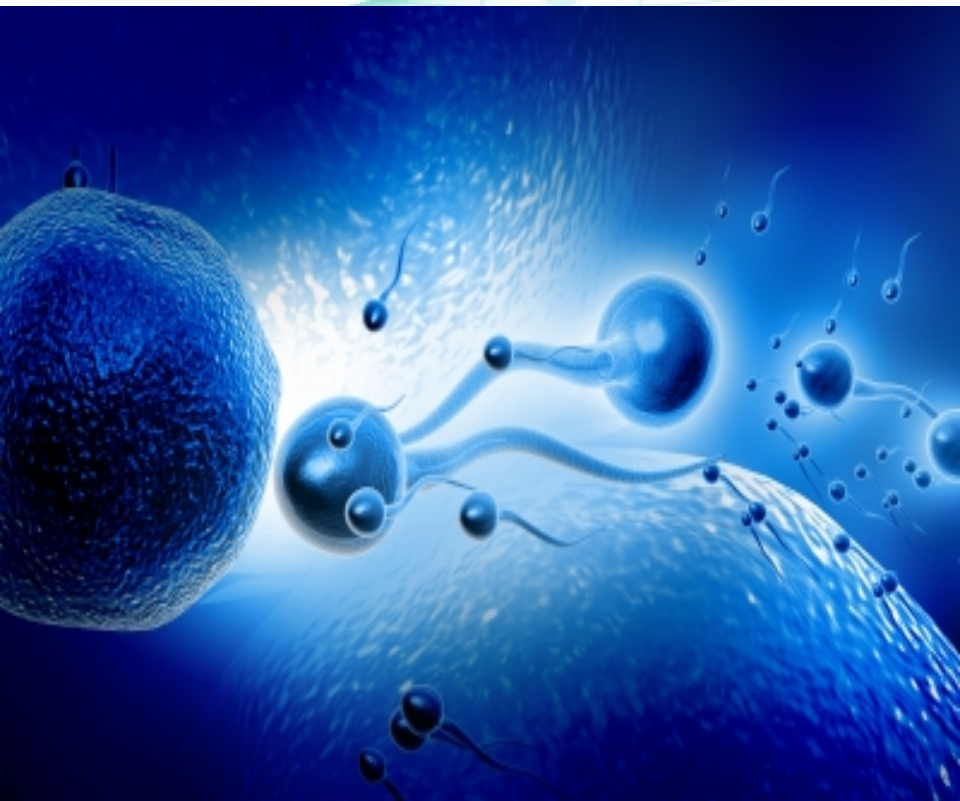




**TIME FOR**

**Скрининг при беременности. Профилактика пороков развития плода с позиции генетика.**



Зав.курсом медицинской генетики  
ГБОУ ВПО СОГМА  
доцент Гетоева Залина Казбековна

**По оценкам ВОЗ,  
примерно у 1 из 33 новорожденных детей  
наблюдаются пороки развития**



**= 1,7 млн\* детей в мире имеют какие-либо формы  
инвалидности, обусловленные пороками развития.**

\*Данные Eurocat  
(Европейская сеть надзора за врожденными пороками развития)

# СТАТИСТИКА СЕМЕЙНЫХ ТРАГЕДИЙ\*



**1,7 млн. детей** с аномалиями развития рождаются в год



**У 267, 4 тыс. детей** ежегодно диагностируются впервые врожденные аномалии развития



**170 тыс. детей** с аномалиями развития рождаются в год

\*Данные Eurocat  
(Европейская сеть надзора за врожденными пороками развития)

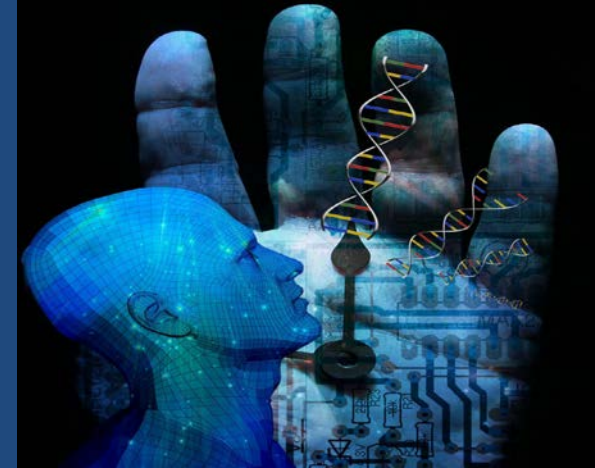
## «ТЕОРИЯ ХРУПКОГО ПЛОДА»

[ Чем больше агрессивных факторов воздействует сегодня на организм матери (курение, стрессы и др.), тем выше риск различных аномалий у двух последующих поколений. ]



Понятно, что для рождения полноценного ребёнка необходим здоровый эмбрион. Достаточно ли для этого здоровых родителей? В 1992 году доктором **Ховардом Берном** (H. Bern) впервые была выдвинута **концепция «хрупкого плода»**; его выкладки отчасти проливают свет на этот вопрос. Суть концепции в том, что **репродуктивные клетки будущего ребёнка формируются ещё во время его пребывания в утробе матери, и именно они определяют, какими будут потомки этого ещё не рождённого младенца.**

# Повышение уровня гомоцистеина в плазме достоверно коррелирует с развитием у плода:



- Пороков ЦНС и нервной трубки (анэнцефалия, энцефалоцеле, спинномозговые грыжи)
- Пороков передней брюшной стенки
- Диафрагмальных грыж
- Поликистоза почек
- Атрезии пищевода
- Скелетных дисплазий
- Хромосомных аномалий
- Внутриутробных и постнатальных опухолей

Плоцкий А.Р., Наумов А.В., Егорова Т.Ю.

Гомоцистеин и врожденные пороки развития плода.

В издании: Клинические аспекты гипергомоцистеинемии. Монография. Под общей редакцией В.А. Снежицкого, В.М. Пырочкина. Гродно. ГрГМУ, 2011, 224-273

# Уровни профилактики ВиНЗ

- Снижение груза врожденной и наследственной патологии в показателях здоровья общества вследствие:
  - **Первичной профилактики**
  - Предотвращения неблагоприятных факторов окружающей среда на репродуктивное здоровье (гаметический, презиготический уровень), в том числе и медико-генетическое консультирование и периконцепционная профилактика в период зачатия препаратами фолиевой к-ты.
  - **Вторичной профилактики**
  - Предотвращения рождений нежизнеспособных детей посредством предупреждения рождения аномального плода после постановки предимплантационного и пренатального диагноза ВиНЗ.
  - **Третичной профилактики**
  - Снижения степени инвалидизирующих расстройств и повышения уровня жизнеспособности и качества здоровья у детей с корригируемой врожденной патологией посредством ранней диагностики и своевременного адекватного лечения

# Полиморфизм гена метилентетрагидрофолат-редуктазы и потребность в фолиевой кислоте

## Дефекты гена MTHFR

↓  
Снижение активности фермента MTHFR

Гомозиготы (5-15% европейцев)

Гетерозиготы (40-45% европейцев)

↓  
Усвоение в среднем до 15-20%  
фолатов

↓  
Усвоение до 40-60%  
фолатов

↓  
Требуются повышенные дозы  
фолиевой кислоты

↓  
% фолатов

**Высокий риск ДНТ и синдрома Дауна возникает в основном при сочетании мутантных аллелей A1298C и C677T гена MTHFR у матери и плода с митохондриальной дисфункцией и дефицитом фолатов в рационе**

**Гипергомоцистеинемия не возникает при условии достаточного потребления фолиевой кислоты (800 мкг/сут)**

Richter B1, Stegmann K, Röper B, Böddeker I, Ngo ET, Koch MC. Interaction of folate and homocysteine pathway genotypes evaluated in susceptibility to neural tube defects (NTD) in a German population. J Hum Genet. 2001;46(3):105-9.  
Isotalo PA1, Wells GA, Donnelly JG. Neonatal and fetal methylenetetrahydrofolate reductase genetic polymorphisms: an examination of C677T and A1298C mutations. Am J Hum Genet. 2000 Oct;67(4):986-90. Epub 2000 Aug 24.  
. Andrew J. Copp, Philip Stanier, and Nicholas D. E. Greene. Neural tube defects – recent advances, unsolved questions and controversies. Lancet Neurol. 2013 Aug; 12(8): 799–810 Published online 2013 Jun 19. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70110-8.  
Н.К. Мурашко. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сосудистых событий. Здоровье Украины, 2009, 36, 66-67

# Критерии выбора витаминно-минерального комплекса для первичной профилактики ВиНЗ у беременных являются оптимальными если:

- Это специализированный витаминно-минеральный комплекс - препарат для компенсации суточной потребности в витаминах у беременных

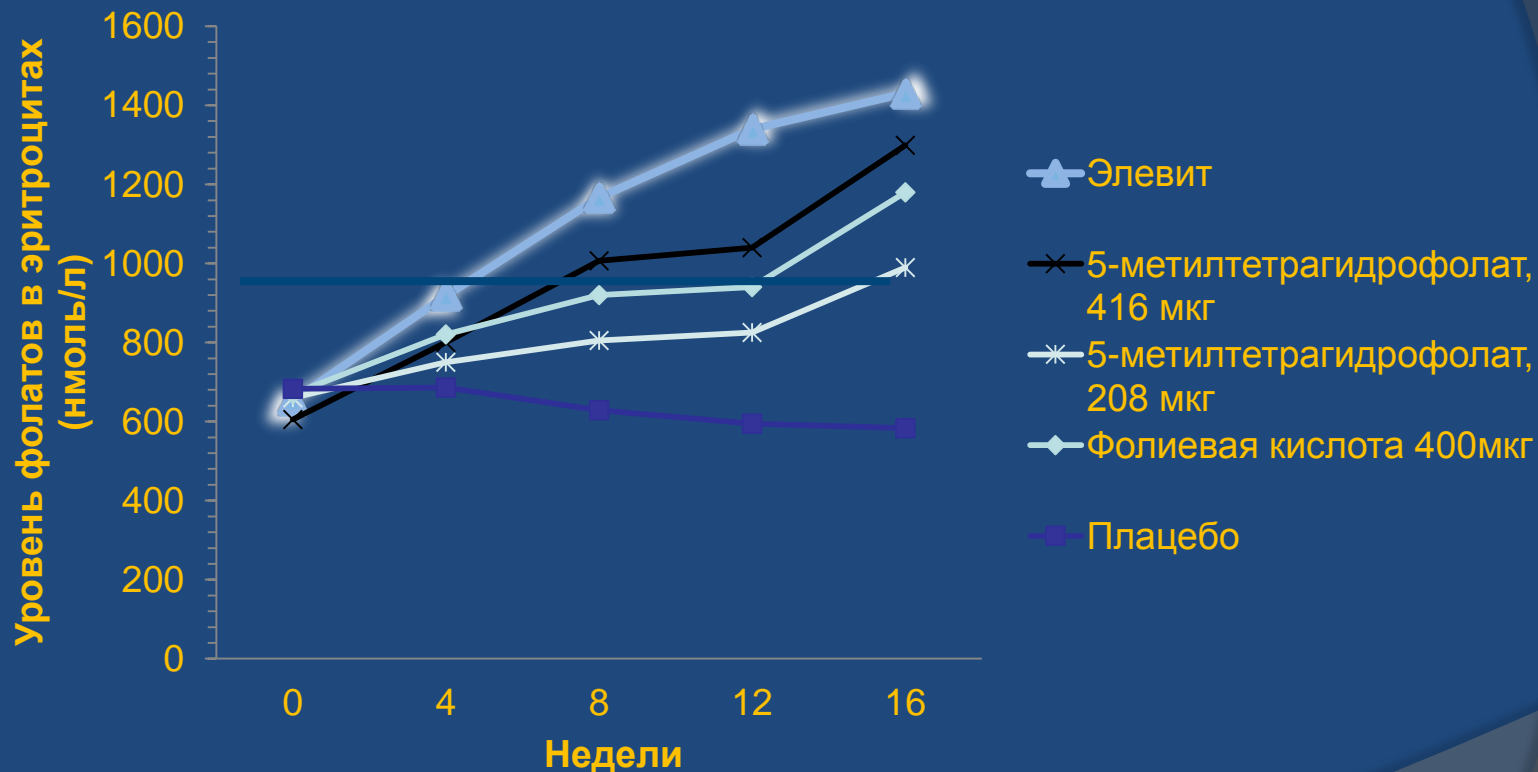
Данный препарат содержит:

- 400-800 мкг фолиевой кислоты
- 60 мг железа
- 100 мг магния
- Оптимальное количество витаминов группы В





# Для достижения необходимого уровня фолатов в эритроцитах в кратчайший срок, решающее значение при выборе препарата имеет доза, а не форма фолата



Y. Lamers, R.Prinz-Langenohl, S.Bramswing, K. Pietrzik. «Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with ...» Published by Am J Clin Nutr 2006, 84:156-61. Printed in USA. American Society for Nutrition Daly 1995

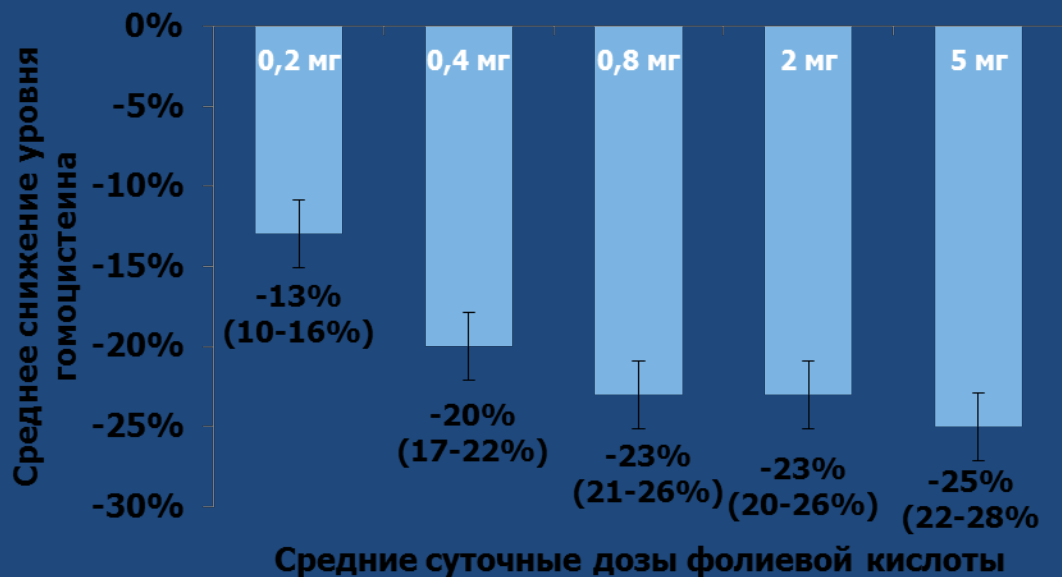
S.Bramswing, R.Prinz-Langenohl, Y Lamers, O. Tobolski, E. Wintergerst, H.K.Berthold, K. Pietrzik. University of Bonn. Germany.«Supplementation with a multivitamin containing 800 mg. of folic acid ...». Published by Int.J.Vitam.Nutr.Re.? 2009, No79 (2)

L. E. Daly, P. N. Kirke, A. Molloy, D. G. Weir, J. M. Scott. Folate levels and neural tube defects: implications for prevention. Published by JAMA Dec 1995

# Фолиевая кислота дозозависимо снижает уровень гомоцистеина у пациентов с гипергомоцистеинемией

Мета-анализ: 25 рандомизированных контролируемых исследований 1993-2003 гг: 2596 участников (мужчины и женщины 22-75 лет) с гипергомоцистеинемией разной степени выраженности.

Фолиевая кислота применялась в дозах 0.2, 0.4, 0.8, 2.0, and 5.0 mg ежедневно, средняя продолжительность применения – 57 дней.



Результаты: 800 мкг фолатов снижают уровень гомоцистеина в среднем на 25%.

Повышение дозы фолиевой кислоты до нефизиологических 2 и 5 мг снижает уровень гомоцистеина не значительно, по сравнению с дозой 800 мкг. У женщин эффект был более выражен, чем у мужчин

Добавление в схему лечения витамина B12 в дозе 0,4 мг/день увеличивает эффект в среднем на 7%.

**Элевит® – это единственный витаминно-минеральный комплекс с доказанной способностью снижать риск врожденных пороков развития.<sup>11</sup>**

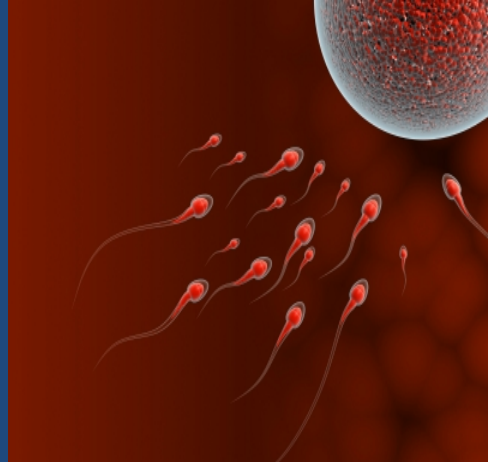


Оценка профилактической эффективности проводилась в течение 6 лет у 5 453 беременных женщин (рандомизированное плацебо-контролируемое исследование)<sup>11</sup>

***NB! Аналогичного плацебо-контролируемого исследования не существует, т.к. сейчас никто не лишит беременную женщину фолатов***

**Пренатальная диагностика-**  
система мер, направленных  
на контроль и оценку хода развития  
эмбриона/плода  
с целью своевременной диагностики  
ВОЗМОЖНЫХ ОТКЛОНЕНИЙ И

предотвращения рождения ребенка  
с некорректируемой патологией



# Задачи пренатальной диагностики

- Диагностика врожденных и/или наследственных нарушений в развитии плода - ВПР, хромосомных и моногенных болезней;
- Диагностика внутриутробных инфекций;
- Диагностика болезней серологической и иммунологической несовместимости матери и плода;
- Диагностика плацентарной недостаточности;
- Определение пола плода;
- Информирование родителей о возможных исходах данной беременности, доступных способах лечения или коррекции выявленных отклонений, прогнозе для постнатальной жизни и интеллекта ребенка;
- Оказание помощи в принятии правильного решения в отношении данной беременности;
- Организация направления беременной в гинекологический или акушерский стационар на процедуру прерывания беременности по медицинским показаниям со стороны плода при наличии документов, подтверждающих информированное согласие супругов;
- Организация всех необходимых способов верификации выявленных у плода аномалий;
- В случае отказа семьи от прерывания беременности - медико-генетические рекомендации по выработке тактики пролонгирования беременности и ведения родов;
- Медико-генетические рекомендации по консультированию и обследованию новорожденного, оказанию ему адекватной медицинской помощи;
- Медико-генетическое прогнозирование будущего потомства конкретной супружеской пары;
- Рекомендации по вопросу планирования очередной беременности и тактике ее ведения.

# Методы пренатальной диагностики

с точки зрения контакта с плодом

## Непрямые

- клинико-лабораторные,
- акушерско-гинекологические,
- бактериологические,
- иммунологические,
- серологические,
- биохимические
- молекулярно-генетические

## Прямые

### Неинвазивные

Ультразвуковое сканирование  
Допплерометрия  
Кардиотокография

### Инвазивные

Хорионбиопсия  
Плацентоцентез  
Амниоцентез  
Кордоцентез  
Фетоскопия  
Биопсия тканей плода



## **I уровень -**

**обследование всех беременных с помощью обязательных скрининговых методов контроля состояния плода.**

Проводится акушерами-гинекологами, врачами УЗ-диагностики, врачами-лаборантами биохимических и иммунологических лабораторий женских консультаций.

**Цель - формирование группы беременных повышенного риска ВиНП**

## **II уровень –**

**обследование женщин группы повышенного риска**

Проводится врачами-генетиками, специалистами по пренатальной ультразвуковой диагностике, врачами-лаборантами специализированных центров и медико-генетических консультаций

**Цель – установление диагноза ВиНП до срока жизнеспособности плода, принятие решения об исходе беременности. логи у плода**

## **Задачи УЗИ I триместра в сроке 10-14 недель**

- ❖ Установление фактов наличия, локализации, количества и жизнеспособности плодного яйца/эмбриона;
- ❖ Первичного установления и уточнения срока беременности;
- ❖ Диагностика ранних бластопатий и грубых пороков развития (анэмбриония, неразвивающаяся беременность, анэнцефалия, грубые дефекты закрытия невральной трубки, неразделившиеся двойни);
- ❖ Диагностика маркеров хромосомной патологии у плода (расширение ТВП, наличие/отсутствие носовой кости);
- ❖ Диагностика клинически скрытой угрозы прерывания;
- ❖ Диагностики патологии миометрия и шейки матки.

## **Задачи УЗИ II триместра в сроке 18-21 недели**

- ❖ Уточнение истинного гестационного возраста плода;
- ❖ Определение соответствия фетометрических параметров гестационному сроку или ВЗРП;
- ❖ Диагностика ВПР с поздней манифестацией;
- ❖ Диагностика патологии плаценты, признаков плацентарной недостаточности;
- ❖ Диагностика патологии пуповины;
- ❖ Оценка состояния миометрия

## **Задачи УЗИ III триместра в сроке 30-34 нед.**

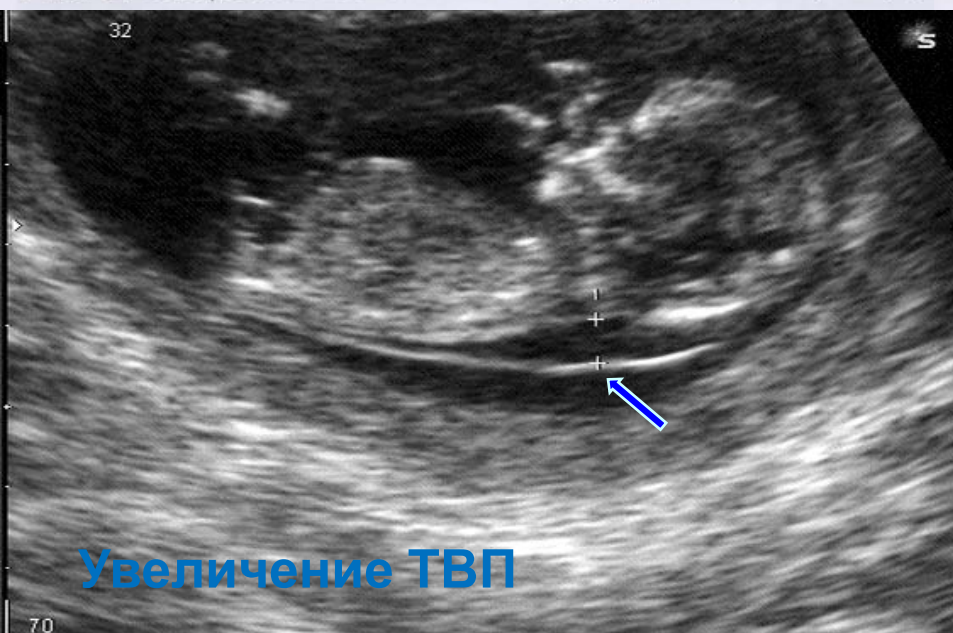
- ❖ Определение соответствия фетометрических параметров плода предполагаемому гестационному возрасту;
- ❖ Оценка вероятностных параметров физического развития плода (масса тела, рост);
- ❖ Диагностика патологии пуповины;
- ❖ Оценка состояния миометрия;
- ❖ Определение акушерских позиций положения плода;
- ❖ Динамика оценки состояния плодово-плацентарного комплекса



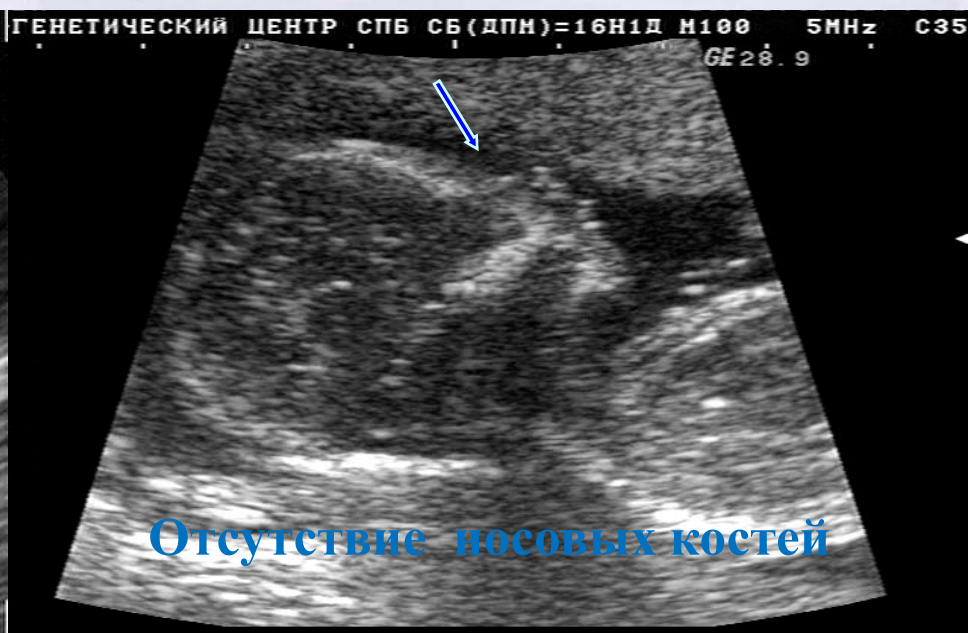
# Примеры эхографических маркеров



Рис. 5. Эхограммы костей носа плода (стрелка) в норме (А) и при синдроме Дауна (Б).



Увеличение ТВП



Отсутствие носовых костей

# УЗ-диагностика редукционных пороков конечностей

# УЗ-диагностика лимфангеом различной локализации

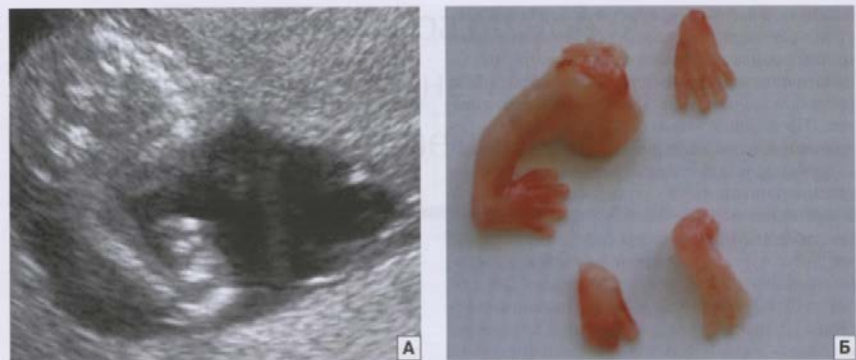


Рис. 1. Наблюдение 1. А – 13 нед 3 дня беременности. Укорочение костей левого предплечья, олигодактилия. Б – внешний вид рук и стоп абортуса.



Рис. 2. Наблюдение 2. А – 11 нед 6 дней. Укорочение костей правого предплечья, олигодактилия. Б – внешний вид рук абортуса.

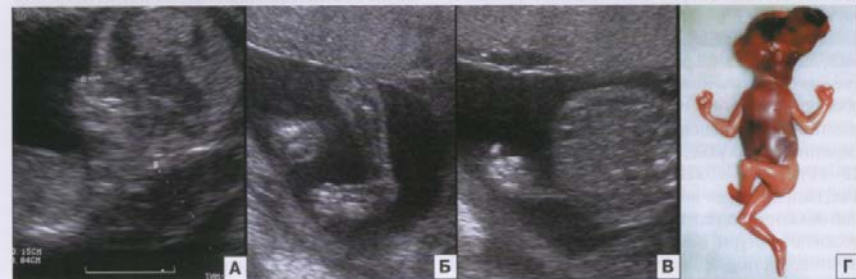


Рис. 3. Наблюдение 3. А – 12 нед 1 день. Видны расширение воротникового пространства у плода, а также аномальный профиль с микрогенией и гипоплазией костей носа. Б – 20 нед 1 день. Укорочение и аномальная установка левой стопы. В – камподактилия верхней конечности. Г – внешний вид абортуса.



Рис. 3. Фенотип новорожденного (наблюдение 1). Видно опухолевидное образование, расположенное по переднезадней боковой поверхности грудной клетки.



Рис. 4. Эхограмма поверхностной лимфангиомы (наблюдение 2, поперечное сечение).



Рис. 5. Эхограмма поверхностной лимфангиомы (наблюдение 2, продольное сечение).



Рис. 6. Фенотип новорожденного (наблюдение 2). Видно опухолевидное образование, расположенное по переднезадней боковой поверхности грудной клетки.

# Биохимический скрининг беременных

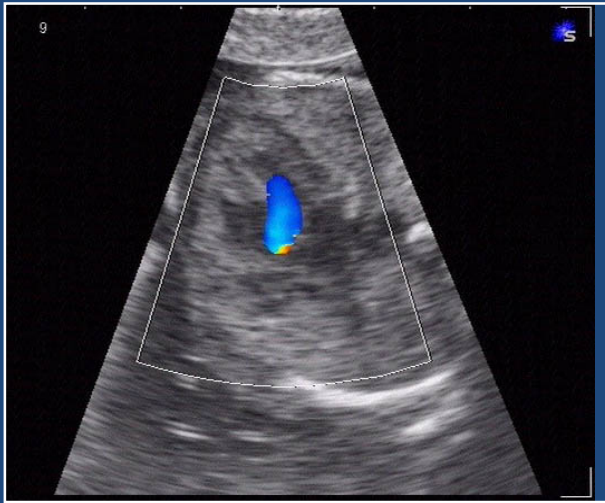


Массовый безвыборочный иммуноферментный анализ определенных эмбрионспецифичных, т.е. продуцируемых клетками самого плода или плацентой, маркерных белков, поступающих в кровотоки матери и изменяющих свою концентрацию в зависимости от срока беременности и состояния плода.

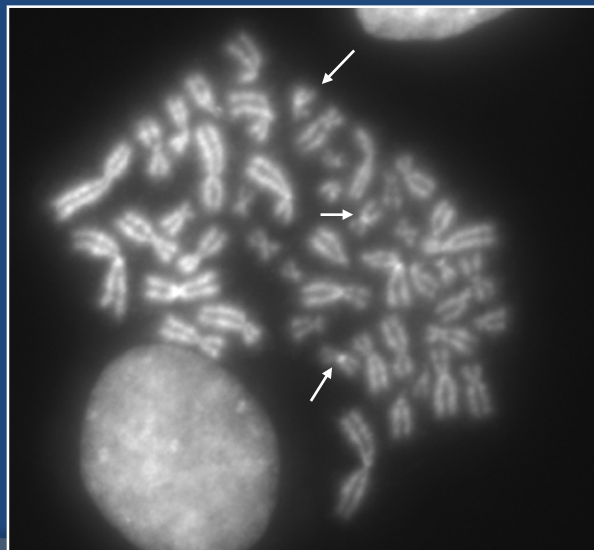
**Осуществляется в I триместре беременности!**

Значения МоМ для сывороточных белков (связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина), данные УЗИ плода, характеристики беременной (возраст, вес, толщина передней брюшной стенки), сведения из анамнеза вводятся в специальную компьютерную программу, которая рассчитывает **величину генетического риска**

# Инвазивная пренатальная



ДМЖП



47,XX,+16



Случай пренатальной диагностики  
трисомии 16 хромосомы  
Фенотип абортуса

**УТВЕРЖДЕН приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации  
от «01» ноября 2012 г. № 572н**

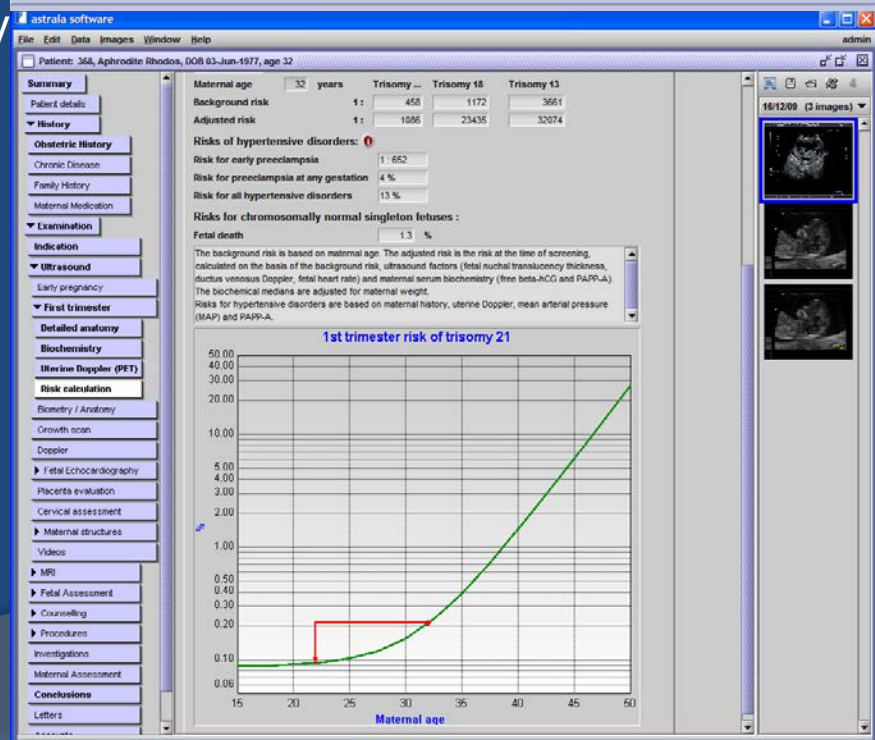
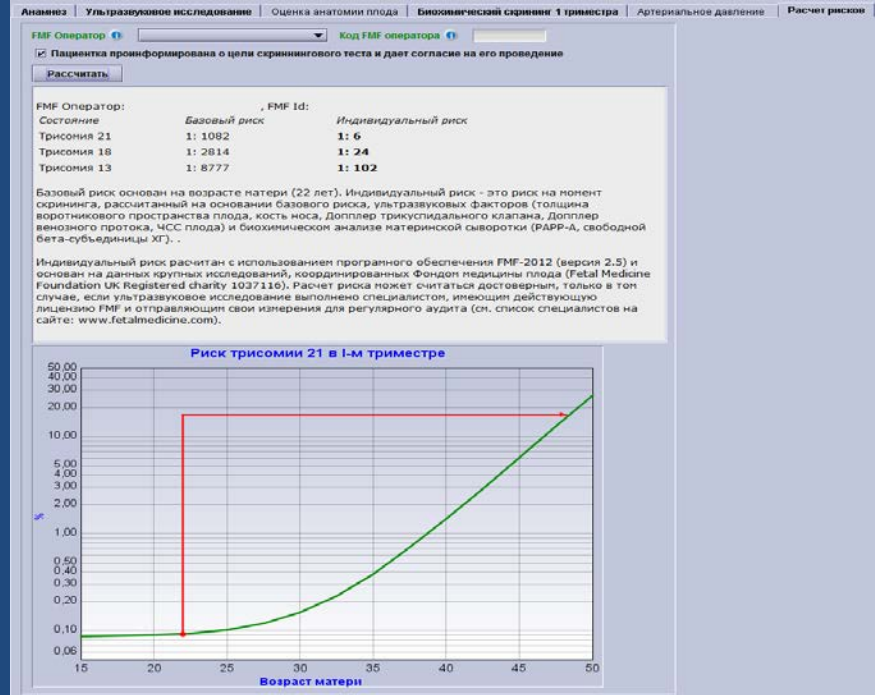
**Порядок оказания медицинской помощи по профилю**

**«акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»**

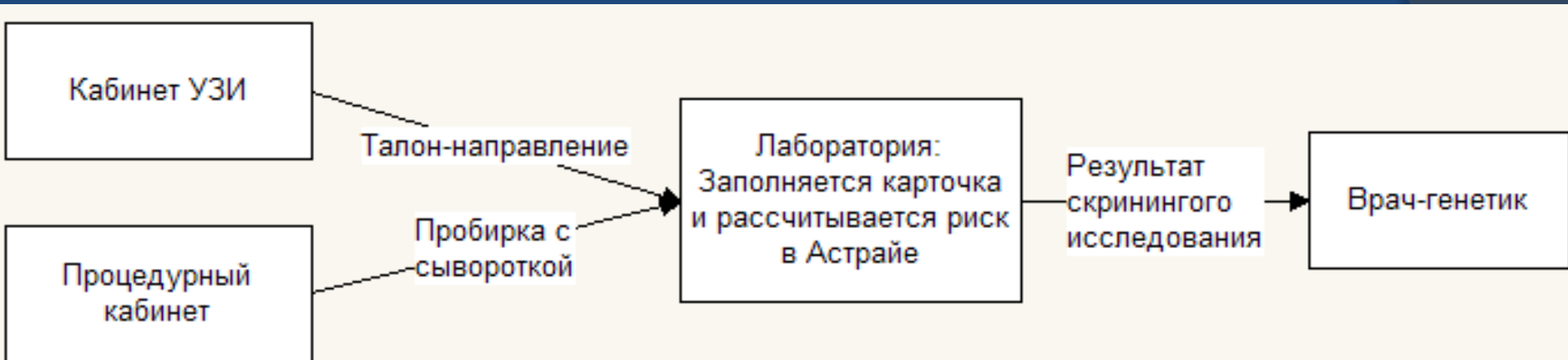
- При сроке беременности **11-14 недель** беременная женщина направляется в медицинскую организацию, осуществляющую экспертный уровень пренатальной диагностики, для проведения комплексной пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребенка, включающей **УЗИ врачами-специалистами, прошедшими специальную подготовку и имеющими допуск на проведение ультразвукового скринингового обследования в I триместре**, и определение материнских сывороточных маркеров (связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина) **с последующим программным комплексным расчетом индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией.**
- При сроке беременности **18-21 неделя** беременная женщина направляется в медицинскую организацию, осуществляющую пренатальную диагностику, в целях проведения **УЗИ для исключения поздно манифестирующих врожденных аномалий развития плода.**
- При установлении у беременной женщины **высокого риска по хромосомным нарушениям у плода (индивидуальный риск 1/100 и выше) в I триместре беременности и (или) выявлении врожденных аномалий (пороков развития) у плода в I, II и III триместрах беременности** врач-акушер-гинеколог направляет ее в медико-генетическую консультацию (центр) **для медико-генетического консультирования и установления или подтверждения пренатального диагноза с использованием инвазивных методов обследования.**

# Скрининг; расчет риска первого триместра

- В соответствии с The Fetal Medicine Foundation, UK
- Доступен только для сертифицированных и зарегистрированных специалистов
- Три аспекта: анамнез, УЗИ и биохимические маркеры
- Расчёт сразу по трисомиям 21, 18, 13.
- Графическое отображение разницы между базовым и индивидуальным рисками
- Контроль качества: знаний и навыков врачей УЗИ, результатов работы врачей, документации, забора и транспортировки образцов крови, анализа крови, анализатора и наборов реагентов, информации о пациентке, исходов.



# Типовое решение для проведения пренатального скрининга №1: только лаборатория



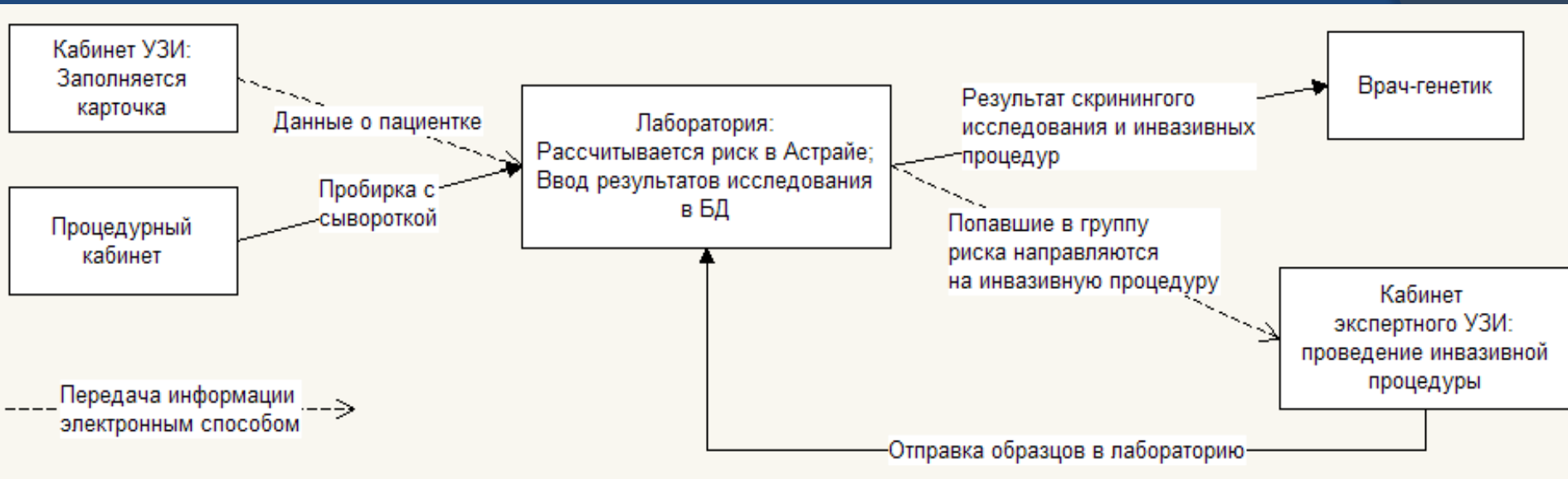
## ⊙ «+»:

- минимальная стоимость
- отсутствие каких-либо требования к инфраструктуре
- максимальная надёжность, вследствие простоты

## ⊙ «-»:

- очень большая нагрузка на лаборантов, в т.ч. «чужой работой» (#, отчёты)
- отсутствие обратной связи
- проблемы с корректным заполнением талонов (небрежный почерк, пропуск полей при заполнение талона)

## Решение для проведения пренатального скрининга №2: УЗИ + лаборатория + экспертное УЗИ



### ⊙ «+»:

- Более полная история беременности в базе данных
- Специалисты УЗД получают лучшую обратную связь о работе

### ⊙ «-»:

- Дополнительные расходы на инфраструктуру



# Пациентка К. 31 год

## 1-я беременность

## Скрининг 1 триместра

Адрес: ул., дом, кв...: Владикавказ Телефон:

### Анамнез

Этническая группа: Белая (Европа, средний Восток, север Африки, латиноамериканские страны).  
 Количество беременностей: 1; преждевременные роды в сроке 16-30 недель: 1; 31-36 нед: 0; По  
 Вес матери: 74,0 кг; Рост: 168,0 см.  
 Курение при настоящей беременности: нет; Сахарный диабет: нет.  
 Зачатие: естественное.  
 Последние месячные:

### УЗИ в I-м триместре

визуализация: удовлетворительная.  
 Срок беременности (СБ): 13 нед. + 2 дней по КТР

Находки	обычная маточная беременность определяется	
Сердечная деятельность плода	определяется	
ЧСС плода	170 уд./мин	
Колпико-теменной размер (КТР)	71,1 мм	
Толщина воротникового пространства (ТВП)	1,90 мм	

**Маркеры хромосомной патологии плода:**  
 Кость носа: отсутствие / гипоплазия.

### Биохимия материнской сыворотки

Проба 001819587, взята: 8 Октябрь 2014 г., исследование проведено: 9 Октябрь 2014 г.  
 Свободная бета-субъединица ХГЧ 72,00 МЕ/л эквивалентно 2,411 МоМ  
 PAPP-A 4,211 МЕ/л эквивалентно 1,135 МоМ

### Расчет рисков

Пациентке даны все необходимые объяснения и она подтверждает, что понимает разъяснения.  
 FMF Оператор [redacted]

Состояние	Базовый риск	Индивидуальный риск
Трисомия 21	1: 576	1: 36
Трисомия 18	1: 1454	1: 1577
Трисомия 13	1: 4546	1: 1117
Самостоятельные роды до 34 недель беременности	1: 4546	1: 78

Базовый риск основан на возрасте матери (31 лет). Индивидуальный риск - это риск на момент скрининга базового риска, ультразвуковых факторов (толщина воротникового пространства плода, кость носа, материнской сыворотки (PAPP-A, свободной бета-субъединицы ХГ).

доктор: Адрес: ул., дом, кв...: Владикавказ Телефон: 913809

### Анамнез

Этническая группа: Белая (Европа, средний Восток, север Африки, латиноамериканские страны).  
 Количество беременностей: 1; преждевременные роды в сроке 16-30 недель: 1; 31-36 нед: 0; По  
 Вес матери: 74,0 кг; Рост: 168,0 см.  
 Курение при настоящей беременности: нет; Сахарный диабет: нет.  
 Зачатие: естественное.  
 Последние месячные:

### УЗИ в I-м триместре

визуализация: удовлетворительная.  
 Срок беременности (СБ): 13 нед. + 6 дней по КТР

Находки	обычная маточная беременность определяется	
Сердечная деятельность плода	определяется	
ЧСС плода	156 уд./мин	
Колпико-теменной размер (КТР)	79,5 мм	
Толщина воротникового пространства (ТВП)	2,40 мм	
Венозный проток PI	1,17	

**Маркеры хромосомной патологии плода:**  
 Кость носа: определяется.

### Биохимия материнской сыворотки

Проба 001819587, взята: 8 Октябрь 2014 г., исследование проведено: 9 Октябрь 2014 г., оборудова  
 Свободная бета-субъединица ХГЧ 72,00 МЕ/л эквивалентно 2,298 МоМ  
 PAPP-A 4,211 МЕ/л эквивалентно 1,273 МоМ

### Расчет рисков

Пациентке даны все необходимые объяснения и она подтверждает, что понимает разъяснения.  
 FMF Оператор [redacted]

Состояние	Базовый риск	Индивидуальный риск
Трисомия 21	1: 585	1: 2203
Трисомия 18	1: 1532	<1: 20000
Трисомия 13	1: 4775	<1: 20000
Самостоятельные роды до 34 недель беременности	1: 4775	1: 78

Базовый риск основан на возрасте матери (31 лет). Индивидуальный риск - это риск на момент скрининга базового риска, ультразвуковых факторов (толщина воротникового пространства плода, кость носа, материнской сыворотки (PAPP-A, свободной бета-субъединицы ХГ).

Индивидуальный риск рассчитан с использованием программного обеспечения FMF-2012 (версия 2,8) исследований, координированных Фондом медицины плода (Fetal Medicine Foundation UK Registered) и считается достоверным, только в том случае, если ультразвуковое исследование выполнено специалистом, имеющим лицензию FMF и отправляющим свои измерения для регулярного аудита (см. список специалистов на сайте).

# Неинвазивная пренатальная диагностика

Без использования опасных инвазивных процедур.

Для анализа требуется 10 мл крови.

Точный результат всего за 12 дней.

Анализ может быть выполнен в любое время, начиная с 9-й недели беременности.

Точность неинвазивного пренатального анализа превышает 99%.

**Является альтернативой инвазивному анализу?!**

Тест одобрен американским сообществом акушеров и гинекологов и рекомендован для диагностики.

Неинвазивный пренатальный ДНК анализ позволяет определить трисомии:

T21 (синдром Дауна)

T18 (синдром Эдвардса)

T13 (синдром Патау)

и численные аномалии половых хромосом:

Моносомия X (МХ, синдром Тернера)

XXX (трисомия X)

XXY (синдром Клайнфельтера)

XYY

Пол плода (XX или XY) - помогает в стратификации риска для X-сцепленных заболеваний, таких как гемофилия, мышечная дистрофия Дюшенна или врожденной

гиперплазии надпочечников.

**Заключение**  
по результатам неинвазивной пренатальной диагностики трисомий по 13, 18 и 21 хромосомам, моносомии X хромосомы и трипloidии/исчезающего близнеца

Исследование выполнено в лаборатории NATERA, США (Natera, Inc. 201 Industrial Road Suite 410 San Carlos, CA 94070) методом массового параллельного секвенирования с биоинформационной обработкой по алгоритму NATUS

Пациент: [REDACTED]      Дата забора материала: 17.03.2014  
Дата рождения: 11.12.1978      Дата поступления материала в лабораторию: 21.03.2014  
Срок беременности (неделя): 15      Дата готовности анализа: 28.03.2014  
Номер исследования: 151048

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Фракция фетальной ДНК: 8.8%  
Пол плода: Мужской

Исследуемая хромосома	Вычисленный риск по результатам лабораторного исследования	Комментарий
Трисомия 21 (Синдром Дауна)	<1/10000 (<0.01%)	Риск низкий
Трисомия 18 (Синдром Эдвардса)	<1/10000 (<0.01%)	Риск низкий
Трисомия 13 (Синдром Патау)	<1/10000 (<0.01%)	Риск низкий
Моносомия X (Синдром Тернера)	<1/10000 (<0.01%)	Риск низкий
Трипloidия/Исчезающий близнец		Риск низкий

Заключение: По результатам исследования ДНК плода, выделенной из крови матери, риск рождения ребенка с трисомией 21, 18, 13 хромосомы, моносомией X хромосомы или трипloidией/синдромом исчезающего близнеца составляет менее 0,01%.

**Хромосомная патология у плода (Синдромы: Дауна, Эдвардса, Патау, Тернера и Трипloidия/Исчезающий близнец) не обнаружены**

**Важная информация:** Ни одно из существующих исследований не может гарантировать отсутствия у будущего ребенка любых отклонений. Неинвазивный пренатальный тест выявляет только трисомии 21, 18 и 13 хромосом, числовые аномалии половых хромосом, трипloidию у плода и синдром исчезающего близнеца. С его помощью нельзя выявить все генетические или негенетические проблемы, которые могут быть у будущего ребенка. Даже если результаты теста отрицательные невозможно полностью исключить все потенциальные проблемы, связанные с участком этих хромосом. Методика исследования не позволяет исключить мозаицизм у плода и/или плацентарный мозаицизм по этим хромосомам. Для правильной интерпретации результатов исследования, получите дополнительную консультацию специалиста.

# Пренатальная лабораторная диагностика хромосомных болезней

- Кариотипирование
  - «Быстрые методы» - 5 хромосом
  - Fish – флуоресцентная in situ гибридизация
- Флуоресцентная ПЦР – количественная флуоресцентная ПЦР (КФ-ПЦР)=фрагментный анализ
- Молекулярное кариотипирование микроматричный анализ СМА chromosomal microarray (увеличение ТВП, нормальный кариотип)



# Преимущества быстрых методов интерфазной FISH и КФ-ПЦР перед рутинным кариотипированием

- Быстрота анализа
- Возможность анализа малого количества материала или в отсутствии митозов (КФ-ПЦР)
- Возможность определения примеси материнских клеток в плодном материале и постановке диагноза без повторной инвазии КФ-ПЦР.
- Определение родительского происхождения исследуемой хромосомы или хромосомного локуса КФ-ПЦР.
- Более низкая стоимость анализа (КФ-ПЦР).
- Более точная оценка мозаицизма, особенно при наличии низкоуровневого или более 2х клонов клеток (fish).
- Выявление микроперестроек КФ-ПЦР, fish.

Пациентка N, 41 год, срок бер-ти 12+6 нед.

- Данные УЗИ 1 триместра: ктр=62мм, твп=5,5мм
- б/химический скрининг: св.β ХГЧ=1,034 МоМ  
РАРР-А=0,3 МоМ

Astraia

Риск тр.+21 - 1:2

Риск тр.+18 – 1:18

Риск тр.+13 – 1:38

Кариотип ВХ: 46,Х+21 – 3 метафазы

КФ-ПЦР 4 образца ВХ: трисомия +21 85-95%

FISH (3-х цветный) клоны Х/ХУ – 85/9%

FISH (5-ти цветный) клон ХУ+21:9%; клон Х+21:84%

Кариотип культуры ВХ: 47,ХУ+21 (15 метафаз)

# Молекулярное кариотипирование микроматричный анализ CMA chromosomal microarray

- Перспективный метод с разрешением в тысячу и более раз выше обычного кариотипирования
- Единственный метод позволяющий диагностировать всевозможные микроделеционные синдромы в пределах всего генома
- Для анализа требуется не более 100нг геномной ДНК, экстрагированной из амниотической жидкости или ворсинок хориона
- Может быть использован при исследовании архивного материала и тканей с неделящимися клетками
- Ограничения array: не выявляет сбалансированных хромосомных перестроек, не выявляет изменения количества копий в регионах генома ДНК которых не присутствуют на микрочипе

# Настоящее и ближайшее будущее

- ПУТЬ 1: кариотип и целевая FISH (достаточно для диагноза при правильной тактике).
- ПУТЬ 2: кариотип при нормальном УЗИ и высоком риске (амниоцентез); молекулярное кариотипирование при пороках развития плода.
- ПУТЬ 3: молекулярное кариотипирование всем.





**благодарю за внимание !**