, обусловленные дефектами в RAS/MARPK пути и включающие синдром Нунан, кардио-лице-кожный синдром, синдром Костелло, синдром капиллярной, артериовенозной мальформации, а также нейрофиброматоз 1-го типа. Частота этой патологии составляет 1 на 1000–1250 живорожденных в США. Пациенты с указанной патологией имеют фенотипический спектр нарушений интеллекта, ВПС, лицевые дисморфии, низкорослость, опухоли кожи. У плодов с РАСопатией описаны неспецифичные пренатальные УЗ-маркеры, такие как увеличенная шейная складка, кистозная гигрома, ВПС, водянка, плевральный выпот, асцит, пороки МВС (пиелозектазия, гидронефроз), а также многоводие, которое осложняет 13,3% этих беременностей. Диагностика РАСопатий осуществляется врачами-генетиками и включает сбор семейного и акушерского анамнеза матери, проведение физикального и инструментального обследования пациента. Диагноз подтверждается с помощью молекулярно-генетических методов. Согласно данным Mangels R. et al. (2021), в группе пациентов от беременности с идиопатическим избытком ОВ в анамнезе (131 случай) РАСопатии были диагностированы в 15 (11,5%) случаях, из них преобладали синдром Нунан (6 случаев), кардио-лице-кожный синдром (4). Многоводие в большинстве случаев (11/15) манифестировало в сроке 20–29 недель 6 дней беременности ($p=0,015$) и носило выраженный характер (10/15) [27, с. 4, 9–10]. На наш взгляд, РАСопатии следует включать в дифференциальный диагноз идиопатического выраженного многоводия, установленного в позднем II – раннем III триместрах беременности.



■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многоводие при беременности нередко выступает маркером наследственной и врожденной патологии плода, может сочетаться с пороками развития плода или быть единственным проявлением генетического заболевания. Представленное исследование будет способствовать накоплению сведений о нозологических формах ВПР, осложняющихся многоводием, повышению эффективности своевременной диагностики генетической патологии плода и снижению показателей перинатальной заболеваемости и смертности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Muminova G., Ayupova D., Muminova Z. Obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with polyhydramnios. *Zhurnal teoreticheskoi i klinicheskoi meditsiny*. 2021;3:105–108. (in Russian)
- Hwang D.S., Mahdy H. *Polyhydramnios*. In: StatPearls. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562140> (accessed 11 February 2024).
- Sandlin A.T., Chauhan S.P., Magann E.F. Clinical relevance of sonographically estimated amniotic fluid volume: polyhydramnios. *J Ultrasound Med*. 2013;32(5):851–63. doi: 10.7863/ultra.32.5.851.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Dashe J.S., Pressman E.K., Hibbard J.U. SMFM Consult Series #46: Evaluation and management of polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(4):B2–B8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.07.016.
- Mudrov V., Mochalova M., Mudrov A. Amniotic fluid volume assessment at the present stage of development. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei=Journal of Obstetrics and Womens Diseases*. 2018;67(5):74–84. doi: 10.17816/JOWD67574-84. (in Russian)
- Hamza A., Herr D., Solomayer E.F., Meyberg-Solomayer G. Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013;73(12):1241–1246. doi: 10.1055/s-0033-1360163.
- Abele H., Starz S., Hoopmann M., Yazdi B., Ball K., Kagan K.O. Idiopathic polyhydramnios and postnatal abnormalities. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(4):251–2555. doi: 10.1159/000338659.
- Dashe J.S., McIntire D.D., Ramus R.M., Santos-Ramos R., Twickler D.M. Hydranios: anomaly prevalence and sonographic detection. *Obstet Gynecol*. 2002;100(1):134–139. doi: 10.1016/S0029-7844(02)02013-6.
- Huri M., DiTommaso M., Seravalli V. Amniotic Fluid Disorders: From Prenatal Management to Neonatal Outcomes. *Children (Basel)*. 2023;10(3):561. doi: 10.3390/children10030561.
- Society for Maternal-Fetal Medicine; Monteagudo A. Exencephaly-anencephaly Sequence. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(6):B5–B8. doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.176.
- Prasad T.R., Bajpai M. Intestinal atresia. *Indian J Pediatr*. 2000;67(9):671–678. doi: 10.1007/BF02762182.
- Schindewolf E., Moldenhauer J.S. Genetic counseling for fetal gastrointestinal anomalies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020;32(2):134–139. doi: 10.1097/GCO.0000000000000613.
- Chatterjee D., Ing R.J., Gien J. Update on Congenital Diaphragmatic Hernia. *Anesth Analg*. 2020;131(3):808–821. doi: 10.1213/ANE.0000000000004324.
- Kosiński P., Wielgoś M. Congenital diaphragmatic hernia: pathogenesis, prenatal diagnosis and management – literature review. *Ginek Pol*. 2017;88(1):24–30. doi: 10.5603/GPa.2017.0005.
- Depla A.L., Breugem C.C., van der Horst C.M., de Heus R., van den Boogaard M.H., Maas S.M., Pajkrt E., Bekker M.N. Polyhydramnios in isolated oral cleft pregnancies: incidence and outcome in a retrospective study. *Prenat Diagn*. 2017;37(2):162–167. doi: 10.1002/pd.4983.
- Nelson D.B., Dashe J.S., McIntire D.D., Twickler D.M. Fetal skeletal dysplasias: sonographic indices associated with adverse outcomes. *J Ultrasound Med*. 2014;33(6):1085–1090. doi: 10.7863/ultra.33.6.1085.
- Karbanovich V., Pribushenya O. Pena-Shokeir syndrome type 1 in fetus: diagnostics and management. *Modern perinatal medical technologies in solving problems of demographic security*. Iss. 16. Minsk, 2023:101–107. (in Russian)
- Adam S., Coetzee M., Honey E.M. Pena-Shokeir syndrome: current management strategies and palliative care. *Appl Clin Genet*. 201825;11:111–120. doi: 10.2147/TACG.S154643.
- Niles K.M., Blaser S., Shannon P., Chitayat D. Fetal arthrogryposis multiplex congenita/fetal akinesia deformation sequence (FADS)-Aetiology, diagnosis, and management. *Prenat Diagn*. 2019;39(9):720–731. doi: 10.1002/pd.5505.
- Karbanovich V., Pribushenya O., Naumchik I. A case of postnatal diagnostics of myotonic dystrophy type 1: work on mistakes. *Modern perinatal medical technologies in solving problems of demographic security*. Iss. 15. Minsk, 2022:533–541. (in Russian)
- Rudnik-Schöneborn S., Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 200410;114(1):44–53. doi: 10.1016/j.ejogrb.2003.11.025.
- Frazer K.L., Porter S., Goss C. The genetics and implications of neuromuscular diseases in pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2013;27(3):205–214. doi: 10.1097/JPN.0b013e318299c338.
- Mardy A.H., Chetty S.P., Norton M.E. Maternal genetic disorders and fetal development. *Prenat Diagn*. 2020;40(9):1056–1065. doi: 10.1002/pd.5659.
- Cass D.L. Fetal abdominal tumors and cysts. *Transl Pediatr*. 2021;10(5):1530–1541. doi: 10.21037/tp-20-440.
- Fan M., Skupski D.W. Placental chorioangioma: literature review. *J Perinat Med*. 2014;42(3):273–279. doi: 10.1515/jpm-2013-0170.
- Ayed A., Tonks A.M., Lander A., Kilby M.D. A review of pregnancies complicated by congenital sacrococcygeal teratoma in the West Midlands region over an 18-year period: population-based, cohort study. *Prenat Diagn*. 2015;35(11):1037–1047. doi: 10.1002/pd.4641.
- Mangels R., Blumenfeld Y.J., Homeyer M., Mrzek-Pugh B., Hintz S.R., Hudgins L. RASopathies: A significant cause of polyhydramnios? *Prenat Diagn*. 2021;41(3):362–367. doi: 10.1002/pd.5862.