



Несовершенный остеогенез и беременность: проблемы, нарастающие к родам

Мравян С.Р. • Шугинин И.О. • Новикова С.В. • Упрямова Е.Ю. • Бочарова И.И. • Жученко Л.А.

Мравян Сергей Робертович – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр., руководитель терапевтической группы¹

✉ 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 621 71 39.
E-mail: 1akmoniiag@mail.ru

Шугинин Игорь Олегович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. акушерского наблюдательного отделения¹

Новикова Светлана Викторовна – д-р мед. наук, руководитель акушерского наблюдательного отделения¹

Упрямова Екатерина Юрьевна – мл. науч. сотр. отделения анестезиологии и интенсивной терапии¹

Бочарова Ирина Ивановна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отделения неонатологии¹

Жученко Людмила Александровна – д-р мед. наук, профессор, зав. медико-генетическим отделением¹

В статье описан случай беременности у пациентки с несовершенным остеогенезом. Отмечено, что в отечественной и зарубежной медицине эта патология является противопоказанием к вынашиванию беременности в связи с высоким риском осложнений у матери и плода. Приводится обзор литературы, касающийся предгравидарной подготовки, ведения беременности, способов родоразрешения и подходов к анестезии у пациенток с несовершенным остеогенезом.

Особое внимание обращено на анестезиологические осложнения, возникающие во время родоразрешения, представлены пути их преодоления и коррекции. В связи с высокой частотой наследования этого заболевания большое значение имеют методы генетического консультирования и экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: беременность, несовершенный остеогенез, осложнения.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»; 101000, г. Москва, ул. Покровка, 22а, Российская Федерация

Несовершенный остеогенез (*osteogenesis imperfecta*), или болезнь ломких костей (англ. brittle bone disease), представляет собой редко встречающееся наследственное заболевание с различным спектром клинических проявлений. В основе страдания лежит первичный дефект белкового матрикса костей и соединительной ткани, обуславливающий их остеопению. Признаками заболевания являются хрупкость костной ткани и высокий риск переломов костей. Частота несовершенного остеогенеза составляет 1 случай на 20 тыс. новорожденных [1]. Наряду с высокой частотой переломов костей для несовершенного остеогенеза характерны и другие клинические

проявления: невысокий рост, сколиоз позвоночника, треугольная конфигурация лица (большой свод нёба, маленькая нижняя челюсть), деформация черепа, снижение слуха, голубые склеры из-за уменьшенного содержания коллагена, приводящего к видимой пигментации сосудистой оболочки глаз, незавершенное образование зубов, поражение соединительной ткани связочного аппарата и клапанов сердца.

Несовершенный остеогенез подразделяется на 8 типов, наиболее часто встречаются 1-, 2-, 3- и 4-й [2]. Первый тип несовершенного остеогенеза является самой легкой и распространенной формой заболевания, за которой по тяжести осложнений следуют 2-, 3- и 4-й типы.

Сравнительно недавно были классифицированы типы 5, 6, 7 и 8, которые обладают теми же клиническими особенностями, что и 4-й, но каждый из них имеет уникальные гистологические и генетические данные. Суммарная частота трех тяжелых врожденных форм несовершенного остеогенеза (2-, 3- и 4-й типы) составляет 1 на 10–30 тыс. беременных, а частота встречаемости каждой формы – 1 на 28,5–620 тыс. детей, родившихся живыми [1, 3, 4].

В современной литературе описаны случаи успешного родоразрешения пациенток с несовершенным остеогенезом, однако как в отечественной, так и в зарубежной медицине это заболевание считают противопоказанием к беременности, а при ее наступлении рекомендуют искусственное прерывание. Такая тактика связана с возникновением в период беременности и во время родоразрешения значительного числа осложнений, подчас смертельных для матери и для плода.

В представленном клиническом наблюдении отражены особенности ведения родов у пациентки с несовершенным остеогенезом.

Больная Р. 26 лет поступила в ГБУЗ МО МОНИИАГ с диагнозом «беременность 37–38 недель. Головное предлежание. Несовершенный остеогенез 2-го типа. Двусторонний коксартроз. Поясничный сколиоз II–III степени. Кососуженный таз. Скелетная дисплазия. Состояние после оперативного лечения переломов бедренных костей с их остеосинтезом (1997, 1998, 2001). Водянка беременных. Фетоплацентарная недостаточность. Врожденный порок развития плода – скелетная дисплазия. Миопатия средней степени. Экзофтальм. Кератоконус, миопический астигматизм».

Беременность первая. Наступила спонтанно. В I триместре в сроке 7 недель по месту жительства проводилось стационарное лечение угрозы ее прерывания. Получала дидрогестерон (Дюфастон), свечи с папаверином, транексамовой кислотой (Транексам), седативную терапию.

В поликлинике ГБУЗ МО МОНИИАГ беременная наблюдалась с 12 недель гестации. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) у плода впервые выявлена патология – аплазия носовых костей. В дальнейшем в сроке 24 недели при УЗИ у плода установлена скелетная дисплазия, несовершенный остеогенез 2-го типа. Во II триместре у беременной выявлены бактериальный вагиноз, уреоплазмоз, вирус папилломы человека высокого онкогенного риска. Проведена санация влагалища (макролидные антибиотики, Тержинан). В III триместре появились обусловленные беременностью отеки нижних конечностей.

Для родоразрешения больная поступила в ГБУЗ МО МОНИИАГ 05.11.2013.

Объективно: состояние удовлетворительное, жалоб нет. Диспропорциональная низкорослость (рост – 130 см, вес – 58 кг). Осанка вялая, усилены грудной кифоз и поясничный лордоз (рис. 1). Ось конечностей ровная. Общий мышечный тонус снижен. Умеренное ограничение ротации левого бедра. Череп треугольной формы, нижняя челюсть недоразвита. Склеры имеют голубой оттенок (рис. 2).

В легких с обеих сторон дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания – 16 в 1 минуту. Тоны сердца громкие, ритмичные, шумов нет. Частота сердечных сокращений – 72 в 1 минуту. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст.

Клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, электрокардиограмма – без патологии.

Консультация генетика: форма заболевания – спорадическая (младшая сестра, мать и отец здоровы).

При УЗИ плода: предполагаемая масса – 2300–2500 г. Синдром задержки роста плода I–II степени (минус 2–3 недели). Обнаружены пороки развития плода: нижние конечности укорочены на 10 недель, кости с кампиелией, нельзя исключить перелом бедренной кости; кости верхних конечностей укорочены на 6 недель, не искривлены. Маловодие.

Принимая во внимание доношенный срок гестации у первобеременной с тяжелой врожденной патологией костного скелета и зрения, роды через естественные родовые пути сочли невозможными. Было решено провести родоразрешение пациентки путем операции кесарева сечения в плановом порядке.

11.11.2013 выполнено чревосечение по Пфаненштилю, кесарево сечение в нижнем маточном сегменте – разрезом по Дерфлеру. Применялась общая анестезия с искусственной вентиляцией легких по стандартной схеме. Использована интубационная трубка меньшего, чем обычно, диаметра (№ 6). Извлечена живая доношенная девочка массой 2520 г, ростом 48 см, с оценкой по шкале Апгар 7 и 8 баллов. У ребенка выявлен внутриутробный перелом левого бедра (рис. 3).

В послеоперационном периоде с профилактической целью пациентке проведена антибактериальная терапия цефотаксимом 1 г 2 раза в день внутримышечно в течение 3 дней. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана домой в удовлетворительном состоянии на 7-е сутки после операции.

С учетом редкого наследственного заболевания пациентки – несовершенный остеогенез аутосомно-доминантного типа наследования с высоким (50%) риском для потомства – при каждой последующей беременности рекомендовано проведение молекулярно-генетического анализа мутации в гене коллагена



Рис. 1. Кифосколиоз у пациентки с несовершенным остеогенезом



как женщине, так и ребенку в лаборатории биохимической генетики на базе Медико-генетического научного центра РАН.

Во время беременности у пациенток с несовершенным остеогенезом может увеличиваться подвижность суставов. Антенатальный диагноз включает детальный ультразвуковой анализ аномалий у плода и биохимический анализ ворсинок тканей хориона. Для определения возможных осложнений при интубации трахеи в родах весьма важны ларингоскопическое или фиброоптическое обследование проходимости дыхательных путей. Описаны случаи разрывов матки у пациенток с 1-м типом несовершенного остеогенеза [4, 5], что может быть связано со сниженным содержанием коллагена в миометрии матки по сравнению со здоровыми беременными [6].

Осложнения, развивающиеся во время гестации, включают кровотечения, переломы костей, разрывы матки, ее атонию, маточные кровотечения, гипотиреоз, разрывы аневризмы аорты. Независимо от типа несовершенного остеогенеза наиболее часто во время беременности или после родов наблюдаются боли в области спины [3].

Пациентки с несовершенным остеогенезом должны пройти генетическое консультирование и пренатальную диагностику. Беременность при этом заболевании противопоказана [7, 8]. Для обеспечения рождения здорового ребенка в генетическиотягощенной семье показана консультация генетика, репродуктолога по вопросу применения вспомогательных репродуктивных технологий с доимплантационной генетической диагностикой мутации гена коллагена.

Подготовка к родам проводится с учетом риска анестезиологического вмешательства. R. Subert и соавт. (2001), обследовав 167 беременных с несовершенным остеогенезом, пришли к выводу, что кесарево сечение не способствует снижению частоты переломов у детей. Авторы отмечают высокую частоту тазового предлежания, что может быть связано с аномалиями приспособления матки при структурных аномалиях плода (диспропорционально большая голова, короткие конечности, возможные деформации костей после переломов) [9].

При выраженных деформациях скелета матери или плода, при существенной несоразмерности между головкой плода и тазом матери, а также при тяжелом болевом синдроме в суставах и костях матери в большинстве случаев (54%) проводится кесарево сечение [3, 10]. Некоторые авторы считают возможным у пациенток с несовершенным



Рис. 2. Треугольная форма черепа, голубой цвет склер у пациентки с несовершенным остеогенезом



Рис. 3. Внутриутробный перелом левого бедра у ребенка от пациентки с несовершенным остеогенезом

остеогенезом ведение самопроизвольных родов через естественные родовые пути [11].

В современной литературе описано использование общей [12], эпидуральной [13] и спинальной анестезии [14] при кесаревом сечении. При любом способе анестезии необходимо учитывать возможность переломов костей, нарушение проходимость дыхательных путей, патологию шейного отдела позвоночника и склонность к кровотечениям. Основные анестезиологические осложнения отражены в таблице [2].

При измерении артериального давления с целью снижения риска переломов конечности должно быть исключено использование манжет с автоматическим нагнетанием воздуха. Более безопасно инвазивное интраоперационное мониторирование артериального давления или его определение по методу Короткова.

У больных с несовершенным остеогенезом в связи с уменьшением высоты шейных позвонков, мальформацией зубов, недоразвитием



Анестезиологические осложнения при несовершенном остеогенезе

Система органов	Вид нарушений	Анестезиологические или хирургические осложнения
Костно-мышечная система	Переломы костей	Осторожность при перекладывании и фиксации больных. Избегать автоматического измерения артериального давления при выраженных признаках несовершенного остеогенеза
	Кифосколиоз (вследствие увеличения подвижности межпозвонковых суставов)	Компрессия нервных стволов. Сложности при проведении региональной анестезии из-за непредсказуемой эластичности соединительной ткани спинномозговых пространств. Снижение респираторного резерва
	Переломы шейного отдела позвоночника, зубов, травмы трахеи	Исключить травмирование шейного отдела позвоночника, нижней челюсти и зубов во время интубации трахеи, предусмотреть возможность использования с этой целью фиброоптической интубации
	Нестабильность шейного отдела позвоночника (гипоплазия II шейного позвонка)	Проведение фиброоптической интубации трахеи
	Деформации грудной клетки после переломов ребер в анамнезе	Снижение респираторного резерва
Система кровотока	Склонность к кровотечениям (возможные аномалии количества и функциональной активности тромбоцитов, хрупкость сосудов)	Высокий риск спинальной гематомы. Увеличение риска периперационных кровотечений
Эндокринная система	Гипотиреоз в 40% случаев	Определение и коррекция функции щитовидной железы
Сердечно-сосудистая система	Расширение корня аорты, расслоение аорты, пролапс митрального клапана	Аритмии, разрывы аорты, необходимость профилактики эндокардита
Органы слуха	Глухота	Проблемы общения
Клеточный метаболизм	Нарушения энергетического метаболизма клеток (усиление метаболизма, гипертермия во время общей анестезии)	Интраоперационная термометрия, мониторинг парциального давления диоксида углерода

верхней челюсти необходима осторожность при интубации трахеи во избежание травм и переломов позвонков, нижней челюсти и зубов. Если при визуализации гортани возникают сложности, рекомендуется использование эластического бужа или фиброоптической техники [2].

В случае развития гипертермии она чаще всего не носит злокачественного характера [15].

Проведение регионарной анестезии ограничивается степенью кифосколиоза, проблемами, возникающими при создании необходимого положения тела, во время пункции из-за предыдущих переломов ребер и позвоночника, а также малым ростом пациенток [2]. У пациенток с кровотечением в анамнезе до проведения регионарной анестезии необходимо исследовать свертываемость крови, число тромбоцитов и их функциональную активность. Для быстрой оценки свертываемости крови может быть использована тромбоэластография. К моменту оперативного родоразрешения должен быть заготовлен запас крови.

Одним из осложнений после кесарева сечения у пациенток с несовершенным остеогенезом является образование грыж белой линии живота, вызванное дефицитом коллагена. В связи с этим рекомендуется наложение нерассасывающихся швов на апоневроз прямых мышц живота.

В послеродовом периоде возможна склонность к кровотечениям, увеличен риск образования спинальной гематомы.

Лечение пациенток с несовершенным остеогенезом, в том числе беременных, включает терапию бисфосфонатами, витамином D₃ и препаратами кальция [16]. Бисфосфонаты являются синтетическими аналогами естественных пирофосфатов, устойчивых к действию собственных ферментов организма. Они составляют костный матрикс и проявляют свойства активных ингибиторов остеокластов и костной резорбции. Механизм, с помощью которого они подавляют костную резорбцию, до конца еще не выяснен. В современной литературе описано



эффективное использование препарата этой группы у беременной, страдающей заболеванием, сходным с несовершенным остеогенезом (болезнь Гаучера): больная выносила ребенка без скелетных аномалий [17].

Несмотря на то что беременность при несовершенном остеогенезе протекает с повышенным риском кровотечений и разрыва матки, чаще всего она завершается благополучно. Крайне сложным

является анестезиологическое обеспечение родов как в случае регионарной анестезии, так и при общем наркозе. Тщательного анализа требует выбор метода родоразрешения, а при проведении кесарева сечения необходимо соблюдение техники сопоставления тканей, использование современного шовного материала, чтобы предупредить образование грыж передней брюшной стенки и несостоятельного рубца на матке. ☺

Литература (References)

1. Byers PH, Steiner RD. Osteogenesis imperfecta. *Annu Rev Med.* 1992;43:269–82.
2. Gambling DR, Dougkas MJ, McKay RSF, editors. *Obstetric anesthesia and uncommon disorder.* 2nd edition. New York: Cambridge University Press; 2008. 445 p.
3. Feng ZY, Chen Q, Shi CY, Wen HW, Ma K, Yang HX. A type IV osteogenesis imperfecta family and pregnancy: a case report and literature review. *Chin Med J (Engl).* 2012;125(7):1358–60.
4. Sharma A, George L, Erskin K. Osteogenesis imperfecta in pregnancy: two case reports and review of literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2001;56(9):563–6.
5. Krishnamoorthy U, Vausse S, Donnai P. Management of pregnancy complicated by maternal osteogenesis imperfecta. Report of a case with uterine rupture. *J Obstet Gynaecol.* 2002;22(3):316.
6. Di Lieto A, Pollio F, De Falco M, Iannotti F, Mascolo M, Somma P, Staibano S. Collagen content and growth factor immunoexpression in uterine lower segment of type IA osteogenesis imperfecta: Relationship with recurrent uterine rupture in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(2):594–600.
7. Приказ Минздравсоцразвития № 736 от 05.12.07 «Перечень медицинских показаний к прерыванию беременности». М.; 2007. (The Decree of the Ministry of Health and Social Development No. 736 from 05.12.07 "The List of Medical Indications to Termination of a Pregnancy". Moscow; 2007. Russian).
8. Lyra TG, Pinto VA, Ivo FA, Nascimento Jdos S. Osteogenesis imperfecta in pregnancy. Case report. *Rev Bras Anestesiol.* 2010;60(3):321–4.
9. Cubert R, Cheng EY, Mack S, Pepin MG, Byers PH. Osteogenesis imperfecta: mode of delivery and neonatal outcome. *Obstet Gynecol.* 2001;97(1):66–9.
10. Anderer G, Hellmeyer L, Hadji P. Clinical management of a pregnant patient with type I osteogenesis imperfecta using quantitative ultrasonometry – a case report. *Ultraschall Med.* 2008;29(2):201–4.
11. Chen CP, Lin SP, Su YN, Huang JP, Chern SR, Su JW, Wang W. Uncomplicated vaginal delivery in two consecutive pregnancies carried to term in a woman with osteogenesis imperfecta type I and bisphosphonate treatment before conception. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012;51(2):305–7.
12. Vogel TM, Ratner EF, Thomas RC Jr, Chitkara U. Pregnancy complicated by severe osteogenesis imperfecta: a report of two cases. *Anesth Analg.* 2002;94(5):1315–7.
13. Yeo ST, Paech MJ. Regional anaesthesia for multiple caesarean sections in a parturient with osteogenesis imperfecta. *Int J Obstet Anesth.* 1999;8(4):284–7.
14. Aly EE, Harris P. Spinal anesthesia in an obese patient with osteogenesis imperfecta. *Can J Anaesth.* 2003;50(4):421–2.
15. Porsborg P, Astrup G, Bendixen D, Lund AM, Ording H. Osteogenesis imperfecta and malignant hyperthermia. Is there a relationship? *Anaesthesia.* 1996;51(9):863–5.
16. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30(12):1146–8.
17. Mastaglia SR, Watman NP, Oliveri B. Intravenous bisphosphonate treatment and pregnancy: its effects on mother and infant bone health. *Osteoporos Int.* 2010;21(11):1959–62.

Osteogenesis imperfecta and pregnancy: problems evolving by the time of delivery

Mravyan S.R. • Shuginin I.O. • Novikova S.V. • Upryamova E.Yu. • Bocharova I.I. • Zhuchenko L.A.

The article describes a case of pregnancy in a patient with osteogenesis imperfecta. It is of note that both local and foreign medicine this disorder is a contraindication to pregnancy due to a high risk of maternal and fetal complications. The authors review literature on pre-pregnancy planning and preparation, pregnancy management, types of deliveries and approaches to anesthesia in female patients with

osteogenesis imperfecta. Special attention is paid to anesthesiological complications during delivery, ways of their management and correction. Due to a high inheritance rate of this disorder, genetic consulting and extracorporeal fertilization methods are of great importance.

Key words: pregnancy, osteogenesis imperfecta, complications.

Mravyan Sergey Robertovich – MD, PhD, Leading Research Fellow, Head of Therapeutic Group¹
✉ 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 621 71 39.
E-mail: 1akmoniiag@mail.ru

Shuginin Igor' Olegovich – MD, PhD, Leading Research Fellow, Observational Obstetric Department¹

Novikova Svetlana Viktorovna – MD, PhD, Head of Observational Obstetric Department¹

Upryamova Ekaterina Yur'evna – Junior Research Fellow, Department of Anesthesiology and Intensive Care¹

Bocharova Irina Ivanovna – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Neonatology¹

Zhuchenko Lyudmila Aleksandrovna – MD, PhD, Professor, Head of Department of Medical Genetics¹

¹ Moscow Regional Scientific Research Institute for Obstetrics and Gynecology; 22a Pokrovka ul., Moscow, 101000, Russian Federation