

Медико-генетическое
консультирование.

Пренатальная диагностика
наследственных болезней и пороков
развития

Медико-генетическое консультирование — один из видов специализированной помощи населению, направленный, главным образом, на предупреждение появления в семье больных с наследственной патологией.

Задачи

Основные задачи медико-генетического консультирования:

1. установление точного диагноза наследственного заболевания, которое явилось поводом обращения к генетику;
2. определение типа наследования заболевания,
3. выбор наиболее эффективного способа его профилактики у будущего ребенка,
4. объяснение родителям значения собранной информации для постановки диагноза, медикогенетического прогноза и методов профилактики

Инструкция о порядке проведения медико-генетического консультирования и диагностики граждан в государственных организациях здравоохранения от 28 марта 2007 г. № 26

Основные положения

4. Медико-генетическое консультирование и диагностика осуществляются с целью своевременного выявления, лечения и профилактики врожденных аномалий (пороков развития) и наследственных заболеваний

5. На медико-генетическое консультирование и диагностику граждане направляются в государственные организации здравоохранения, имеющие в своем составе медико-генетические центры (отделения, консультации), врачом-терапевтом, врачом-педиатром, врачом-акушером-гинекологом и другими врачами-специалистами по месту жительства (месту пребывания) при наличии:

Основные положения

медицинские показания для проведения медико-генетического консультирования и диагностики согласно приложению 1;

медицинские показания для проведения ультразвукового исследования плода в медико-генетическом центре (отделении, консультации) согласно приложению 2;

медицинские показания для проведения беременным инвазивного пренатального диагностики согласно приложению 3.

Приложение 1

ПЕРЕЧЕНЬ медицинских показаний для проведения медико-генетического консультирования и диагностики

1. Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения.
2. Отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития.
3. Умственная отсталость.
4. Расстройства развития речи и языка неуточненные.
5. Специфические расстройства развития моторной функции.
6. Общие расстройства психологического развития.
7. Нарушения полового созревания.
8. Аденогенитальные расстройства.
9. Врожденный гипотиреоз.
10. Нарушения обмена веществ.

Приложение 1

ПЕРЕЧЕНЬ

медицинских показаний для проведения медико-генетического консультирования и диагностики

11. Кондуктивная и нейросенсорная потеря слуха.
12. Зрительные расстройства и слепота.
13. Судороги неуточненной этиологии.
14. Гепатомегалия и спленомегалия, не классифицированные в других рубриках.
15. Отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм.

Приложение 1

ПЕРЕЧЕНЬ

медицинских показаний для проведения медико-генетического консультирования и диагностики

16. Болезни нервной системы:

системные атрофии, поражающие преимущественно центральную нервную систему;

экстрапирамидные нарушения;

полиневропатии;

болезни нервно-мышечного синапса и мышц;

детский церебральный паралич неуточненной этиологии.

17. Два и более самопроизвольных аборта.

18. Близкородственный брак.

19. Возраст женщины 35 лет и старше, мужчины 45 лет и старше

Приложение 1

ПЕРЕЧЕНЬ

медицинских показаний для проведения медико-генетического консультирования и диагностики

20. Планирование беременности женщиной, больной:

фенилкетонурией;

сахарным диабетом;

гипотиреозом;

тиреотоксикозом;

системными заболеваниями соединительной ткани.

Приложение 1

ПЕРЕЧЕНЬ

медицинских показаний для проведения медико-генетического консультирования и диагностики

21. Лучевая или химиотерапия во время беременности.

22. Воздействие тератогенного фактора до 14 недель беременности: радиационное воздействие, прием лекарственных препаратов (противосудорожные, антикоагулянт варфарин и др.), длительный контакт с химическими веществами, инфекционные заболевания матери (коревая краснуха, токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция и др.) и иные.

23. Наличие ультразвуковых маркеров врожденных аномалий (пороков развития) или наследственной патологии у плода.

24. Болезни, не вошедшие в настоящий перечень, имеющие врожденный или наследственный характер.

Основные положения

медицинских показаний для проведения медико-генетического консультирования и диагностики согласно приложению 1;

медицинских показаний для проведения ультразвукового исследования плода в медико-генетическом центре (отделении, консультации) согласно приложению 2;

медицинских показаний для проведения беременным инвазивного пренатального диагностики согласно приложению 3.

Приложение 2

ПЕРЕЧЕНЬ

медицинских показаний для проведения ультразвукового исследования плода в медико-генетическом центре (отделении, консультации)

1. Беременные, находящиеся на диспансерном учете у врача-генетика.
2. Врожденные аномалии (пороки развития) или наследственная патология у ребенка (плода), выявленные во время предыдущих беременностей.
3. Наличие ультразвуковых маркеров врожденных аномалий (пороков развития) или наследственной патологии у плода, выявленных в первом и втором триместрах беременности.
4. Наличие врожденных аномалий (пороков развития) или наследственной патологии у плода, выявленных в первом и втором триместрах беременности.
5. Порок сердца у плода, выявленный в сроке 16–22 недели беременности (для проведения эхокардиографии плода).

Основные положения

медицинские показания для проведения медико-генетического консультирования и диагностики согласно приложению 1;

медицинских показаний для проведения ультразвукового исследования плода в медико-генетическом центре (отделении, консультации) согласно приложению 2;

медицинских показаний для проведения беременным инвазивного пренатального диагностики согласно приложению 3.

Приложение 3

ПЕРЕЧЕНЬ

медицинских показаний для проведения беременным инвазивной пренатальной диагностики

1. Повышенный риск хромосомной патологии у плода по результатам многопараметрического скрининга первого триместра беременности.
2. Повышенный риск хромосомной патологии у плода по результатам ультразвукового скрининга первого триместра беременности.
3. Ультразвуковые маркеры хромосомной патологии у плода, выявленные в первом или втором триместре беременности.
4. Врожденные аномалии (пороки развития) плода, выявленные при ультразвуковом исследовании в первом или втором триместре беременности.
5. Возраст беременной старше 35 лет.
6. Наличие хромосомной перестройки у одного из супругов.
7. Наличие ребенка (плода) с хромосомной патологией в анамнезе.
8. Повышенный риск рождения ребенка с моногенной болезнью, для которой разработаны специфические методы пренатальной диагностики.

Этапы МГК

Медико-генетическая консультация состоит из нескольких этапов:

1. Уточнение диагноза наследственной или врожденной патологии, определение объема необходимого обследования. Врач-генетик в своей практике использует клинико-генеалогические, цитогенетические, биохимические и другие специальные генетические методы с целью максимально уточнить диагноз. При этом может возникнуть необходимость направления пациента или его родственников на дополнительные исследования.
2. Оформление медико-генетического заключения с указанием диагноза и результатов проведенного обследования, рекомендациями по организации диспансерного наблюдения и лечения по месту жительства.
3. Прогноз потомства – при планировании рождения детей оценивается генетический риск.

Цели и задачи медико-генетического консультирования

Цель генетического консультирования — предупреждение рождения больного ребенка.

Задачи:

1. определение прогноза здоровья для будущего потомства в семьях, где был, есть или предполагается больной с наследственной патологией;
2. объяснение родителям в доступной форме смысла генетического риска и помощь им в принятии решения по поводу деторождения;
3. помощь врачам в постановке диагноза наследственной болезни, если для этого требуются специальные генетические методы исследования;
4. диспансерное наблюдение и выявление группы повышенного риска среди родственников индивида с наследственной болезнью;
5. пропаганда медико-генетических знаний среди врачей и населения.

Показания для направления в МГЦ

диагноз наследственной болезни поставлен, и пробанд или его родственники хотят знать прогноз будущего или уже имеющегося потомства;

наследственный дефект подозревается, и для уточнения диагноза требуются генетические методы исследования;

рождение больного ребенка в семье предполагается по тем или иным причинам (кровно-родственный брак, прием лекарственных препаратов и т. д.).

Показания для направления в МГЦ

наличие аналогичных заболеваний или симптомов у нескольких членов семьи;

отставание в умственном и физическом развитии;

наличие диспластических черт развития в сочетании с другими патологическими признаками (например, низкий рост, судорожный синдром, алалия и т. д.);

врожденные пороки развития;

первичное бесплодие супругов;

первичная аменорея, особенно в сочетании с недоразвитием вторичных половых признаков;

привычное невынашивание беременности;

непереносимость лекарственных препаратов и пищевых продуктов;

кровное родство родителей больного ребенка.

Пренатальная диагностика

Пренатальная диагностика

Согласно рекомендациям ВОЗ и Европейской ассоциации перинатальной медицины под ПД понимается «совокупность всех методов диагностики состояния плода, которая направлена на дородовое выявление врожденных дефектов, представляющих собой любые аномалии в морфологическом, структурном, функциональном или молекулярном развитии, диагностируемые при рождении (или манифестирующие позже), наружные или внутренние, наследственные или спорадические, единичные или множественные»

Пренатальная диагностика

Клинические задачи ПД включают:

1. изучение состояния плода и матери,
2. определение оптимальных сроков и техники получения плодного материала,
3. тактику ведения беременности и родов после инвазивной ПД, т.е. после исследования плодного материала специальными методами лабораторной генетики.

Таким образом, основу ПД составляют ранняя диагностика и предупреждение рождения детей с тяжелыми некорректируемыми врожденными и наследственными заболеваниями (ВНЗ).

Пренатальная диагностика

Пренатальная диагностика врожденных и наследственных болезней - это комплексная отрасль медицины, включающая в себя **ультразвуковую диагностику (УЗИ)**, **оперативную технику** (хорионбиопсию, амнио-и кордоцентез, биопсию мышц и кожи плода) и **лабораторные методы** (цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические).

Пренатальное прерывания беременности

1. Болезнь должна быть достаточно тяжелой, чтобы было оправдано прерывание беременности;
2. Лечение болезни плода невозможно и неудовлетворительно;
3. Семья, которая консультируется, должна быть согласна на прерывание беременности;
4. Существует точный тест для постановки пренатального диагноза;
5. Достаточно высокий генетический риск неблагоприятного исхода беременности;

При организации и развитии системы пренатальной диагностики должны выполняться следующие условия:

1. Диагностические процедуры должны быть безопасными для здоровья матери и плода;
2. Частота осложнений беременности после пренатальной диагностики не должна заметно повышаться со спонтанным уровнем, то есть процедура не должна повышать вероятность потери плода сразу или после ее проведения в отдаленный период;
3. Врачи, владеющие техникой пренатальной диагностики, должны знать вероятность постановки псевдо-положительных или ложноотрицательных диагнозов, иными словами, должны хорошо знать ограничения метода;

4. Пренатальная диагностика должна включать два этапа: первый этап - выявление женщин (точнее, семей) с повышенным риском неблагоприятного, в генетическом плане, результата беременности при медикогенетическом консультировании или первичном обследовании всех беременных, в том числе с использованием скрининг методов; второй этап - собственно пренатальная диагностика. Анализы проводятся только женщинам, имеющим факторы риска;

5. Группа специалистов с пренатальной диагностики (акушер-гинеколог, врач-генетик, врач-лаборант-генетик) должны знать диагностические ограничения метода не вообще, а в их собственной лаборатории;

6. Группа специалистов должна строго придерживаться стандартов проведения процедур и лабораторных анализов, осуществлять текущий контроль качества работы, а также иметь статистику завершения беременностей и разногласий диагнозов (контроль после абортов или после рождения).

Основные методы оценки состояния плода в пренатальной диагностике врожденных наследственных заболеваний

1. Непрямые методы (обследование беременных):

- 1.1. Акушерско-гинекологические;
- 1.2. Медико-генетические (генеалогические, цитогенетические, молекулярно-биологические);
- 1.3. Бактериологические, серологические;
- 1.4. Биохимические (скринирующие тесты на альфа-фетопротеин, эстриол, хорионический гонадотропин и др.)

2. Прямые методы:

- 2.1. Неинвазивные (ультразвуковое сканирование, электрокардиография, рентгенография и др.)
- 2.2. Инвазивные
 - 2.2.1. Хорионбиопсия (8-10 недели беременности)
 - трансвагинальная
 - трансабдоминальная
 - 2.2.2. Плацентоцентез (11-й триместр беременности)
 - 2.2.3. Амниоцентез (ранний - 1-й триместр. 12-14 н.б.; общепринятый - II-й триместр, 18-20 н.б.)
 - 2.2.4. Кордоцентез - II-й триместр, 20-24 н.б.
 - 2.2.5. Фетоскопия
 - 2.2.6. Биопсия тканей плода (печень, селезенка, кожа, мышцы и др.)

Непрямые методы

О состоянии плода судят по биохимическим показателям в крови и в моче беременной, по результатам акушерско-гинекологического анамнеза и результатам осмотра с обязательным ультразвуковым исследованием (УЗИ). Весьма желательным, а для женщин групп высокого риска обязательным, является медико-генетическое консультирование, дополненное при необходимости результатами бактериологического, иммунологического и эндокринологического обследования.

Биохимические исследования маркерных сывороточных белков крови беременной, равно как УЗ-сканирование в настоящее время рассматривают как обязательные скринирующие методы дородовой диагностики, направленные на выявление женщин групп высокого риска рождения детей с хромосомными болезнями и пороками развития.

Биохимический скрининг

К маркерным соединениям в крови матери относятся альфа-фетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин (ХГ), свободный (неконъюгированный) эстриол (НЭ) и некоторые другие.

Все они являются эмбрионспецифичными, т.е. продуцируются клетками самого плода или плаценты и поступают в кровоток матери. Их концентрация в сыворотке крови меняется в зависимости от срока беременности и от состояния плода.

АФП - основной компонент фетальной сыворотки на ранних стадиях беременности. Структурно схожий с альбумином белок (молекулярная масса около 70000 Да) вырабатывается желточным мешком и печенью плода. Белок экскретируется в амниотическую жидкость с мочой плода, проникает в кровь матери через плаценту и всасывается через плодные оболочки.

АФП – альфа-фетопротейн

ЛПР – ложноположительные результаты

ПЛ – плацентарный лактоген

ПН – плацентарная недостаточность

ХГ – хорионический гонадотропин

ЕЗ – неконъюгированный эстриол

РАРР-А – плазменный белок А,
ассоциированный с беременностью

Биохимический пренатальный скрининга

Скрининг 1-го триместра

Комбинированный тест (выполняется на 10-13 неделе беременности) – включает свободную субъединицу β -ХГ, РАРР-А и NT-УЗИ (затылочный размер плода на УЗИ).

В первом триместре РАРР-А и NT обычно увеличиваются с развитием беременности.

В первом триместре при беременности плодом с СД уровни РАРР-А в материнской крови, в среднем, в два раза меньше, а β -ХГ и NT, в среднем, увеличены примерно в 2 раза по сравнению с нормой.

В этом тесте возможно определить 85% всех патологических плодов, в группе риска 5% женщин оказываются с патологией.

Ограничения теста: не позволяет обнаружить дефекты открытой нервной трубки (поскольку определение АФП в первом триместре еще не имеет диагностической ценности для данного дефекта).

Скрининг 2-го триместра

Квадро-Тест (выполняется на 15-22 неделе беременности).

Самый распространённый и общепринятый на сегодняшний день тест пренатального скрининга СД и трисомии 18.

Квадро-Тест основан на измерении четырех маркёров в материнской сыворотке: АФП, Е3, ингибина-А и ХГ.

Четыре серологических маркера и возраст женщины используются вместе для оценки риска беременности СД+ плодом.

В норме во втором триместре уровни АФП и Е3 растут (15 и 24% в неделю), уровень ХГ уменьшается, а уровень ингибина медленно снижается перед 17 неделей и также медленно растёт после этого срока.

При беременности СД+ плодом АФП и уровни Е3, в среднем, ниже Мом на 75%. Напротив, ХГ и ингибин-А увеличены приблизительно в 2 раза.

Интегральный тест (скрининг 1-2-го триместров)

Наиболее эффективный метод скрининга СД и трисомии 18.

Тест выполняется в две стадии:

Первая стадия – проводится между 10 и 13-й неделями гестации, когда берётся проба крови на анализ PAPP-A и параллельно проводится ультразвуковое исследование NT.

Вторая стадия – включает забор второй пробы крови приблизительно через 3-4 недели после забора первого образца на АФП, ЕЗ, ингибин-А и ХГ.

Оптимально кровь берётся на 16-й неделе беременности, но можно сделать анализ и до 22-й недели.

Пять биохимических маркеров (значение медианы для маркеров рассчитывают только по сроку гестации, уточнённого на УЗИ!) + NT + возраст женщины используются для оценки степени риска.

Диагностика плацентарной недостаточности

Напряжение, неустойчивость и истощение гормональной функции фетоплацентарного комплекса (ФПК) являются ранними доклиническими признаками плацентарной недостаточности (ПН).

С целью диагностики ПН необходимо динамическое наблюдение за комплексом гормонов ФПК (ПЛ – плацентарным лактогеном и ХГ – для диагностики состояния синцитиотрофобласта плаценты; ЕЗ – для комплексной оценки функционирования ФПК; прогестероном – для диагностики состояния системы мать-плацента).

В ранние сроки беременности наиболее информативным показателем является концентрация ХГ в крови матери.

Снижение уровня ХГ сопровождается задержкой или остановкой развития плода.

Определение ХГ назначают при подозрении на неразвивающуюся беременность и при угрозе ее прерывания. При этом снижение уровня ХГ сочетается с параллельным снижением уровня в крови матери прогестерона, что обусловлено нарушением гормональной активности желтого тела беременности.

В большей мере функцию ФПК характеризует концентрация ЕЗ, потому что при ПН снижается продукция этого гормона печенью плода. Так как снижение уровня в крови ЕЗ предшествует появлению клинических симптомов, целесообразно проводить еженедельный контроль уровня гормона в крови или его экскреции, что позволяет выявить ранние нарушения состояния плаценты и плода.

Состояние плаценты во второй половине беременности наиболее показательно характеризует уровень прогестерона в крови. При ПН, возникающей на фоне нарушения созревания плаценты, уровень прогестерона существенно снижается.

Хорионический гонадотропин (ХГ)

ХГ – гликопротеин, синтезирующийся синцитиотрофобластными клетками плаценты.

Состоит из двух субъединиц: α и β . Синтез контролируется ЛГ-РГ и, предположительно, ингибином, продуцируемыми цитотрофобластом.

ХГ стимулирует через рецепторы для ЛГ желтое тело к синтезу прогестерона в первые недели беременности, когда масса плаценты недостаточна для синтеза необходимого количества этого гормона.

Используется для диагностики беременности: его концентрация растет в геометрической прогрессии и достигает 25 МЕ/л в первый же день задержки менструального цикла.

Пик концентрации ХГ достигается между 8-10 неделями беременности – около 100'000 МЕ/л. Затем она начинает снижаться и в конце второго триместра падает на 90%.

В первом триместре ХГ на 96-98% является интактным белком, на 1-3% состоит из β - и на 0-1% из α -субъединицы.

Во втором триместре баланс синтеза различных субъединиц меняется: 92- 98% ХГ составляет интактный гормон, 1-7% α - и 0-1% – β -субъединица.

В третьем триместре ХГ в основном представлен интактной формой. Многоплодная беременность увеличивает концентрацию ХГ. В комбинации с прогестероном тест полезен в диагностике эк- топической беременности, обычно при динамическом измерении в течение 7 дней (не меньше 2 раз).

Альфа-фетопротейн (АФП)

АФП – гликопротеин с м.м. 68 кДа, кодируется геном, принадлежащим к семейству альбумина и витамин D- связывающего белка.

АФП синтезируется желточным мешком и печенью плода (во втором триместре), а также фетальными почками и кишечником.

Функции: поддержание онкотического давления, иммуномодуляция, обладает свойствами транспортного белка. Имеется гомология части молекулы АФП с молекулой альбумина (38%).

Выводится фетальными почками в амниотическую жидкость. В материнскую кровь попадает трансплацентарно.

Максимальная концентрация в крови плода на 9-й неделе гестации. В крови матери начинает детектироваться на 10-й неделе, концентрация растет на 15% в неделю до 25-й недели, достигая 10% от количества альбумина, затем медленно снижается до родов.

Факторы, которые влияют на концентрацию в материнской крови: возраст, вес, инсулин-зависимый диабет, раса, количество плодов, почечная недостаточность у плода, приводящая к протеинурии, и тяжелые аномалии плода.

Уровень АФП повышен у 85-95% женщин, беременных плодом с открытыми дефектами нервной трубки и снижен у 30% беременных плодом с СД

Неконъюгированный эстриол (ЕЗ)

ЕЗ – фетоплацентарный стероидный гормон с м.м. 288,4 Да, один из трёх главных эстрогенов, вместе с эстрадиолом и эстроном.

Синтез: фетальными надпочечниками из холестерина синтезируются прегненолонсульфат и ДГЭА-сульфат, затем фетальной печенью из ДГЭА-С синтезируется 16 α -гидроксо-ДГЭА-С, который в плаценте превращается в эстриол.

На снижение концентрации влияют анэнцефалия, сульфатазная недостаточность, гибель плода, хромосомные аномалии, пузырный занос.

В настоящее время маркер не используется с целью оценки состояния плода.

Рутинно используется в скрининге СД.

Рекомендуется сразу после образования сгустка отделять сыворотку от крови и замораживать образец для хранения, т.к. ко-нъюгированные формы могут спонтанн

Ингибин-А

Гетеродимерный гормон белковой природы, суп-рессирующий секрецию ФСГ гипофизом.

Ингибин-А состоит из α - и β A-субъединиц.

В течение менструального цикла и ранней беременности ингибин-А продуцируется желтым телом. В первом триместре, кроме яичников, синтезируется плодом, плацентой и плодными оболочками, полностью подавляя синтез ФСГ. В течение беременности повышается до 10-й недели, затем снижается до минимума к 17-й неделе, после чего снова медленно растет до родов.

Определение ингибина-А имеет диагностическое значение для пренатального скрининга СД и трисомии 18, а также в качестве маркера угрожающего аборта в первом триместре (низкий уровень) и пузырного заноса (повышенный уровень).

Во втором триместре повышенный уровень ингибина-А, также как и активина-А и про-ANP прогнозирует развитие преэклампсии.

Использование ингибина-А имеет экономическое преимущество – он уже включен в пренатальный скрининг трисомий в квадротесте. Предлагается использовать квадротест также для расчета риска развития преэклампсии: первые результаты показывают чувствительность 42% при уровне ЛПР 6%.

Плазменный белок А, ассоциированный с беременностью (РАРР-А)

В сыворотке крови РАРР-А находится в комплексе с проформой главного основного протеина эозинофилов (proeosinophil major basic protein, proMBP), причем две его субъединицы связаны с двумя цепями последнего дисульфидными мостиками.

Кроме того, три фрагмента его цепи обнаруживают сходство с факторами, регулирующими раннюю тканевую дифференцировку.

Белок включён в семейство $\alpha 2$ -макроглобулинов человека. РАРР-А синтезируется фибробластами и является IGF-II-зависимой протеазой, расщепляющей IGFBP-4. Про IGFBP-4 известно, что он вовлечен в регуляцию развития фолликула. •

РАРР-А ингибирует пролиферативную активность лимфоцитов, поэтому он входит в группу белков-иммуносупрессоров, к которым относятся ХГ, трофобластический $\beta 1$ -глобулин (ТБГ), АФП и гликоделин (ассоциированный с беременностью $\alpha 2$ -гликопротеин). Эти белки *in vivo* обеспечивают подавление иммунологической реактивности материнского организма по отношению к развивающемуся плоду.

При беременности уровень РАРР-А резко увеличивается за счёт синтеза плацентой. Он считается лучшим биохимическим маркёром первого триместра для диагностики СД. Имеет чувствительность 42% при 5% ЛПР. Молекула белка характеризуется высокой степенью гликозилированности, которая предположительно выше при беременности плодом с СД.

Плацентарный лактоген (ПЛ)

ПЛ – гликопротеид с м.м. около 22 кДа. По своим свойствам он аналогичен гормону роста гипофизарно-го происхождения, но при беременности его продукция превышает в 100 раз секрецию гипофизарного гормона роста.

Стимулирует мобилизацию жирных кислот, обладает лактотропным и лютеотропным действием, ингибирует клеточный иммунитет, способствует потреблению глюкозы в организме плода, активно влияет на обмен веществ матери: снижает синтез белка, что существенным образом увеличивает запас аминокислот, которые использует плод для своего формирования.

Синтезируется синцитиотрофобластом с ранних сроков беременности, при этом содержание его в крови матери при физиологически протекающей беременности прогрессирующе растет.

Концентрация ПЛ весьма вариабельна, индивидуальна и находится в прямой зависимости от массы плода и числа плацент (при многоплодии). Короткий период полураспада, отсутствие суточного ритма секреции и наличие единственного источника его синтеза позволяют использовать ПЛ как **прямой показатель функционирования плаценты**.

У женщин, страдающих почечной патологией, наблюдается повышение содержания в крови ПЛ, вызванное нарушением клиренсовой функции почек. Концентрация ПЛ снижается при гипертонической болезни, поздних токсикозах беременности.

В I триместре беременности при развитии ПН значительно снижается уровень ПЛ. Крайне низкие значения его концентрации выявляются накануне гибели эмбриона и за 1-3 дня до самопроизвольного выкидыша. В более поздние сроки беременности снижение концентрации ПЛ выявляется при ПН и хронической гипоксии плода. При этом содержание ПЛ в крови колеблется в широких пределах, однако у большинства беременных существенно ниже нормы. При ПН содержание ПЛ в сыворотке крови снижается на 50%, а при гипоксии плода – почти в 3 раза.

Показания для исследования: диагностика ПН, гипоксии и гипотрофии плода.

Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF)

При эктопической беременности концентрация в сыворотке ниже в 2 раза по сравнению с женщинами с внутриматочной беременностью.

Гомоцистеин

Гомоцистеин – аминокислота, содержащая тиоловую группу.

Гипергомоцистеинемию (ГГЦ) матери во время беременности, связанную в основном с понижением концентрации витамина В12, относят к одной из причин рождения детей с дефектами развития нервной трубки, косолапостью, а также внутриутробной дистрофии, привычных выкидышей, инфарктов и отслойки материнской части плаценты.

Ранние признаки преэклампсии соотносят не только с гиперкоагуляционными нарушениями в плацентарной циркуляции крови, но и считают прямым результатом ГГЦ.

Показания для исследования: беременные с тромбозами и акушерскими осложнениями в прошлом.

Белок-1, связывающий инсулиноподобные факторы роста (IGFBP-1)

Высокая концентрация IGFBP-1 была идентифицирована в крови беременных при почечной недостаточности, недоедании, при инсулинзависимом сахарном диабете, циррозе и карциноме печени.

Низкие значения IGFBP-1 выявлены у тучных пациентов и при состояниях, связанных с гиперинсулинемией.

IGFBP-1 относительно выше в случае внутриутробной задержки роста и ниже в случае беременности крупным плодом. Сывороточные уровни IGFBP-1 меняются значительно в зависимости от характера питания.

Трисомия 18 характеризуется высокими значениями IGFBP-1 в сочетании с низкими IGFBP-2 в первом триместре.

Диагностическое значение. **Высокий уровень в материнской сыворотке** – показание к гистологическому исследованию плаценты на 24-35-й неделях беременности. Высокий уровень в амниотической жидкости связан с нарушением роста плода в 2-3 триместре беременности.

В вагинальном секрете в норме этот белок не содержится, но после разрыва околоплодных оболочек амниотическая жидкость с высокой концентрацией IGFBP-1 смешивается с влагалищным секретом.

На определении IGFBP-1 во влагалищном секрете основан тест PROM

Тест Actim™ PROM – экспресс-диагностика преждевременного разрыва околоплодных оболочек. Для Actim™ PROM с помощью стерильного вагинального зеркала полиэфирным тампоном отбирают образец отделяемого из влагалища, который потом анализируют хроматографически. Результаты считывают через 5 мин. Тест PROM позволяет провести раннюю диагностику преждевременного разрыва мембраны околоплодного пузыря (PROM) при сроке беременности 24-37 недель.

Гликоделин (PP14)

PP14 – гликопротеин с сильной иммуносупрессивной и контрацептивной активностью. Продуцируется и секретируется клетками железистого эпителия эндометрия и растет в начале беременности.

PP14 вместе с другими плацентарными белками считается биохимическим маркером текущей беременности, особенно он важен для оценки имплантации.

PP14 снижается при неразвивающейся беременности, а также у беременных женщин с диабетической ретинопатией (но не с диабетом без ретинопатии).

Концентрация PP14 снижена более чем в 2 раза на 7-й день после пика ЛГ (имплантационное окно) у женщин с рецидивирующими выкидышами в 1-м триместре беременности.

В нескольких исследованиях подтверждено, что PP14 у женщин с эктопической беременностью ниже, чем у женщин с внутриматочной беременностью. Уровень PP14 выше при многоплодной беременности, чем при одноплодной беременности.

Пренатальная УЗИ-диагностика

Надежность выявления эхографических признаков пороков развития повышается при трехкратном скрининговом ультразвуковом исследовании на 10-14 неделе, 20-24, 30-34 неделе.

При скрининговом исследовании в 10-14 и в 20-24 неделе можно подтвердить или исключить УЗ-маркеры хромосомной патологии, что особенно важно при наличии факторов риска в семье.

Основную информацию по выявлению ВНЗ плода дает УЗИ во II триместре беременности в сроки от 16 до 28 нед, когда сформированы и доступны подробному исследованию практически все органы и системы плода и «включаются» синдромологические особенности врожденного или наследственного заболевания.

УЗИ-критерии трисомии 21

Утолщение шейной складки.

Укорочение бедренной кости.

Порок сердца.

Гипертелоризм.

УЗИ-критерии трисомии 18

Многоводие.

Микрогнатия.

СЗРП.

Деформация пальцев рук.

Деформация стоп.

Укорочение I пальца стопы.

Единственная артерия пуповины.

Омфалоцеле.

Биопсия хориона

Биопсия хориона — получение образца ткани хориона с целью выявления и профилактики хромосомных болезней, носительства хромосомных аномалий, а также моногенных болезней.

Выбор метода зависит от особенностей расположения хориона в матке. Ткань хориона имеет ту же генетическую структуру, что и плод, поэтому пригодна для проведения генетической диагностики.

Объем тканей хориона, достаточный для генетического ответа — 10 — 15 мг.

Основное преимущество биопсии хориона — **выполнение диагностики в ранние сроки беременности, быстрота получения результата** (в среднем 2-3 дня), возможно определение пола плода и ДНК-диагностика заболевания.



Показания:

Возраст беременной 35 лет и старше.

Отягощенный акушерский и генетический анамнез (наличие в анамнезе рождение ребенка с ВПР, хромосомной или моногенной болезнью)

Семейное носительство хромосомной аномалии или генной мутации

Данные эхографии (в 10-14 недель толщина воротникового пространства > 3 мм)

Оптимальные сроки для проведения биопсии хориона — 7-16 недель. Манипуляция проводится строго под контролем УЗИ

Амниоцентез

Амниоцентез — инвазивная процедура, заключающаяся в пункции амниотической оболочки с целью получения околоплодных вод для последующего лабораторного исследования, амниоредукции или введения в амниотическую полость лекарственных средств.

Показания:

Пренатальная диагностика врождённых и наследственных заболеваний. Лабораторная диагностика врождённых и наследственных заболеваний основана на цитогенетическом и молекулярном анализе амниоцитов.

Амниоредукция (при многоводии).

Интраамниальное введение препаратов для прерывания беременности во втором триместре.

Оценка состояния плода во втором и третьем триместрах беременности (степень тяжести гемолитической болезни, зрелость сурфактантов лёгких, диагностика внутриутробных инфекций).

Амниоцентез можно выполнять в первом, втором и третьем триместрах беременности (**оптимально — в 16-20 недель беременности**)



Кордоцентез

Кордоцентез - метод получения кордовой (пуповинной крови) плода для дальнейшего исследования.

Производится не ранее 18 недель гестации(оптимально 22-25 неделя).

Метод применим для диагностики хромосомных и наследственных заболеваний, резус - конфликта, гемолитической болезни плода и т.д

Показания к проведению кордоцентеза следующие:

Возраст женщины старше 35 лет, возраст отца старше 45 лет, так как с возрастом увеличивается частота спонтанных мутаций даже при отсутствии других факторов риска (чаще является сопутствующим показанием);

Наличие признаков врождённой патологии при ультразвуковом скрининге;

Отклонение уровня сывороточных белков в крови матери при проведении «двойного» и «тройного теста»;

Кровнородственный брак;

Наличие у родственников моногенных наследственных заболеваний (фенилкетонурия, муковисцидоз, спинальная амиотрофия);

Необходимость определения пола плода, так как некоторые заболевания сцеплены с X-хромосомой и проявляются только у мальчиков (гемофилия А и В, атрофия зрительного нерва);

Наличие у одного из супругов хромосомной перестройки, наследственного заболевания или порока развития;

Рождение ребёнка с наследственным заболеванием или пороком развития;

Наличие в анамнезе самопроизвольных выкидышей, мертворождений, первичной аменореи, первичного бесплодия у супругов;

Неблагоприятное воздействие факторов окружающей среды в ранние сроки беременности (радиоактивное облучение, вдыхание парообразных ядов и др.);

Приём эмбриотоксических препаратов в ранние сроки беременности;

Рентгенологическое исследование на ранних сроках;

Внутриутробная инфекция плода (при невозможности выявить возбудителя другими методами);

Гемолитическая болезнь плода (для диагностики и лечения).

