

Клинико-синдромальный подход и значимость врожденных пороков развития в пренатальной ультразвуковой диагностике нехромосомных синдромов

Л.А. Жученко¹, Е.Н. Андреева^{1, 2}, Е.А. Калашникова^{1, 2}, Н.О. Одегова^{1, 2}

¹ ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

² ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии”, г. Москва

В настоящем исследовании для уточнения пренатального диагноза при множественных врожденных пороках развития нехромосомного генеза был использован клинико-синдромальный подход, в ходе которого поиск возможного синдрома проводился по ультразвуковым данным с использованием диагностической автоматизированной системы ОМІМ. В последующем для всех случаев была проведена верификация предположительного пренатального диагноза. Основным материалом для исследования послужили результаты ультразвукового обследования беременных

женщин Московской области за период 2011–2015 гг. с пренатально выявленными нехромосомными комплексами множественных врожденных пороков развития у плода ($n = 678$). Методами исследования плодного материала являлись цитогенетические ($n = 530$), молекулярно-цитогенетические ($n = 45$), а также молекулярно-генетические ($n = 103$). 337 (49,7%) из 678 случаев множественных врожденных пороков развития нехромосомной природы были отнесены к неклассифицированным комплексам, а в 341 (50,3%) случае были установлены 175 известных наследствен-

Л.А. Жученко – д.м.н., профессор, заведующая курсом пренатальной диагностики при кафедре медицинской генетики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва. Е.Н. Андреева – к.м.н., доцент курса пренатальной диагностики при кафедре медицинской генетики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующая медико-генетическим отделением ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии”, г. Москва. Е.А. Калашникова – к.м.н., доцент курса пренатальной диагностики при кафедре медицинской генетики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель молекулярно-генетической лаборатории ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии”, г. Москва. Н.О. Одегова – ассистент курса пренатальной диагностики при кафедре медицинской генетики ФГБОУ ДПО “Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования” Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач ультразвуковой диагностики медико-генетического отделения ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии”, г. Москва.

Контактная информация: 101000 г. Москва, ул. Покровка, д. 22а, ГБУЗ МО МОНИИАГ, медико-генетическое отделение. Андреева Елена Николаевна. Тел.: +7 (916) 626-03-75. E-mail: mrrcm@mail.ru

ных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования и 166 известных ненаследственных синдромов и ассоциаций. Проведена оценка встречаемости ряда пороков развития (скелета, пальцев, лица, передней брюшной стенки). Выявленные при ультразвуковом исследовании пороки развития скелета, пальцев и лица имели более высокую частоту встречаемости в группе наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования, пороки передней брюшной стенки – в группе ненаследственных синдромов и ассоциаций ($P < 0,0001$ для всех общих сравнений при использовании критерия χ^2).

Ключевые слова: пренатальная ультразвуковая диагностика, множественные врожденные пороки развития, ультразвуковые маркеры, нехромосомные синдромы, медико-генетическое консультирование.

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня накоплено большое количество данных и имеется определенное количество публикаций о выявлении наследственных и ненаследственных нехромосомных синдромов и ассоциаций при пренатальной эхографии [1–4]. Однако дородовая идентификация нозологических форм синдромов не вошла в рутинную практику врачей пренатальной диагностики и носит случайный характер. В литературе отсутствуют четкие рекомендации о системном подходе к диагностике нехромосомных синдромов, нет диагностических алгоритмов и определенных схем взаимодействия врачей ультразвуковой пренатальной диагностики, генетиков, акушеров-гинекологов.

Клинически важный факт возможного наследования ряда форм множественных врожденных пороков развития (МВПР) определяет актуальность генетической верификации пренатального диагноза с установлением этиологии максимально возможного количества пренатально выявленных нехромосомных синдромов. В активно развивающейся пренатальной синдромологии ведущее место сегодня отводится безопасному, доступному и высокоинформа-

тивному ультразвуковому методу при подтверждении пренатального диагноза различными методами: лабораторными, лучевыми, патологоанатомическим исследованием, анализом фенотипа и родословной. Изучение хромосомного набора является обязательным и крайне важным во всех случаях ультразвукового выявления потенциально синдромального фенотипа плода для подтверждения либо исключения хромосомной этиологии патологии, в связи с чем пренатальное кариотипирование предлагается во всех случаях выявления МВПР. Применительно к нехромосомным синдромам цитогенетическое исследование позволяет лишь отвергнуть хромосомную природу данного комплекса пороков развития, но не установить диагноз. При этом таргетный анализ ДНК, направленный на поиск известной и описанной в литературе мутации картированного гена, наличие которой может быть причиной болезни, является не всегда информативным, а значит, и надежным методом диагностики [1]. Клинико-синдромальный подход к пренатальной диагностике МВПР может позволить диагностировать ряд нехромосомных наследственных и ненаследственных синдромов и ассоциаций, используя данные ультразвукового исследования. Уточненный диагноз определяет этиологию патологического состояния, что необходимо как для формирования адекватной пренатальной тактики при ведении настоящей беременности, так и для медико-генетического консультирования по прогнозу потомства в зависимости от типа наследования выявленного заболевания [2, 3].

Целью настоящего исследования явилось определение значимости врожденных пороков развития (ВПР) плода, выявленных при ультразвуковом обследовании в составе МВПР, в качестве потенциальных признаков для диагностики нехромосомных синдромов и ассоциаций с известной этиологией и различными типами наследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходным материалом для анализа явились случаи дородовой диагностики МВПР. Работа проведена на базе ГБУЗ МО “Московский областной научно-исследова-

тельский институт акушерства и гинекологии". Всего за исследуемый период в различные сроки беременности пренатально было выявлено 1 693 случая МВПР различного генеза, 1 015 синдромов хромосомной этиологии (60,0%) были исключены из дальнейшего анализа.

В рамках медико-генетического приема всем пациенткам, включенным в исследование, заводились амбулаторные карты. Всего проанализировано 678 амбулаторных карт беременных с МВПР нехромосомного генеза у плода, где были собраны данные родословной, анамнеза, сведения о течении данной беременности и обо всех проведенных обследованиях, включая протоколы ультразвуковых исследований. Дополнительным материалом в исследовании явились архивированные ультразвуковые снимки и видеоклипы в режиме 2D/3D.

Основным методом в настоящем исследовании явилось ультразвуковое исследование. Ультразвуковые исследования проводились на ультразвуковых сканерах Voluson E8 (GE Healthcare, США), Accuvix XQ, Accuvix XG, Accuvix V20 (Samsung Medison, Южная Корея) с опцией объемной эхографии в режиме реального времени. При проведении исследования применялись датчики трансабдоминального и внутриматочного сканирования, в том числе в режимах объемной эхографии. Режим поверхностной реконструкции использовался для изучения поверхностных структур плода (лица, ушных раковин, области шеи, наружных гениталий, конечностей). Для визуализации костной системы плода при остеохондродисплазиях, редукционных пороках конечностей, аномалиях позвоночника и ребер применялся специальный режим. Протокол пренатального эхографического исследования в I триместре беременности включал в себя оценку анатомии плода (в том числе наличие или отсутствие носовых костей и их экзогенность) и ряда фетометрических параметров: копчико-теменной размер, величина воротникового пространства, длина носовых костей. Также проводилась оценка кровотока в венозном протоке и на трикуспидальном клапане. При проведении ультразвукового исследования во II и III триместрах беременности производилась расширенная фетометрия с измерением межтеменного,

лобно-затылочного размеров, окружности головы плода, окружности грудной клетки, окружности живота, длины трубчатых костей, поперечного размера мозжечка, а также детальная оценка всех доступных визуализации анатомических структур плода. Во всех случаях оценивались локализация и особенности строения плаценты, количество сосудов в пуповине, а также количество околоплодных вод. В ряде случаев дополнительно использовалась доплерометрия. По показаниям абортусам и новорожденным ($n = 12$) с целью верификации пренатального диагноза проводилось постнатальное рентгеновское исследование (для сопоставления с данными ультразвукового исследования плода, полученными с помощью режима объемной визуализации (3D/4D) изучения костной системы плода).

В целях верификации пренатального диагноза в группе нехромосомных МВПР ($n = 678$) в 488 случаях были использованы методы инвазивной пренатальной диагностики (трансабдоминальная аспирация ворсин хориона в I триместре ($n = 303$) или амниоцентез (взятие околоплодных вод) во II триместре ($n = 185$) беременности), основанные на внутриматочной манипуляции под ультразвуковым контролем после предварительного клинического обследования, в асептических условиях, с использованием одноразовых пункционных игл. В 190 случаях на лабораторное исследование был представлен постабортный плодный материал.

Методами исследования плодного материала являлись цитогенетические ($n = 530$), молекулярно-цитогенетические ($n = 45$), а также молекулярно-генетические ($n = 103$). Изучение хромосомного набора плода и новорожденного проводилось с использованием микроскопов CX-4L (Olympus, Германия), Axio Lab (Carl Zeiss, Германия) и компьютерного комплекса анализа хромосом Ikaros (MetaSystems, Германия).

Диагностический поиск возможного кандидатного синдрома при нехромосомных комплексах МВПР проводился во всех изучаемых случаях ($n = 678$) при помощи ежедневно обновляемого международного классификатора *OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)*, где представлены все известные на сегодняшний день фенотипы и генотипы наследуемых болезней челове-

ка. Онлайн-версия *OMIM* (<http://www.omim.org>) была создана в 1985 г., став доступной для всех пользователей Интернета с 1987 г. В целях установления возможного наследственного характера патологии и определения потенциального типа наследования также использовался генеалогический метод анализа родословной ($n = 678$).

В случае прерывания беременности с летальными и тяжелыми (инвалидизирующими) нехромосомными МВПР ($n = 400$) в сроках II триместра беременности либо при мертворождении или смерти новорожденного с МВПР нехромосомного генеза, диагностированными пренатально ($n = 20$), для верификации ультразвуковых данных использовалось патологоанатомическое исследование ($n = 420$), выполненное на базах проектур Московской области по схеме патологоанатомического исследования, принятой в практике детской патологической анатомии. В случае живорождения ребенка с МВПР проводился его осмотр врачом-генетиком с подробным описанием фенотипа и фотографированием новорожденного ($n = 69$). Все пренатально установленные ВПР, входящие в комплекс нехромосомных МВПР, были подтверждены как при патологоанатомическом исследовании в случае прерывания беременности во II триместре, так и при осмотре ребенка врачом-генетиком в случае живорождения. В случаях прерывания беременности по медицинским показаниям в сроках I триместра беременности ($n = 189$) диагностика ВПР была подтверждена медицинскими документами, свидетельствующими о пренатально диагностированном нехромосомном синдроме при МВПР у плода, архивированными ультразвуковыми снимками и видеоклипами.

Всем семьям с пренатально выявленными МВПР нехромосомного генеза у плода ($n = 678$) постнатально по подтвержденному диагнозу было проведено медико-генетическое консультирование в целях определения дальнейшей репродуктивной тактики семьи, зависящей от типа наследования выявленного синдрома и степени повторного риска.

Статистический анализ был проведен с использованием программы MedCalc. Достоверность различий полученных данных была оценена с помощью критерия χ^2 . Различия считались достоверными при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что МВПР нехромосомного генеза по своей природе гетерогенны. Выделяют наследственные и ненаследственные синдромы, ассоциации и неклассифицированные комплексы. Клинико-синдромальный подход к пренатальной диагностике МВПР позволяет в ряде случаев оценить этиологическую природу патологии и, как следствие этого, риск повторения данного заболевания, что необходимо для формирования репродуктивного прогноза в семье [2, 3]. Синдромы с известным типом наследования, так называемые наследственные синдромы, представлены моногенными синдромами, в структуре которых наиболее часто встречаются аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные нозологии. Кроме того, существуют известные ненаследственные синдромы и ассоциации, зарегистрированные в международном классификаторе наследственных и ненаследственных синдромов и ассоциаций (*OMIM*). Судить о типе наследования неклассифицированных комплексов ВПР на сегодняшний день не представляется возможным в связи с отсутствием опубликованных данных о причинах их возникновения.

Для всех 678 случаев пренатально выявленных различных комплексов МВПР нехромосомного происхождения был проведен клинико-синдромальный поиск возможного кандидатного синдрома на сайте *OMIM*, используя выявленные ультразвуковые патологические признаки нарушения строения органов у плода. В 341 из 678 (50,3%) случаев пренатально диагностированные нехромосомные комплексы МВПР имели регистрационный номер в *OMIM* с описанием этиологии синдрома и типа наследования, 337 (49,7%) случаев были расценены как неклассифицированные комплексы и в дальнейший анализ не включены. Сочетание различных ВПР при них было отнесено к случайным вариантам, поскольку оно не входило ни в один из описанных на сегодняшний день синдромов и ассоциаций. Безусловно, что большая часть этих комплексов действительно представляет собой случайное сочетание 2–3 врожденных пороков развития, однако некоторые из них могут быть не случайны,

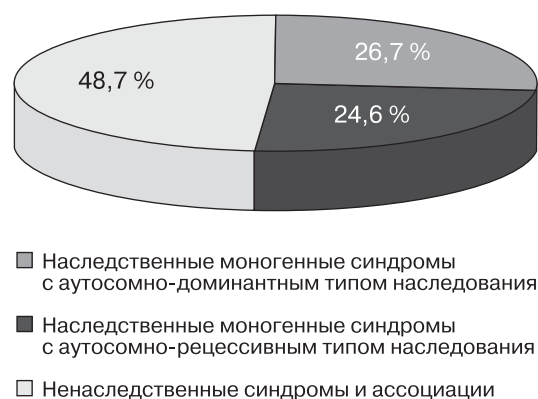


Рис. 1. Структура пренатально установленных диагнозов при МВПР нехромосомной этиологии (n = 341).

а представлять собой новые, не выделенные пока в самостоятельные нозологические формы, синдромы. На сегодняшний день МВПР нехромосомной этиологии требуют дальнейшего изучения исследователями, описания и выделения их в качестве новых синдромов и ассоциаций, что будет возможно при накоплении большего количества случаев и их анализе [4].

Оценка частоты отдельных ВПР, используемых при клинко-синдромальном подходе в качестве клинических признаков для пренатальной диагностики нехромосомных синдромов, была проведена для пренатально установленных и верифицированных случаев (n = 341). Из 341 проанализированного с использованием клинко-синдромального подхода нехромосомного синдрома в 91 случае были установлены наследственные моногенные синдромы с аутосомно-доминантным типом наследования, в 84 – наследственные моногенные синдромы с аутосомно-рецессивным типом наследования. Группу известных ненаследственных синдромов и ассоциаций составили 166 случаев. Структура пренатально установленных диагнозов при МВПР нехромосомной этиологии продемонстрирована на рис. 1. Нозологические формы выявленных наследственных моногенных и ненаследственных синдромов и ассоциаций представлены в табл. 1–3.

Для пренатально установленных нехромосомных наследственных моногенных и ненаследственных синдромов и ассоциа-

Таблица 1. Нозологические формы выявленных наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования с регистрационным номером в OMIM (n = 91)

Название синдрома	Абсолютное количество	OMIM
Apert syndrome	8	101200
Achondroplasia	5	100800
Cornelia de Lange syndrome	1	122470
Hypochondroplasia	10	146000
EEC syndrome	4	129900
Klippel–Feil syndrome	2	118100
Contractural arachnodactyly, congenital	1	121050
Osteogenesis imperfecta, type I	10	166200
Split hand/foot malformation 1	4	183600
Thanatophoric dysplasia, type I	15	187600
Frontonasal dysplasia 1	6	136760
Holt–Oram syndrome	6	142900
Beckwith–Wiedemann syndrome	1	130650
Ablepharon-macrostomia syndrome	1	200110
FFU syndrome	1	228200
Lymphedema, hereditary, IA	1	153100
Noonan syndrome 1	2	163950
Larsen syndrome	1	150250
Arthrogryposis multiplex congenita, distal, type 1	1	108120
Polycystic kidney disease, adult type I	2	173900
Campomelic dysplasia	9	114290

Таблица 2. Нозологические формы выявленных наследственных моногенных синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования с регистрационным номером в *OMIM* (n = 84)

Название синдрома	Абсолютное количество	<i>OMIM</i>
Agnathia-otocephaly complex	3	202650
Acrocallosal syndrome	1	200990
Polycystic kidney infantile type 1	11	263200
Achondrogenesis, type IA	8	200600
Hydroletharus syndrome	1	236680
Diastrophic dysplasia	3	222600
Short-rib thoracic dysplasia with or without polydactyly	7	263520
Escobar syndrome	2	265000
Meckel syndrome 1	6	249000
Fetal akinesia deformation sequence	11	208150
Seckel syndrome 1	1	210600
COFS syndrome 1	3	214150
Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A	6	236670
Ellis-van Creveld syndrome	3	225500
Spondylocostal dysostosis 1, autosomal recessive	6	277300
Short-rib thoracic dysplasia 1 with or without polydactyly	4	208500
Fryns syndrome	3	229850
Fraser syndrome	1	219000
Fibrochondrogenesis 1	1	228520
Robinow syndrome	2	268310
Prune belly syndrome	1	100100

Таблица 3. Нозологические формы выявленных ненаследственных синдромов и ассоциаций с регистрационным номером в *OMIM* (n = 166)

Название синдрома	Абсолютное количество	<i>OMIM</i>
OEIS complex	15	258040
VATER/VACTERL association	8	192350
Heterotaxy, visceral	22	606325
Hemifacial microsomia	4	164210
Caudal regression syndrome	12	600145
Klippel-Trenaunay-Weber syndrome	3	149000
Maxillonasal dysplasia, Binder syndrome	3	155050
Thoracoabdominal syndrome	18	313850
Amniotic bands syndrome, ADAM complex	67	217100
Renal hypodysplasia/aplasia 1 with sirenomelia	6	191830
Pierre Robin syndrome	6	261800
CHARGE syndrome	2	214800

ций (n = 341) в случае прерывания беременности в сроках II триместра (n = 132) либо при мертворождении или смерти новорожденного (n = 15) для верификации пренатального диагноза использовались данные патологоанатомического исследования (n = 147), при котором были подтверждены все пренатально выявленные в составе

МВП пороки, использованные в пренатальный период для поиска возможного кандидатного синдрома на сайте *OMIM*. В случаях прерывания беременности в сроках I триместра (n = 160) архивированные ультразвуковые снимки и видеоклипы анализировались несколькими специалистами пренатальной ультразвуковой диаг-

Таблица 4. Встречаемость патологии скелета, пальцев, лица, передней брюшной стенки в группах установленных нехромосомных (наследственных моногенных и ненаследственных) синдромов и ассоциаций

Показатели	Наследственные моногенные синдромы с аутосомно-доминантным типом наследования (n = 91)	Наследственные моногенные синдромы с аутосомно-рецессивным типом наследования (n = 84)	Ненаследственные синдромы и ассоциации (n = 166)
Патология скелета	71 (78,0%)	54 (64,3%)	81 (48,8%)
Патология пальцев	35 (38,5%)	22 (26,2%)	13 (7,8%)
Патология лица	50 (55,9%)	32 (38,1%)	51 (30,7%)
Патология передней брюшной стенки	4 (4,4%)	—	80 (48,2%)

Примечание: определяется достоверность различий между тремя группами в частоте при $P < 0,0001$.

Таблица 5. Встречаемость пороков развития длинных трубчатых костей, грудной клетки и позвоночника в группах установленных нехромосомных (наследственных моногенных и ненаследственных) синдромов и ассоциаций

Показатели	Наследственные моногенные синдромы с аутосомно-доминантным типом наследования (n = 91)	Наследственные моногенные синдромы с аутосомно-рецессивным типом наследования (n = 84)	Ненаследственные синдромы и ассоциации (n = 166)
Укорочение длинных трубчатых костей с искривлением	25 (27,5%)	9 (10,7%)	2 (1,2%)
Укорочение длинных трубчатых костей без искривления	24 (26,4%)	16 (19,0%)	3 (1,8%)
Редукционные пороки конечностей	10 (11,0%)	1 (1,2%)	30 (18,1%)
Гипоплазия/деформация грудной клетки	24 (26,4%)	24 (28,6%)	3 (1,8%)
Патология позвоночника	9 (9,9%)	23 (27,4%)	62 (37,3%)

Примечание: определяется достоверность различий между тремя группами в частоте при $P < 0,0001$.



Рис. 2. Выраженное укорочение конечностей. Thanatophoric dysplasia. OMIM: 187600.

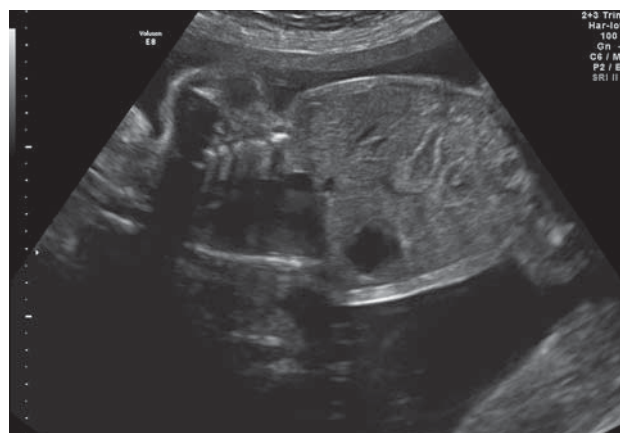


Рис. 3. Гипоплазия грудной клетки. Thanatophoric dysplasia. OMIM: 187600.

ностики независимо. При рождении детей с пренатально установленными нехромосомными наследственными моногенными или ненаследственными синдромами и ассоциациями пренатальный диагноз был подтвержден при осмотре врачом-генетиком ($n = 34$).

При анализе спектра значимых для уточнения диагноза пороков развития у плода установлено, что из 341 верифицированного случая пренатальной диагностики известных нехромосомных (наследственных моногенных и ненаследственных) синдромов и ассоциаций в 206 (60,4%) случаях встречалась патология скелета, в 133 (39%) – патология лица, в 84 (25%) – патология передней брюшной стенки, в 70 (20,5%) – патология пальцев. Частота встречаемости данных пороков была различна в группах наследственных моногенных синдромов и ненаследственных синдромов и ассоциаций ($P < 0,0001$) (табл. 4).

Патология скелета

При анализе пренатально диагностированных нехромосомных комплексов МВПР с установленной этиологией ($n = 341$) выявлено, что патология скелета встречалась в 71 из 91 случая наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования, в 54 из 84 случаев наследственных моногенных синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования, в 81 из 166 случаев ненаследственных синдромов и ассоциаций ($P < 0,0001$). Частота ультразвукового выявления патологии скелета в диагностике нехромосомных синдромов составила 60,4%. В патологию скелета нами были включены пороки развития длинных трубчатых костей, грудной клетки и позвоночника у плода. При этом в рамках одного клинического случая могло наблюдаться одновременное сочетание нескольких видов ВПР, отнесенных в исследовании к патологии скелета (табл. 5, рис. 2, 3).

По литературным данным, гипоплазия и деформация грудной клетки являются клиническими признаками ряда наследственных моногенных синдромов. Известно, что крабообразная грудная клетка с деформацией и асимметрией ребер наблюдается при Spondylocostal dysostosis 1, autosomal recessive (OMIM: 277300) [5], гипоплазия грудной клетки встречается при Cerebro-oculofacioskeletal syndrome 1 (OMIM:

214150), Short-rib thoracic dysplasia with or without polydactyly (OMIM: 263520), Ellis-van Creveld syndrome (OMIM: 225500), Achondrogenesis, type IA (OMIM: 200600), Campomelic dysplasia (OMIM: 114290), Thanatophoric dysplasia, type I (OMIM: 187600) [6–8].

Патология позвоночника включает его деформацию (сколиоз), отсутствие части отдела позвоночника, наличие полупозвонков. Большое значение для пренатальной синдромологии имеет диагностика полупозвонков, поскольку эта патология не только является причиной сколиоза, но и входит в состав VATER/VACTERL association (OMIM: 192350), которые сопровождаются МВПР. Название ассоциации складывается из комплекса ВПР различных органов и систем: “V” подразумевает наличие ВПР позвоночника (рис. 4), “A” – атрезии ануса, “C” – пороков сердца, “TE” – трахеоэзофагального свища при атрезии пищевода, “R” – различных ВПР почек, “L” – патологии конечностей. Наличие минимум трех из вышеперечисленных пороков позволяет исследователю выставить диагноз данной генетической ассоциации [9].

Патология пальцев

По опубликованным в литературе данным, патология пальцев часто встречается при наследственных синдромах [1, 10]. В настоящем исследовании патология пальцев плода встречалась в 70 из 341 (20,5%) случая, то есть в каждом пятом случае. При ненаследственных синдромах и ассо-

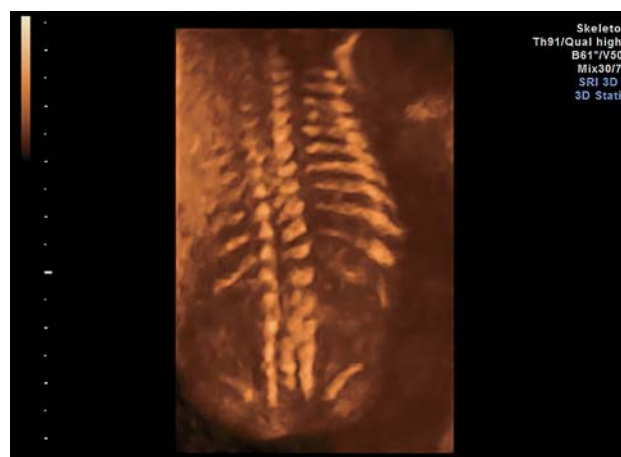


Рис. 4. Полупозвонки. VATER association. OMIM: 192350.

Таблица 6. Встречаемость типов патологии пальцев в группах установленных нехромосомных (наследственных моногенных и ненаследственных) синдромов и ассоциаций

Показатели	Наследственные моногенные синдромы с аутосомно-доминантным типом наследования (n = 91)	Наследственные моногенные синдромы с аутосомно-рецессивным типом наследования (n = 84)	Ненаследственные синдромы и ассоциации (n = 166)
Брахидактилия	3 (3,3%)	2 (2,4%)	–
Камптодактилия	2 (2,2%)	4 (4,8%)	–
Олигодактилия/ редукционные пороки пальцев	7 (7,7%)	–	9 (5,4%)
Полидактилия	–	11 (13%)	–
Синдактилия	9 (9,9%)	2 (2,4%)	2 (1,2%)
Эктродактилия	9 (9,9%)	–	–
Другое	5 (5,5%)	3 (3,6%)	2 (1,2%)

Примечание: определяется достоверность различий между тремя группами в частоте при $P < 0,0001$.

циациях патология пальцев встречалась в 13 (7,8%) случаях, в группе наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования – в 35 (38,5%), в группе наследственных моногенных синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования – в 22 (26,2%) случаях ($P < 0,0001$). В табл. 6 и на рис. 5, 6 продемонстрированы различные типы патологии пальцев (числа, формы, положения), которые встретились при пренатальной идентификации МВРР различной этиологии.

Как видно из представленных данных, отмечаются достоверные различия в частоте различных типов патологии пальцев в исследуемых группах. Если проанализировать частоту отдельных типов патологии пальцев, то олигодактилия (включая моно-

дактилию) встречается достоверно чаще при наследственных моногенных синдромах с аутосомно-доминантным типом наследования (при сравнении с наследственными моногенными синдромами с аутосомно-рецессивным типом наследования и ненаследственными синдромами и ассоциациями при $P < 0,05$), синдактилия – при наследственных моногенных синдромах с аутосомно-доминантным типом наследования (только при сравнении с ненаследственными синдромами и ассоциациями при $P < 0,05$), эктродактилия – при наследственных моногенных синдромах с аутосомно-доминантным типом наследования (при сравнении с наследственными моногенными синдромами с аутосомно-рецессивным типом наследования и ненаслед-



Рис. 5. Полидактилия. Ellis-van Creveld syndrome. OMIM: 225500.

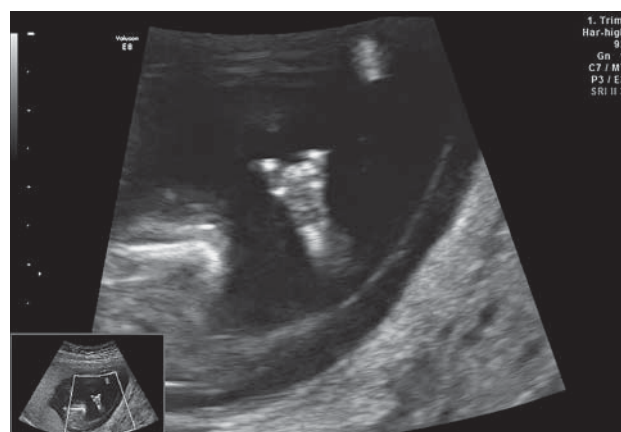


Рис. 6. Эктродактилия кисти. EEC syndrome. OMIM:129900.

ственными синдромами и ассоциациями при $P < 0,001$), полидактилия – при наследственных моногенных синдромах с аутосомно-рецессивным типом наследования (при сравнении с наследственными моногенными синдромами с аутосомно-доминантным типом наследования и ненаследственными синдромами и ассоциациями при $P < 0,01$), камптодактилия – при наследственных моногенных синдромах с аутосомно-рецессивным типом наследования (только при сравнении с ненаследственными синдромами и ассоциациями при $P = 0,02$). Достоверность различий в частоте брахидактилии и других типов патологии пальцев, учтенных в табл. 6, при сравнении трех групп не определяется. Подобного рода обобщающих исследований со сравнительным анализом частоты патологии пальцев при синдромах различной этиологии в литературе найти не удалось.

Зарегистрированные в группе ненаследственных синдромов и ассоциаций случаи олигодактилии входили в синдромы амниотических тяжелей. Проходя через амниотическую полость, амниотические тяжели могут связывать между собой отдельные участки плаценты, пуповины и тела плода, формируя вторичные аномалии. Наиболее часто у новорожденных обнаруживаются кольцевые перетяжки на одной или нескольких конечностях, дистальнее которых обычно наблюдается увеличение конечности в объеме вследствие лимфостаза или отека под-

кожно-жировой клетчатки. Кроме этого, сдавление периферических нервов вызывает паралич конечностей по периферическому типу и атрофию мышц пораженной конечности, а сдавление магистральных артерий ведет к ишемии и некрозам тканей. В отдельных случаях тяжели могут привести к полной ампутации фаланг пальцев или всей конечности. При этом ампутированные части находятся свободно в амниотической жидкости. Все описанные варианты не представляют собой отдельные формы, являясь стадиями одного и того же патологического процесса, этиологическим фактором которого служит механическое сдавление [11–13].

Патология лица

В 133 (39,0%) из 341 случая нехромосомных комплексов МВР с пренатально уточненной этиологией нами была выявлена патология лица плода, которая включала также различные изменения строения глаз, ушей, носа, верхней и нижней челюсти. Так, в группе наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования патология лица встречалась в 50 из 91 случая, в группе наследственных моногенных синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования – в 32 из 84 случаев, в группе ненаследственных синдромов и ассоциаций – в 51 из 166 случаев ($P < 0,0001$). Виды патологических изменений лицевого фенотипа плода продемонстрированы в табл. 7.

Таблица 7. Встречаемость типов патологических изменений лицевого фенотипа в группах установленных нехромосомных (наследственных моногенных и ненаследственных) синдромов и ассоциаций

Показатели	Наследственные моногенные синдромы с аутосомно-доминантным типом наследования (n = 91)	Наследственные моногенные синдромы с аутосомно-рецессивным типом наследования (n = 84)	Ненаследственные синдромы и ассоциации (n = 166)
Плоское лицо/ гипоплазия средней трети лица	6 (6,6%)	3 (3,6%)	6 (3,6%)
Патология глаз	18 (19,8%)	9 (10,7%)	3 (1,8%)
Расщелина губы/неба	9 (9,9%)	4 (4,8%)	33 (19,9%)
Патология строения ушей	3 (3,3%)	8 (9,5%)	6 (3,6%)
Патология строения носа/переносицы	24 (26,4%)	6 (7,1%)	5 (3,0%)
Микрогнатия	12 (13,2%)	18 (21,4%)	7 (4,2%)

Примечание: определяется достоверность различий между тремя группами в частоте при $P < 0,0001$.



Рис. 7. Гипертелоризм. Frontonasal dysplasia. OMIM: 136760.



Рис. 8. Запавшее переносье, длинный фильтр, гипоплазия средней трети лица. Frontonasal dysplasia. OMIM: 136760.

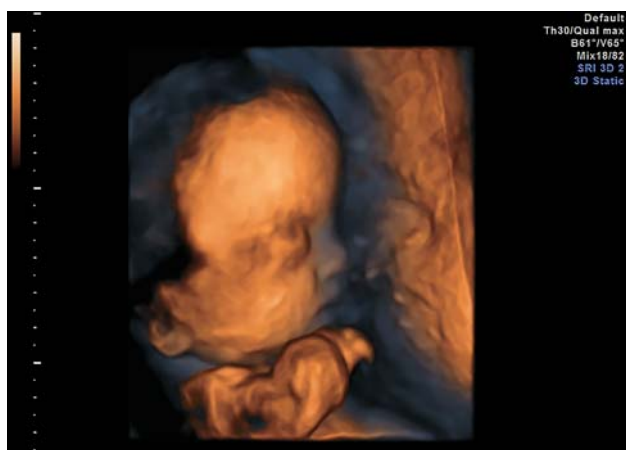


Рис. 9. Гипоплазия носа, низко расположенные уши. Thanatophoric dysplasia. OMIM: 187600.



Рис. 10. Гипоплазия средней трети лица, плоское переносье, уменьшенная верхняя челюсть. Maxillonasal dysplasia, Binder syndrome. OMIM: 155050.

Как и в случаях с патологией скелета, в ряде наблюдений было одновременное сочетание нескольких видов патологических изменений лица (рис. 7, 8). Согласно данным литературы, наиболее часто в составе нехромосомных синдромов встречаются гипоплазия нижней либо средней трети лица, плоское лицо, запавшая переносица, нависающий лоб, патологические формы строения носа и ушей [14] (рис. 9, 10). Однако если при рутинном генетическом приеме в постнатальном периоде описание этих изменений не вызывает трудностей, то оценка их в пренатальном периоде при эхографии дискутабельна ввиду субъективизма, связанного с отсутствием четких критериев оценки тех или иных эхографических признаков.

Особое место в оценке лицевого фенотипа принадлежит диагностике микрогнатии как наиболее изученному и объективному признаку с довольно четко определенными критериями диагностики (рис. 11). В нашем исследовании микрогнатия встретила в 37 случаях: в группе наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования – в 12 случаях, при наследственных моногенных синдромах с аутосомно-рецессивным типом наследования – в 18 случаях, в группе ненаследственных синдромов и ассоциаций – в 7 случаях ($P < 0,05$ для всех сравнений). Для объективной пренатальной оценки положения и размера нижней челюсти в своей работе мы использовали рекомендованные показатели различных индексов



Рис. 11. Микрогнатия. Pierre Robin syndrome. OMIM: 261800.

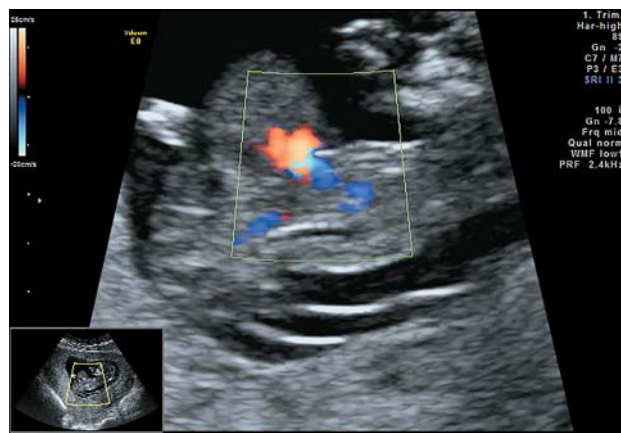


Рис. 12. Омфалоцеле больших размеров. Эктопия сердца. Thoracoabdominal syndrome. OMIM: 313850.

измерения нижней челюсти [15], оценку угла нижней челюсти [16] и нижнечелюстного промежутка (*mandibular “gap”*), визуализируемого уже в сроках первого скринингового ультразвукового исследования (11–14 нед беременности) [17, 18]. Одна из самых крупных работ в мире по изучению этого маркера принадлежит D. Paladini et al. [14], где представлено 50 случаев диагностики микрогнатии при различных синдромах как хромосомного, так и нехромосомного генеза. Однако даже в самом многочисленном на сегодняшний день исследовании микрогнатии нет данных о частоте встречаемости признака при нехромосомных синдромах с различными типами наследования.

Патология передней брюшной стенки

Среди всех случаев нехромосомных комплексов МВНР с пренатально уточненной этиологией ($n = 341$) патология передней брюшной стенки была зарегистрирована нами в 84 (24,6%) случаях: при наследственных моногенных синдромах с аутомно-доминантным типом наследования – в 4 случаях, при ненаследственных синдромах и ассоциациях – в 80 случаях ($P < 0,0001$). Патология передней брюшной стенки представлена различными аномалиями: гастрошиз, омфалоцеле (рис. 12), обширные дефекты (вплоть до полного отсутствия передней брюшной стенки с эквентрацией внутренних органов при аномалии стебля тела, определяющим моментом в диагностике которой является отсутствие пуповины у плода) [19]. Обширные дефекты

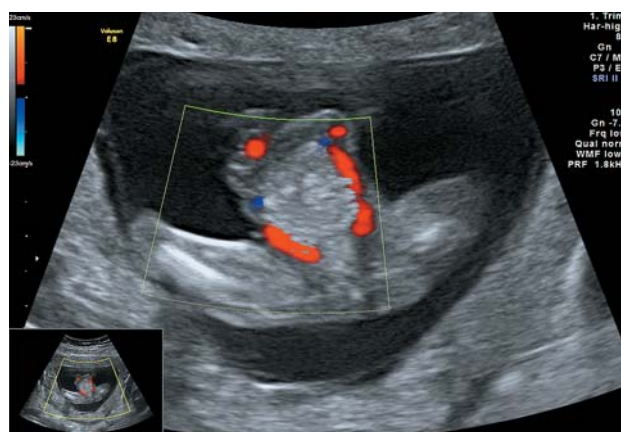


Рис. 13. Омфалоцеле, экстрофия клоаки. OEIS complex. OMIM: 258040.

передней брюшной стенки бывают составной частью OEIS complex (OMIM: 258040) (“O” – омфалоцеле, “E” – экстрофия клоаки, “I” – неперфорированный анус, “S” – дефекты позвоночника), заподозрить который можно в первую очередь по таким манифестным признакам, как экстрофия клоаки и омфалоцеле (рис. 13).

В пренатальной диагностике единственным диагностическим методом визуальной идентификации структурной патологии плода является ультразвуковое исследование. При проведении ультразвукового исследования, направленного на постановку пренатального диагноза, важна точная ультразвуковая верификация всего спектра выявленных ВПР – так называемых ультразвуковых признаков (маркеров) патоло-

гии. В данное исследование были включены случаи пренатальной ультразвуковой диагностики нехромосомных МВПР у плода за 5-летний период, в каждом из которых для уточнения диагноза был применен клинико-синдромальный подход, когда выявленные ультразвуковые признаки патологии соотносились с фенотипическими признаками возможного известного синдрома. Так, в качестве клинических поисковых маркеров в автоматизированной системе *OMIM* служили ВПР, выявленные при ультразвуковом исследовании.

Уточнение пренатального диагноза при нехромосомных МВПР имеет огромную медико-социальную значимость. Помимо влияния диагноза на выбор пренатальной тактики наследственные моногенные синдромы с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования, известные ненаследственные синдромы и ассоциации имеют различный риск повторения, что определяет специфические мероприятия первичной и вторичной профилактики патологии в семье в дальнейшем.

По результатам оценки роли ряда ВПР для пренатальной идентификации нехромосомных синдромов и ассоциаций с различными типами наследования установлено, что выявленные при ультразвуковом исследовании в составе МВПР пороки развития скелета, патология пальцев и патология лица имели более высокую частоту встречаемости в группе наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования, пороки передней брюшной стенки – в группе ненаследственных синдромов и ассоциаций ($P < 0,0001$ для всех общих сравнений) (см. табл. 2).

При более детальном анализе достоверности различий выяснено, что пороки развития скелета встречались достоверно чаще лишь при сравнении групп наследственных моногенных синдромов с различными типами наследования и ненаследственных синдромов и ассоциаций, между собой по частоте встречаемости группы наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования не различались. Объединенная группа наследственных моногенных синдромов с различными типами наследования по частоте также

достоверно различалась с группой ненаследственных синдромов и ассоциаций.

Патология пальцев достоверно чаще встречалась в группах наследственных моногенных синдромов (с аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным типами наследования) в сравнении с группой ненаследственных синдромов и ассоциаций (при отсутствии различий между собой).

Патология лица достоверно чаще встречалась в группе наследственных моногенных синдромов с аутосомно-доминантным типом наследования при сравнении с группой наследственных моногенных синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования и группой ненаследственных синдромов и ассоциаций (при отсутствии различий между группами наследственных моногенных синдромов с аутосомно-рецессивным типом наследования и ненаследственных синдромов и ассоциаций).

Что касается патологии передней брюшной стенки, то достоверно чаще данный порок встречался в составе нехромосомных МВПР, включенных в группу ненаследственных синдромов и ассоциаций, в сравнении с объединенной и отдельными группами наследственных моногенных синдромов с различными типами наследования.

Полученные результаты имеют важнейшую клиническую значимость для использования в практике, поскольку перечисленные пороки развития, выявленные при ультразвуковом исследовании, должны ориентировать врача ультразвуковой диагностики на необходимость проведения клинико-синдромального поиска (в соответствии с *OMIM*) в целях уточнения пренатального диагноза при нехромосомных МВПР. Установленный диагноз определяет адекватную акушерскую и постнатальную тактику и служит достоверным фактором для оценки степени повторного риска при медико-генетическом консультировании семьи врачом-генетиком.

Современная пренатальная медицина в рамках формирования новых подходов к раннему социальному и медицинскому прогнозу течения беременности ставит клинико-синдромальный поиск и оценку значимости пренатальных ультразвуковых маркеров патологии при МВПР у плода в разряд перспективных и эффективных диагностических технологий в пренаталь-

ной ультразвуковой диагностике известных нехромосомных наследственных и не наследственных синдромов и ассоциаций.

При поддержке Гранта РГНФ
№ 15-06-10977/15

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смиту: атлас-справочник / Пер. с англ. под ред. А.Г. Азова. М.: Практика, 2011. 997 с.
2. Ильина Е.Г. Анализ семейных случаев множественных врожденных пороков развития с неустановленным нозологическим диагнозом // Медицинская генетика. 2006. № 4. С. 45–48.
3. Ильина Е.Г., Колосов С.В., Миронова С.И. Клинико-генетический анализ неклассифицированных комплексов множественных врожденных пороков развития на базе Белорусского генетического регистра // Медицинская генетика. 2005. № 3. С. 134–138.
4. Benacerraf B.R. Ultrasound of Fetal Syndromes. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008. 655 p.
5. Кох Л.В., Медведев М.В. Ультразвуковое исследование ребер плода: новое направление пренатальной оценки опорно-двигательной системы // Пренатальная диагностика. 2009. Т. 8. № 3. С. 188–192.
6. Андреева Е.Н. Пренатальная диагностика синдрома Ellis-van Creveld (хондроектодермальной дисплазии) // SonoAce Ultrasound. 2012. № 23. С. 15–20.
7. Маймон Э., Ромеро Р., Гецци Ф., Пакора П., Пилу Дж., Дженти Ф., Сильва С. Аномалии развития костной системы плода. Фетальные синдромы // Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика. Изд. 6-е. Часть 1 / Под ред. А. Флейшера, Ф. Мэнинга, П. Дженти, Р. Ромеро / Пер. с англ. под ред. Е.В. Федоровой, А.Д. Липмана. М.: Видар, 2005. С. 485–631.
8. Jeanty P., Silva S.R. Asphyxiating thoracic dysplasia / Skeletal / Articles / TheFetus.net. Режим доступа: // <https://sonoworld.com/fetus/page.aspx?id=335>, свободный. Загл. с экрана. 20.12.2016.
9. Козлова О.И., Косовцова Н.В., Шаманская Е.Ф. Пренатальная диагностика аномалий позвоночника, приводящих к врожденным сколиозам // Пренатальная диагностика. 2009. Т. 8. № 4. С. 298–301.
10. Fleischer A.C., Toy E.C., Lee W., Manning F.A., Romero R. Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice. 7th ed. NY: McGraw-Hill Medical, 2011. P. 551–552.
11. Вахарловский В.Г., Громыко Ю.Л., Гусева М.Е., Овсянникова М.А. Влияние амниотических перетяжек на формирование пороков развития у плода (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 1998. № 5. С. 13–15.
12. Гулькевич Ю.В., Маккавеева М.Ю., Никифоров Б.И. Патология последа человека и ее влияние на плод. Минск: Беларусь, 1968. 232 с.
13. Quintero R.A., Morales W.J., Phillips J. et al. In utero lysis of amniotic bands // Ultrasound Obstet. Gynecol. 1997. V. 10. No. 5. P. 316–320.
14. Paladini D., Morra T., Teodoro A. et al. Objective diagnosis of micrognathia in the fetus: the jaw index // Obstet. Gynecol. 1999. V. 93. No. 3. P. 382–386.
15. Paladini D. Fetal micrognathia: almost always an ominous finding // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2010. V. 35. No. 4. P. 377–384.
16. Palit G., Jacquemyn Y., Kerremans M. An objective measurement to diagnose micrognathia on prenatal ultrasound // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2008. V. 35. No. 2. P. 121–123.
17. Sepulveda W., Wong A.E., Andreeva E. et al. A novel, simple technique for the diagnosis of micrognathia in the first-trimester: identification of the receding chin on the retronsal triangle (RNT) view // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2011. V. 38. Suppl. 1. P. 164.
18. Sepulveda W., Wong A.E., Vinals F. et al. Absent mandibular gap in the retronsal triangle view: a clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2012. V. 39. No. 2. P. 152–156.
19. Чубкин И.В., Некрасова Е.С., Воронин Д.В. Пренатальная ультразвуковая диагностика киллосомы при одноплодной и многоплодной беременности: частные случаи и обзор литературы // Пренатальная диагностика. 2010. Т. 9. № 1. С. 60–70.

REFERENCES

1. Johns K.L. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation: Expert Consult / Translated from English. Ed. by A.G. Azov. Moscow: Praktika, 2011. 997 p. (Book in Russian)
2. Ilina E.G. Analysis of family cases of multiple congenital malformations without nosological diagnosis // Medical Genetics. 2006. No. 4. P. 45–48. (Article in Russian)
3. Ilina E.G., Kolosov S.V., Mironova S.I. Clinical genetic analysis of unclassified complexes of multiple congenital malformations based on Belarussian genetic registry // Medical Genetics. 2005. No. 3. P. 134–138. (Article in Russian)
4. Benacerraf B.R. Ultrasound of Fetal Syndromes. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2008. 655 p.
5. Kokh L.V., Medvedev M.V. Ultrasound examination of fetus ribs: new way of prenatal assessment of musculoskeletal system // Prenatal Diagnosis. 2009. V. 8. No. 3. P. 188–192. (Article in Russian)
6. Andreeva E.N. Prenatal diagnosis of Ellis-van Creveld syndrome (chondroectodermal dysplasia) // SonoAce Ultrasound. 2012. No. 23. P. 15–20. (Article in Russian)
7. Maymon E., Romero R., Ghezzy F., Pacora P., Pilu G., Jeanty P., Silva S. Fetal skeletal anomalies // Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice. 6th ed. Part 1 / Ed. by A. Fleischer, F. Manning, P. Jeanty, R. Romero / Translated from English. Ed. by E.V. Fedorova, A.D. Lipman. Moscow: Vidar, 2005. P. 485–631. (Book in Russian)

8. Jeanty P., Silva S.R. Asphyxiating thoracic dysplasia / Skeletal / Articles / TheFetus.net, www.sonoworld.com/fetus/page.aspx?id=335 (assessed 20 October 2016).
9. Kozlova O.I., Kosovtsova N.V., Shamanskaya E.F. Prenatal diagnostic of spine disorders // Prenatal Diagnosis. 2009. V. 8. No. 4. P. 298–301. (Article in Russian)
10. Fleischer A.C., Toy E.C., Lee W., Manning F.A., Romero R. Sonography in Obstetrics and Gynecology: Principles and Practice. 7th ed. NY: McGraw-Hill Medical, 2011. P. 551–552.
11. Vaharlovsky V.G., Gromyko Yu.L., Guseva M.E., Ovsyannikova M.A. Influence of amniotic constrictions on fetal malformations development (literature review) // Problemy Reproduktsii. 1998. V. 5. P. 13–15. (Article in Russian)
12. Gulkevich Yu.V., Makkaveeva M.Yu., Nikiforov B.I. Pathology of the Human Placenta. Minsk: Belarus, 1968. 232 p. (Book in Russian)
13. Quintero R.A., Morales W.J., Phillips J. et al. In utero lysis of amniotic bands // Ultrasound Obstet. Gynecol. 1997. V. 10. No. 5. P. 316–320.
14. Paladini D., Morra T., Teodoro A. et al. Objective diagnosis of micrognathia in the fetus: the jaw index // Obstet. Gynecol. 1999. V. 93. No. 3. P. 382–386.
15. Paladini D. Fetal micrognathia: almost always an ominous finding // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2010. V. 35. No. 4. P. 377–384.
16. Palit G., Jacquemyn Y., Kerremans M. An objective measurement to diagnose micrognathia on prenatal ultrasound // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2008. V. 35. No. 2. P. 121–123.
17. Sepulveda W., Wong A.E., Andreeva E. et al. A novel, simple technique for the diagnosis of micrognathia in the first-trimester: identification of the receding chin on the retrorhinal triangle (RNT) view // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2011. V. 38. Suppl. 1. P. 164.
18. Sepulveda W., Wong A.E., Vinals F. et al. Absent mandibular gap in the retrorhinal triangle view: a clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2012. V. 39. No. 2. P. 152–156.
19. Chubkin I.V., Nekrasova E.S., Voronin D.V. Prenatal ultrasound diagnosis of killoso in single and multiple pregnancy: cases and literature review // Prenatal Diagnosis. 2010. V. 9. No. 1. P. 60–70. (Article in Russian)

Clinical and syndromic approach and value of multiple congenital malformations in prenatal ultrasound diagnosis of non-chromosomal abnormalities

L.A. Zhuchenko¹, E.N. Andreeva^{1,2}, E.A. Kalashnikova^{1,2}, N.O. Odegova^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

² Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow

L.A. Zhuchenko – M.D., Ph.D., Professor, Director, Prenatal Diagnostics Division, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow. E.N. Andreeva – M.D., Ph.D., Associate Professor, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Head of Medical Genetics Department, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow. E.A. Kalashnikova – M.D., Ph.D., Associate Professor, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Head of Molecular Genetics Department, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow. N.O. Odegova – M.D., Assistant Professor, Diagnostic Ultrasound Division, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Medical Genetics Department, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow.

Clinical and syndromic approach was used for prenatal diagnosis of multiple congenital malformations of non-chromosomal genesis. The search for the syndrome was carried out according to ultrasound data using an automated diagnostic system OMIM. Subsequently, all cases were verified. The results of pregnant women ultrasound examination in the Moscow region for the period of 2011–2015 with prenatally detected non-chromosomal complexes of multiple congenital fetus malformations ($n = 678$) were analyzed. Cytogenetic ($n = 530$), molecular cytogenetic ($n = 45$), and molecular genetic ($n = 103$) methods were used for investigation. 337 (49.7%) from 678 cases of multiple congenital non-chromosomal malformations were identified as unclassified. In 341 (50.3%) cases 175 known monogenic hereditary syndromes with autosomal-dominant and autosomal-recessive types of inheritance and 166 known non-hereditary syndromes and associations were found. Assessed the prevalence of some malformations (skeleton, fingers, face, and anterior abdominal wall). Malformations of skeleton, fingers and face, identified with the help of ultrasound, had a higher prevalence in the group of monogenic hereditary syndromes with autosomal dominant inheritance, defects of anterior abdominal wall – in the group of non-hereditary syndromes and associations ($P < 0.0001$ for all comparisons).

Key words: prenatal ultrasound diagnosis, multiple congenital malformations, ultrasound markers, non-chromosomal abnormalities, medical genetic counseling.