

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ДЕТСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ
И ИММУНОЛОГИИ

А. В. Солнцева, И. М. Хмара, Е. А. Полякова

**ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
ВРОЖДЕННОЙ И НАСЛЕДСТВЕННОЙ
ПАТОЛОГИИ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2024

УДК 616-056.7-07(075.8)

ББК 54.1я73

С60

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 31.10.2023 г., протокол № 10

Рецензенты: канд. мед. наук, зав. лаб. цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» А. А. Гусина; каф. педиатрии Белорусской медицинской академии последипломного образования

Солнцева, А. В.

С60 Пренатальная диагностика врожденной и наследственной патологии : учебно-методическое пособие / А. В. Солнцева, И. М. Хмара, Е. А. Полякова. – Минск : БГМУ, 2024. – 64 с.

ISBN 978-985-21-1536-0.

Представлены современные сведения о методах пренатальной диагностики (неинвазивных, инвазивных), комплексном пренатальном скрининге и оценке его результативности, молекулярно-генетических исследованиях для диагностики хромосомных и моногенных заболеваний, дана характеристика медико-генетического консультирования. Приведены данные о частоте врожденных аномалий развития. Описаны патологические признаки, выявляемые в ходе пренатального скрининга, для наиболее часто встречающихся хромосомных болезней. Включены алгоритмы обследования беременных согласно нормативным документам и тестовые задания, способствующие формированию у студентов профессиональных компетенций для практического использования.

Предназначено для студентов 6-го курса педиатрического факультета.

УДК 616-056.7-07(075.8)

ББК 54.1я73

ISBN 978-985-21-1536-0

© Солнцева А. В., Хмара И. М., Полякова Е. А., 2024
© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2024

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Общее время занятий: 6 ч.

Ежегодно около 8 млн детей (2–6 % родившихся) в мире появляются на свет с врожденными пороками развития (ВПР), хромосомными и моногенными заболеваниями.

Частота ВПР среди новорожденных составляет порядка 2–3 %, частота ВПР, выявляемых в более поздние сроки, достигает 5–6 %. В развитых странах ВПР лидируют в структуре причин мертворождаемости, младенческой и ранней детской заболеваемости, инвалидности и смертности. С ними связывают треть случаев перинатальной смертности, 25 % случаев младенческой смертности и 15–20 % случаев детской смертности. Доля ВПР среди причин детской инвалидности составляет 50 %. Стоимость лечения, реабилитации и пожизненного содержания пациента с врожденной патологией в 100–1000 раз превышает затраты на антенатальную диагностику, профилактику и коррекцию патологии плода.

В странах Европы 15 % тяжелых ВПР и 25 % случаев гибели плодов и новорожденных в перинатальном периоде вследствие ВПР обусловлено хромосомными аномалиями. Частота хромосомных болезней среди новорожденных составляет 3,5–4,4 : 1000, среди мертворожденных — 6 %. На долю анеуплоидий (нарушение числа хромосом) приходится свыше 95 % всей хромосомной патологии у плода.

Пренатальная (дородовая) диагностика ВПР и хромосомных болезней является неотъемлемой частью государственных медицинских программ. ВОЗ и Европейская ассоциация перинатальной медицины определяют пренатальную диагностику как совокупность методов исследования состояния плода и фетоплацентарного комплекса, направленных на дородовое выявление врожденных дефектов, представляющих из себя любые аномалии в морфологическом, структурном, функциональном и молекулярном развитии, диагностируемые при рождении (наружные или внутренние, наследственные или спорадические, единичные или множественные).

Получение максимально точного прогноза жизни и здоровья плода для решения вопроса о пролонгации беременности, пренатальном лечении, тактике родоразрешения и дальнейшем наблюдении за ребенком — основная задача пренатальной диагностики.

За более чем 60-летний период развития пренатальной диагностики предложены различные методы, позволяющие определить риск наличия у плода наиболее распространенных хромосомных аномалий, диагностировать генетические нарушения, секвенировать экзом и/или геном плода с множественными аномалиями, проводить преимплантационное генетическое тестирование. Данные, полученные в ходе выполнения антенатальных иссле-

дований, позволяют родителям при участии врача и с учетом достижений медицины оценить свои возможности в плане реабилитации ребенка, принять решение о продолжении вынашивания или о прерывании беременности.

Настоящее учебно-методическое пособие создано с целью повышения уровня теоретической и практической подготовки студентов 6-го курса, разработано в соответствии с рабочей программой по учебной дисциплине «Медицинская генетика» для специальности 1-79 01 02 «Педиатрия».

Цель занятия: расширить теоретические знания о принципах и методах комплексной дородовой диагностики для выявления патологии на стадии внутриутробного развития, а также освоить практические навыки их применения.

Задачи занятия:

1. Освоить задачи пренатальной диагностики.
2. Изучить прямые и непрямые методы пренатальной диагностики и показания к их применению.
3. Приобрести знания о пренатальном скрининге и, собственно, пренатальной диагностике.
4. Освоить принципы медико-генетического консультирования и типы родословных (типы наследования).
5. Изучить основы биохимического, ультразвукового и комбинированного пренатального скрининга.
6. Изучить показания к инвазивной пренатальной диагностике, ее методы и молекулярно-генетические способы исследования полученного материала.
7. Приобрести знания о контроле эффективности пренатального скрининга.
8. Освоить клинические признаки, биохимические маркеры отдельных синдромов при пренатальной патологии плода.

В ходе занятия студенты должны научиться:

- собирать анамнестические данные и генеалогический анамнез, составлять родословную, представлять ее в графическом виде и анализировать наследование заболевания или признака в семье;
- проводить профилактические мероприятия, направленные на предупреждение наследственных заболеваний и ВПР, снижение частоты широко распространенных заболеваний мультифакториальной природы;
- выявлять семьи и группы лиц с повышенным риском развития того или иного наследственного заболевания;
- интерпретировать результаты биохимического скрининга при наследственных и врожденных заболеваниях;
- определять показания к проведению цитогенетического, биохимического и других генетических исследований;

- применять методы лучевой диагностики и интерпретировать их результаты;

- определять показания к направлению пациентов на медико-генетическое консультирование;

- осуществлять контроль результативности пренатального скрининга.

Требования к исходному уровню знаний. Для полного усвоения темы студенту необходимо повторить:

- из медицинской биологии и общей генетики: понятие о программе «Геном человека»; наследственность и изменчивость; типы наследования;

- биологической химии: молекулярные основы развития патологических процессов;

- анатомии человека: особенности организма человека в период внутриутробного развития;

- гистологии, цитологии, эмбриологии: закономерности пренатального развития организма и составляющих его клеток, тканей и органов;

- нормальной физиологии: физиологические основы жизнедеятельности клеток, органов, тканей и целостного организма человека в условиях его взаимодействия со своей средой обитания;

- патологической анатомии: частную патологическую анатомию (этиология, пато- и морфогенез, классификация, структурная характеристика на макро- и микроуровнях, патоморфоз, исходы и осложнения, танатогенез) перинатальной патологии;

- патологической физиологии: характеристику основных болезнетворных факторов;

- фармакологии: факторы, определяющие побочное действие препаратов; тератогенность и токсичность лекарственных средств.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Изменчивость наследственных признаков как основа патологии.
2. Вклад наследственности в развитие патологии у детей, в показатели смертности.
3. Цели и задачи пренатальной диагностики.
4. Типы наследования.
5. Понятие об анеуплоидиях: причины и формы.
6. Методы исследования в клинической генетике: генеалогический, цитогенетический, молекулярно-генетический, биохимический, близнецовый, популяционный.
7. Эффекты хромосомных аномалий в онтогенезе.
8. Понятие о медико-генетическом консультировании.
9. Структура и функции медико-генетического центра. Показания для направления семьи в медико-генетический центр.
10. Принципы составления и анализа родословной.

11. Этапы пренатальной диагностики хромосомных болезней.
12. Скрининговые методы пренатальной диагностики и сроки проведения пренатального биохимического скрининга.
13. Прямые методы пренатальной диагностики.
14. Традиционный и неинвазивный пренатальный скрининг на анеуплоидию. Закономерности пренатального развития организма и составляющих его клеток, тканей и органов.
15. Лабораторные методы пренатальной диагностики.
16. Основы пренатальной УЗИ-диагностики и сроки проведения пренатального ультразвукового скрининга.
17. Методы инвазивной пренатальной диагностики (биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез). Показания и сроки проведения.

ЗАДАЧИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ВРОЖДЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Наследственные заболевания — заболевания, причиной развития которых являются изменения генетического материала (мутации). Мутации могут происходить в половых (генеративные мутации) и соматических (соматические мутации) клетках. Они могут быть унаследованы от одного или обоих родителей. Кроме того, нарушения могут возникнуть у родителей в процессе гаметогенеза или на одной из стадий развития самого эмбриона — их обнаруживают у индивида (но не у его родителей) и называют мутациями *de novo*.

Различают 4 группы наследственных болезней:

– *моногенные наследственные болезни*, причиной которых являются мутации в одном гене; моногенные болезни наследуются по законам Менделя;

– *хромосомные синдромы* (заболевания), чье развитие обусловлено структурными перестройками или количественными аномалиями хромосом;

– *мультифакториальные болезни*, возникновение которых связано с сочетанным действием генетических и средовых факторов (многие ВПР, болезни соматических клеток, ряд опухолей и др.);

– *наследственные болезни с нетрадиционным* (отличающимся от менделевского) *типом наследования* — например, митохондриальные болезни.

Термин «наследственные заболевания» не является тождественным понятию «врожденные заболевания».

Врожденные заболевания (врожденные аномалии, врожденные пороки развития или врожденные дефекты развития), согласно определению ВОЗ, — это структурные или функциональные (например, метаболические) отклонения от нормы, которые возникают в период внутриутробного разви-

тия и могут быть выявлены до рождения, во время рождения, а иногда лишь на более поздних этапах жизни; они обусловлены наследственными факторами или предшествующим рождению воздействием средовых факторов.

К врожденным аномалиям относят собственно ВПР, наследственные болезни обмена веществ, хромосомные болезни, внутриутробные инфекции и последующее повреждение плода (фетопатии), внутриутробную задержку роста плода и другие состояния. Распространенные среди новорожденных хромосомные аномалии включают анеуплоидии, транслокации, дубликации и делеции. Частота наиболее часто встречаемых анеуплоидий приведена в табл. 1.

Таблица 1

Частота наиболее распространенных анеуплоидий (Nussbaum R. L., McInnes R. R., Willard H. F., 2007)

Вид анеуплоидии	Частота среди живорожденных
Трисомия 21	1 из 800 живорожденных
Трисомия 18	1 из 7500 живорожденных
Трисомия 13	1 из 15 000 живорожденных
Моносомия X (синдром Тёрнера)	1 из 5000 девочек
Трисомия X	1 из 1000 девочек
XXY (синдром Клайнфельтера)	1 из 1000 мальчиков
XYY	1 из 1000 мальчиков

Частота развития хромосомной патологии плода коррелирует с возрастом матери (табл. 2).

Таблица 2

Риск анеуплоидии в зависимости от возраста матери (Prenatal diagnostic testing for genetic disorders, 2016)

Возраст матери, лет	Риск	
	трисомии 21	других хромосомных аномалий
20	1 : 1480	1 : 525
25	1 : 1340	1 : 475
30	1 : 940	1 : 384
35	1 : 353	1 : 178
40	1 : 85	1 : 62
45	1 : 35	1 : 18

Нередко хромосомные аномалии плода возникают у женщин, не относящихся к группе высокого риска, в том числе в молодых семьях с неотягощенным акушерско-гинекологическим или наследственным анамнезом.

В ходе выявления наследственных и врожденных заболеваний у плода в процессе пренатальной диагностики доминирующее значение придается I триместру беременности.

Задачи пренатальной диагностики:

- ранняя диагностика внутриутробной патологии;
- предоставление родителям исчерпывающей информации о степени риска рождения больного ребенка;
- выбор оптимальной тактики ведения беременности и родов;
- при выявлении у плода генетического заболевания с врожденными аномалиями (пороки развития), деформациями и хромосомными нарушениями, нарушением обмена веществ или другими наследственными заболеваниями с неблагоприятным прогнозом для жизни — предоставление информации о возможности прерывания беременности согласно нормативным документам Министерства здравоохранения Республики Беларусь;
- определение прогноза здоровья будущих детей.

МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Методы пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний разделяют:

- на не прямые, когда объектом исследования является беременная женщина;
- прямые (инвазивные и неинвазивные), когда исследуется сам плод или материал плода.

Непрямые методы позволяют получить информацию о состоянии плода на основании клинических и лабораторных исследований, которые выполняются матери. В частности, к непрямым методам относят определение концентрации маркеров хромосомной патологии плода в сыворотке крови беременной биохимическими методами, ее медико-генетическое консультирование, включающее при необходимости проведение цитогенетических, молекулярно-генетических и других исследований, а также сбор анамнеза и общеклиническое обследование.

Прямыми неинвазивными методами пренатальной диагностики являются:

- неинвазивная визуализация плода с использованием ультразвуковых волн (УЗИ плода, оболочек и плаценты), МРТ, рентгеновского излучения (рентгенография, КТ);
- исследование внеклеточной ДНК (вкДНК) плода, циркулирующей в крови матери (неинвазивный пренатальный скрининг);
- электрофизиологические методы регистрации и оценки частоты и ритма сердечных сокращений плода (магнитокардиография и неинвазивная ЭКГ плода).

К *прямым инвазивным методам* пренатальной диагностики относят:

- биопсию хориона;
- плацентоцентез (позднюю биопсию хориона);
- амниоцентез (получение околоплодных вод);
- кордоцентез (получение крови из пуповины);
- эмбрио- и фетоскопию;
- биопсию тканей плода.

В пренатальной диагностике также целесообразно различать *методы скрининга* и *методы собственно диагностики*.

Пренатальный скрининг, или скрининг во время беременности, — это начальный этап дородовой диагностики, включающий комплекс *всегда неинвазивных* медицинских мероприятий, направленных на выявление тех беременностей, которые имеют наиболее высокий риск ВПР, хромосомных болезней или других врожденных аномалий плода, приводящих к инвалидности или смерти рожденного ребенка.

Задача скрининга — формирование групп риска для дальнейших диагностических исследований. Лица с положительными результатами скрининга нуждаются в последующем проведении диагностических тестов для установления или исключения наличия заболевания.

В зависимости от того, какие методы используются для проведения скринирующей программы, выделяют биохимический, ультразвуковой или комбинированный (биохимический и ультразвуковой с учетом возраста матери) пренатальный скрининг. Эти исследования направлены в первую очередь на выявление хромосомных болезней плода, а проведение комбинированного скрининга позволяет рассчитать индивидуальный риск рождения ребенка с хромосомной патологией.

В последние годы широкое распространение также получил пренатальный скрининг (неинвазивная пренатальная диагностика или неинвазивное пренатальное тестирование), представляющий собой установление хромосомных аномалий на основании результатов исследования вкДНК плода, циркулирующей в крови матери.

Методы собственно пренатальной диагностики — это исследования, позволяющие установить точный дородовой диагноз заболевания у плода в группе беременных с *повышенным индивидуальным риском* ВПР, хромосомных болезней или других врожденных аномалий плода.

При необходимости установления диагноза хромосомной болезни в пренатальном периоде УЗИ плода и определение концентрации маркеров хромосомной патологии в крови матери — это скрининг, а инвазивное вмешательство (биопсия ворсин хориона, амниоцентез и т. д.) с последующим цитогенетическим анализом полученного материала — собственно диагностика.

Таким образом, пренатальная диагностика включает:

- сбор анамнеза и предтестовое консультирование;
- лабораторные исследования;
- ультразвуковую диагностику;
- получение и исследование плодного материала;
- интерпретацию полученных данных и послетестовое консультирование.

Преимущества пренатальной диагностики:

- позволяет прогнозировать исход беременности и выявить возможные осложнения, которые могут возникнуть во время беременности и родов;
- проведение дальнейшей генетической оценки при обнаружении пренатальных структурных аномалий для их идентификации до рождения;
- улучшает исход беременности, позволяя провести лечение плода или спланировать роды в специализированном медицинском учреждении;
- помогает парам решить вопрос о продолжении беременности или подготовке к рождению ребенка с патологией.

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

ГЕНЕАЛОГИЧЕСКИЙ МЕТОД И ХАРАКТЕРИСТИКА

НАРУШЕНИЙ ОРГАНИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА

Медико-генетическое консультирование для прослеживания признака или болезни в семье, в роду с указанием родственных связей между членами родословной включает сбор данных генеалогического анамнеза.

Генеалогический метод — построение родословной на основе анамнестических данных о наследственности будущего ребенка.

Сбор семейного анамнеза и построение родословной биологических родителей нередко позволяет выявить генетический характер заболевания.

В случае необходимости уточняющих вопросов предлагаются следующие формулировки: «Знаете ли о том, кто умер в семье ваших родственников?»; «Были ли среди ваших умерших родственников дети, люди в возрасте до 25 лет?»; «Есть ли среди ваших родственников инвалиды? С какого возраста? Есть ли инвалиды с детства?». Если получен ответ «Да» — необходимо составить родословную.

Построение и анализ родословной позволяет сделать предположение о характере наследования заболевания. Типы наследования представлены на рис. 1.

Аутосомно-доминантное заболевание проявляется в каждом поколении, одинаково передается девочкам и мальчикам (больные : здоровые = 1 : 1 и больные мальчики = больные девочки). Гомозиготы могут рождаться от 2 больных родителей и заболевание у них протекает тяжелее, чем у гетерозигот.



Рис. 1. Типы наследования

Аутосомно-рецессивные болезни манифестируют при наличии генетической поломки в гомозиготе либо при компаунде из 2 гетерозигот, когда каждый генетический вариант унаследован от обоих родителей, наблюдаются в одном поколении (по горизонтали), обычно у sibсов. Вероятность заболевания мальчиков и девочек равная; 25 % здоровы, 50 % носители и 25 % больны, т. е. составляет 25 % (1 : 4).

X-сцепленные доминантные болезни развиваются у дочерей и сыновей, если признак передается от матери. Вероятность рождения больного ребенка составляет 50 % и одинакова для детей обоего пола. Если болен отец, то болят его дочери, которые могут передать ген своим сыновьям или дочерям. Сыновья больных отцов здоровы, поскольку наследуют от отца

Основные механизмы генных мутаций

Тип мутации	Механизм
Делеция сегмента ДНК	Утрата сегмента ДНК размером от одного нуклеотида до гена
Дупликация сегмента ДНК	Удвоение сегмента ДНК от одного нуклеотида до целых генов
Инверсия сегмента ДНК	Поворот на 180° сегмента ДНК размером от двух нуклеотидов до фрагмента, включающего несколько генов
Инсерция сегмента ДНК	Вставка фрагментов ДНК размером от одного нуклеотида до целого гена
Трансверсия оснований	Замена пуринового основания на пиримидиновое или наоборот в одном из кодонов
Транзиция оснований	Замена одного пуринового основания на другое пуриновое или одного пиримидинового на другое пиримидиновое в структуре кодона

Эффекты генных мутаций чрезвычайно разнообразны. Так, генные мутации, возникающие в гаметах или в будущих половых клетках, передаются всем клеткам потомков и могут влиять на дальнейшую судьбу популяции. Большая часть мелких генных мутаций фенотипически не проявляется. Однако в некоторых случаях изменение всего лишь одного основания может оказывать глубокое влияние на фенотип. Одним из примеров служит серповидноклеточная анемия — заболевание, обусловленное заменой основания в одном из генов, ответственных за синтез гемоглобина. В случае предположения генных мутаций важно генотипировать не только детей и биологических родителей, но и плод при невынашивании беременности.

Соматические генные мутации, происходящие в организме, наследуются только теми клетками, которые образуются из мутантной клетки путем митоза. Они могут оказать воздействие на тот организм, в котором они возникли, но со смертью особи исчезают из генофонда популяции. В некоторых случаях при них образуются клетки с повышенной скоростью роста и деления. Эти клетки могут дать начало опухолям (доброкачественным или злокачественным).

Хромосомные мутации (аномалии, аберрации) являются причиной до 50 % спонтанных аборт, отличаются по частоте встречаемости в различных выборках (табл. 4) и характеризуются изменением структуры отдельных хромосом. Хромосомные аномалии могут затрагивать аутосомы и половые хромосомы. При них последовательность нуклеотидов в генах обычно не меняется, но изменение числа или положения генов при аберрациях может привести к генетическому дисбалансу. Различают внутривхромосомные, межхромосомные и изохромосомные аберрации.

Y-хромосому. В случае летальности заболевания для мужчин болеют только женщины и наблюдаются спонтанные аборты вследствие гибели эмбрионов мужского пола на ранних стадиях развития (синдром Блоха–Сильбергерера).

X-сцепленные рецессивные болезни наблюдаются исключительно у мужчин. Все дочери пораженных мужчин от браков со здоровыми женщинами являются носительницами мутации, а сыновья таких мужчин здоровы. Исключение составляет унипарентальная (однородительская) гетеродисомия. У носительниц патологического гена могут быть минимальные клинические проявления. Примерно в $1/3$ случаев X-сцепленная патология у мальчика является следствием мутации *de novo*, а не наследуется от матери.

При Y-сцепленном заболевании (голландрический тип наследования) больны будут только мужчины, вероятность наследования у мальчиков 100 %, дочери и их дети всегда здоровы. Голландрические признаки не имеют существенного значения в наследственной патологии человека.

Митохондриальные заболевания наследуются иначе, чем заболевания, обусловленные мутациями в ядерных генах. Митохондрии содержат собственную ДНК, причем в каждой митохондрии человека обычно содержится от 5 до 10 копий кольцевой молекулы ДНК, и все митохондрии наследуются от матери. Копии ДНК случайным образом распределяются между ее потомками при делении митохондрии. Если только одна из исходных молекул ДНК содержит мутацию, в результате случайного распределения такие мутантные молекулы могут накопиться в некоторых митохондриях. Митохондриальная болезнь начинает проявляться в тот момент, когда заметное число митохондрий во многих клетках данной ткани приобретают мутантные копии ДНК (пороговая экспрессия).

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ УРОВНИ ОРГАНИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА

Выделяются следующие структурно-функциональные уровни организации наследственного материала: генный, хромосомный, геномный. Изменения в генетическом материале могут происходить на всех уровнях организации. Соответственно выделяют генные, хромосомные и геномные мутации.

Генные мутации — это изменения числа или последовательности нуклеотидов в структуре ДНК в пределах отдельных генов, приводящие к изменению количества или качества соответствующих белковых продуктов. Существуют различные типы генных мутаций, связанных с добавлением, выпадением или перестановкой оснований в гене (табл. 3).

Таблица 4

Частота хромосомных аномалий в различных выборках

Результат хромосомных аномалий	Частота, %
Недоношенные	2,5
Мертворожденные и перинатально умершие	7,2
Новорожденные с ВПР	9,5
Недоношенные с ВПР	17,4
Мертворожденные и перинатально умершие с ВПР	29,5
Новорожденные с грубыми множественными ВПР	33,2
Спонтанные аборт	50

Внутрихромосомные aberrации — aberrации в пределах одной хромосомы. К ним относятся делеции, инверсии и дупликации.

Делеция — утрата одного из участков хромосомы (внутреннего или терминального), что может стать причиной нарушения эмбриогенеза и формирования множественных аномалий развития (например, синдром кошачьего крика: делеция в регионе короткого плеча хромосомы 5, обозначаемая как 5p-, приводит к врожденному пороку сердца, отставанию умственного развития, недоразвитию гортани, из-за чего плач напоминает кошачье мяуканье). Синдромы Вильямса, Лангера-Гидиона, Прадера-Вилли, Рубинштейна-Тейби, Смит-Магенис, Миллера-Дикера, Ангельмана, Ди Георга обусловлены микроделециями.

Инверсия — это встраивание фрагмента хромосомы на прежнее место после поворота его на 180°. В результате нарушается порядок расположения генов.

Дупликация — это удвоение (или умножение) какого-либо участка хромосомы (например, трисомия по короткому плечу хромосомы 9 приводит к появлению множественных ВПР, включая микроцефалию, задержку физического, психического и интеллектуального развития).

Межхромосомные aberrации (транслокации) — это обмен фрагментами между негомологичными хромосомами. Различают 3 варианта транслокаций: *реципрокные* (обмен фрагментами 2 хромосом), *нереципрокные* (перенос фрагмента одной хромосомы на другую), *робертсоновские* (соединение 2 акроцентрических хромосом в районе их центромер с потерей коротких плеч, в результате образуется 1 метацентрическая хромосома вместо 2 акроцентрических).

Изохромосомные aberrации — это образование одинаковых, но зеркальных фрагментов 2 разных хромосом, содержащих одни и те же наборы генов. Они происходят в результате поперечного разрыва хроматид через центромеры (отсюда другое название — центрическое соединение).

Возникновение хромосомных мутаций в ходе кроссинговера связывают с образованием разрывов хромосом, которые затем репарируются. Нарушения процесса репарации могут привести к появлению хромосомных перестроек. Разрывы хромосом и, как следствие, образование перестроек происходят под действием мутагенных факторов различной природы: физической (ионизирующее излучение), химической или биологической (транспозоны, вирусы). Также некоторые хромосомные перестройки (aberrации) характерны для носителей специфических сайтов ломкости.

Геномные мутации обусловлены добавлением либо утратой одной, нескольких или полного гаплоидного набора хромосом. Разные виды геномных мутаций называют анеуплоидией и полиплоидией.

Полиплоидия — это кратное увеличение числа наборов хромосом, которое является следствием нарушения хода митоза или мейоза: при разрушении веретена деления удвоившиеся хромосомы не расходятся, а остаются внутри неразделившейся клетки. Причины нарушения нормального деления клеток, приводящие к нерасхождению хромосом и торможению цитокинеза, до конца не выяснены. Указываются механизмы возникновения: нерасхождение хромосом (хромосомы в анафазе отходят к одному полюсу, при этом на каждую гамету с одной лишней хромосомой приходится другая — без одной хромосомы) и «анафазное отставание» (в анафазе одна из передвигаемых хромосом отстает от всех других). Полиплоидию вызывают изменения в ахроматиновом аппарате клетки: повреждение сократительной функции тянущих нитей веретена, а также центромер и центриолей, потеря полярности делящейся клетки, значительное увеличение вязкости цитоплазмы. Возможны и другие причины развития аномалии, связанные с изменением общего физиологического состояния клетки. У человека полиплоидия, а также большинство анеуплоидий приводят к формированию леталей.

Анеуплоидия — изменение (уменьшение — моносомия, увеличение — трисомия) числа хромосом в диплоидном наборе, не кратное гаплоидному ($2n + 1$, $2n - 1$ и т. д.).

Трисомия — наличие 3 гомологичных хромосом в кариотипе (например, по 21-й паре — синдром Дауна, по 18-й паре — синдром Эдвардса, по 13-й паре — синдром Патау).

Моносомия — наличие только 1 из 2 гомологичных хромосом. При моносомии по любой из аутосом нормальное развитие эмбриона невозможно. Единственная совместимая с жизнью моносомия у человека — моносомия по хромосоме X, известная как синдром Шерешевского-Тёрнера (45, X0).

Таким образом, для установления причины возникновения ВПР, наследственного заболевания или хромосомных аномалий и вероятности наследования необходимо выполнение медико-генетического консультирования.

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

В Беларуси налажена организация равноуровневой системы акушерско-гинекологической и перинатальной помощи на основании приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 09.08.2019 № 966, которая в том числе включает пренатальную диагностику:

– I технологический уровень — районный (городской): женские консультации ЦРБ/ЦГБ, городские поликлиники, детские поликлиники или консультации, родильные и детские отделения ЦРБ/ЦГБ/ГБ. Его задача — *определение перинатального риска* и последующее своевременное направление пациентов, нуждающихся в специализированной и высокотехнологичной помощи, в организации здравоохранения вышестоящего технологического уровня;

– II технологический уровень — межрайонный (городской): специализированные акушерские и/или гинекологические отделения и кабинеты, женские консультации. Он *обеспечивает необходимый объем специализированной медицинской помощи* беременным женщинам, в том числе пренатальной диагностики;

– III технологический уровень — медико-генетические центры (отделения, консультации), областной перинатальный центр, областные (городские) родильные дома, родильные (родовые) отделения многопрофильных (городских) больниц, выполняющие функцию областного родильного дома и осуществляющие соответствующий объем *специализированной и высокотехнологической медицинской помощи* беременным женщинам для закрепленного населения I и II технологических уровней, пациенткам из районов/области/г. Минска;

– IV технологический уровень — республиканский: осуществляется высокотехнологическая, специализированная помощь государственным учреждением «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» в соответствии с приказами Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22.12.2020 № 1368 «Об утверждении положения о порядке направления на обследование и лечение в государственное учреждение “Республиканский научно-практический центр “Мать и дитя”» и от 09.08.2019 № 966 «Об утверждении Инструкции по организации равноуровневой системы акушерско-гинекологической и перинатальной помощи в Республике Беларусь». На базе IV уровня функционирует республиканский врачебный пренатальный консилиум (РВПК), деятельность которого регулируется приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22.03.2022 № 362 «Об организации республиканского врачебного консилиума по пренатальным проблемам у плода». На заседание РВПК направляются беременные женщины с выявленными ВПР плода в особо сложных, сомни-

тельных, неоднозначных, спорных случаях для решения вопроса о тактике ведения беременности и определения места, метода и сроков родоразрешения. Показаниями для направления на РВПК являются: выявление ВПР, хромосомные и иные наследственные заболевания в случаях с неопределенным генетическим прогнозом и (или) сомнительным прогнозом для жизни и здоровья плода и иных сомнительных, неоднозначных, спорных случаях; ВПР, выявленные пренатально и подлежащие хирургической коррекции в пре- и постнатальном периоде.

Минуты I и II технологический уровень возможно направление беременных женщин согласно показаниям на медико-генетическое консультирование.

При выявлении у плода врожденных аномалий (пороков развития) или другой наследственной патологии даются рекомендации по тактике ведения беременности или по искусственному прерыванию беременности в порядке, установленном законодательством.

Медико-генетическое консультирование — это вид специализированной медицинской помощи, осуществляемой врачами-специалистами в области медицинской генетики.

Порядок медико-генетического консультирования в Республике Беларусь определяется постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.03.2007 № 26 «Об утверждении Инструкции о порядке проведения медико-генетического консультирования и диагностики граждан в государственных организациях здравоохранения».

Основные задачи медико-генетического консультирования:

- установление точного диагноза наследственного заболевания;
- определение типа наследования заболевания в данной семье;
- определение наиболее эффективного способа профилактики;
- объяснение обратившимся семьям смысла собранной и проанализированной информации, медико-генетического прогноза и возможных методов профилактики в семье.

Консультирование осуществляется в государственных организациях здравоохранения, имеющих в своем составе медико-генетические центры (отделения, консультации), по направлению врача-педиатра или врача акушера-гинеколога / врача-терапевта и других врачей-специалистов по месту жительства (месту пребывания).

На медико-генетическое консультирование направляются граждане и их семьи при наличии медицинских показаний у ребенка (плода), одного либо обоих супругов или их близких родственников.

Показаниями для медико-генетического консультирования являются:

- возраст женщины 35 лет и старше, мужчины 45 лет и старше;
- врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения;

- отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития;
- умственная отсталость;
- расстройства развития речи и языка неуточненные;
- специфические расстройства развития моторной функции;
- общие расстройства психологического развития;
- нарушения полового созревания;
- адреногенитальные расстройства;
- врожденный гипотиреоз;
- нарушения обмена веществ;
- кондуктивная и нейросенсорная потеря слуха;
- зрительные расстройства и слепота;
- судороги неуточненной этиологии;
- гепатомегалия и спленомегалия, не классифицированные в других рубриках;
- отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм;
- болезни нервной системы: системные атрофии, поражающие преимущественно ЦНС; экстрапирамидные нарушения; полиневропатии;
- болезни нервно-мышечного синапса и мышц; детский церебральный паралич неуточненной этиологии;
- 2 и более самопроизвольных аборта;
- близкородственный брак;
- планирование беременности женщиной, страдающей: фенилкетонурией; сахарным диабетом; гипотиреозом; тиреотоксикозом; системными заболеваниями соединительной ткани;
- лучевая или химиотерапия во время беременности;
- влияние тератогенного фактора до 14 недель беременности: радиационное воздействие; прием лекарственных препаратов (противосудорожные, антикоагулянт варфарин и др.); длительный контакт с химическими веществами; инфекционные заболевания матери (коровая краснуха, токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция и др.); иное;
- наличие ультразвуковых маркеров врожденных аномалий (пороков развития) или наследственной патологии у плода;
- болезни, не вошедшие в настоящий перечень, имеющие врожденный или наследственный характер.

Основой медико-генетического консультирования в пренатальной диагностике является искусственный внутриутробный отбор (элиминация) генетически дефектных плодов, осуществляемый с использованием различных методов для точной диагностики у плода аномалий как хромосомного, так и генного происхождения, а также других пороков развития.

Для выявления в первую очередь хромосомной патологии на сроке 11–13 недель + 6 дней проводится скрининговая комплексная пренатальная

диагностика, включающая определение эмбриоспецифических маркеров в материнской сыворотке крови и УЗИ плода с последующим расчетом индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией. На сроке 18–21 неделя комплекс диагностических мероприятий позволяет исключить манифестирующие врожденные аномалии у плода. В период 32–35 недель выполняется сонография.

НЕИНВАЗИВНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Программы неинвазивного пренатального скрининга включают оценку уровней биохимических маркеров (эмбриоспецифических белков) в строго определенные сроки беременности, когда наблюдаются типичные для той или иной патологии отклонения. Такой скрининг позволяет выявить среди беременных группу высокого риска по возможному наличию хромосомной патологии и аномалий развития у плода и обосновать проведение инвазивных методов диагностики.

В I триместре выполняется исследование уровней 2 маркеров: связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и свободной β-субъединицы хорионического гонадотропина человека (св. β-ХГЧ). Данный комплекс позволяет выявлять *наличие хромосомных aberrаций*.

Срок проведения: 11–13 недель + 6 дней.

В II триместре исследуются уровни св. β-ХГЧ, α-фетопротеина (АФП), свободного эстриола (св. эстриол), ингибина А. Этот биохимический комплекс позволяет выявлять *наличие хромосомных aberrаций и аномалий развития плода* (в первую очередь дефектов нервной трубки (ДНТ)).

Срок проведения: 14–20 недель + 6 дней (оптимальный период — 16–18 недель).

Оцениваются не абсолютные значения содержания в крови биохимических маркеров, а так называемые МоМ (multiple of median).

МоМ — коэффициент, показывающий степень отклонения значения того или иного показателя пренатального скрининга от значения средней величины для данного срока беременности.

$$\text{МоМ} = \frac{[\text{Значение показателя в сыворотке крови пациентки}]}{[\text{Среднее значение показателя для соответствующего срока беременности}]}$$

Например, уровень АФП = 2,5 МоМ означает, что уровень белка в сыворотке крови в 2,5 раза выше, чем нормальная величина на данном сроке беременности.

Референтные пределы биохимических маркеров в пренатальном скрининге — 0,5–2,0 МоМ.

Важен характер отклонения — снижение или повышение, а также наличие сочетаний в отклонениях МоМ, свойственных той или иной патологии.

Наиболее достоверны результаты только при одноплодной беременности. При наличии 2 плодов проводится перерасчет. При большем количестве плодов пренатальный биохимический скрининг не проводится.

Требуется соблюдение ряда правил забора крови для получения достоверного результата. Забор крови проводится натощак до 12:00 (не менее 8 ч и не более 14 ч голодания). Допускается пить воду без газа.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕНАТАЛЬНЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ

Как уже говорилось ранее, в биохимическом пренатальном скрининге в качестве маркеров врожденной патологии плода в сыворотке крови матери могут исследоваться уровни таких белков, как РАРР-А, св. β -ХГЧ, АФП, св. эстриол.

Связанный с беременностью плазменный протеин А вырабатывается трофобластом. К концу I триместра основным местом продукции становится децидуальная ткань, где белок участвует в регуляции процессов клеточного роста и межклеточных отношений, поступает в кровь матери и представляет собой сложный гликопротеин с высокой молекулярной массой. Характерно постоянное нарастание его концентрации в сыворотке крови от 0,05 мкг/мл во время имплантации яйцеклетки до 100–150 мкг/мл к моменту родов. После родов концентрация РАРР-А снижается до нуля в течение 3 суток.

Нормальное содержание РАРР-А в I триместре беременности ассоциировано с благоприятным перинатальным исходом в 99 % случаев.

При хромосомных аномалиях концентрация РАРР-А в I и начале II триместра существенно снижается. Максимально выраженное снижение продукции РАРР-А отмечено при трисомиях 13, 18 и 21, в меньшей степени — при анеуплоидиях по половым хромосомам и трисомии 22. В I триместре снижение РАРР-А менее 0,6 МоМ особенно характерно для трисомии 21. Кроме того, снижение продукции РАРР-А выявлено при изолированных осложнениях беременности, таких как преэклампсия, фетоплацентарная недостаточность, самопроизвольное прерывание беременности, угроза преждевременных родов, задержка развития плода, отслойка плаценты при отсутствии хромосомных аномалий у плода. Отклонение уровня может указывать на определенные патологические состояния:

1. Повышение РАРР-А:

- низкая плацентация;
- овариальная дисфункция.

2. Снижение РАРР-А:

- синдром Дауна у плода (трисомия 21);

- синдром Эдвардса у плода (трисомия 18);
- синдром Патау (трисомия 13);
- инсулинзависимый сахарный диабет у матери;
- формирующаяся фетоплацентарная недостаточность;
- синдром Корнелии де Ланге.

Кроме того, при курении у будущей матери также наблюдается снижение концентрации РАРР-А.

Свободная β -субъединица хорионического гонадотропина человека. ХГЧ начинает синтезироваться клетками трофобласта на стадии бластоцисты и может быть обнаружен в крови на 5–6-й день после оплодотворения у 60 %, а на 10–11-й — у 100 % беременных женщин. В результате дифференциации цитотрофобласта и образования плаценты концентрация ХГЧ в крови падает после 10-й недели и остается на одном уровне до родов (5000–50 000 МЕ/л) с небольшим подъемом на 33–35-й неделе.

ХГЧ состоит из 2 субъединиц (α - и β -субъединица), в небольшом количестве в кровь высвобождается св. β -ХГЧ (не связанная с α -субъединицей). Уровень фракции св. β -ХГЧ в сыворотке крови матери служит маркером патологии у плода на ранних сроках беременности. При наличии хромосомных аномалий в I триместре уровень св. β -ХГЧ повышается быстрее, чем уровень интактного ХГЧ. В случае трисомии 21 содержание св. β -ХГЧ в крови существенно повышено уже в I триместре беременности (около 2 МоМ), а при трисомии 18 — ниже нормы. При синдроме Эдвардса (трисомия по хромосоме 18) хронически низкие уровни ХГЧ способствуют слабой дифференцировке цитотрофобласта. Для синдрома Патау (трисомия хромосомы 13) также характерны низкие уровни св. β -ХГЧ в сыворотке крови беременной женщины.

Важнейшей функцией ХГЧ является стимуляция синтеза стероидных гормонов в желтом теле и плаценте. ХГЧ влияет на экспрессию ферментов, участвующих в стероидогенезе и/или активирует синтез отдельных неферментативных белковых фракций, предупреждая отторжение эмбриона.

Снижение уровня ХГЧ на ранних этапах развития плода является неблагоприятным прогностическим критерием течения беременности (внутриутробная задержка развития плода, прерывание беременности).

Аномальный уровень ХГЧ может указывать на внематочную или нежизнеспособную беременность. Чрезмерно высокий уровень гормона свидетельствует о трофобластической болезни (пузырный занос, хорионэпителиома) или об опухолях яичка у плодов мужского пола. Содержание св. β -ХГЧ используют в мониторинге успеха процедур экстракорпорального оплодотворения.

Рекомендуется определение уровня св. β -ХГЧ на 10–14-й неделе беременности. Клиническое значение отклонения величин протенна от нормы:

1. Повышение:

- хромосомная патология плода (наиболее часто при синдроме Дауна (> 2 МоМ), множественных пороках развития плода и др.);
- многоплодная беременность (величина показателя возрастает пропорционально числу плодов);
- несоответствие реального и установленного срока беременности;
- ранний токсикоз беременных, гестоз;
- сахарный диабет у матери или дебют гестационного сахарного диабета;
- прием синтетических гестагенов;
- трофобластическая болезнь.

2. Снижение:

- внематочная беременность;
- неразвивающаяся беременность;
- задержка в развитии плода;
- хроническая плацентарная недостаточность;
- угроза самопроизвольного аборта (снижение величин более чем на 50 %);
- истинное перенашивание беременности;
- гибель плода в II–III триместре беременности.

В середине и конце II триместра уровень св. β -ХГЧ в сочетании с уровнями других биомаркеров можно использовать для скрининга хромосомных аномалий.

α -Фетопротейн — это гликопротеин, который вырабатывается в эмбриональном желточном мешке, печени и эпителии кишечника плода. В норме у развивающегося плода есть 2 основных белка крови — альбумин и АФП, в то время как у взрослых в крови присутствует преимущественно альбумин. АФП выделяется с мочой плода в амниотическую жидкость, а затем в материнскую сыворотку. Это транспортный белок, связывающий целый ряд различных факторов (билирубин, жирные кислоты, стероидные гормоны). Уровень АФП в материнской сыворотке крови можно использовать для определения уровня АФП у плода. Содержание АФП возрастает с гестационным возрастом и достигает максимума к 30 неделям. Исследование АФП в материнской крови рекомендуется выполнять между 15-й и 22-й неделями беременности.

Интерпретация уровня АФП:

1. Повышенный:

- неверная оценка срока гестации;
- возможная гибель плода;
- открытые нарушения нервной трубки (например, анэнцефалия, расщепление позвоночника); повышение АФП > 2 МоМ свидетельствует в пользу наличия ДНТ;

– дефекты брюшной стенки у плода (АФП быстро диффундирует из открытых тканей плода в амниотическую жидкость, и его уровень в материнской сыворотке крови повышается);

- тератома крестцово-копчиковой области;
 - беременность, осложненная кровотечением;
 - аномальная плацентация или функция плаценты (спектр приращения плаценты или ограничение роста плода);
 - заболевания почек, такие как врожденный нефроз, поликистоз и двусторонняя агенезия почек;
 - заболевания кожи, такие как эктодермальная дисплазия и врожденная аплазия кожи;
 - кистозно-аденоматоидная мальформация легкого;
 - опухоли печени и яичников у матери;
 - многоплодная беременность;
 - сахарный диабет у матери;
 - ожирение у матери;
 - расовая принадлежность (на 10–20 % выше у негроидной расы).
2. Пониженный:
- синдром Дауна;
 - синдром Эдвардса.

Пациенток с чрезвычайно высоким уровнем АФП в период беременности (> 400 мкг/л) следует направить на медико-генетическое консультирование. Все случаи повышенного материнского сывороточного АФП с признаками аномалий развития плода должны рассматриваться в отношении повышенной вероятности неблагоприятного акушерского исхода.

У взрослого человека АФП может повышаться в крови при заболеваниях печени (цирроз, гепатит) и при некоторых опухолях (гепатоцеллюлярная карцинома, герминогенные опухоли).

Свободный эстриол определяют в материнской сыворотке между 15-й и 22-й неделями беременности. Количество эстриола в материнской сыворотке зависит от жизнеспособности плода, функции плаценты и самочувствия матери.

Основной источник предшественников эстриола — надпочечники плода. Они вырабатывают дегидроэпандростерон (ДГЭА), который метаболизируется в эстриол в плаценте. Протективным механизмом, защищающим плод от избытка андрогенной активности, является быстрая конъюгация стероидов с сульфатом (ДГЭА-С). В сутки плод вырабатывает более 200 мг ДГЭА-С (в 10 раз больше матери). Эстриол проникает в материнский кровоток и выводится с мочой либо с желчью. Эстриол является важным эстрогенным гормоном беременности и обеспечивает рост матки, подготовку молочных желез к лактации. Уровень св. эстриола в норме нарастает на протяжении всей беременности.

Низкий уровень св. эстриола может быть маркером анеуплоидии, а также синдрома Смита–Лемли–Опица (СЛОС), который является аутосомно-рецессивным дефектом (дефицитом) фермента биосинтеза холестерина (7-дегидрохолестерол редуктазы) и проявляется умственной отсталостью, низким ростом, множественными ВПР. Очень низкий уровень св. эстриола (0,21 МоМ) при беременности плодом со СЛОС обусловлен тем, что предшественники стероидов, необходимые для синтеза эстриола у плода, дефектны.

Ингибин А исследуют в материнской сыворотке между 15-й и 22-й неделями беременности. Гормон секретируется плацентой и желтым телом. Повышенный уровень ингибина А ассоциируется с повышенным риском трисомии 21. Высокий уровень ингибина А также может быть связан с риском неблагоприятного перинатального исхода, включая задержку внутриутробного развития плода и преждевременные роды.

Диагностические характеристики биохимических маркеров, используемых в практике пренатального скрининга, представлены в табл. 5.

Таблица 5

Характеристики биохимических маркеров патологии плода (Guideline American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020)

Маркер	Место синтеза	Пороки нервной трубки	Синдром Дауна	Синдром Эдвардса	Синдром Патау	Триместр беременности для определения
РАРР-А	Плацента	Не информативен	Снижен на 50 %	Снижен на 50 %	Снижен на 50 %	I
Св. β-ХГЧ	Плацента	Не информативен	Повышен > 2 МоМ	Снижен на 50 %	Снижен на 50 %	I, II
АФП	Печень плода	Повышен > 4 МоМ	Снижен на 25 %	Снижен на 35–55 %	Слегка повышен	II
Св. эстриол	Плод + плацента	Не информативен	Снижен на 30 %	Снижен на 35–55 %	Снижен на 30 %	II
Ингибин А	Яичники	Не информативен	Повышен > 2 МоМ	Не информативен	Повышен > 2 МоМ	II

Информативность биохимического скрининга возрастает при одновременном определении в материнской крови нескольких показателей.

В I триместре определяют, как правило, РАРР-А и св. β-ХГЧ. Определение содержания АФП используют в некоторых программах в качестве дополнительного маркера.

В II триместре в качестве альтернативы или в дополнение к скринингу I триместра проводят:

– *тройной тест* — определение АФП совместно с св. β-ХГЧ и св. эстриолом);

– *четырёхкомпонентный скрининг*, который включает определение уровня св. β-ХГЧ, св. эстриола, АФП, ингибина А. Значение такого комплексного исследования биохимических показателей в диагностике хромосомных аномалий приведено в табл. 6.

Таблица 6

Изменения биохимических скрининговых маркеров при анеуплоидиях (Guideline American College of Obstetricians and Gynecologists, 2020)

I триместр					
Трисомия	РАРР-А	Св. β-ХГЧ	Толщина воротникового пространства		
21	↓	↑	↑		
18	↓	↓	↑		
13	↓	↓	↑		
II триместр					
Трисомия	РАРР-А	Св. β-ХГЧ	АФП	Св. эстриол	Ингибин А
21	↓	↑	↓	↓	↑
18	↓	↓	↓	↓	Н
13	↓	Н	Н	Н	Н

Примечание: ↓ — снижение; ↑ — повышение; Н — норма.

Комплексная оценка эмбриоспецифических белков в II триместре также может использоваться для оценки течения беременности:

– сочетанное снижение св. эстриола, св. β-ХГЧ и повышение АФП характерно для *внутриутробной гибели плода*;

– снижение св. эстриола вслед за ростом св. β-ХГЧ может указывать на *риск прерывания беременности*;

– динамическое снижение св. эстриола, колебания уровня св. β-ХГЧ (повышение с последующим снижением) и снижение плацентарного лактогена установлены при развитии *фетоплацентарной недостаточности*.

Таким образом, биохимический скрининг позволяет выявлять группы высокого риска хромосомной патологии и ВПР. Определение уровня биохимических пренатальных маркеров можно использовать для диагностики патологии развития беременности. Комплексное исследование биохимических маркеров анеуплоидий с использованием тройного и четырехкомпонентного теста обладает уровнем чувствительности около 60 и 65 % соответственно, ложноотрицательные результаты регистрируются менее чем в 5 % случаев. При обнаружении отклонений необходимо проводить дополнительные обследования (УЗИ, консультация генетика) и определять целесообразность проведения инвазивных диагностических процедур.

НЕИНВАЗИВНЫЙ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ МЕТОДОМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ

Неинвазивный пренатальный скрининг ДНК — это программа пренатального скрининга, в которой оценка индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией основана на исследовании внеклеточной ДНК (вкДНК) плода, циркулирующей в крови матери.

Фракция вкДНК плода представлена фрагментами длиной порядка 150–180 пар нуклеотидов. В среднем вкДНК плода составляет 10–12 % общего содержания вкДНК в крови матери и начинает определяться с 5-й недели беременности, прирастая количественно на 0,1 % в неделю. Из материнской крови вкДНК плода может быть извлечена с 9–10-й недели беременности. Начиная с 21-й недели содержание вкДНК плода растет в среднем на 1 % в неделю. Фрагменты вкДНК плода представляют геном плода и выводятся из организма матери вскоре после родов.

Источником вкДНК плода в крови беременных женщин является апоптоз клеток трофобласта, плаценты и гемопоэтических клеток плода. *Скрининг-тест вкДНК плода можно проводить на любом гестационном сроке начиная с 9-й недели беременности; он позволяет выявить около 99 % беременностей с синдромом Дауна.* Показано, что этот тест обладает высокой чувствительностью и специфичностью также при трисомиях 13 и 18.

С целью диагностики хромосомных aberrаций при исследовании вкДНК плода используют технологии высокопроизводительного секвенирования (NGS).

NGS — группа методов определения нуклеотидной последовательности ДНК и РНК для описания ее первичной структуры. Технология методов секвенирования нового поколения позволяет «прочитать» одновременно сразу несколько участков генома (целый геном), что является главным отличием от более ранних методов. Полученные с помощью секвенирования данные подлежат математической обработке и анализу с помощью специальных программных инструментов для получения и оценки конечного результата.

Использование вкДНК для скрининга анеуплоидий, не связанных с хромосомами 21, 18, 13X и Y, микроделетий и моногенных заболеваний не рекомендуется из-за отсутствия достоверных клинических данных.

Анализ вкДНК плода дает лучшие результаты по сравнению с биохимическим скринингом за счет более низкого уровня ложноположительных результатов. Факторы, которые могут увеличить риск ложноположительных результатов, включают гибель одного плода при многоплодной беременности, плацентарный мозаицизм, материнский мозаицизм. Однако этот тест не заменяет инвазивные тесты, такие как биопсия ворсин хориона или амниоцентез, поскольку возможность идентифицировать хромосомные аномалии путем исследования вкДНК плода ограничена.

Не рекомендуется исследование вкДНК плода в случае онкологического заболевания у матери, при многоплодной беременности со спонтанной редукцией одного из плодов.

Имеются ограничения для исследования вкДНК: наличие у пациентки донорских органов и тканей; ожирение с ИМТ > 30 кг/м² из-за низкого уровня фетальной фракции; мозаицизм в соматических клетках матери; суррогатное материнство; беременность в результате ЭКО и использования донорской яйцеклетки.

Если результаты скрининга вкДНК являются неопределенными или не поддаются интерпретации, женщинам следует предложить дополнительные обследования: медико-генетическое консультирование, УЗИ и диагностическое тестирование.

Разновидностью неинвазивного пренатального скрининга является *сортинг фетальных клеток*, в котором объектом исследования являются нормобласты или лимфоциты плода, циркулирующие в крови матери. Применим данный метод в течение 8–20-й недели беременности.

Иммунопреципитацию метилированной ДНК и количественную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени также можно использовать для определения дозы хромосом плода. Для захвата метилированных сайтов используют антитело, специфичное к 5-метилцитидину. С помощью этого неинвазивного метода анализируются специфические для плода дифференциально метилированные области, присутствующие в периферической крови матери, что позволяет выявлять трисомию 21.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЛОДА

УЗИ является наиболее ценным неинвазивным способом выявления структурных аномалий плода и/или плаценты. Метод широко доступен и не имеет побочных эффектов ни для матери, ни для плода. Он заключается в многоплоскостном исследовании с высоким разрешением, трехмерной и доплеровской визуализацией, что повысило его эффективность. Этот метод применяется для контроля выполнения таких процедур, как амниоцентез и кордоцентез, для выявления нарушений роста плода, оценки срока беременности и состояния плода в III триместре, а также во время родов и родоразрешения. К недостаткам УЗИ плода можно отнести затухание луча из-за материнской жировой ткани, плохое изображение из-за движения головки плода или маловодия; его успех зависит от опыта исследователя.

Порядок проведения УЗИ плода регулируется приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30.01.2012 № 83 «О совершенствовании организации проведения пренатальных ультразвуковых исследований по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в Республике Беларусь».

УЗИ плода является обязательной составляющей комбинированного скрининга беременных для выявления групп повышенного риска по хромосомным болезням.

На проведение ультразвукового скрининга при беременности направляются все беременные в следующие гестационные сроки:

- I триместр беременности — 10 недель 5 дней – 13 недель 6 дней (75–97 дней) (копчико-теменной размер (КТР) 40–80 мм);
- II триместр беременности — 18–21 неделя (126–147 дней);
- III триместр беременности — 32–35 недель (224–245 дней).

Ультразвуковой скрининг беременным проводится по направлению врачей акушеров-гинекологов женских консультаций по месту жительства (пребывания) беременной (I–IV технологический уровень оказания акушерско-гинекологической помощи). Исследование выполняется врачами ультразвуковой диагностики и врачами акушерами-гинекологами, имеющими подготовку по пренатальной ультразвуковой диагностике ВПР, с использованием ультразвуковых аппаратов высокого и экспертного класса, оснащенных датчиками конвексного и эндополостного типа и опциями, позволяющими провести доплерометрическое исследование с наличием 3D/4D-режима.

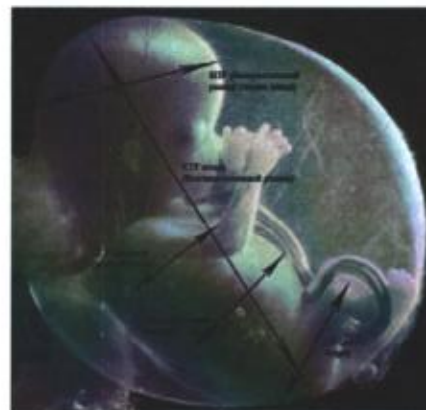
УЗИ на раннем сроке беременности необходимо: для определения локализации беременности (исключение внематочной беременности); уточнения гестационного срока, определения жизнеспособности и числа эмбрионов; исключения пороков развития и объемных образований матки, придатков или аномальной беременности (например, пузырный занос).

Показаниями для проведения УЗИ плода в медико-генетическом центре (отделении, консультации), минуя I–II технологический уровень, в различные сроки беременности служат:

1. Нахождение на диспансерном учете у врача-генетика во время беременности.
2. Врожденные аномалии (ВПР) или наследственная патология у ребенка (плода), выявленные во время предыдущих беременностей.
3. Наличие ультразвуковых маркеров врожденных аномалий (ВПР) или наследственной патологии у плода, выявленных в I и II триместрах беременности.
4. Наличие врожденных аномалий (ВПР) или наследственной патологии у плода, выявленных в I и II триместрах беременности.
5. Порок сердца у плода, выявленный в сроке 16–22 недели беременности (необходимо проведение эхокардиографии плода).

Основной целью УЗИ в I триместре является выявление признаков хромосомных аномалий, прежде всего это измерение толщины воротникового пространства (ТВП) и визуализация носовой перегородки (рис. 2), и грубых структурных аномалий. Выполнение УЗИ на сканерах экспертного класса

позволяет диагностировать ряд пороков развития: анэнцефалию, акранию, экзенцефалию, голопроэнцефалию, гидроцефалию, иниоэнцефалию, черепно-мозговую грыжу с энцефалоцеле, спинномозговые грыжи.



a



б



в



г



д

Рис. 2. Основные показатели фетометрии (Е. Н. Андреева; <https://www.medison.ru/si/art383.htm>): *a* — замеры плода; *б* — ТВП в норме; *в* — расширение ТВП; *г* — носовая кость в норме; *д* — отсутствие носовой кости

Маркеры анеуплоидии, ВПР при ультразвуковом обследовании на сроке 11–13 недель + 6 дней беременности:

1) увеличение ТВП > 2,7 мм при КТР 40–80 мм и/или > 99-го процентиля для гестационного возраста — ассоциируется с повышенным риском анеуплоидии и структурных аномалий, включая врожденные пороки сердца (ВПС);

2) отсутствие визуализации носовых косточек — в конце I триместра носовая кость не определяется с помощью УЗИ у 60–70 % плодов с синдромом Дауна и только у 2 % здоровых плодов;

3) нарушения формы волны кровотока в аранциевом протоке — обнаруживаются у 80 % плодов с синдромом Дауна и только у 5 % плодов с нормальным карнотипом;

4) расхождение срока беременности и КТР плода > 2 недель;

5) уменьшение размеров верхнечелюстной кости;

6) укорочение ушной раковины;

7) увеличение размеров мочевого пузыря (мегацитист);

8) умеренная тахикардия у плода;

9) экзенцефалия/анэнцефалия;

10) кистозная гигрома (отечность на уровне шеи и спины плода) — более чем в половине случаев обусловлена хромосомными аномалиями;

11) омфалоцеле и гастрошизис — диагноз может быть поставлен *только после* 12 недель беременности, поскольку до этого срока физиологическая пупочная грыжа, довольно часто обнаруживаемая, не имеет клинического значения;

12) единственная артерия пуповины (в большом проценте случаев сочетается с хромосомными аномалиями у плода).

При УЗИ также можно обнаружить «мягкие» маркеры, которые часто выявляются у нормальных плодов, но могут ассоциироваться с повышенным риском анеуплоидии:

- немного укороченная плечевая кость;
- немного укороченная бедренная кость;
- гиперэхогенный фокус в сердце плода;
- гиперэхогенный кишечник;
- пиелозктазия;
- гипоплазия или отсутствие носовой кости;
- гипоплазия средней фаланги V пальца;
- клинодактилия;
- сандалевидная щель (расширенный промежуток между I и II пальцами в сравнении с другими межпальцевыми промежутками на стопе);
- кисты сосудистого сплетения.

Даже при очень большой ТВП 15 % детей могут родиться здоровыми, однако гораздо выше в таких случаях вероятность наличия у плода хромосомных аномалий или грубых ВПР (табл. 7). При увеличении ТВП необходимо дальнейшее медико-генетическое консультирование и диагностическое тестирование (УЗИ в II триместре для исключения структурных аномалий плода, эхокардиограмма плода).

Таблица 7

Аномалии развития, сопровождающиеся увеличением ТВП

Орган/система	Аномалия
ЦНС	Акрания/анэнцефалия, агенезия мозолистого тела, краниосиностоз, голопроэнцефалия, гидролетальный синдром, экзэнцефалия, синдром Жубера, макро- и микроцефалия, spina bifida
Мочеполовая система	Нарушения формирования пола, врожденный нефротический синдром, гидронефроз, гипоспадия, поликистоз почек 1-го типа, синдром Меккеля–Грубера, мультикистоз почек, агенезия почек, диастематомиелия, синдром Фаулера
Лицевой череп	Агнатия/микрогнатия, расщелины губы и неба, микрофтальмия, синдром Тричера–Коллинза
Скелет	Ахондрогенез, сиреномиелия, синдром Робинова, синдром Робертса, танатофорная дисплазия, синдром коротких ребер – полидактилии, несовершенный остеогенез, редукция конечностей, кифосколиоз, синдром Ярхо–Левина, гипофосфатазия, кампомелическая дисплазия, остеохондродисплазия, ахондро-/гипохондроплазия
Шейный отдел	Кистозная гигрома, липома шеи
Сердце	ВПС, синдром Ди Джорджи
Легкие	Кистозно-аденоматозный порок легких, диафрагмальная грыжа, синдром Фриса
Обмен веществ	Синдром Беквита–Видемана, дефицит длинноцепочечной 3-гидроксиаил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот, GM1-ганглиозидоз, СЛЮС, витамин-D-резистентный рахит, синдром Цельвегера
Кровотворная	Анемия Даймонда–Блекфена, дизэритропоэтическая анемия, порфирия, анемия Фанкони, действие парвовируса 19, α -талассемия
ЖКТ	Болезнь Крона, атрезия двенадцатиперстной кишки, атрезия пищевода, стеноз тонкой кишки
Мышцы	Синдром акинезии плода, миотоническая дистрофия, спинальная амиотрофия
Передняя брюшная стенка	Омфалоцеле, гастрошизис, экстрофия клоаки
Иное	Аномалии стебля тела, синдром Брахмана–Ланге, иммунодефицит, ассоциация CHARGE, врожденный лимфатический отек, синдром Нунан, синдром Перлмана, синдром ЕЕС

Среди ВПР, сочетающихся с хромосомными аномалиями, наиболее часто визуализируются: омфалоцеле; дуоденальная атрезия; врожденная диа-

фрагмальная грыжа; пороки мочевыделительной системы, сопровождающиеся маловодием.

При выявлении пороков развития необходимо решить вопрос о выполнении пренатальной инвазивной диагностики вследствие высокой вероятности изменений в хромосомном наборе плода.

Помимо вышеуказанных параметров, обязательным компонентом в ультразвуковом скрининге в I триместре беременности является исследование кровотока маточных артерий для оценки возможного нарушения плацентарной функции. Снижение маточного кровотока в артериях на этом сроке позволяет выявить повышенные риски таких осложнений второй половины беременности, как задержка внутриутробного развития плода, преэклампсия, антенатальная смерть плода, невынашивание на больших сроках.

Задачи УЗИ в II триместре (проводится на 18–21-й неделе (126–147 дней):

1) детальная оценка анатомии плода с целью обнаружения у него маркеров хромосомных болезней, пороков развития, в том числе проявляющихся на поздних сроках беременности (некоторые пороки сердца, гидронефроз и мегауретер, вентрикуломегалия и гидроцефалия, кишечная непроходимость, новообразования), ранних форм задержки развития плода, патологии плаценты, аномального количества околоплодных вод;

2) доплеровское исследование маточно-плацентарного кровотока;

3) выполнение эхокардиографии с доплерографией плода при подозрении на пороки сердца, особенно в следующих случаях:

– увеличенная ТВП;

– зачатие с помощью экстракорпорального оплодотворения;

– выявление экстракардиальной аномалии при обычном УЗИ;

– монохориальные диамниотические близнецы;

– подозрение на генетическое заболевание (хромосомную аномалию плода), возникшее в ходе скрининга вкДНК или инвазивного генетического тестирования;

– воздействие потенциально тератогенных агентов (например, пароксетина);

– семейная история ВПС, особенно у родителя или предыдущего ребенка;

– заболевания матери до беременности, такие как сахарный диабет, фенилкетонурия, волчанка или синдром Шегрена, при которых присутствие антител, например антитела к цитоплазматическому антигену (SSA, SSB), может привести к блокаде сердца;

– заражение матери краснухой на ранних сроках беременности;

4) формирование групп риска по развитию гестоза, задержки развития плода и плацентарной недостаточности в III триместре;

5) оценка положения и предлежания плода, расположения плаценты, роста плода, объема амниотической жидкости и состояния плода.

Трансвагинальное УЗИ является золотым стандартом для оценки расположения плаценты при подозрении на предлежание плаценты. Оценка длины шейки матки путем трансвагинального обследования до 24 недель беременности может помочь выявить женщин с истмико-цервикальной недостаточностью и высоким риском преждевременных родов и сделать возможным вмешательство, включая наложение серкляжа, или дополнительное введение прогестерона.

Ультразвуковые признаки для динамического наблюдения в III триместре беременности:

1. *Аномальный рост плода.* Повторное УЗИ рекомендовано для мониторинга скорости увеличения бипариетального диаметра головки плода, окружности живота и длины бедренной кости для исключения задержки роста плода с задержкой внутриутробного развития. Симметричная задержка внутриутробного развития начинается на ранних сроках беременности и вызывается хромосомными/генетическими аномалиями или внутриутробными инфекциями; асимметричное ограничение роста проявляется позже и является результатом материнских заболеваний или питания. Динамическое УЗИ можно использовать для выявления макросомии (измерение отношения окружности живота к окружности головы).

2. *Аномалии ЦНС плода.* УЗИ имеет 95%-ную чувствительность в диагностике гидроцефалии, миеломенингоцеле, анэнцефалии, энцефалоцеле, краниосиностоза и пороков развития головного мозга (порэнцефалия). Плоды с гидроцефалией или миеломенингоцеле должны быть обследованы на наличие хромосомных аномалий или анатомических дефектов в сердечной, почечной и скелетной системах. Сопутствующие дефекты присутствуют в 90–95 % случаев.

3. *Аномалии грудной клетки плода:* легочная гипоплазия, плевральный выпот, кистозно-аденоматоидные мальформации, секвестрация и бронхогенные кисты. Диагноз врожденной диафрагмальной грыжи основывается на наличии кишки или печени в грудной клетке с соответствующим кровоснабжением, смещением средостения и гипоплазией легких.

4. *Аномалии сердца плода:* хромосомные аномалии, водянка плода, маловодие или многоводие, омфалоцеле, диафрагмальная грыжа, дефекты в других системах с известными сердечными ассоциациями, семейная история врожденных пороков сердца, сахарный диабет или системная красная волчанка матери, прием матерью препаратов лития или прогестерона, алкоголя, фетальные аритмии.

5. *Желудочно-кишечные аномалии плода.* Гастрошизис и омфалоцеле легко диагностируются при УЗИ. УЗИ имеет низкую чувствительность в ди-

агностике непроходимости, на которую косвенно указывает наличие многоводия, плохо визуализируемая кишка дистальнее обструкции. Эхогенность кишечника, мекониевый перитонит и образование псевдокист свидетельствуют о муковисцидозе. Все перечисленные нарушения указывают на необходимость дальнейшего цитогенетического исследования плода.

6. *Аномалии мочеполовой системы плода*: агенезия почек, кистозная болезнь, обструктивные поражения (обструкция лоханочно-маточного перехода и клапанов задней уретры) и опухоли почек. Можно оценить размеры почек, истончение паренхимы и кисты, отношение окружности почек к окружности живота, диаметры таза и мочевого асцит, а также анатомию уретры и мочевого пузыря. Объем амниотической жидкости позволяет судить о функции почек. Маловодие связано с плохим прогнозом.

7. *Аномалии скелета плода*: скелетная дисплазия, ахондроплазия, несовершенный остеогенез, полидактилия и эктродактилия. Выявление скелетной дисплазии и прогноз относительно точны, возможна гипердиагностика.

Скрининг с помощью УЗИ в III триместре направлен преимущественно на оценку акушерской ситуации и вероятности акушерских осложнений, околоплодных вод, строения и расположения плаценты, анатомии плода и соответствия размера плода сроку беременности. УЗИ в III триместре может выявить 0,5 % новых аномалий у плода, так как некоторые из них, включая поражения сердца, атрезию двенадцатиперстной кишки и ахондроплазию, могут не визуализироваться во время УЗИ в II триместре.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ

МРТ используется при оценке случаев с сомнительными результатами УЗИ или когда пренатальное УЗИ не является надежным для выявления аномалий плода (например, при ожирении матери или маловодии). Нет данных о негативном воздействии МРТ на беременную женщину или плод.

После 20 недель беременности МРТ может играть дополнительную роль по сравнению с УЗИ. МРТ лучше идентифицирует аномалии головного мозга.

Для минимизации артефактов движения преимущество имеет применение быстрого и сверхбыстрого метода МРТ. Используются различные последовательности, в том числе эхопланарные, однократные турбо спин-эхо (HASTE) и быстрого спин-эхо (RARE). HASTE зарекомендовал себя как превосходный метод визуализации плода. Возможно МРТ-исследование с контрастированием гадолинием, но только в случае, когда польза превышает потенциальный риск для плода.

Преимущества МРТ:

- отсутствие ионизирующего излучения;
- многоплоскостная визуализация;

- обширность зон исследования;
- превосходное усиление контраста мягких тканей;
- хорошее качество изображения при маловодии;
- более высокая точность измерений, особенно объемов;
- лучшая визуализация внутричерепных структур.

Ограничения МРТ:

- плохая визуализация до 20 недель беременности;
- не одобрен для широкого использования, несмотря на отсутствие значительного риска после I триместра;
- возможно использование МРТ, если другие методы неионизирующей визуализации неадекватны или если для дальнейшей оценки требуется ионизирующее излучение.

Показаниями к проведению МРТ:

- аномалии головного мозга плода: наиболее успешно выявляет аномалии задней черепной ямки, миграционные аномалии (врожденные мальформации, обусловленные поражением мигрирующих нейробластов на 3-5-м месяцах гестации, например лиссэнцефалия, полимикрогирия, шизэнцефалия) на 30-32-й неделе беременности, агенезию мозолистого тела, патологию белого вещества, гидроцефалию и ишемические или геморрагические поражения;

- анализ объемов: размер плода или отдельных органов, например печени; неправильное положение кишечника при отсутствии достоверных ультразвуковых признаков; идентификация образований на шее плода, таких как кистозная гигрома и тератома, для выполнения ранних вмешательств при наличии показаний;

- врожденный гемохроматоз;
- синдром амниотических перетяжек.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ

Пренатальная рентгенография играет ограниченную роль из-за опасности ионизирующего излучения для плода и наличия других вариантов неионизирующих методов визуализации. Кроме того, наложение костей матери и плода затрудняет интерпретацию результатов.

КТ также имеет ограниченное применение в пренатальной диагностике. Хотя пренатальная трехмерная КТ может предоставить более подробные изображения позвоночника и костей таза, чем УЗИ, облучение плода находится в диапазоне 3 мГр, и поэтому данный метод не рекомендуется. Используется КТ в случаях, когда МРТ противопоказана матери (например, если у нее есть кардиостимулятор, внутриглазное металлическое инородное тело или внутричерепные ферромагнитные хирургические клипсы).

Основное преимущество над другими методами визуализации КТ имеет в диагностике нарушений костной анатомии плода. Его ограничения в I триместре связаны с возможным тератогенезом и риском индукции рака из-за ионизирующего излучения. Сообщается, что риск смертности от рака составляет 1 случай на 220–440 детей, подвергшихся КТ внутриутробно.

МАГНИТОКАРДИОГРАФИЯ

Сердцебиение эмбриона регистрируется не ранее чем в 5 недель при его размерах 2–4 мм (в среднем 6–6,5 недель беременности) при трансвагинальном исследовании и на неделю позже при трансабдоминальном. При размере эмбриона более 5 мм в 90 % случаев определяется сердцебиение. Отсутствие сердцебиения у эмбриона более 7 мм является критерием неразвивающейся беременности.

Фетальная магнитокардиография может выявить удлинение интервала QT или синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта путем оценки зубца T. Низкий удлиненный зубец T является информативным индикатором состояния.

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

Одновременное выполнение ультразвуковых и биохимических исследований в I триместре беременности увеличивает вероятность выявления хромосомной болезни у плода в пренатальном периоде. Такое сочетание различных методов исследования в рамках одной скринирующей программы носит название комбинированного пренатального скрининга.

Комбинированный пренатальный скрининг направлен на формирование группы высокого риска по выявлению числовых нарушений хромосом, наиболее частые из которых синдром Дауна (трисомия 21), синдром Эдвардса (трисомия 18), синдром Патау (трисомия 13). Чувствительность и специфичность комбинированного пренатального скрининга составляют не более 96 и 99,9 % соответственно.

Комбинированный пренатальный скрининг беременных для формирования группы риска по рождению детей с хромосомными болезнями включает:

- УЗИ плода;
- определение эмбриоспецифических/трофобластических белков;
- расчет риска с использованием зарегистрированных компьютерных программ;
- контроль результативности (качества) скрининга.

Порядок осуществления комбинированного скрининга беременных в I триместре в Республике Беларусь регламентирован приказом Министерства

здравоохранения Республики Беларусь от 25.03.2022 № 396 «О проведении комбинированного скрининга беременных I триместра».

Для достижения достоверности комбинированного скрининга необходимо обеспечение временных требований выполнения всех исследований: получение венозной крови осуществляется в день проведения УЗИ или не позднее 48 ч после него.

Расчет риска по хромосомным болезням в рамках комбинированного пренатального скрининга выполняется беременным с КТР плода не менее 40 мм и не более 80 мм, при этом используется специальное зарегистрированное программное обеспечение.

В настоящее время применяются следующие компьютерные программы расчета риска развития пороков плода: LifeCycle™ (PerkinElmer, Inc., США), ASTRAIA (NEXUS / ASTRAIA GmbH, Германия), PRISCA (Siemens, Германия), PIA Fetal Database (GE-Medical Systems, Германия).

Программы рассчитывают следующие индивидуальные риски наличия хромосомной болезни у плода:

- риск, соответствующий возрасту беременной;
- биохимический риск: на основании результатов исследования биохимических маркеров (PAPP-A, св. β -ХГЧ, св. эстриол, АФП), с расчетом МоМ и коррекцией на индивидуальные данные о беременной (возраст, масса тела, этническая принадлежность, курение, наличие в анамнезе беременности с трисомией у плода, сахарный диабет, использование методов вспомогательной репродуктивной технологии);
- риск, рассчитанный на основании исследования ультразвукового маркера хромосомной патологии — ТВП с расчетом МоМ;
- комбинированный риск: на основании возрастного риска, результатов исследования биохимических и ультразвуковых маркеров с расчетом МоМ и коррекцией на индивидуальные данные о беременной.

Программы позволяют оценить:

- риск хромосомных болезней — синдромов Дауна, Эдвардса, Патау (в I и II триместрах);
- риск ВПР — ДНТ (в II триместре).

Интерпретация результатов основывается на величине рассчитанного индивидуального комбинированного риска. Высокий риск наличия патологии (выше порога отсечки — статистической величины, соответствующей риску рождения ребенка с патологией) является основанием для дальнейшего обследования беременной с проведением инвазивных методов диагностики.

В программе PRISCA для трисомии 21 порог отсечки составляет 1 : 250. Это означает, что вероятность рождения ребенка с синдромом Дауна составляет 1 ребенок на 250 беременностей при данных результатах (возраст, данные о беременной, результаты биохимических тестов, УЗИ). Результаты

скрининга, рассчитанные программой PRISCA, представляются в виде диаграммы и соотношения, которые отображают шансы ребенка на наличие патологий (рис. 3).

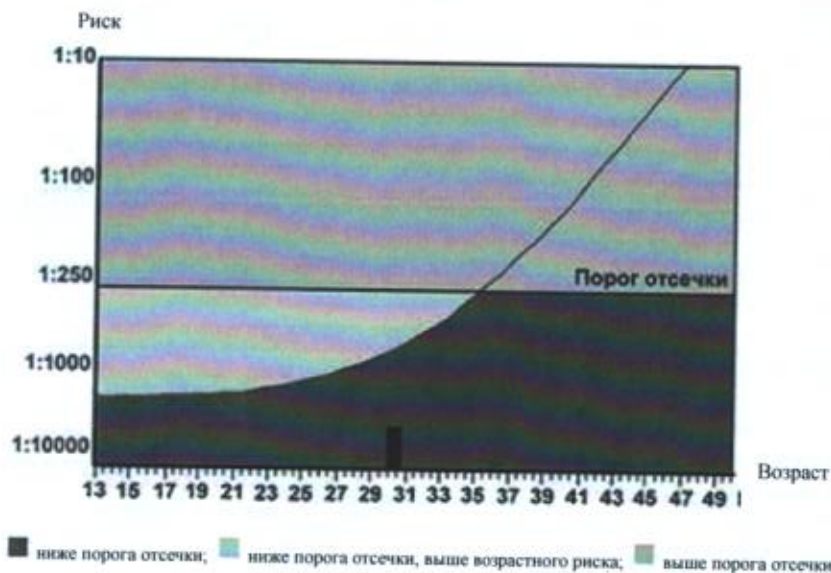


Рис. 3. Диаграмма, представляющая индивидуальный риск по программе PRISCA

Так, например, если в бланке заключения PRISCA указано, что риск составляет 1 : 100, то это означает, что из 100 женщин с таким же результатом у 1 родится ребенок с хромосомными аномалиями, а у остальных 99 — здоровые дети.

В программе ASTRAIA при расчете рисков учитываются дополнительные ультразвуковые параметры, что дает возможность повысить выявление патологий у плода (рис. 4). Риск хромосомных аномалий по системе ASTRAIA повышен при пороге отсечки от 1 : 100.

При расчете уровня риска следует помнить: чем выше знаменатель, тем ниже уровень риска. Например, уровень риска 1 : 100 (то есть 1 случай на 100 женщин, прошедших скрининг) ниже уровня риска 1 : 50 (1 случай на 50 женщин, прошедших скрининг).

Согласно программам, применяемым в Республике Беларусь, к группе высокого риска по хромосомной патологии плода относят беременных при расчетном значении риска 1 : 360 и выше — для синдрома Дауна, 1 : 2000 и выше — для синдрома Патау и синдрома Эдвардса.

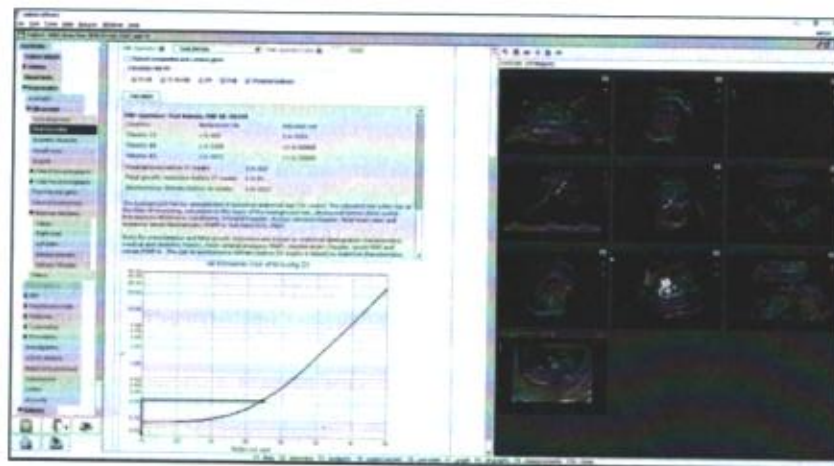


Рис. 4. Диаграмма, представляющая индивидуальный риск по программе ASTRAIA

В тех случаях, когда биохимический и ультразвуковой скрининг, а также расчет риска хромосомных болезней и патологии в I триместре демонстрируют отрицательный результат, последующий комбинированный скрининг может не проводиться.

Беременные из группы высокого риска по хромосомным болезням плода направляются для медико-генетического консультирования и определения объема дальнейшей пренатальной диагностики: жительницы Минска и Минской области — в отделение пренатальной диагностики РНПЦ «Мать и дитя»; жительницы остальных регионов — в областные медико-генетические центры (отделения, консультации) по месту жительства (пребывания) беременной.

Таким образом, пренатальный комбинированный скрининг позволяет выделить группы риска и дает возможность выстроить индивидуальный план ведения беременности. При установлении у беременной женщины высокого риска по хромосомным нарушениям у плода принимается решение о проведении инвазивной пренатальной диагностики.

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Инвазивная пренатальная диагностика в Республике Беларусь выполняется в соответствии с Инструкцией о порядке проведения медико-генетического консультирования и диагностики граждан в государственных организациях здравоохранения, утвержденной постановлением Совета Министров

Республики Беларусь от 28.03.2007 № 26, а также инструкцией «Метод инвазивной пренатальной диагностики хромосомной патологии плода», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 06.06.2014 № 153-1113.

Установление диагноза хромосомной патологии у плода возможно только в результате исследования хромосом плода в материале, полученном от плода. Получение материала от плода осуществляется с помощью инвазивного вмешательства. Поэтому в тех случаях, когда пренатальный скрининг выявляет риски (положительный), женщинам предлагается инвазивная процедура с целью проб тканей плода для выполнения преимущественно цитогенетических исследований.

Консультирование беременных с высоким риском в специализированных центрах определяет нуждающихся для дальнейшего углубленного цитогенетического и других диагностических исследований с выполнением инвазивных процедур (биопсия ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез). Выбор инвазивной манипуляции определяется сроком беременности, состоянием беременной женщины, наличием технических возможностей.

Показаниями для проведения беременным инвазивной пренатальной диагностики являются:

- 1) возраст женщины 38 лет и старше;
- 2) носительство хромосомных перестроек одним из супругов;
- 3) синдром Дауна у ранее рожденного ребенка или плода, абортированного по медико-генетическим показаниям;
- 4) повышенный риск хромосомной патологии у плода по результатам пренатального скрининга;

5) косвенные ультразвуковые маркеры хромосомных болезней, выявленные в II триместре беременности (сочетание 2 и более маркеров), с учетом результатов пренатального скрининга I триместра;

6) ВПР, выявленные в результате УЗИ при данной беременности;

7) повышенный риск рождения ребенка с моногенной болезнью, для которой разработаны специфические методы пренатальной диагностики.

В I триместре беременности чаще всего проводится трансцервикальная или трансабдоминальная аспирация ворсин хориона, в II триместре — трансабдоминально амниоцентез, аспирация ворсин плаценты или кордоцентез.

Инвазивные вмешательства проводятся с согласия беременной женщины, под контролем УЗИ и при условии обязательного гинекологического обследования. Проведение инвазивной манипуляции осуществляет специалист, владеющий инвазивными методами диагностики, при участии врача УЗИ, врача клинической лабораторной диагностики.

Противопоказаниями к выполнению инвазивных методов исследования являются:

- 1) тяжелая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации;
- 2) тяжелые гемостазиопатические заболевания, характеризующиеся повышенной кровоточивостью (в том числе и наследственные);
- 3) гнойно-септические заболевания.

Относительными противопоказаниями к применению инвазивной пренатальной диагностики могут быть:

- воспалительные заболевания с повышением температуры;
- угроза прерывания беременности с кровянистыми выделениями;
- инфекционные заболевания кожи передней брюшной стенки, промежности;
- предшествовавшие лапаротомии и операции на матке;
- наличие множественных фиброматозных узлов в матке;
- результаты анализа выделений из влагалища III–IV степени чистоты;
- многоплодие.

При обнаружении инфекций половых путей необходимо осуществить их санацию до получения нормального результата анализа, затем провести инвазивную пренатальную диагностику.

Общим требованием при выполнении любого метода инвазивной диагностики является наличие обследования: консультация акушера-гинеколога и генетика, анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С, определение группы крови и резус-фактора плода, биохимический скрининг и УЗИ, общие анализы крови и мочи, анализ мазка из половых путей.

Биопсия ворсин хориона (БВХ) — получение образца ткани хориона; процедура проводится в 10–14 недель беременности. Под ультразвуковым контролем в полость матки трансабдоминальным или трансцервикальным путем проводится специальный катетер, через который осуществляют забор материала. Образец получают с помощью шприца с отрицательным давлением для аспирации. Ворсины отделяются от децидуальной ткани, далее проводится хромосомный анализ. БВХ используется для выявления хромосомных аномалий, моногенных болезней (по показаниям), для ДНК-диагностики (например, выявление врожденной дисфункции коры надпочечников), исследования активности лизосомных ферментов в ходе диагностики лизосомных болезней.

Преимуществом БВХ является быстрое получение результата и на том сроке, когда прерывание беременности более безопасно для матери. Недостатками метода признаются небольшой риск загрязнения материнскими клетками и риск прерывания беременности в 0,5–3 % случаев, а также возможные (достаточно редко) травмы конечностей плода. После БВХ менее чем в 0,5 % случаев наблюдается вагинальное кровотечение или другие осложнения, такие как подтекание амниотической жидкости, инфекция, материнская сенсibilизация.

Амниоцентез — пункция амниотической полости с целью получения околоплодных вод с их последующим лабораторным исследованием. Это достаточно безопасная, относительно простая с точки зрения техники выполнения процедура, проводимая в сроке 15–21 неделя, которая позволяет осуществить большой спектр последующих цитогенетических, молекулярно-генетических и биохимических исследований.

Амниоцентез может быть использован в III триместре беременности для установления зрелости легких плода, когда есть вероятность преждевременных родов, инфекции в полости матки, резус-конфликта.

Амниоцентез выполняется под контролем УЗИ. Иглу диаметром 18–22G проводят через переднюю брюшную стенку в полость матки, через матку в амниотическую полость и аспирируют 10–30 мл амниотической жидкости. Амниотическая жидкость содержит клетки кожи, легких, эпителия мочевого тракта плода, которые далее выращивают в культуре специальным образом и проводят хромосомный, биохимический или молекулярный анализ. Надосадочная амниотическая жидкость используется для измерения концентрации таких веществ, как АФП, гормоны и ферменты.

Процедура связана с небольшим риском самопроизвольного прерывания беременности (1 : 200–300 или не более 0,1–1,0 % случаев), также может развиваться резус-сенсibilизация (аллоиммунизация). Другие возможные осложнения включают маточное кровотечение (1,9 %), подтекание околоплодных вод (2,9 %), косолапость при проведении процедуры до 12-й недели беременности. Женщины с резус-отрицательной группой крови должны пройти процедуру введения иммуноглобулина человека антирезус анти-D (например, Резонатива) после амниоцентеза (если нет подтверждения того, что отец ребенка также является резус-отрицательным).

Кордоцентез — метод для забора крови плода, проводится между 18 и 35 неделями беременности, оптимальный срок — 21–22 недели. Катетер вводится в пуповину рядом с местом ее прикрепления или со свободной петлей под контролем УЗИ, кровь забирают из пупочной вены, далее проводят цитогенетические, молекулярно-генетические анализы, тесты на внутриутробное инфицирование и подсчет клеток крови плода. Метод позволяет осуществить быструю постановку диагноза хромосомной болезни (кариотипирование фетальных лимфоцитов может дать результаты в течение 24–72 ч), исследование ДНК, может быть использован для диагностики метаболических заболеваний и патологий системы крови (например, талассемия, гемофилия, болезнь фон Виллебранда и аутоиммунная тромбоцитопения) у плода. У резус-изоиммунизированных плодов возможна диагностика и лечение анемии плода и тромбоцитопении, а также внутриутробное переливание крови. Иммунологические тесты могут быть выполнены на образцах крови для диагностики внутриутробных инфекций (например, специфический иммуноглобулин М на токсо-

плазмоз, краснуху, цитомегаловирус, ветряную оспу, ВИЧ); вирусная ДНК может быть обнаружена с помощью ПЦР для определенных инфекций, таких как парвовирус В19. Определение РаО₂ и рН могут служить важными показателями благополучия плода при задержке или нарушении его роста. Кордоцентез должен быть ограничен ситуациями, когда амниоцентез или БВХ не дают информации или проводятся недостаточно своевременно. Чрескожный забор пуповинной крови позволяет получить образец крови для цитогенетического тестирования в 95 % случаев. Преимуществом кордоцентеза является высокая скорость роста лимфоцитов, что позволяет проводить быструю генетическую диагностику. Осложнениями процедуры являются самопроизвольное прерывание беременности (1–2,3 %), преждевременные роды (5–9 %), гематома пуповины и отслойка плаценты, хориоамнионит (0,6 %), кровотечение из места пункции, фето-материнское кровотечение, транзиторная брадикардия и вертикальная передача материнских инфекций, таких как гепатит С и ВИЧ. Предполагаемый риск вертикальной передачи оценивается как низкий и связан с вирусной нагрузкой матери. Резус-изоиммунизация после процедуры обязательна у всех резус-отрицательных несенсибилизированных женщин. Осложнения, связанные с кордоцентезом, чаще встречаются в задней части плаценты и при проведении процедуры до 19 недель беременности.

Плацентоцентез — биопсия ворсин плаценты, проводится в срок от 15 до 21 недели. Производится забор ткани плаценты. Из осложнений возможны угрожающий выкидыш, гематома плаценты, инфекционные осложнения.

Биопсия органов и тканей плода — для пренатальной диагностики некоторых кожных заболеваний (ангидротическая эктодермальная дисплазия, буллезный эпидермолиз, дистрофический буллезный эпидермолиз, гипогидротическая эктодермальная дисплазия, глазокожный альбинизм и генетические формы ихтиоза) проводят чрескожную биопсию кожи плода под контролем УЗИ на сроках 17–20 недель. Биопсия печени плода может быть полезна для диагностики нарушений метаболизма плода (недостаточность орнитинтранскарабамиллазы, дефицит глюкозо-6-фосфатазы, болезнь накопления гликогена IA типа (болезнь фон Гирке), неклеточная гипергликемия и недостаточность карбамоилфосфатсинтетазы I). Биопсия мышечной ткани плода проводится под контролем УЗИ для диагностики мышечной дистрофии Дюшенна–Беккера.

Эмбриоскопия — выполняется в I триместре беременности (до 12 недель). Для проведения эмбриоскопии жесткая оптика проводится через шейку матки в пространство между амнионом и хорионом для визуализации эмбриона либо эндоскоп малого калибра вводится в амниотическую полость через небольшой разрез брюшной полости матери в стерильных условиях и под ультразвуковым контролем для визуализации эмбриона с целью выявления наличия тонких структурных аномалий. Метод также используется для забора крови и тканей плода.

Фетоскопия — проводится в II триместре беременности, как правило, в сроке после 16 недель. Фетоскоп проводится через небольшой разрез на передней брюшной стенке. Проводят осмотр плода и забирают материал для дальнейшего анализа. Риск прерывания беременности в результате фетоскопии составляет 3–5 %.

Эмбрио- и фетоскопия проводятся в том числе при неразвивающейся беременности. Манипуляции позволяют определить пороки развития плода, получить материал без контаминации генетическим материалом материнского организма, оценить эндометрий и зону имплантации.

Для пренатальной диагностики хромосомных заболеваний применяют молекулярно-цитогенетические методы.

Стандартное кариотипирование — исследование хромосом плода при помощи световой микроскопии с использованием дифференциального окрашивания (GTG-banding). В I триместре беременности проводится кариотипирование клеток биоптата ворсин хориона, в II триместре — клеток амниотической жидкости и биоптата ворсин плаценты. Образцы биоптата ворсин хориона исследуются 2 способами: прямым (полупрямым) методом и с помощью длительного культивирования. Стандартное кариотипирование диагностирует числовые и структурные перестройки хромосом, включая несбалансированные и сбалансированные транслокации, инверсии, инсерции, сверхчисленные маркерные хромосомы и т. д.

Заключение о кариотипе плода на основании изучения культивированных клеток возможно сделать не ранее чем через 2 недели после выполнения инвазивной процедуры. Для быстрой диагностики числовых аномалий хромосом применяют: флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), количественную флуоресцентную ПЦР, метод мультиплексной лигазной реакции.

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) использует различные зонды с флуоресцентной меткой, которые представляют собой одноцепочечные ДНК, конъюгированные с флуоресцентными красителями и специфичные для областей отдельных хромосом. Эти зонды гибридизируются с комплементарными последовательностями ДНК-мишеней в геноме и могут обнаруживать хромосомные аномалии, такие как трисомии, моносомии, микроделеции и дупликации. Этот метод позволяет подсчитывать количество и расположение крупных фрагментов хромосом и повышает чувствительность, специфичность и разрешение хромосомных анализов. FISH можно проводить на метафазных хромосомах или интерфазных ядрах, и это технически просто. Это быстрый и точный тест на анеуплоидии, включая трисомии 21, 13 и 18, моносомию X и триплоидию.

Количественная флуоресцентная полимеразная цепная реакция — метод, основанный на анализе полиморфных tandemных повторов (STR-локусов), принадлежащих интересующим хромосомам (как правило,

21, 18, 13-й и половым хромосомам). Для каждой хромосомы исследуется несколько STR-локусов, что позволяет диагностировать наиболее частые числовые аномалии хромосом с высокой чувствительностью и специфичностью.

Метод мультиплексной лигазной реакции позволяет проводить одновременное исследование до 50 специфических последовательностей ДНК из разных областей генома. Применяется для детекции наиболее частых анеуплоидий, микроделеционных синдромов.

Стандартное кариотипирование, количественная флуоресцентная ПЦР позволяют обнаруживать аномалии числа хромосом и достаточно крупные структурные перестройки.

Альтернативой FISH является хромосомный микроматричный анализ, который также не требует культивирования клеток и при такой же точности, чувствительности и специфичности определяет количество генетического материала во множестве точек генома, что дает возможность одновременной диагностики практически всех известных микроделеционных и микродупликационных синдромов.

Хромосомный микроматричный анализ — молекулярно-цитогенетический метод анализа вариаций числа копий ДНК, включающий полногеномную амплификацию и последующий анализ большого количества отдельных фрагментов генома путем сравнения с набором проб или маркеров, покрывающих определенный набор генов или весь геном, на специально подготовленных микроматрицах (ДНК-чипах). Этот вид анализа позволяет выявлять субмикроскопические делеции и дупликации, вплоть до уровня от 50 до 100 тысяч пар оснований, которые обозначают как вариации числа копий (CNV). Патогенные CNV могут быть причиной умственной отсталости, различных ВПР и других заболеваний. В пренатальной диагностике применяют 2 вида микроматриц: SNP-олигонуклеотидные микроматрицы и матрицы для сравнительной геномной гибридизации (CGH). В SNP-матрицах только исследуемый образец ДНК гибридизируется с микроматрицей. При CGH изучаемый образец сравнивают с контрольным: оба образца смешивают и гибридизируют на микроматрице. CGH-матрицы способны обнаруживать только CNV, с помощью SNP-матриц можно выявлять и другие аномалии (триплоидию, однородительскую дисомию и т. д.), мозаицизм, контаминацию материнскими клетками. Матрицы могут включать в себя зонды, которые охватывают весь геном (полногеномный хромосомный микроматричный анализ) или могут быть предназначены для преимущественной детекции известных патогенных CNV (таргетный хромосомный микроматричный анализ). Таргетный хромосомный микроматричный анализ характеризуется меньшей вероятностью обнаружения CNV с неопределенной клинической значимостью, что существенно облегчает интерпретацию результатов исследова-

дования. Недостатком хромосомного микроматричного анализа является неспособность выявлять сбалансированные хромосомные перестройки.

Пrenатальная диагностика *моногенных болезней* проводится целенаправленно для исключения наличия у плода определенного заболевания, диагноз которого точно установлен в семье и для которого разработаны специфические методы диагностики.

В настоящее время для пренатальной диагностики моногенной патологии используются в основном молекулярно-генетические методы (ДНК-диагностика).

В случаях, когда мутация, которая является причиной заболевания в семье, не установлена, можно использовать *анализ сцепления по микросателлитным маркерам*. Микросателлиты представляют собой короткие tandemные повторы из 2–6 пар оснований, которые очень полиморфны и распределены по всему геному. Эта форма полиморфизма наследуется по менделевскому кодоминантному типу. Для анализа сцепления конструируют праймеры для областей, фланкирующих повторяющиеся последовательности, и используют их для амплификации этих микросателлитов с помощью ПЦР: первоначально — для областей генов-кандидатов, при их исключении — для анализа всего генома. Косегрегация определенного аллеля любого из проанализированных маркеров с фенотипом заболевания у всех пораженных, но ни у одного из здоровых людей, указывает на вероятность сцепления с этим маркером в этом конкретном локусе, что подтверждается статистически путем расчета баллов LOD. Значение LOD более 3 указывает на связь этого конкретного маркера с очагом болезни в этой семье.

В большинстве случаев пренатальная диагностика моногенных болезней ориентирована на поиск мутаций, наличие которых установлено у будущих родителей и которые определены как причина заболевания в семье. Такая ДНК-диагностика называется прямой. Для выявления мутаций могут использоваться стандартная ПЦР и ее различные модификации, секвенирование по Сэнгеру, высокопроизводительное секвенирование (секвенирование нового поколения, NGS).

ПЦР — метод, который позволяет избирательно синтезировать *in vitro* небольшие участки ДНК (от нескольких десятков до нескольких тысяч пар оснований), используя в качестве матрицы любые образцы ДНК, содержащие амплифицируемую последовательность (мишень).

Секвенирование — это совокупность технологий определения нуклеотидной последовательности нуклеиновых кислот. Секвенирование по Сэнгеру позволяет определять последовательность небольших фрагментов ДНК длиной 300–1000 пар оснований и подходит для секвенирования отдельных экзонов или небольших генов. Недостатком этого метода является длительность, низкая производительность и высокая стоимость исследова-

ний. В пренатальной диагностике к секвенированию по Сэнгеру прибегают в случаях, когда развитие заболевания обусловлено редкими мутациями, для которых не разработаны методы ПЦР-диагностики.

Высокопроизводительное секвенирование дает возможность одновременно устанавливать последовательность нуклеотидов множества генов. В зависимости от формата различают таргетное (секвенирование панелей генов, включая «клинический экзом») и полногеномное (в том числе полноэкзомное) высокопроизводительное секвенирование. Использование высокопроизводительного секвенирования для пренатальной диагностики моногенных болезней теоретически возможно, но практически почти не реализуется, в основном потому что наличие мутаций, выявленных с помощью такого исследования, следует подтверждать секвенированием по Сэнгеру.

КОНТРОЛЬ РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ (КАЧЕСТВА) СКРИНИНГА

Для оценки эффективности проведения пренатального скрининга, как правило, используют показатели чувствительности (detection rate, DR), величины группы риска (частоты ложноположительных результатов, false positive rate, FPR), значения шансов наличия хромосомного заболевания у плода в случае положительного результата скрининга (odds of being affected given a positive result, OAPR) и порог отсечки (порога риска, cut-off).

Чувствительность пренатального скрининга — доля случаев, когда тесты скрининга позволили точно идентифицировать состояние плода (например, определить синдром Дауна). В русскоязычных источниках этот показатель нередко называют *эффективностью пренатального скрининга*.

Величина группы риска — доля беременных, которым по результатам скрининга необходимо проведение инвазивного вмешательства. В действительности величина группы риска практически равна значению частоты ложноположительных результатов скрининга.

Шансы наличия хромосомного заболевания у плода в случае положительного результата скрининга — показатель, который фактически тождествен прогностической значимости положительного результата. Это доля пациентов с положительным результатом скрининга, у которых на самом деле присутствует заболевание. Например, OAPR 1 : 11 соответствует прогностической значимости положительного результата 8,1 %.

Порог отсечки — значение риска, по сравнению с которым беременная может быть отнесена к группе высокого или низкого риска.

Эффективность пренатального скрининга характеризует изменение частоты заболевания, в отношении которого проводится скрининг, в популяции с течением времени. Проведение такой оценки возможно лишь при условии

наличия систем учета и анализа частот и динамики заболеваний. В Беларуси мониторинг врожденных аномалий развития, включая ВПР и хромосомные заболевания, осуществляется в рамках Белорусского регистра ВПР, который создан и функционирует с 1979 г. В рамках Белорусского регистра ВПР учету подлежат все случаи ВПР, выявленные на всей территории республики. В мировой практике аналогичные национальные регистры, осуществляющие учет ВПР в масштабах всей страны, имеются лишь в некоторых странах, например в Венгрии, Швеции, Финляндии. Согласно данным Белорусского регистра, частота рождения детей с синдромом Дауна в г. Минске до начала проведения комбинированного пренатального скрининга в I триместре составляла 1 случай на 830 новорожденных, а спустя 10 лет — 1 случай на 2500 новорожденных, то есть снизилась в 3 раза; чувствительность скрининга за этот период составила 91,5 %, частота ложноположительных результатов — 3,45 %, величина группы риска — 3,8 %, что свидетельствует о высокой эффективности программы.

В целях повышения эффективности дородовой диагностики и предупреждения рождения детей с тяжелыми, не поддающимися лечению формами наследственных и врожденных болезней, рекомендуется организовывать обследование беременных женщин в определенном порядке.

Первый уровень включает проведение массового обследования всех беременных женщин с применением доступных современных методов комбинированного скрининга, позволяющих с высокой вероятностью формировать группы риска по внутриутробному поражению плода.

По завершении обследования лечащий врач представляет беременной женщине информацию о полученных результатах обследования, наличии ВПР, хромосомной или другой наследственной болезни. Тактика ведения беременности определяется консультативно, о чем делается запись в медицинской документации беременной женщины.

В случаях выявления нарушений организуется консилиум, включающий врача-генетика, врача ультразвуковой диагностики, врача акушера-гинеколога, по показаниям — врача-неонатолога и других специалистов. При проведении консилиума беременная женщина и члены ее семьи информируются о характере поражения плода, возможных исходах беременности, прогнозе для жизни и здоровья новорожденного, методах лечения и связанном с ними риске, возможных вариантах медицинского вмешательства (включая внутриутробную хирургическую коррекцию), их последствиях и результатах проведенного лечения.

При наличии пренатальной патологии плода, несовместимой с жизнью, или сочетанных пороков с неблагоприятным прогнозом для жизни и здоровья, при хромосомных аномалиях, пороках развития, приводящих к стойкой потере функций организма вследствие тяжести и объема поражения, при отсутствии методов эффективного лечения, включающего внутриутробную хирургическую коррекцию, предоставляется информация о возможности ис-

кусственного прерывания беременности по медицинским показаниям. Если беременная женщина принимает решение о прерывании беременности, ей дается направление в акушерско-гинекологическое учреждение на прерывание беременности по медицинским показаниям.

При проведении прерывания беременности в связи с пренатальными пороками развития, в случае перинатальной смерти проводится верификация диагноза на основе патологоанатомического исследования плода и экспертной оценки архивированных ультразвуковых сканов и клипов, а также данных МРТ/КТ.

В случаях прерывания беременности и доступности плодного материала для исследования проводится верификация диагноза:

- в ранние сроки (до 12 недель), как правило, применяются прямые методы генетической диагностики, которые используются в ходе пренатального обследования беременной женщины. Отобранный образец ткани плода после прерывания беременности должен быть точно идентифицирован на основе цитоморфологического исследования;

- в поздние сроки (II–III триместр) проводится патологоанатомическое исследование плода по принятой методике. Дополнительно используются методы генетического анализа. Протокол вскрытия плода с анатомическим и генетическим исследованием передается в учреждение, осуществляющее наблюдение за беременной женщиной.

Заключение о результатах верификации пренатального диагноза после прерывания беременности или рождения ребенка с ВПР, хромосомными нарушениями направляется в отделение антенатальной охраны плода и размещается в медицинской карте пациента (электронной карте медицинской системы) или выдается на руки пациентке.

Верификация антенатального диагноза ВПР или хромосомных нарушений после рождения ребенка осуществляется профильными специалистами.

При отказе женщины прервать беременность из-за наличия порока развития или иных состояний, несовместимых с жизнью, осуществляется выбор медицинской организации для родоразрешения с учетом наличия экстрагенитальных заболеваний у беременной женщины, особенностей течения беременности и наличия в акушерском стационаре отделения (палаты) реанимации и интенсивной терапии для новорожденных.

Врачи акушеры-гинекологи женских консультаций осуществляют направление беременных женщин на родоразрешение в стационар согласно показаниям.

При экстрагенитальных заболеваниях и их сочетании с осложнениями беременности, требующих стационарного лечения, беременная женщина направляется в профильное отделение медицинских организаций на дородовую госпитализацию заблаговременно вне зависимости от срока беременности

при условии совместного наблюдения и ведения врачом-специалистом по профилю заболевания и врачом акушером-гинекологом.

При диагностированных перинатальных пороках развития (ППР), требующих оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи новорожденному, проводится консилиум врачей в составе врача акушера-гинеколога, врача-педиатра, врача-неонатолога и врача-специалиста по профилю выявленного ППР. Если по заключению консилиума врачей возможна внутриутробная хирургическая коррекция ППР во время беременности, женщине предлагается госпитализация в медицинскую организацию, оказывающую данный вид высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». Если по заключению консилиума врачей возможна хирургическая коррекция ППР в неонатальном периоде, направление беременных женщин для родоразрешения осуществляется в акушерские стационары, имеющие отделения (палаты) реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и возможность оказания медицинской помощи по профилю «детская хирургия».

При наличии у плода ВПС, требующего экстренного хирургического вмешательства после рождения ребенка, беременная женщина направляется для родоразрешения в медицинскую организацию, имеющую в своем составе отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и реанимобиль для экстренной эвакуации новорожденного в медицинскую организацию, оказывающую медицинскую помощь по профилю «сердечно-сосудистая хирургия», для проведения медицинского вмешательства.

К ВПС, требующим кардиохирургического вмешательства в первые дни жизни, относятся: ВПС с обструкцией системного кровотока (коарктация аорты / перерыв дуги аорты, синдром гипоплазии левых отделов сердца, критический стеноз клапана аорты); ВПС с обструкцией легочного кровотока (атрезия/стеноз легочной артерии с протокзависимой гемодинамикой, критическая форма anomalies Эбштейна, тотальный аномальный дренаж легочных вен с рестрикцией на коллекторе); простая транспозиция магистральных артерий; открытый артериальный проток у недоношенных (в случае отсутствия эффекта от консервативного лечения).

К ВПС, требующим планового хирургического вмешательства в течение первых 28 дней жизни ребенка, относятся: простая транспозиция магистральных артерий с дефектом межжелудочковой перегородки более 6 мм; тотальный аномальный дренаж легочных вен; общий артериальный ствол; аортолегочное окно; гемитрункус; аномалия Тауссиг-Бинга без выраженной обструкции системного и легочного кровотока; ВПС с гипертонией малого круга кровообращения, требующей суживания легочной артерии или другого паллиативного кардиохирургического вмешательства до 28 дней жизни; тетрада Фалло с агенезией клапана легочной артерии.

При наличии ППР, сочетающегося с хромосомными аномалиями, или при множественных ППР проводится дополнительное обследование с целью определения прогноза для жизни и здоровья новорожденного, включая генетическое обследование, эхокардиографию и МРТ и/или КТ. По результатам проведенного обследования рекомендуется организация консультирования консилиумом врачей для решения вопроса о месте родоразрешения беременной женщины. Одновременно супружеской паре *рекомендуется провести повторное генетическое консультирование*, во время которого даются рекомендации по планированию следующей беременности. Если установлено моногенное заболевание, то можно рассмотреть вариант вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационной диагностикой. Алгоритм пренатального скрининга приведен на рис. 5.

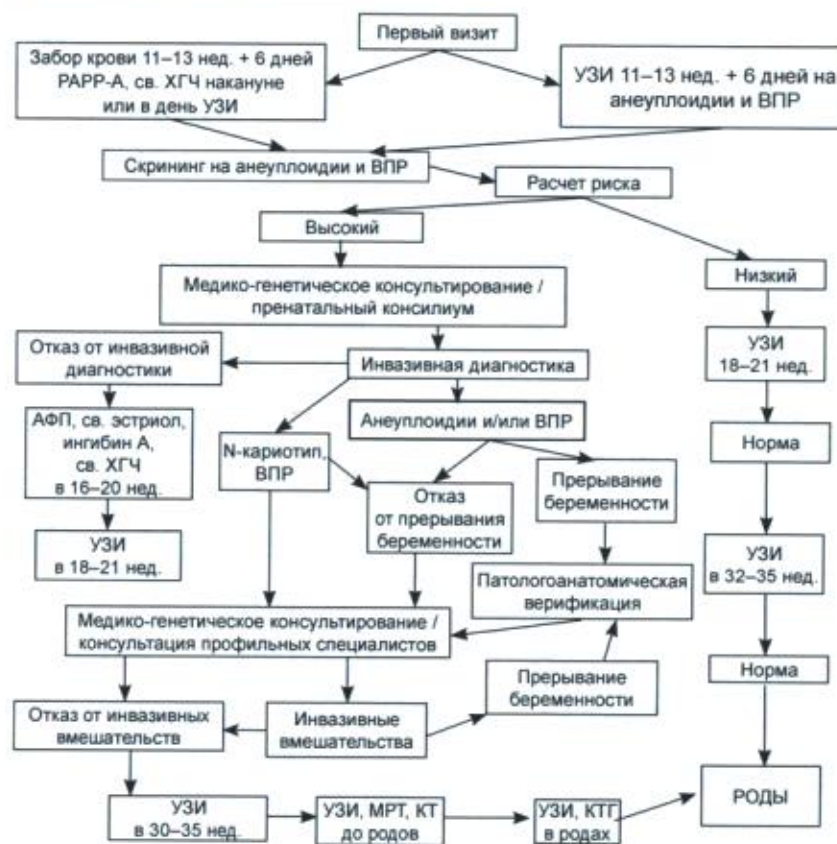


Рис. 5. Алгоритм пренатальной диагностики

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ОТДЕЛЬНЫХ СИНДРОМОВ И ПАТОЛОГИИ ПЛОДА

Синдром Дауна. Частота встречаемости трисомии 21 составляет (1 : 700)–(1 : 800) новорожденных. Высокая распространенность синдрома Дауна обусловлена довольно низким уровнем внутриутробной гибели плодов. Частота среди новорожденных составляет 0,15 %, среди абортусов — 3 %, среди умерших в перинатальном периоде — 1 %.

Скрининг синдрома Дауна плода включает измерение уровня РАРР-А и св. β -ХГЧ в сыворотке крови беременной, оценку ТВП у плода при УЗИ в I триместре. При обследовании между 15–22 неделями беременности (оптимально в 16–18 недель): измерение уровня АФП, св. эстриола, β -ХГЧ (тройной тест) и ингибина А (четырёхкомпонентный тест) в материнской сыворотке. Уровни св. β -ХГЧ в среднем удваиваются при беременности с риском трисомии 21.

У более ранней оценки и получения результатов в I триместре существует несколько преимуществ, в том числе максимальное время для принятия решения, получение генетических результатов и более безопасные методы прерывания беременности при принятии пациенткой решения о прерывании беременности.

Увеличение ТВП связано с высоким риском трисомии 21. Измерение ТВП в I триместре позволяет выявить до 70 % плодов с синдромом Дауна.

Сонографические признаки синдрома Дауна, наблюдаемые в II триместре, включают отсутствие или гипоплазию носовой кости, утолщение воротниковой складки, гиперэхогенный кишечник, укорочение длинных трубчатых костей и пиелозктазию. Отсутствие или гипоплазия носовой кости наблюдается у 43–62 % плодов с трисомией 21 по сравнению с 0,5–1,2 % у нормальных плодов. Укорочение плечевой и бедренной кости связано с повышенным риском хромосомных аномалий. Длина плечевой кости служит более надежным критерием синдрома Дауна, чем длина бедренной кости, и является следующим по важности маркером после носовой кости и ТВП. Гиперэхогенный кишечник визуализируется примерно у 15 % плодов с трисомией 21 по сравнению с 0,6 % здоровых плодов. Пиелозктазия наблюдалась примерно у 17 % плодов с трисомией 21, а у 1 из каждых 300 плодов с изолированной пиелозктазией была анеуплоидия.

Другие ультразвуковые аномалии пренатального периода включают кистозную гигрому, атрезию или стеноз двенадцатиперстной кишки (симптом двойного пузыря), пороки сердца (наиболее часто дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, общий атриовентрикулярный канал, аномалии митрального и трехстворчатого клапанов).

Трёхкомпонентный скрининг измеряет сывороточный св. β -ХГЧ, АФП и св. эстриол для расчета риска синдрома Дауна и может выявить до 69 % беременностей с синдромом Дауна. Четырёхкомпонентный тест, включающий измерение материнских уровней св. β -ХГЧ, АФП, св. эстриола и ингибина А и выполняемый на 15–18-й неделе беременности, является наиболее распространенным скрининговым тестом II триместра. Четырёхкомпонентный тест обеспечивает выявление синдрома Дауна на уровне 81–87 %.

Последовательное выполнение комбинированного пренатального скрининга в I триместре (УЗИ, РАРР-А, св. β -ХГЧ), а затем тройного и/или четырёхкомпонентного скрининга в II триместре увеличивает выявление синдрома Дауна до 95 %, а частота ложноположительных результатов составляет всего 5 %.

Комбинированный биохимический скрининг позволяет только установить повышенный риск синдрома Дауна. Беременным показано инвазивное тестирование с БВХ или амниоцентезом для последующего выполнения хромосомного анализа. Возможны также выделение клеток плода из крови матери, неинвазивный пренатальный скрининг с использованием вкДНК плода, оценка коэффициента метилирования ДНК плода.

Синдром Эдвардса. Трисомия 18-й хромосомы была независимо описана Эдвардсом и Смитом в 1960 г. Распространенность составляет примерно 1 : 6000–8000 живорожденных. Заболеваемость увеличивается с возрастом матерей. Во время скрининга в I триместре частота выявления трисомии 18 составляет 1 : 400. В связи с высокой частотой самопроизвольного прерывания беременности распространенность заболевания при рождении составляет примерно 1 : 6500. Приблизительно 80 % случаев трисомии 18 встречаются у плодов женского пола. Преобладание плодов женского пола с трисомией 18 среди живорожденных (3–4 : 1) указывает на пренатальный отбор против плодов мужского пола.

Приблизительно 95 % зародышей с трисомией 18 погибают в виде эмбрионов или плодов. Средняя продолжительность жизни детей с синдромом Эдвардса составляет 5–15 дней. Синдром имеет очень низкую выживаемость из-за сердечно-сосудистых аномалий (пороки сердца и крупных сосудов), пороков развития почек и других нарушений со стороны внутренних органов. Небольшой процент младенцев с полным синдромом Эдвардса, переживших рождение и ранний младенческий возраст, доживает до зрелого возраста. Оставшиеся в живых страдают тяжелой умственной отсталостью.

Основные причины смерти включают апноэ и ВПС. Дети с мозаичными или парциальными формами этой трисомии могут иметь различную заболеваемость и смертность. При мозаичных формах в организме есть клетки, в которых число хромосом и структура отличается от других клеток.

Трисомия 18 проявляется задержкой психомоторного развития и роста, микроцефалией и мальформацией Денди-Уокера (увеличение задней черепной ямки, связанное с гипоплазией мозжечка), кистами сосудистого сплетения, висцеральными аномалиями (например, омфалоцеле, атрезия пищевода), врожденными пороками сердца (например, дефектом перегородки с поликлапанными нарушениями) и почечными аномалиями (например, поликистозом, подковообразной почкой, эктопией), аномалиями ушей, микрогнатией или ретрогнатией, микростомией, микрофтальмией, короткой грудной, аномально сжатыми пальцами, когда указательный палец перекрывает средний, а мизинец перекрывает безымянный. Общее положение запястий предполагает контрактуры, косолапость.

Частота врожденных аномалий, обнаруживаемых при пренатальном УЗИ, следующая: неправильное положение пальцев плода — 89 %, кисты сосудистого сплетения — 43 %, голова плода неправильной формы — 43 %, единственная артерия пуловины — 40 %, пороки сердца — 37 %, задержка внутриутробного развития — 29 %, омфалоцеле — 20 %, ДНТ — 9 %, кистозная гигрома или лимфангиэктазия — 14 %, маловодие/многоводие — 12 %, дефекты мочевыделительной системы — 9 %. Наблюдается широкий спектр пороков сердца: дефект межжелудочковой перегородки (94 %), открытый артериальный проток (77 %), дефект межпредсердной перегородки (68 %) и сложные ВПС (32 %).

В I триместре при УЗИ плода с трисомией 18 выявляют увеличение величины ТВП (> 95-го перцентиля) — 91 %, отсутствие/гипоплазию носовой кости — 53 %, генерализованный подкожный отек — 49 %, омфалоцеле — 21 %, ненормальное положение рук — 6 %, мегацистис — 4 %, порок сердца — 4 %, плевральный выпот — 4 %, экзогенный желточный мешок — 4 %. Наиболее частым поражением головного мозга является гипоплазия мозжечка (32 %).

Неинвазивный скрининг в I триместре, основанный на возрасте матери, сывороточных и сонографических маркерах, имеет высокую чувствительность для диагностики трисомии 18. Биохимический скрининг трисомии 18 выявляет снижение уровня PAPP-A и св. β -ХГЧ на 8–13-й неделе беременности.

Низкий уровень св. β -ХГЧ и св. эстриола в материнской сыворотке в середине II триместра являются предикторами повышенного риска трисомии 18. Четырехкомпонентный скрининговый тест также может выявить трисомию 18.

Для подтверждения этих результатов необходимы дополнительные исследования. Рекомендуется проведение неинвазивного скрининга хромосомных аномалий плода, такого как хромосомно-селективное секвенирование вкДНК, которое позволяет отличить 98 % трисомий 18 в I триместре (и все случаи трисомии 21) от зуплоидных беременностей. Амниоцентез обычно рекомендуется на 14–16-й неделе беременности при подозрении на трисомию 18. Анализ полученного материала на наличие хромосомных нарушений дает

точность в 99,5 % и связан с небольшим риском самопроизвольного прерывания беременности (около 1 случая, на 200–300 беременностей). Кордоцентез имеет ограниченное применение за исключением случаев, выявленных на поздних сроках беременности. Применяются общепринятые цитогенетические и флуоресцентные исследования гибридизации *in situ* (FISH).

Риск рецидива трисомии 18 составляет 1 % или менее для полной трисомии 18. Если же родитель является носителем сбалансированной структурной перестройки, риск существенно высок. Широкая фенотипическая изменчивость и отсутствие корреляции с процентом трисомных клеток при мозаичной трисомии 18 затрудняют информативное прогнозирование естественного течения и генетическое консультирование.

Синдром Патау. Трисомия 13-й хромосомы представляет собой редкое хромосомное заболевание. Частота синдрома Патау составляет 1 : 8000–10 000. Наличие дополнительной хромосомы 13 вызывает тяжелые пороки развития нервной, сердечно-сосудистой системы и почек, которые затрудняют выживание младенцев. Голопроэнцефалия — частый порок развития головного мозга, связанный с синдромом Патау, — обуславливает тяжелые неврологические патологии, нарушается строение средней зоны лица. Нередко при УЗИ может быть обнаружено омфалоцеле.

Фенотипические проявления трисомии 13 характеризуются полидактилией, микроцефалией, микрофтальмией, отсутствием или деформацией носовой кости, заячьей губой и/или расщелиной неба. Среди живорожденных младенцев с синдромом Патау диагностировали сердечные аномалии (57 %), аномалии нервной системы (39 %), аномалии глаз, вплоть до циклопии (30 %), полидактилию (44 %), орофарингеальную расщелину (45 %).

Наиболее частыми причинами смерти при синдроме Патау являются остановка сердечно-легочной деятельности (69 %), ВПС (13 %) и пневмония (4 %).

Дефекты нервной трубки. ДНТ — группа врожденных пороков развития ЦНС, обусловленных нарушением смыкания нервной трубки на ранних (3–4-я неделя) этапах эмбрионального развития. Двумя самыми распространенными ДНТ являются расщелина позвоночника и анэнцефалия. Распространенность ДНТ варьируется во всем мире, что отражает различия в генетических факторах и факторах окружающей среды.

Комбинированный пренатальный скрининг в I триместре не может оценить риск ДНТ. Рекомендуется проводить скрининг на открытые ДНТ с помощью ультразвука, с измерением АФП материнской сыворотки между 15-й и 22-й неделями беременности. Наиболее тяжелые формы могут быть визуализированы при УЗИ. Для диагностирования расщепления позвоночника ультразвуковое сканирование на 18–20-й неделе является наилучшим методом скрининга. ДНТ также могут быть связаны с генетическими синдромами (например, синдромом Меккеля–Грубера).

Скрининг пациентов из группы риска по ДНТ рекомендуется при наличии следующих факторов:

- результаты УЗИ подозрительны на ДНТ;
- предыдущий ребенок с ДНТ;
- семейная история ДНТ, особенно мать с ДНТ;
- сахарный диабет I типа при беременности;
- прием матерью лекарств (вальпроевая кислота).

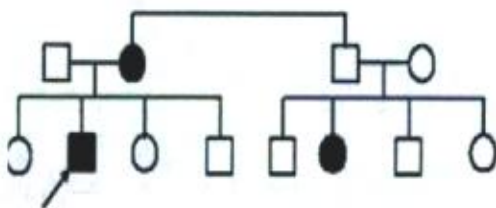
Комбинация теста АФФ и УЗИ выявляет почти все случаи анэнцефалии и большинство случаев расщепления позвоночника. ДНТ также можно отличить от других дефектов плода, например дефектов брюшной стенки, с помощью теста на ацетилхолинэстеразу, проводимого на амниотической жидкости, полученной при амниоцентезе. Определение АФП и ацетилхолинэстеразы амниотической жидкости являются основными биохимическими тестами, проводимыми на амниотической жидкости для выявления ДНТ. Ацетилхолинэстераза представляет собой фермент, содержащийся в клетках крови, мышечной и нервной ткани. Повышение значений АФП и ацетилхолинэстеразы свидетельствует о ДНТ плода с точностью 96 %.

Тройной и четырехкомпонентный скрининговые тесты на синдром Дауна могут иметь высокое диагностическое значение и для выявления ДНТ.

Самым известным и широко изученным фармакологическим вмешательством для профилактики возникновения ДНТ является фолиевая кислота. Всем женщинам рекомендуется принимать фолиевую кислоту до зачатия в дозе 0,4 мг/день перорально в течение 3 месяцев. Женщинам, у которых ранее беременность протекала с хромосомными нарушениями и/или врожденными аномалиями развития у плода, доза фолиевой кислоты может быть увеличена до 4 мг/день не менее чем за 1 месяц до зачатия и до 3 месяцев беременности.

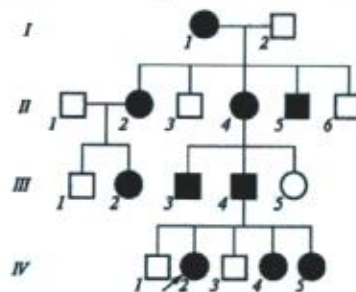
САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Задание 1. Изучите родословную.



Определите тип наследования признака у пробанда.

Задание 2. Определите возможный генотип у пробанда.



Задание 3. В отделение новорожденных поступил мальчик со следующими особенностями развития: малый размер головы (28 см); плоский затылок и лицевой череп; короткий и широкий нос; недоразвитая верхняя челюсть; монголоидный разрез глаз, определяется эпикантус и светло-серые пятна на радужной оболочке глаз; большой язык без центральной борозды, рот открыт; короткая шея, избыток кожи на задней поверхности шеи; широкие короткие ладони с одной складкой вместо двух, большой палец расположен низко по отношению к другим пальцам; сандалевидная щель между I и II пальцами ног. Неврологический статус характеризуется низким мышечным тонусом. Шум в проекции сердца. По данным ЭКГ: ритм синусовый, регулярный; ЧСС 140; электрическая ось сердца отклонена вправо; угол альфа +120°, признаки гипертрофии правого желудочка. Данные ЭхоКГ: значительно увеличена полость правого желудочка, его сократимость умеренно снижена. Левый желудочек: КДИ 27 мл/м², ФВ 70 %. На ТК выраженный обратный ток. Систолическое давление в правом желудочке 100 мм рт. ст. Функционирует открытый артериальный проток, диаметр которого со стороны легочной артерии 4,6 мм, со стороны аорты 6 мм. Сброс на артериальном протоке перекрестный. Открытое овальное окно — диаметр 4,5 мм, сброс левоправый.

Вопросы:

1. Предположительный диагноз.
2. Предположительный кариотип.
3. Методы профилактики.

Задание 4. В отделение новорожденных поступил мальчик со следующими особенностями развития: малый размер головы (26 см); тригоноцефалия; лоб скошенный, узкий; глазные щели узкие; ушные раковины низко посажены и деформированы; расщелина губы и верхнего неба (двухсторонняя); полидактилия, флексорное положение кисти; гипоспадия. УЗИ органов выявило признаки открытого артериального порока, гидронефроз обеих почек, кисты поджелудочной железы.

Ребенок матери 37 лет, от 1-й беременности, протекавшей с многоводием, роды в сроке 38 недель, оценка по шкале Апгар 5–6 баллов. Масса ребенка 2300 г, рост 47 см.

Вопросы:

1. Предположительный диагноз.
2. Предположительный кариотип.
3. Методы профилактики.

Задание 5. У 20-летней беременной проведен амниоцентез. Во время исследования кариотипа плода получен результат: 47, XY, 21+. Какая наследственная патология плода выявлена:

- а) синдром Клайнфельтера;
- б) болезнь Патау;
- в) синдром Дауна;
- г) фенилкетонурия;
- д) болезнь Шерешевского–Тёрнера?

Задание 6. Какие из перечисленных заболеваний связаны с нарушением числа половых хромосом:

- | | |
|---------------------------|-----------------|
| а) синдром Дауна; | в) гемофилия А; |
| б) синдром Клайнфельтера; | г) гемофилия В? |

Задание 7. У новорожденного мальчика долихоцефалический череп, микростома, узкие глазные щели, деформированные ушные раковины. Кариотип ребенка: 47, XY, 18+. Установите диагноз:

- а) синдром Патау;
- б) синдром Дауна;
- в) синдром Клайнфельтера;
- г) синдром Шерешевского–Тёрнера;
- д) синдром Эдвардса.

Задание 8. Генные болезни обусловлены:

- а) потерей части хромосомного материала;
- б) увеличением хромосомного материала;
- в) мутацией одного гена;
- г) нерасхождением хромосом в процессе мейоза.

Задание 9. Задачей метода кариотипирования является диагностика:

- а) генных болезней;
- б) хромосомных болезней;
- в) геномных болезней;
- г) ненаследственных болезней.

Задание 10. Какие наследственные заболевания диагностируются с помощью цитогенетического исследования:

- а) аутосомно-доминантные;
- б) хромосомные;
- в) моногенные;
- г) наследственные заболевания обмена веществ;
- д) доминантные, сцепленные с X-хромосомой?

Задание 11. У новорожденного мальчика наблюдаются деформация мозгового и лицевого отделов черепа, микрофтальмия, деформация ушной раковины, волчья пасть. Кариотип ребенка: 47, XY, 13+. О каком заболевании идет речь:

- а) синдром Дауна;
- б) синдром Патау;
- в) синдром Клайнфельтера;
- г) синдром Эдвардса;
- д) синдром Шерешевского–Тёрнера?

Задание 12. Укажите кариотип ребенка с синдромом Патау:

- | | |
|-----------------|------------------|
| а) 47, XY, 21+; | г) 47, XX, 18+; |
| б) 47, XX, Y; | д) 46, XX, 9p+; |
| в) 47, XX, 13+; | е) 45, t(13/21). |

Задание 13. Трисомия по какой хромосоме будет при синдроме Эдвардса:

- | | |
|----------|----------|
| а) 21-й; | в) 13-й; |
| б) 18-й; | г) 15-й? |

Задание 14. Риск рождения ребенка с синдромом Дауна у женщин старше 35 лет:

- | | |
|-------------------------|-----------------|
| а) увеличивается; | в) уменьшается; |
| б) остается неизменным; | г) отсутствует. |

Задание 15. Возможные причины уменьшения уровня АФП у беременной женщины:

- а) анэнцефалия плода;
- б) синдром Дауна у плода;
- в) синдром Эдвардса у плода;
- г) петрификаты, инфаркты в плаценте;
- д) опухоль Вильмса у плода.

Задание 16. Укажите формулу кариотипа при синдроме Дауна:

- | | | |
|-----------------|-------------|-----------------|
| а) 47, XX, 13+; | в) 46, XY; | д) 47, XX, 21+. |
| б) 47, XX, 22+; | г) 47, XXX; | |

Задание 17. Амниоцентез проводится в сроки беременности:

- а) 5–8 недель; в) 15–18 недель; д) 22–24 недели.
б) 9–11 недель; г) 19–21 неделя;

Задание 18. БВХ проводится в сроки беременности:

- а) 9–10 недель; в) 16–18 недель;
б) 10–14 недель; г) 20–22 недели.

Задание 19. Синдром кошачьего крика связан:

- а) с трисомией по 13-й хромосоме;
б) делецией короткого плеча 5-й хромосомы;
в) трисомией по 18-й хромосоме;
г) делецией короткого плеча 4-й хромосомы.

Задание 20. Беременная женщина (36 лет) прошла пренатальный скрининг I триместра в сроке беременности 13 недель 0 дней. По УЗИ: КТР — 68 мм (соответствует сроку беременности 13 недель 0 дней), ТВП — 2,2 мм, носовая кость определяется. Биохимические показатели: β -ХГЧ — 109,4 МЕ/л (2,71 МоМ), PAPP-A — 2,1 МЕ/л (0,2 МоМ). Ожидаемый индивидуальный риск хромосомной аномалии представлен в таблице.

Риск	Трисомия 21	Трисомия 18	Трисомия 13
Базовый	1 : 360	1 : 2 000	1 : 2 000
Индивидуальный	1 : 55	1 : 2 259	1 : 2 602

Оцените результаты скрининга. Ваши рекомендации?

Задание 21. Беременная женщина (36 лет), в анамнезе 3 самопроизвольных выкидыша в ранние сроки беременности. Пренатальный скрининг I триместра отклонений не выявил. При скрининге II триместра в сроке 19 недель по данным УЗИ плода обнаружены маркеры хромосомных аномалий: гипоплазия носовой кости, укорочение трубчатых костей.

Ваша тактика?

Задание 22. К эмбриоспецифическим белкам, исследуемым в биохимическом пренатальном скрининге, относят:

- а) PAPP-A, β -ХГЧ, IgM и IgG; г) PAPP-A, β -ХГЧ;
б) ХГЧ, BRCA1 и BRCA 2; д) св. эстриол, АФП.
в) АФП, СА-125;

Задание 23. Рекомендованные сроки проведения УЗИ при беременности:

- а) 10–13 недель; в) 11–14 недель;
б) 20–24 недели; г) 18–21 неделя.

Задание 24. При проведении УЗИ в I триместре возможно:

- а) выявление пороков развития плода;
б) выявление маркеров хромосомных аномалий;
в) определение жизнеспособности плода;
г) все вышеперечисленное.

Задание 25. ТВП при КТР 43 мм в I триместре беременности является маркером хромосомной патологии при размерах:

- а) 1–2 мм; в) более 2,7 мм;
б) более 1,5 мм; г) 2 мм.

Ответы: 1 — аутосомно-рецессивный тип наследования; 2 — генотип пробанда: X^aX^a , так как тип наследования доминантный X-сцепленный; 3 — синдром Патау. Трисомия по 13-й хромосоме. Встречаемость 1 : 7000. Пренатальный скрининг; 4 — синдром Эдвардса. Трисомия по 18-й хромосоме. Встречаемость (1 : 3000)–(1 : 7000), соотношение мальчики : девочки = 1 : 3. Пренатальный скрининг; 5 — синдром Дауна; 6 — б; 7 — д; 8 — в; 9 — б, в; 10 — б; 11 — б; 12 — в; 13 — б; 14 — а; 15 — б, в; 16 — д; 17 — в, г; 18 — б; 19 — б; 20 — выявлен высокий риск трисомии 21 (синдрома Дауна у плода) — 1 : 55 (выше чем 1 : 360). Повышение индивидуального риска связано с изменениями биохимических маркеров (повышение β -ХГЧ, снижение PAPP-A). Показано проведение инвазивной пренатальной диагностики; 21 — направить беременную на пренатальный консилиум. Рассмотреть необходимость амниоцентеза или кордоцентеза до 20 недель беременности и определения кариотипа плода; 22 — г, д; 23 — а, г; 24 — г; 25 — в.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учеб. / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; под ред. Н. П. Бочкова. 4-е изд., доп. и перераб. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. 592 с.
2. Бочков, Н. П. Медицинская генетика : учеб.-метод. пособие / Н. П. Бочков, Н. А. Жученко, А. Ю. Асанов ; под ред. Н. П. Бочкова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. 224 с.
3. Писарчик, Г. А. Медицинская генетика : учеб.-метод. пособие / Г. А. Писарчик, Ю. В. Малиновская. Минск : ИВЦ Минфина, 2017. 156 с.

Дополнительная

4. Об утверждении инструкции о порядке проведения медико-генетического консультирования и диагностики граждан в государственных организациях здравоохранения : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 28.03.2007 № 26. Режим доступа: minzdrav.gov.by. Дата доступа: 10.09.23.
5. О совершенствовании организации проведения пренатальных ультразвуковых исследований по выявлению пороков развития и хромосомной патологии у плода в Республике Беларусь : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 30.01.2012 № 83. Режим доступа: minzdrav.gov.by. Дата доступа: 10.09.23.
6. Порядок проведения ультразвукового исследования по выявлению пороков развития и хромосомной патологии плода в I, II и III триместрах беременности : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 30.01.2012 № 83. Режим доступа: belzakon.net.by. Дата доступа: 10.09.23.
7. Об организации лечения пациентов с редкими генетическими заболеваниями : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 30.03.2018 № 288. Режим доступа: minzdrav.gov.by. Дата доступа: 10.09.23.
8. Об организации республиканского врачебного консилиума по пренатальным проблемам у плода : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 22.03.2022 № 362. Режим доступа: minzdrav.gov.by. Дата доступа: 10.09.23.
9. О проведении комбинированного скрининга беременных I триместра : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.03.2022 № 396. Режим доступа: minzdrav.gov.by. Дата доступа: 10.09.23.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы	3
Задачи пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний	6
Методы пренатальной диагностики	8
Неинвазивные методы пренатальной диагностики	10
Генеалогический метод и характеристика нарушений организации наследственного материала	10
Структурно-функциональные уровни организации наследственного материала	12
Медико-генетическое консультирование	16
Неинвазивные биохимические методы пренатальной диагностики	19
Характеристика пренатальных биохимических маркеров исхода беременности	20
Неинвазивный пренатальный скрининг методом секвенирования	26
Ультразвуковое исследование плода	27
Магнитно-резонансная томография	34
Рентгенография	35
Магнитокардиография	36
Комбинированный пренатальный скрининг	36
Инвазивные методы пренатальной диагностики	39
Контроль результативности (качества) скрининга	47
Пренатальный скрининг отдельных синдромов и патологии плода	52
Самоконтроль усвоения темы	56
Список использованной литературы	62