



Пренатальная диагностика



*Кафедра нервных болезней,
нейрохирургии и медицинской
генетики*



Данные комитета экспертов ВОЗ:

- До 16,3% новорожденных с врожденными пороками развития (ВПР)
- Из них дефекты невральной трубки (ДНТ) – 10-30%
- В структуре причин детской смертности наследственные факторы – 40-50 %
ВПР - 15-25%
- 0,7% новорожденных с хромосомной патологией

Пренатальная диагностика

Совокупность всех методов диагностики состояния плода, которые выявляют врожденные дефекты и любые аномалии, диагностируемые при рождении



От вероятностного - к однозначному прогнозированию исхода беременности

Первые попытки инвазивной ПД сделаны в середине 50-х годов XX века в связи с эритробластозом у плода, обусловленным Rh-изоиммунизацией

Приказ Минздрава РФ N 457 от 2000 г.

"О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей"

В 2009 г. в приоритетный национальный проект "Здоровье" был включен новый раздел "Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка"

Новая концепция ультразвуковой ПД, ориентированная прежде всего на сроки I триместра беременности

■ Постановление Правительства РФ N 1159 от 31 декабря 2009 г. "О закупке и передаче в 2010 г. оборудования и расходных материалов для реализации в субъектах РФ мероприятий по пренатальной (дородовой) диагностике нарушений развития ребенка в учреждениях государственной и муниципальной систем здравоохранения".

Критериями нового порядка пренатальной диагностики являются следующие:

- УЗ обследование состояния плода с оценкой анатомических структур и эхо-маркеров хромосомных аномалий (ТВП и носовой кости) врачами-экспертами УЗ диагностики в 11-14 нед. гестации
- Б/х скрининг материнских сывороточных маркеров (РАРР-А, св. b-ХГЧ) в сроки I триместра беременности
- Комбинированная оценка индивидуального риска хромосомной патологии у плода в I триместре беременности при помощи *Fetal Medicine Foundation (FMF) - программы Astraia*
- МГК беременных группы высокого индивидуального риска по данным скринингового обследования, подтверждающая УЗ диагностика, инвазивные методы ПД, проводимые в МГЦ на региональном экспертном уровне
- Пренатальный консилиум по дальнейшей акушерской тактике, формирующейся по результатам пренатальной диагностики нарушений развития ребенка



Методические подходы к пренатальной диагностике

Требования к методам:

- Высокая точность метода
- Небольшая опасность осложнений
- Маленький срок беременности
- Минимальный срок получения результата

2 уровня обследования:

1 уровень. Массовые безвыборочные методы исследования (скрининг), в результате формируются «группы риска»

2 уровень. Индивидуальные методы исследования плода в «группах риска» с использованием современных методов диагностики



Условия проведения скрининговых программ:

- Частота заболевания не менее 1:10000
- Диагностическая значимость
- Экономичность
- Эффективность лечения и профилактики
- Доступность биоматериала



Методы оценки состояния плода:

Непрямые

- Клинический осмотр
- МГК
- Биохимический скрининг

Прямые

- Динамическая эхография
- Инвазивная пренатальная диагностика



Основные этапы пренатальной диагностики

- Медико-генетическое консультирование
- УЗИ плода
- Биохимическая диагностика
- Получение плодного материала
- Лабораторное исследование – цитогенетическое, молекулярно-генетическое, биохимическое
- Рекомендации по результатам ПД

Динамическая эхография

- Основные сроки:
- 10-14 нед.
- 20-21 нед.
- 32-34 нед.

По показаниям – чаще

- Точность диагностики ВПР → 90%
- Ложноотрицательные результаты – 8,5%
- Двухэтапность



Эхография в 10-14 недель:

- Толщина воротникового пространства (NT)



- Размер носовых костей
- Копчиково-теменной,
- бипариетальный размеры



Эхография 10-14 недель



■ТВП – 7 мм у плода с СД. 13 нед.



■Экзенцефалия 10-11 нед.



■Кистозная гигрома шеи 13 нед.



■Омфалоцеле 14 нед.

Эхография во 2 и 3 триместре:



- Опережение или отставание плода в росте
- Измененные эхо-контуры частей тела и внутренних органов
- Нарушения положения, предлежания и подвижности плода
- Диспропорция частей тела плода
- Кистозные гигромы шеи



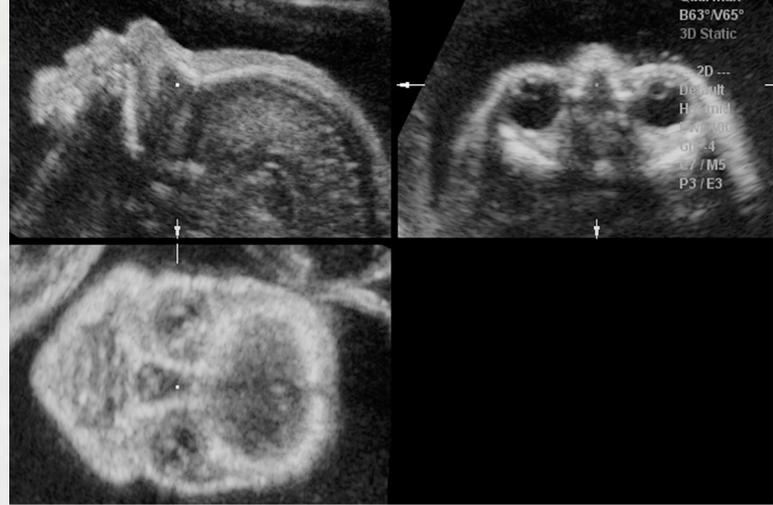
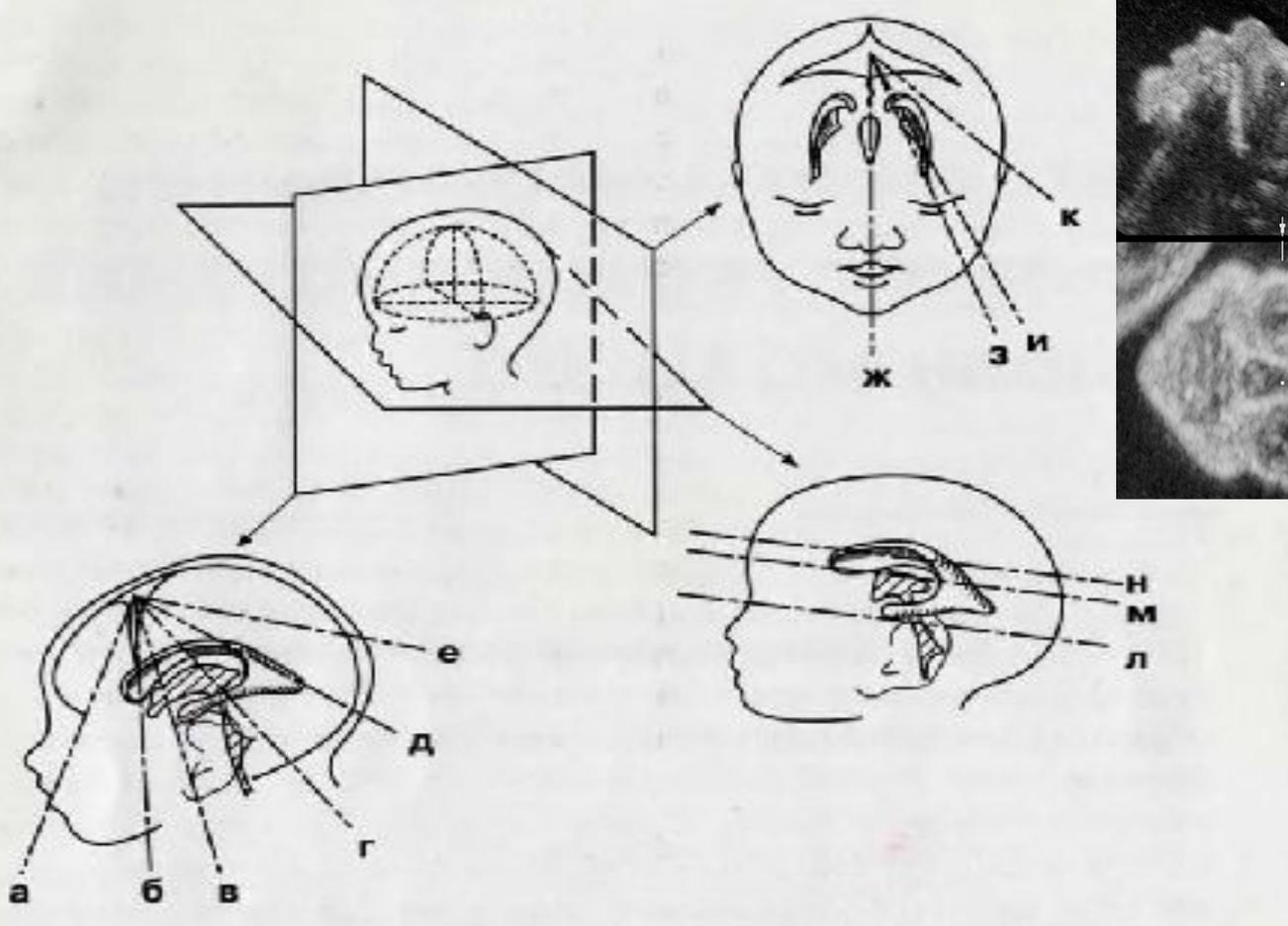
УЗИ –маркеры со стороны плода косвенно свидетельствуют о хромосомной патологии или ВПР:

- **Гиперэхогенный кишечник**
- **Удлинение длинных трубчатых костей**
- **Симптом «гольфного мяча» - кальцинаты в проекции сердца**
- **Кистозные гигромы шеи**
- **Измененные ЭХО-контуры частей тела и внутренних органов**
- **Опережение или отставание плода в росте**
- **Нарушения положения, предлежания и подвижности плода**
- **Диспропорция частей тела плода**



Эхография во 2 и 3 триместре:

- Поли-, олигогидроамнион
- Гипоплазия плаценты
- Гипо- или гиперплазия пуповины
- Аплазия одной из артерий пуповины
- Амниотические тяжи
- Кисты плаценты
- Пороки развития последа
- Нарушения фето-плацентарного кровообращения



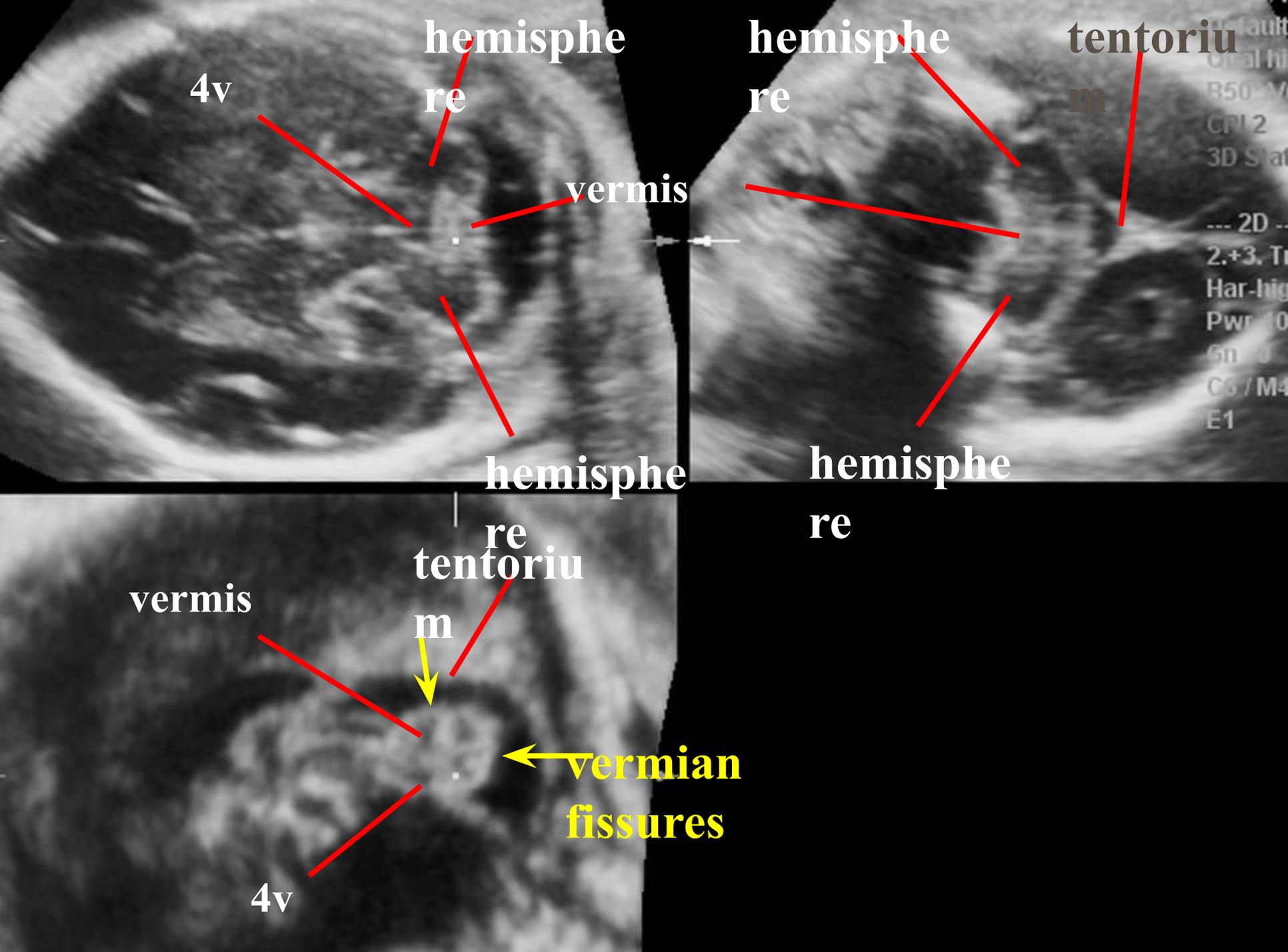
а) через лобные доли б) через передние рога боковых желудочков в) через межжелудочковое отверстие (Монро) и III желудочек г) через тела боковых желудочков д) через треугольник бокового желудочка е) через затылочные доли мозга ж) срединное сагиттальное сечение з) парасагиттальное сечение через каудоталамическую вырезку и) парасагиттальное сечение через боковой желудочек к) парасагиттальное сечение через рейлев островок л) на уровне ножек мозга м) в проекции III желудочка и зрительных бугров н) на уровне тел боковых желудочков



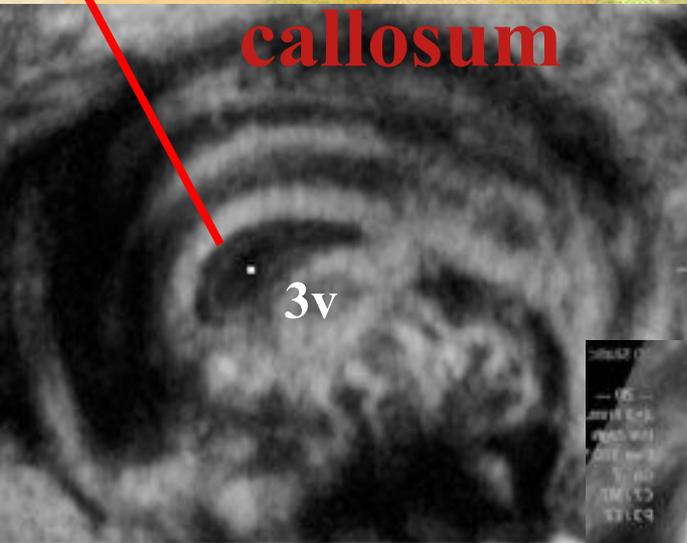
Поперечное сечение головы плода
 через заднюю черепную ямку.
 Стрелкой указана большая
 цистерна ГМ плода



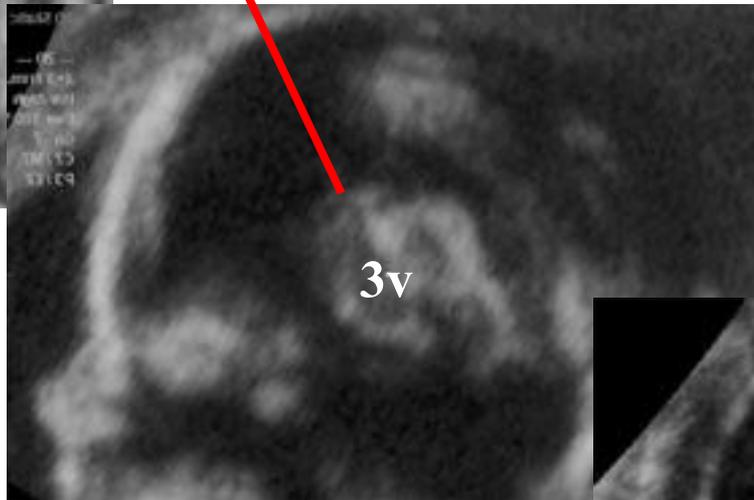
Поперечное сечение головы плода
 через заднюю черепную ямку.
 Определение поперечного размера
 мозжечка



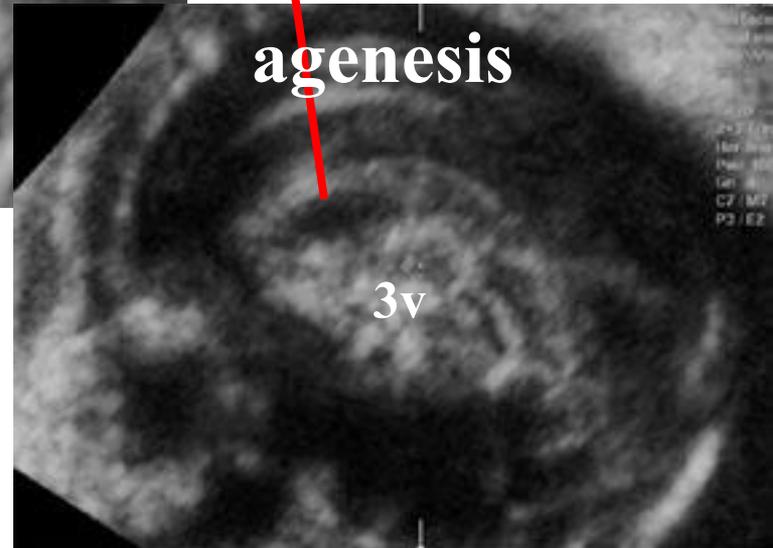
Normal corpus callosum



Absent corpus



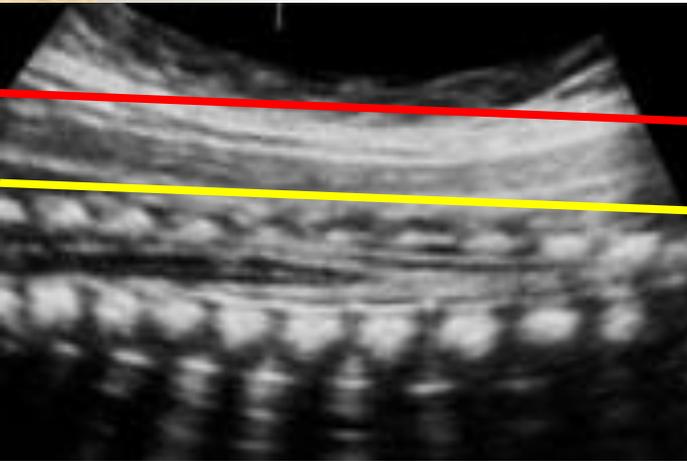
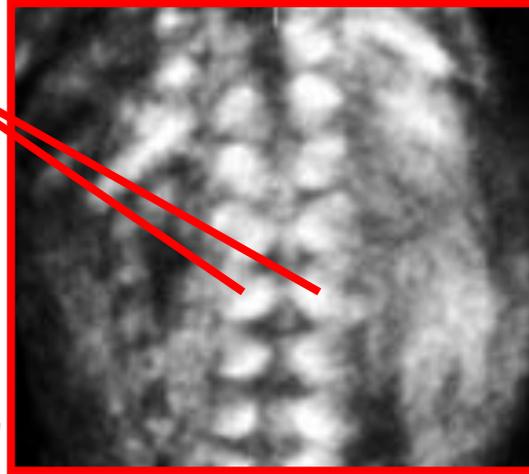
Partial agenesis



Originally published in
*Ultrasound Obstet
Gynecol *****

3D ultrasound of fetal spine

Posterior
ossification
centers



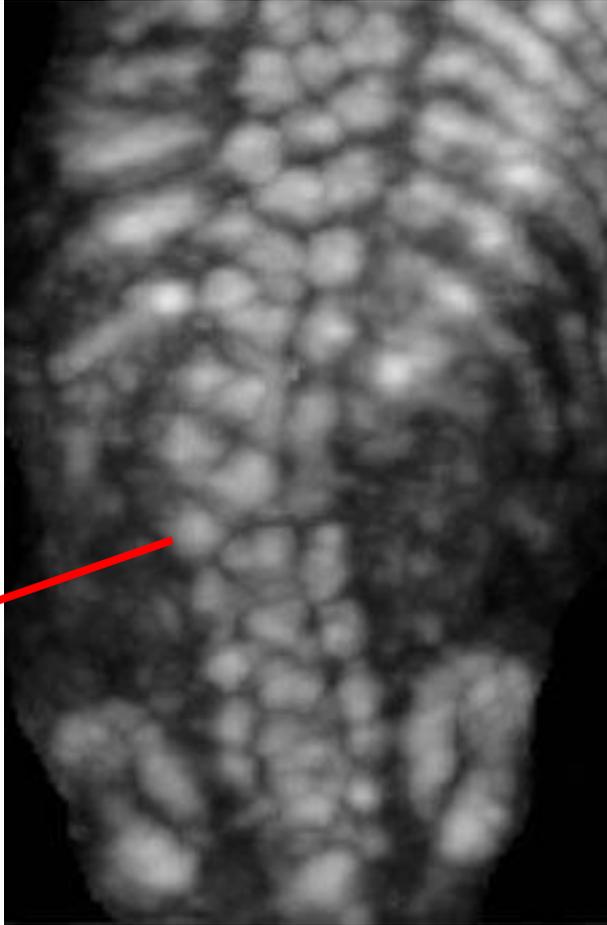
body

Multiplanar

Maximum mode

Originally published in *Ultrasound Obstet Gynecol* ****

Vertebral anomalies



Hemi-vertebra

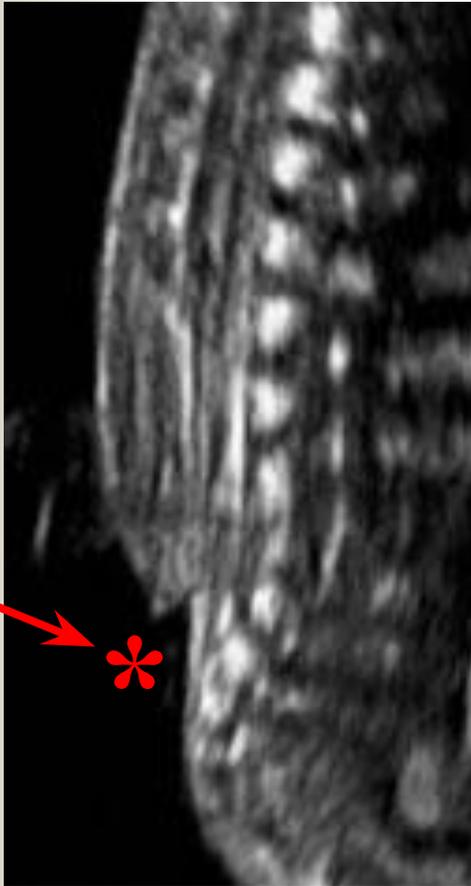


**Partial sacral
agenesis**

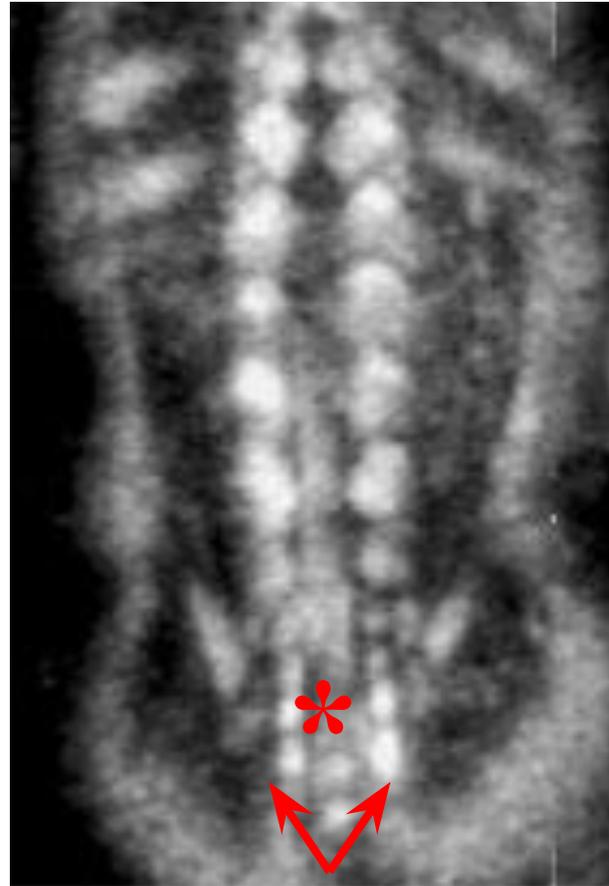
Originally published in
*Ultrasound Obstet
Gynecol* ****

2D vs 3D ultrasound of fetal spina bifida

2D sagittal



3D multiplanar



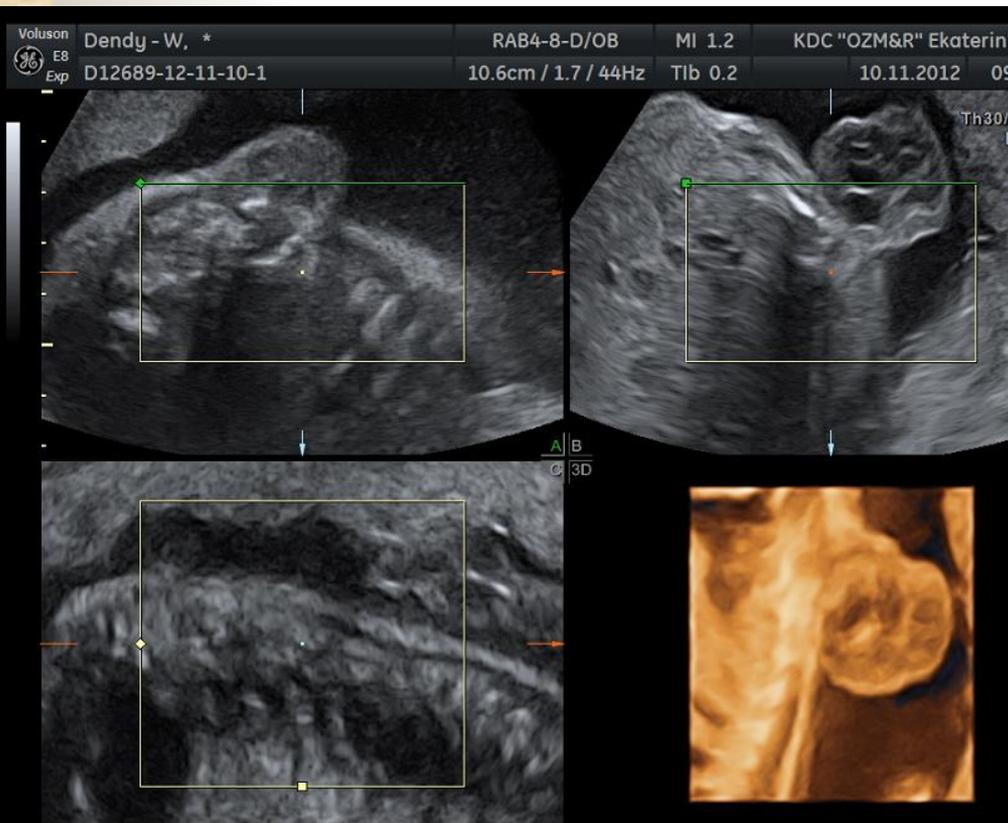
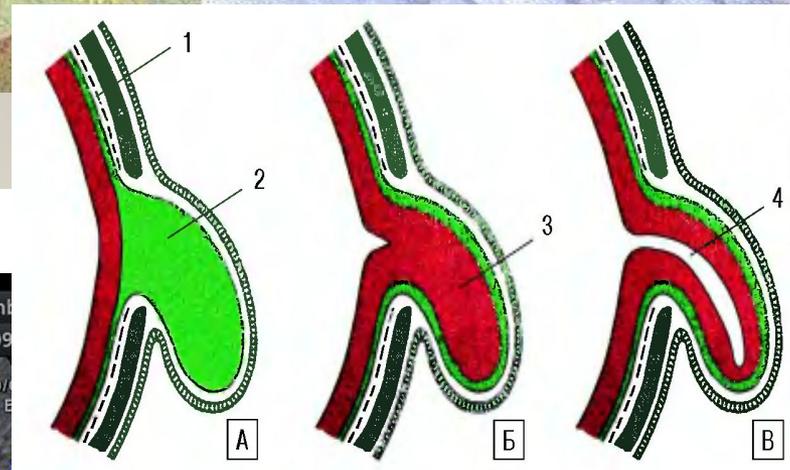
3D maximum mode



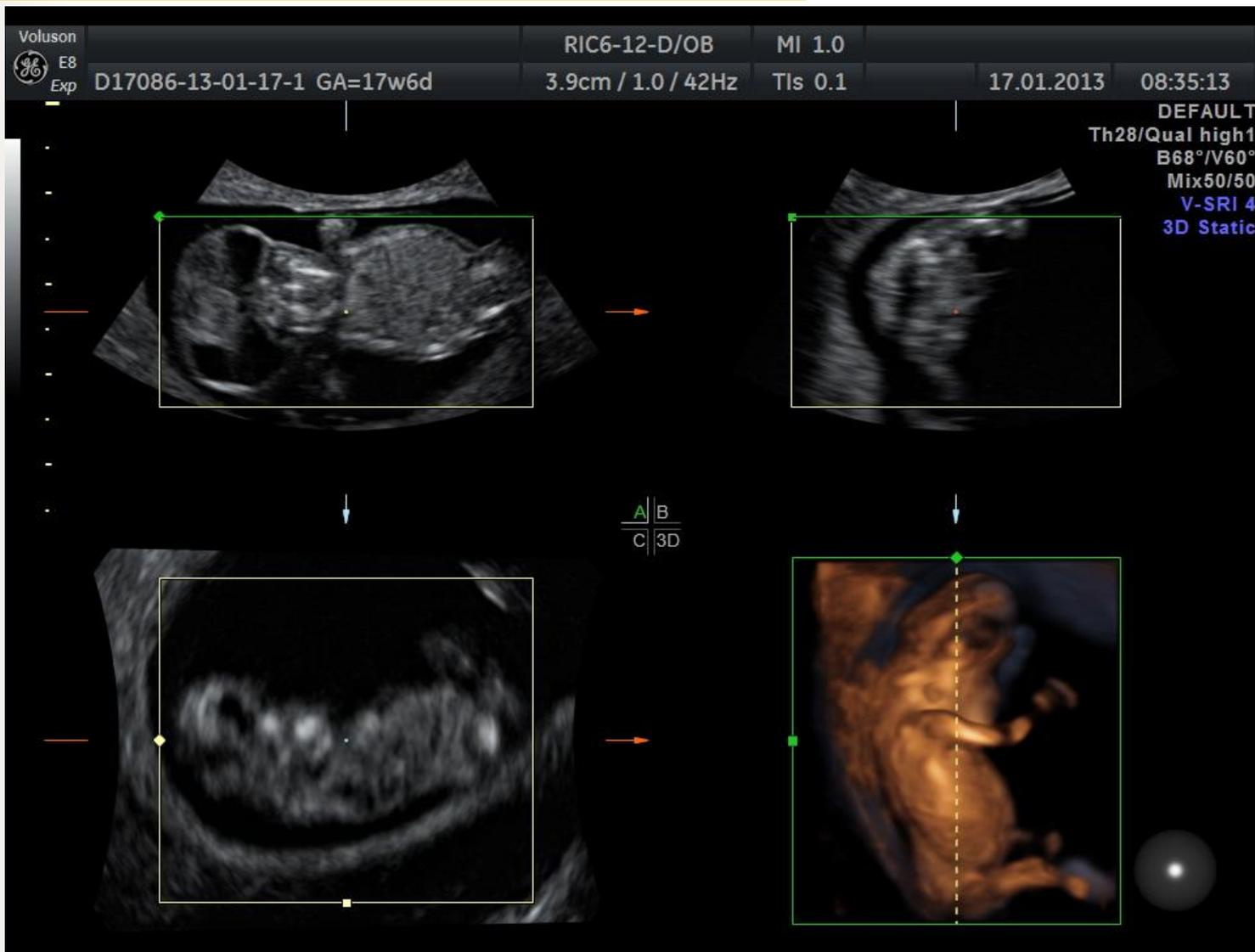
Lateral splaying of neural arches

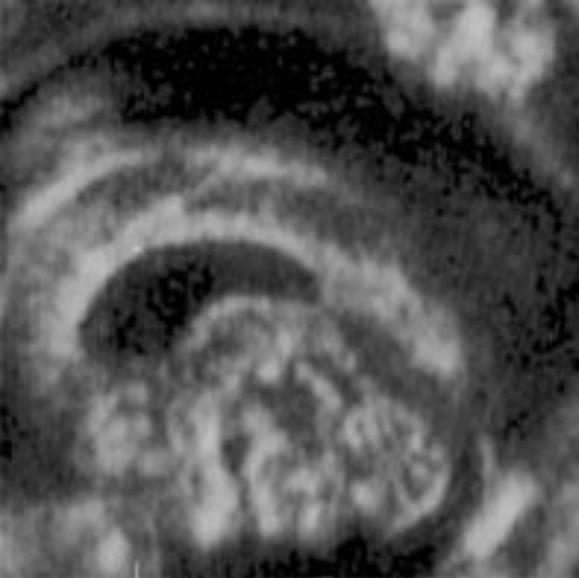
Originally published in *Ultrasound Obstet Gynecol* ****

Spina bifida

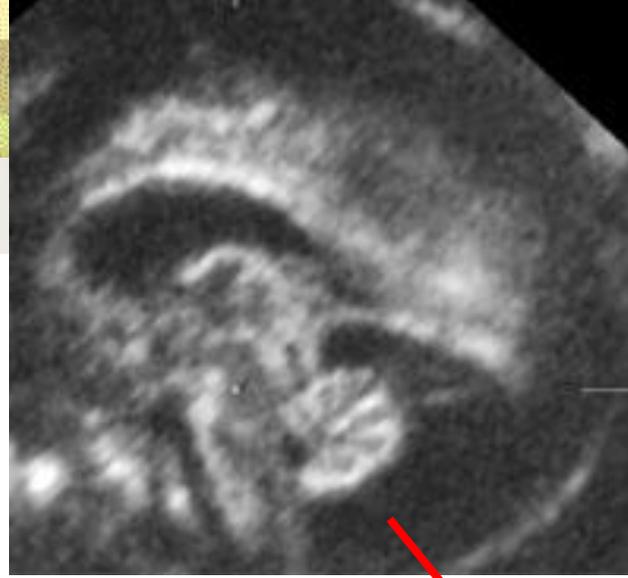


Экзенцефалия

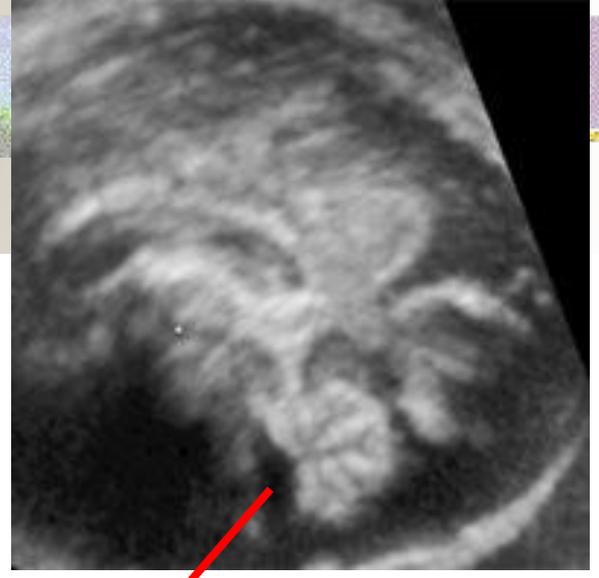




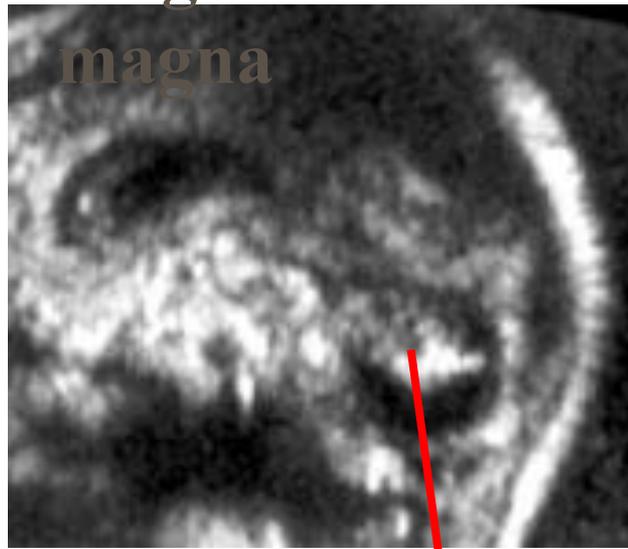
Normal



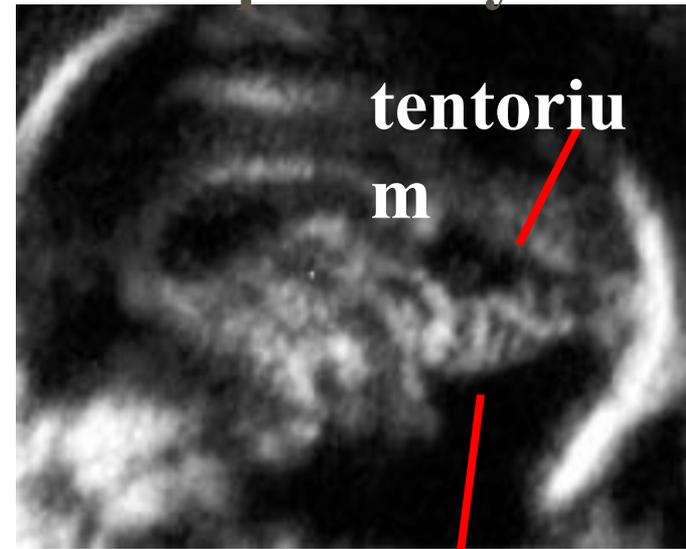
Megacisterna magna



Blake's pouch cyst



Vermian hypoplasia



Dandy-Walker malformation

Originally published in
*Ultrasound Obstet
Gynecol *****

Синдром Арнольда – Киари



А. поперечное сечение головы плода.

Отчетливо видно расширение боковых желудочков ГМ

Б,В – продольное и поперечное сечение позвоночника плода.

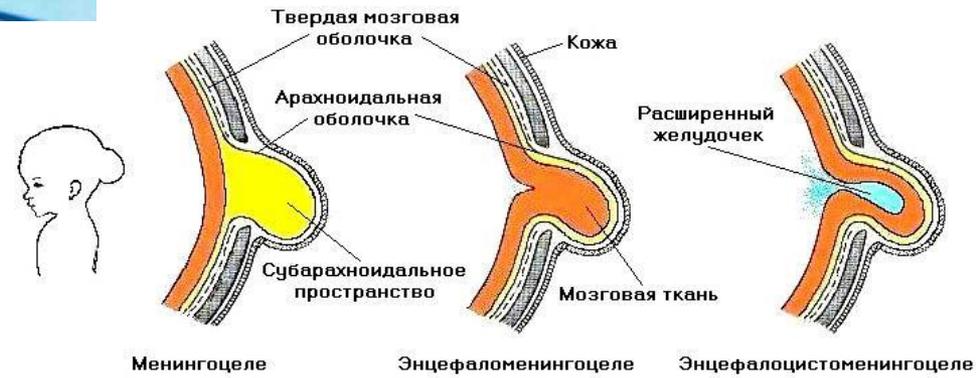
Виден обширный дефект позвоночного столба

Черепно-мозговая грыжа

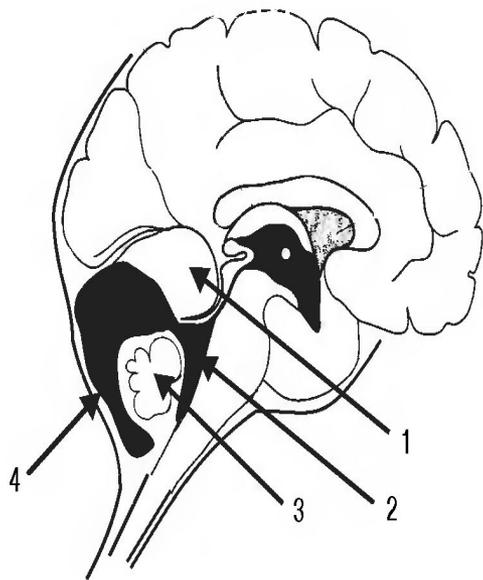


Менингомиелоцеле

Менингоцеле. Поперечное сечение головы плода.
Менингоцеле
Дефект затылочной кости



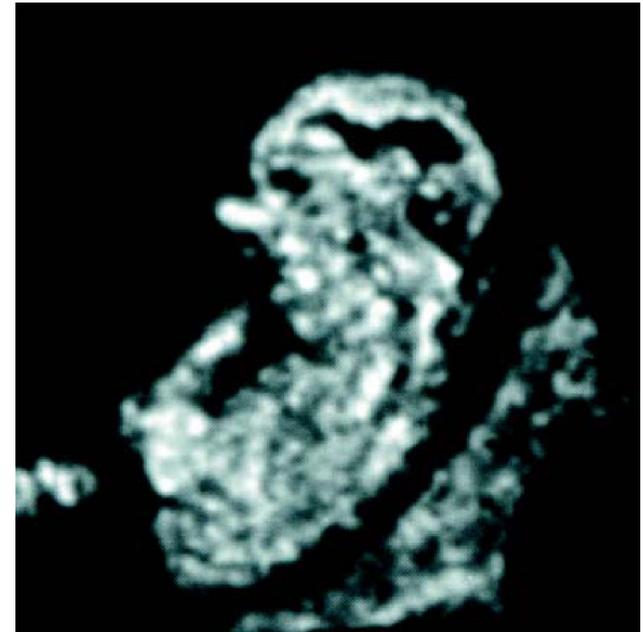
■ ВПР вентрикулярной системы и подпаутинного пространства



1 – полушария мозжечка; 2 – расширенный IV желудочек; 3 – гипоплазированный червь мозжечка; 4 – киста в области большой цистерны.



Голопрозэнцефалия



Беременность 24-25 недель

Редукционный порок развития правой бедренной кости



левая бедренная кость – 47 мм



правая бедренная кость – 23 мм

Пренатальная эхография



Срединная расщелина



Ариния у плода с с.Эдвардса



Арахноидальная киста

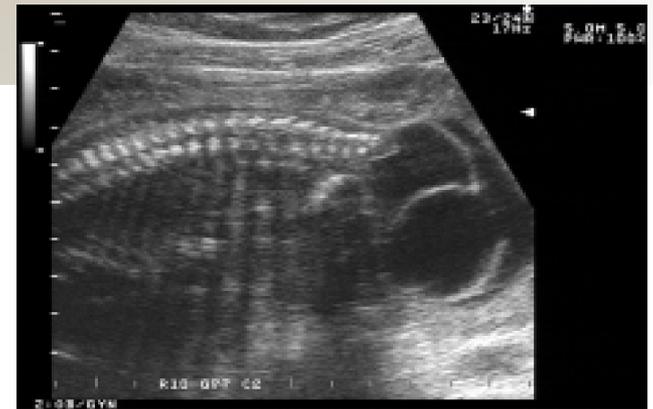


Мегацистик

Пренатальная эхография



Атрезия 12 ПК



Крестцово-копчиковая тератома



Гиперэхогенный кишечник



Биохимическая диагностика

- **Определение концентрации различных соединений, вырабатываемых организмом матери, плацентой или плодом, для обнаружения и мониторинга лечения патологических состояний беременности, включая нарушение развития плода**



Биохимический скрининг

1 триместр (9-14 нед.)

РАРР-А, β -ХГЧ

2 триместр (16-20 нед.)

АФП, ХГЧ, НЭ

Ассоциированный с беременностью плазменный белок А (РАРР-А)

- Проформа основного белка эозинофилов, стимулятор инсулиноподобного фактора роста, синтезируется фибробластами, плацентой
- В норме во время беременности концентрация растет
- При хромосомной патологии значительно снижается



Хорионический гонадотропин человека

- 2 субъединицы и углеводные компоненты
- Синтезируется клетками синцитиотрофобласта
- 4-5 день после переноса бластоцисты в полость матки, максимум 9-10 неделя
- При хромосомной патологии – увеличение концентрации

Альфа-фетопротеин

- Эмбриональный гликопротеин
 - Синтез в желточном мешке, печени, ЖКТ плода. Выводится почками и через ЖКТ в амниотическую жидкость
 - С 5 недели, концентрация нарастает с 10 нед., максимум – 32-34 нед.
 - Повышается при ДЗНТ, пороках ЖКТ, почек, угрозе прерывания беременности, омфалоцеле, гастрошизисе, тератоме плода
- Снижается при хромосомной патологии**
- АФП может повышаться при близнецовых беременностях, после медицинских абортов и др.
 - При концентрации АФП в крови матери 2,5 МоМ выявляется примерно 75% случаев ДНТ у плода

Неконъюгированный эстриол

- Фетоплацентарный стероидный гормон
- Синтезируется печенью, надпочечниками плода, плацентой
- С 15 недели концентрация прогрессивно нарастает
- Характеризует состояние плаценты и плода
- Снижение концентрации при СД, ФПН, АГС, угрозе прерывания

Пренатальная диагностика синдрома Дауна

- **Для выделения группы риска используется «тройной тест» или «биохимический скрининг на синдром Дауна»** – определение в сыворотке крови беременной на 15-19 неделе трех белков АФП (снижается до 0,75 МоМ), ХГЧ (повышается до 2,05 МоМ), НЭ (снижается до 0,73 МоМ)
- Используется иммуноферментный анализ (ИФА). При таких показателях «тройного теста» выявляется примерно 60% плодов с синдромом Дауна
- В настоящее время используется б/х скрининг на СД в 1-ом триместре
Кроме перечисленных маркеров используется РАРР-выявляемость достигает 77,4%

Интерпретация результатов

- Единица измерения МоМ - степень отклонения значения показателя пренатального скрининга от среднего значения (multiples of median)

МоМ = (значение показателя в сыворотке крови беременной) : (значение медианы показателя для срока беременности)

- *Нормальными значениями в диагностические сроки считаются уровни белков от 0,5 до 2 МоМ*
- Интегральный тест – биохимические маркеры, эхография, возраст женщины, срок беременности (по УЗИ)
- ***Astraia*** – комбинированный расчет риска с учетом индивидуальных данных беременной и факторов, влияющих на отклонение от нормальных уровней биохимических маркеров

Факторы, влияющие на результат теста:

- Материнский вес
- Этническая группа
- ЭКО
- Многоплодная беременность
- Сахарный диабет
- Влагалищное кровотечение
- Рождение детей с СД и ДЗНТ в анамнезе
- Анемия
- Rh-сенсбилизация
- Курение



Новые маркеры:

- Плацентарный гормон роста
- Плацентарный лактоген
- Гликоделин
- Гомоцистеин
- Фетальный фибронектин
- Свободная ДНК плода в кровотоке матери
- Клетки крови плода в кровотоке матери



Инвазивные (диагностические) методы

- **Амниоцентез**
- **Биопсия ворсин хориона**
- **Кордоцентез**
- **Фетоскопия**

Условия проведения инвазивной пренатальной диагностики:

- Вероятность рождения ребенка с тяжелым наследственным заболеванием, лечение которого невозможно или малоэффективно
- Риск рождения больного ребенка выше риска осложнений от процедур
- Наличие точного диагностического теста и оснащенной лаборатории
- Информированное согласие пары

Показания к инвазивным процедурам:

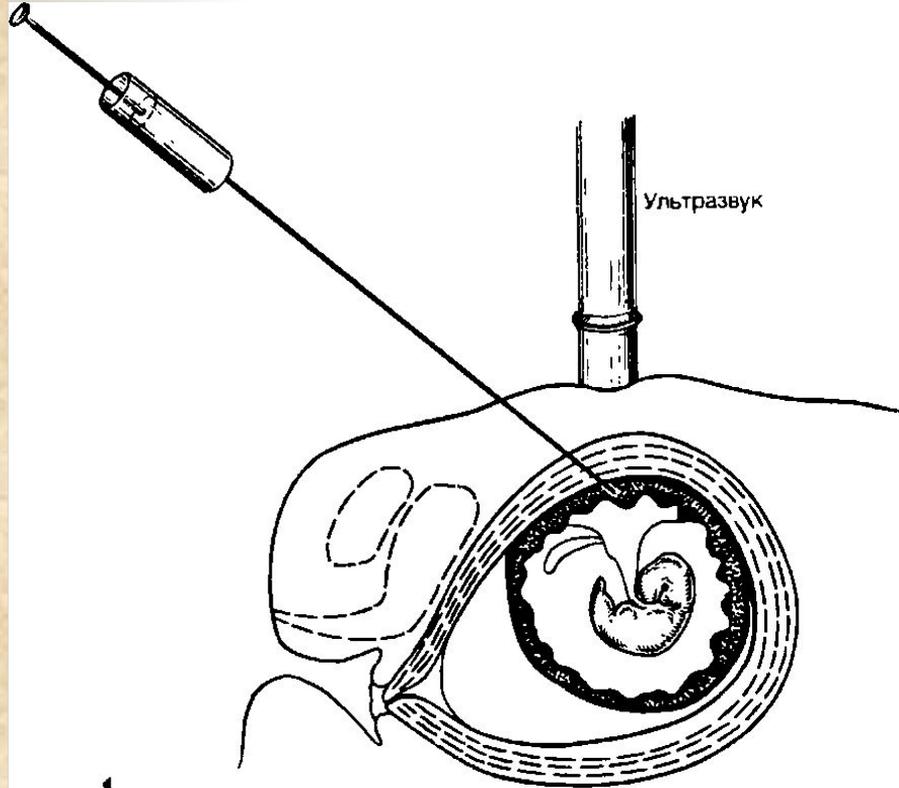
- Возраст матери старше 35 лет
- Структурные перестройки хромосом у одного из родителей
- Рождение ребенка с МВПР
- Моногенные заболевания в семье
- По результатам скрининга
- ОАА у беременной
- Общее число осложнений 1-1,5 %



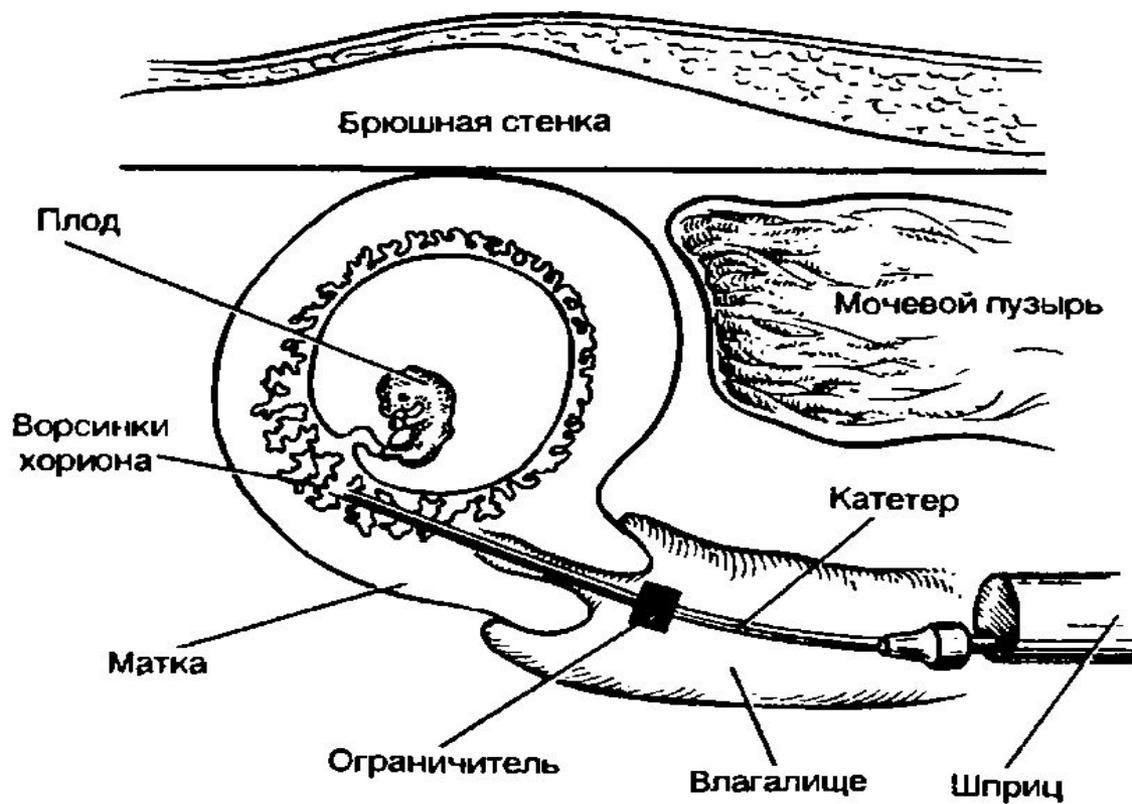
Биопсия ворсин хориона

- 8-12 недель
- Трансабдоминальная аспирация с помощью иглы под контролем УЗИ
- Осложнения: угроза прерывания, кровотечение, инфицирование
- Диапазон диагностических возможностей: цитогенетическая, биохимическая и молекулярно-генетическая диагностика наследственных болезней

Биопсия хориона (трансабдоминальный доступ)



Трансцервикальный доступ



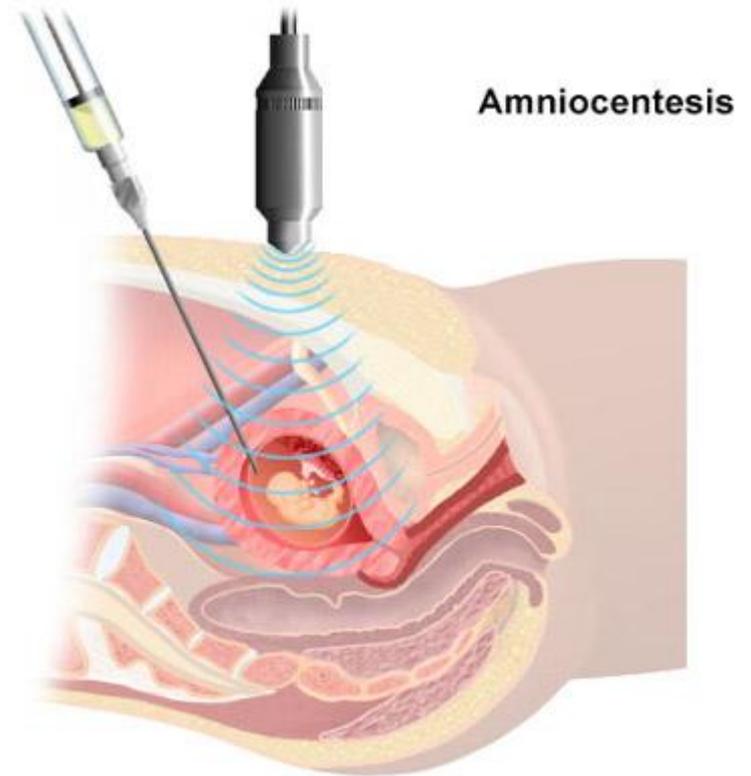
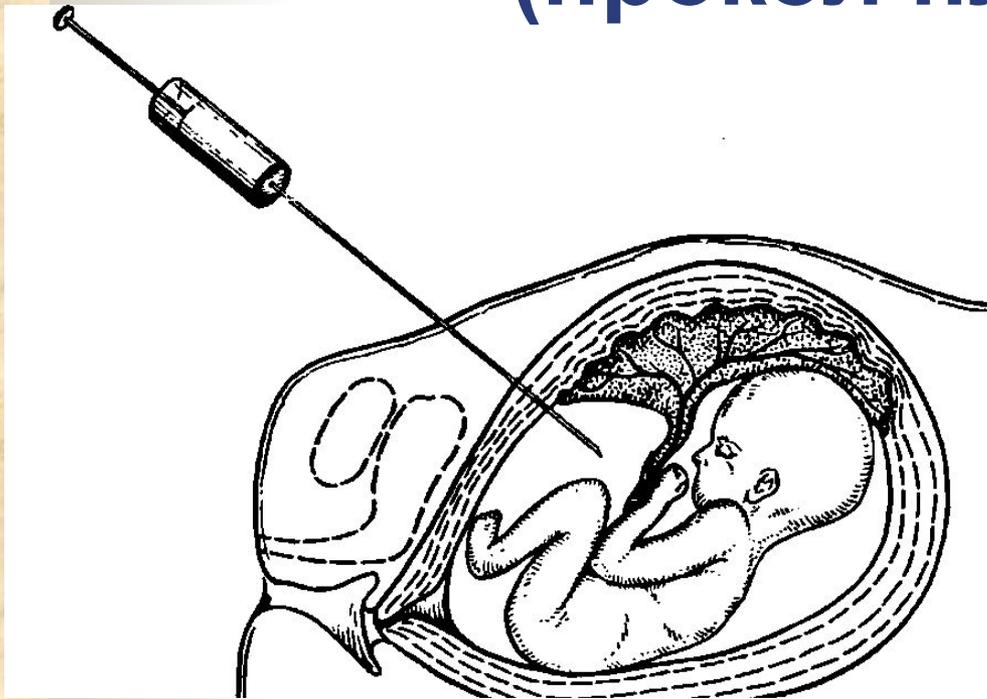


Амниоцентез

- 16-18 недель беременности
- трансабдоминальное извлечение амниотической жидкости под контролем УЗИ (локализация плаценты)
- Возможные осложнения (1%-1,5%): травма плода, плаценты, крупных сосудов; инфицирование полости матки; кровотечение; выкидыши

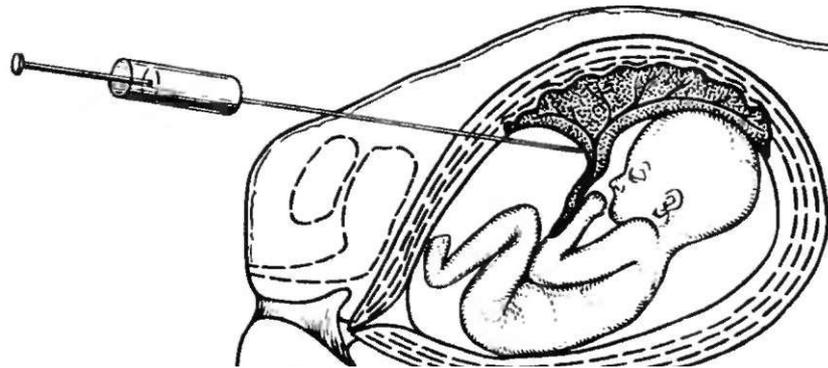
Амниоцентез

(прокол плодного пузыря)



Кордоцентез

- 20-21 нед.
- Трансабдоминальный амниоцентез, пункция пуповины, взятие крови





Фетоскопия

- Первоначально метод разработан для визуализации врожденной патологии у плода. Но оказалось для этой цели он мало пригоден из-за осложнений (около 20%)
- В настоящее время фетоскопия применяется для взятия крови плода (гемофилия, гемоглобинопатии); биопсии кожи (эпидермолиз, ихтиоз, альбинизм, синдром Элерса-Данлоса); биопсии печени (фенилкетонурия и другие наследственные болезни обмена)

Преимплантационная диагностика

- Выявление возможных генетических отклонений в эмбрионах до их внедрения в матку в цикле ЭКО
- Диагностика хромосомной патологии методом FISH-анализа, генной – ПЦР
- Взятие 3 бластомеров
- Преимущества: выбор эмбрионов без хромосомной патологии, снижение риска невынашивания и многоплодия, увеличение шанса на удачную имплантацию

Внутриутробная терапия плода

- Гемолитическая болезнь, изолированный асцит, кистозный аденоматоз легких, обструктивная уропатия (гидронефроз), крестцово-копчиковая киста, диафрагмальные грыжи, гидроцефалия

Условия:

- Достоверное подтверждение морфологических и функциональных отклонений в органах
- Отсутствие множественности поражения, хромосомной патологии, ВУИ
- Срок беременности
- Индивидуальный подход
- Информированное согласие пары



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !