

Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»

Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ПП и педиатрического факультета

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ ПЛОДА

учебное пособие

Екатеринбург
2019

УДК 618.33-007

Пренатальная диагностика состояния плода: учебное пособие. / под ред. проф. В.В. Ковалева. – Екатеринбург: УГМУ, 2019.- 62 с.

ISBN 978-5-89895-926-5

Учебное пособие предназначено для студентов, осваивающих программу специалитета по клинической специальности врач педиатр участковый и изучающих дисциплину акушерство. Знание современных методов оценки внутриутробного состояния плода и современных инвазивных методов пренатальной диагностики позволит лучше понимать постнатальную патологию новорожденных. В пособии имеются тестовые задания, связанные с осмыслением и практической отработкой теоретических положений, а также ситуационные задачи, ориентированные на формирование студентами соответствующих профессиональных компетенций для практического использования.

Составители: зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ПП и педиатрического факультета УГМУ д.м.н., профессор Ковалев Владислав Викторович, доценты кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП и педиатрического факультета: к.м.н., Кудрявцева Елена Владимировна, к.м.н. доцент Лаврентьева Инна Вадимовна, д.м.н. доцент Миляева Наталья Маратовна, к.м.н. Исламиди Диана Константиновна

Ответственный редактор: д.м.н., профессор В.В. Ковалев

Рецензент: д.м.н., доцент Н.В. Путилова

Учебное пособие рекомендовано к изданию центральным методическим советом УГМУ Протокол № 1 от 25 сентября 2019 г.

ISBN 978-5-89895-926-5

© ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Методы пренатальной диагностики.....	8
УЗИ в раннем сроке беременности.....	10
Пренатальный скрининг первого триместра.....	133
Пренатальный скрининг второго триместра.....	177
Пренатальный УЗИ-скрининг третьего триместра.....	23
Допплерометрия.....	24
Неинвазивный пренатальный скрининг	26
Инвазивная пренатальная диагностика.....	34
Кардиотокография (КТГ).....	38
Магнито-резонансная томография (МРТ).....	45
Приложение 1. Образцы бланков и заключений.....	47
Ситуационные задачи	52
Тесты	54
Использованная литература.....	61

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВХ – аспирация ворсин хориона

АФП – альфа-фетопротеин

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ВПр – врожденные пороки развития

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗВУР – задержка внутриутробного роста плода

КТГ – кардиотокография

КТР – копчиково-теменной размер

МКПД – межтерриториальный кабинет пренатальной диагностики

МХА – маркеры хромосомных аномалий

НГГ – наружная гистерография

НИПТ – неинвазивный пренатальный тест

НИПС – неинвазивный пренатальный скрининг

ПГД – предимплантационная генетическая диагностика

ПГТ – предимплантационное генетическое тестирование

ПД – пренатальная диагностика

СМА – средняя мозговая артерия

ТВП – толщина воротникового пространства

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХГЧ – хорионический гонадотропин человека

ВВЕДЕНИЕ

Знание алгоритма обследования беременных на выявление пороков развития плода имеет важное значение для клиницистов и участковых педиатров в том числе. Это позволяет им лучше оценивать состояние новорожденных, прогнозировать темпы развития ребенка и формулировать профилактические мероприятия. Зная нормативные документы, методику проведения и диагностические возможности методов пренатальной диагностики состояния плода, участковый педиатр может помочь в мотивации выполнения скринингов будущими матерями, особенно, если в семье уже есть дети с пороками развития.

Пренатальная диагностика – это комплекс врачебных мероприятий и диагностических методов, направленных на выявление морфологических, структурных, функциональных или молекулярных нарушений внутриутробного развития плода. Этот раздел медицины находится на стыке нескольких специальностей – акушерства и гинекологии, генетики, ультразвуковой диагностики и является важным разделом практического здравоохранения. Поэтому необходима подготовка специалистов, обладающих многообразными знаниями, способных комплексно подойти к данной проблеме, грамотно проконсультировать пациентку и определить тактику ведения беременности.

Задачи пренатальной диагностики.

- Предоставление родителям исчерпывающей информации о степени риска рождения больного ребенка
- Обеспечение ранней диагностики внутриутробной патологии и оптимальной тактики ведения беременности
- При подтверждении наличия у ребенка генетического заболевания с неблагоприятным прогнозом для жизни и здоровья – предоставление информации о возможности прерывания беременности (см. приказ №736 Минздрава России «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности»)
- Определение прогноза здоровья будущих детей

Юридические аспекты пренатальной диагностики.

Для проведения пренатальной диагностики требуется информированное согласие пациентки. Согласие отца будущего ребенка не требуется, независимо от того, состоит ли пациентка в браке. Пациентка также имеет право самостоятельно принимать решение об отказе от проведения пренатальной диагностики (как инвазивной, так и не инвазивной). В настоящее время некоторые женщины выражают опасения, что им будет отказано в наблюдении в женской консультации в случае отказа от проведения комплекса пренатальной диагностики. Необходимо объяснить пациентке, что проведение данного исследования это ее право, а не обязанность. При этом, если пациентка отказывается от проведения мероприятий, включенных в пренатальную диагностику, следует проинформировать ее о возможных последствиях этого отказа, и объяснить, какие преимущества дает это исследование.

Решение о прерывании беременности остается за родителями, но лишь в том случае, если пренатальным консилиумом установлено, что есть показания для прерывания беременности по медицинским показаниям. В противном случае семья имеет право принять решение о прерывании беременности лишь до 12 недель. В случае выявления порока развития с относительно благоприятным прогнозом (например, расщелина верхней губы и твердого неба) пренатальным консилиумом скорее всего будет вынесено решение об отсутствии медицинских противопоказаний для вынашивания беременности, и даже в случае, если семья настаивает на прерывании данной беременности, оно не будет проведено, если срок беременности составляет более 12 недель.

При наличии хромосомных аномалий, подтвержденных кариотипированием плода, либо других генетических заболеваний или пороков развития с неблагоприятным прогнозом для жизни плода, прерывание беременности может осуществляться до 22 недель. Приказ № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для прерывания беременности» Минздрава России допускает прерывание в сроке после 22 недель в индивидуальном порядке по решению консилиума врачей, однако в этом случае возникнет много вопросов этически-

го и юридического характера, так как рождение ребенка в сроке более 22 недель соответствует критериям живорождения. Поэтому практически всегда при выявлении пороков развития и хромосомных аномалий в сроке более 22 недель, консилиумом принимается решение о пролонгировании беременности.

Согласно рекомендациям ВОЗ генетическое тестирование должно быть добровольным. При этом пациент должен получить всю информацию о целях и возможных результатах скрининга. Если лечение и профилактика заболевания возможны необходимо их начать. Важно понимать, что пренатальная диагностика должна быть доступна пациентке независимо от ее взглядов на прерывание беременности. В настоящее время все больше женщин осознанно отказываются от прерывания беременности при определении у плода синдрома Дауна, тем не менее, они хотят быть заранее информированы о наличии этого состояния, чтобы подготовиться к рождению особого ребенка.

Этические принципы пренатальной диагностики

Направляя женщину на проведение пренатальной диагностики, необходимо руководствоваться следующими принципами:

- пренатальная диагностика проводится на добровольной основе;
- данный вид диагностики должен быть доступен женщине независимо от ее взгляда на прерывание беременности (проведенные исследования показали, что если у женщины рождается ребенок с синдромом Дауна, то она испытывает значительно меньший стресс, в случае если она заранее знала о наличии данного диагноза у ребенка);
- цель пренатальной диагностики – получение информации о состоянии здоровья ребенка.
- при получении информации о наличии генетического заболевания или порока развития у плода, и наличии неблагоприятного прогноза для жизни и здоровья будущего ребенка, выбор относительно продолжения беременности остается за супругами.

В современном обществе важную роль в формировании этической составляющей общественного сознания играет религия, чаще всего пациент инте-

ресуется мнением Русской Православной церкви (РПЦ). Мнение РПЦ касательно различных методов диагностики и лечения изложено в документе «Основы социальной концепции Русской Православной церкви», раздел XII – «Проблемы биоэтики» (2000 год). В этом документе изложена позиция РПЦ касательно пренатальной диагностики – «Пренатальная диагностика может быть оправдана только в том случае, если предполагается лечение пациента (ребенка во чреве), а не его убийство. Правом на жизнь, любовь и заботу обладает каждый человек, независимо от наличия у него тех или иных заболеваний». Таким образом, само по себе проведение пренатальной диагностики церковь не осуждает, однако прерывание беременности при получении неблагоприятного результата, с религиозной точки зрения неприемлемо.

Составляющие пренатальной диагностики

В пренатальную диагностику входят следующие этапы:

- сбор анамнеза и претестовое консультирование;
- ультразвуковая диагностика;
- лабораторные методы исследования;
- получение и исследование плодного материала;
- интерпретация полученных данных и послетестовое консультирование.

В настоящее время пренатальная диагностика является бурно развивающейся областью медицинской науки. Современные особенности пренатальной диагностики – это акцент на первый триместр беременности, трехуровневая система оказания медицинской помощи и появление новых генетических тестов.

МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Методы пренатальной диагностики подразделяются на прямые (когда исследуется непосредственно сам плод или материал плода) и не прямые (когда выводы о состоянии плода делаются по результатам исследований матери). Кроме того, существуют неинвазивные и инвазивные методы. Все эти методы представлены на рис. 1.



Рис. 1. Методы пренатальной диагностики.

Любая пренатальная диагностика начинается со сбора анамнеза матери, и уже на этом этапе можно сделать какие-то предварительные выводы. Классический пример – определение риска синдрома Дауна для плода в зависимости от возраста матери.

Генеалогический метод подразумевает анализ данных о наследственности в семье будущего ребенка и составление родословной. С помощью этого метода можно, например, оценить риск моногенной патологии.

Лабораторное и инструментальное обследование матери тоже являются частью пренатальной диагностики. Оно отражает состояние здоровья матери,

от которого напрямую зависит здоровье будущего ребенка, для которого организм матери является окружающей средой. На сегодняшний день считается, что то, условия, в которых находился плод в утробе матери, определяют эпигенетические модификации, от которых зависит развитие в будущем хронических заболеваний у ребенка. Например, известно, что если у матери при беременности была гипергликемия, то у ребенка в течение последующей жизни повышен риск развития сахарного диабета 2 типа, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализ эмбриоспецифических белков (РАРР, ХГЧ, АФП) – важная часть пренатального скрининга, относящаяся к непрямым методам диагностики. Несмотря на то, что, как правило, выработка данных белков происходит только при беременности, в некоторых случаях, они могут образовываться и вне беременности, например при некоторых онкологических заболеваниях. Выводы об уровне риска рождения ребенка с патологией, основанные на анализе эмбриоспецифических белков, являются лишь приблизительными.

К неинвазивным прямым методам относятся ультразвуковое исследование (УЗИ), кардиотокографию (КТГ), магниторезонансную томографию (МРТ) плода. Кроме того, к неинвазивным прямым методам, можно отнести и неинвазивный пренатальный скрининг, основанный на *получении фетальной (плодовой) ДНК из крови матери.*

К инвазивным методам получения плодного материала относятся *аспирация ворсин хориона (АВХ), плацентобиопсия, амниоцентез, кордоцентез, биопсия тканей плода.* Методы анализа плодного материала могут быть при этом различны – кариотипирование, хромосомный микроматричный анализ, поиск мутаций, ассоциированных и моногенными заболеваниями, биохимические анализы и даже гистологическое исследование (например, при подозрении на буллезный эпидермолиз). Также к инвазивным методам относится фетоскопия, но благодаря развитию ультразвуковой диагностики, метод в настоящее время используется редко.

УЗИ В РАННЕМ СРОКЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Первое УЗИ беременной женщине при не осложненной беременности и отсутствии отягощенного анамнеза рекомендуется проводить в сроке беременности 11-14 недель. Однако, если в анамнезе у женщины было бесплодие, неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш, внематочная беременность, либо у нее имеются жалобы на боли или кровянистые выделения, или у врача возникли какие-то подозрения на наличие осложнений беременности (например, при бимануальном вагинальном исследовании выявлено несоответствие размеров матки сроку беременности) УЗИ может быть проведено раньше.

В настоящее время нет убедительных данных, свидетельствующих о повышении риска заболеваемости плода при проведении УЗИ в раннем сроке. УЗИ является безопасным методом и по показаниям может быть проведено на любом сроке беременности, ограничений по количеству проводимых по необходимости УЗИ нет. При этом не рекомендуется проводить лишние исследования при отсутствии показаний, так как ультразвук имеет определенные физические эффекты (нагрев, кавитация), которые теоретически могут оказать влияние на плод.

Цели УЗИ на раннем сроке беременности:

- определить локализацию беременности (исключить внематочную беременность);
- уточнить срок беременности;
- определить количество эмбрионов;
- установить, что беременность развивается.

Проведение УЗИ просто для подтверждения факта беременности не требуется.

При трансвагинальном сканировании плодное яйцо определяется не ранее, чем в сроке беременности 4,5 недели (когда диаметр плодного яйца 2-4 мм), сердцебиение эмбриона регистрируется не ранее чем в 5 недель при раз-

мерах эмбриона 2-4 мм (а в среднем – в 6-6,5 недель беременности). При трансабдоминальном сканировании указанные сроки сдвигаются на неделю (рис. 2).

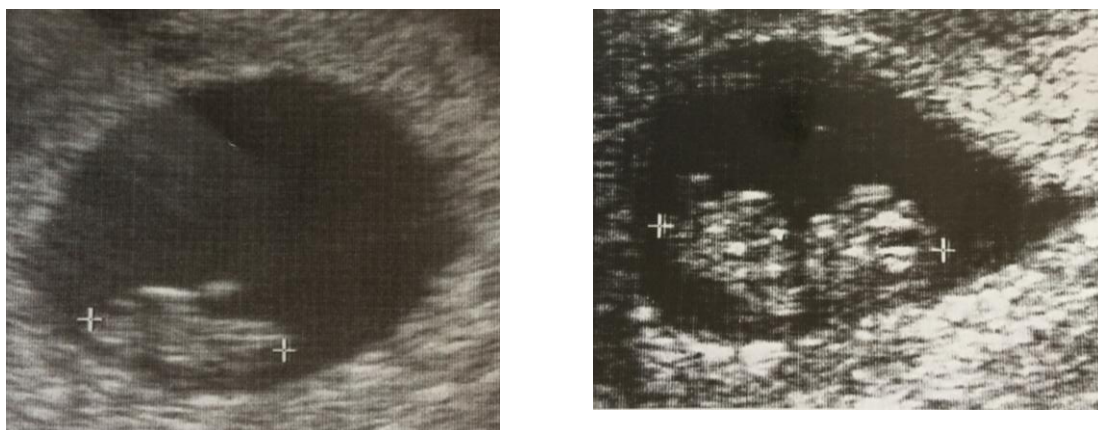


Рис. 2. УЗИ в 7 недель 4 дня (КТР 14 мм) и в 8 недель 6 дней (КТР 24 мм)

Данные УЗИ также соотносятся с уровнем гормона ХГЧ. При уровне ХГЧ выше 1500 МЕ/л при трансвагинальном исследовании в 90% случаев возможно визуализировать плодное яйцо в матке, если же плодное яйцо в этом случае в матке обнаружить не удастся, высока вероятность внематочной беременности.

В случае если размеры плодного яйца превышают 25 мм, а эмбрион не определяется, выставляется диагноз «анэмбриония» (см. рис. 3). При наличии эмбриона размером более 5 мм в 90% случаев определяется сердцебиение, отсутствие сердцебиения у эмбриона более 7 мм - надежный критерий неразвивающейся беременности.



Рис. 3. Анэмбриония (пустое плодное яйцо размерами 37x18x25 мм).

Помимо визуализации эмбриона и диагностики осложнений беременности, обязательно должны быть осмотрены матка и придатки для исключения их пороков развития и объемных образований, в том числе злокачественных.

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА

Согласно приказу Минздрава РФ от 01.11.2012 №572н (Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением вспомогательных репродуктивных технологий)) при сроке беременности 11 - 14 недель беременная женщина направляется в медицинскую организацию, осуществляющую экспертный уровень пренатальной диагностики, для проведения комплексной пренатальной диагностики нарушений развития ребенка. Это исследование включает проведение УЗИ врачами-специалистами, прошедшими специальную подготовку и имеющими допуск на проведение ультразвукового скринингового обследования в I-м триместре, и определение материнских сывороточных маркеров - связанного с беременностью плазменного протеина А (PAPP-A) и свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина (бета-ХГЧ), - с последующим программным комплексным расчетом индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией.

Таким образом, в сроке беременности 11-14 недель (в Свердловской области рекомендован срок от 11 недель 5 дней до 13 недель 6 дней) беременная женщина направляется в межтерриториальный кабинет пренатальной диагностики (МКПД), где ей проводится УЗИ и забор крови для анализа биохимических маркеров риска. Далее, все полученные данные (анамнестические сведения, результаты УЗИ и анализа крови) вводятся в специальную компьютерную программу (чаще всего используется программа Astraya) и проводится расчет риска по наличию у плода синдрома Дауна (трисомия 21 хромосомы), синдрома Эдвардса (трисомия 18 хромосомы) и синдрома Патау (трисомия 13 хромосомы). Это самые распространенные хромосомные аномалии, так частота синдрома Дауна в популяции составляет примерно 1:700, синдрома Эдвардса 1:6000-7000, синдрома Патау 1:8000-10000.

При УЗИ скрининге 1-го триместра уточняется срок беременности на основании КТР (копчико-теменного размера) и проводится оценка анатомии плода. Маркерами хромосомных аномалий (МХА), которые необходимы для оценки риска с помощью программы Astraya, являются толщина воротникового пространства (ТВП) и визуализация носовой кости (в программу не вводится размер носовой кости, в пункт «визуализация носовой кости» можно ввести либо «да», либо «нет», поэтому при отсутствии и гипоплазии носовой кости риск подсчитывается одинаково). При хромосомных аномалиях плода характерно увеличение ТВП более 3 мм и отсутствие визуализации носовой кости (рис. 4). Также МХА в первом триместре является реверсный кровоток в венозном протоке, но при компьютерном расчете риска этот показатель не учитывается. Помимо этого, многие крупные пороки развития могут быть выявлены уже в первом триместре – экзэнцефалия (аномалия развития, когда головной мозг выходит за пределы костей черепа), двухкамерное сердце, отсутствие конечностей и другие.



Рис. 4. Измерение ТВП и визуализация носовой кости (NB) при УЗИ в 1 триместре. *NB – nasal bone (носовая кость)

Проведение биохимического скрининга 1-го триместра возможно с 8-9 недель, однако с организационных позиций эффективнее проводить забор крови в один день с проведением УЗИ, чтобы в этот же день провести подсчет уровня риска (концепция клиники одного дня). В 1-м триместре для анализа используется два маркера – PAPP-тест и бета-ХГЧ.

PAPP (pregnancy associated plasma protein) секретируется трофобластом и децидуальными клетками на протяжении всей беременности и является регулятором межтканевых контактов между клетками трофобласта и децидуальной ткани. При хромосомных аномалиях PAPP снижается.

Бета-ХГЧ определяется в крови в беременной уже через 10-12 дней после оплодотворения, и достигает максимума к сроку беременности 11-12 недель.

При синдроме Дауна этот показатель повышается, при синдроме Эдвардса и Патау снижается.

Биохимические показатели меняются в разные сроки беременности и оцениваются в Mom (multiple of median) – измеренное значение делится на среднюю норму для данного срока беременности. В норме показатели должны быть в пределах от 0,5 до 2,0 Mom. Однако наибольшее значения имеют не отдельные показатели, а итоговый риск, вычисленный с помощью компьютерного подсчета, учитывающего все показатели.

В заключении по пренатальному скринингу 1-го триместра указываются данные анамнеза, результаты УЗИ, уровень биохимических маркеров. В конце указывается «ожидаемый риск» хромосомных аномалий. Ожидаемый риск складывается из базового и индивидуального риска, Базовый риск это возрастной риск, он одинаков у всех женщин одного возраста. Например, у всех женщин в возрасте 35 лет риск трисомии 21 (синдрома Дауна) составляет 1:385. Риск синдрома Дауна в зависимости от возраста указан в таблице 1. Индивидуальный риск – это риск, подсчитанный с учетом не только возраста, но и других анамнестических данных, результатов УЗИ и уровня биохимических маркеров.

Риск синдрома Дауна у плода в зависимости от возраста матери

Возраст матери	Риск синдрома Дауна у плода
25	1:1250
31	1:909
33	1:625
35	1:385
37	1:227
39	1:137
41	1:82
43	1:50
45	1:30
47	1:18

Согласно приказу МЗ РФ № 572н, инвазивная диагностика показана при уровне индивидуального риска 1:100 и выше, либо при наличии пороков развития плода по результатам УЗИ.

Чувствительность и специфичность данного метода составляют соответственно 85-90% и 95%. При соблюдении всей методологии скрининга он является достаточно эффективным, тем не менее, возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты. В случае ложно-отрицательного результата может быть пропущена хромосомная аномалия у плода. При ложноположительных результатах повышается количество необоснованных инвазивных вмешательств – среди женщин, направленных на инвазивную диагностику по результатам скрининга 1-го триместра, хромосомные аномалии у плода имеются не более чем у 25-30%.

На результаты скрининга может повлиять неправильный подсчет срока беременности, квалификация врача УЗИ, прием лекарственных препаратов, соматические заболевания матери, угроза самопроизвольного выкидыша. Стоит

помнить, что пренатальный скрининг 1-го триместра это непрямой метод диагностики, поэтому его возможности ограничены.

Даже при четком соблюдении сроков обследования, методологии УЗИ и биохимического исследования, в группу высокого риска попадает лишь около 80% беременных, имеющих плода с синдромом Дауна. Поэтому, требуется дальнейшее усовершенствование пренатального скрининга на основные анеуплоидии.

Приведем клинический пример. Пациентка 38 лет, имеющая в анамнезе одну внематочную беременность, обратилась для проведения скрининга 1 триместра в сроке беременности 12 недель. По результатам скрининга риск по синдрому Дауна составил 1:750. Показатели УЗИ были в пределах нормы в 1, 2 и 3 триместре. В сроке беременности 40 недель с помощью операции кесарева сечения родился живой доношенный ребенок с оценкой по Апгар 7/8 баллов, массой 3020 грамм. После родов клинически диагностирован синдром Дауна, при УЗИ сердца выявлен врожденный порок сердца, диагноз подтвержден карiotипированием. Мать отказалась от ребенка.

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ВТОРОГО ТРИМЕСТРА

УЗИ-скрининг 2-го триместра проводится в сроке беременности 18-21 неделя. Важно, чтобы при наличии показаний к инвазивной диагностике (пороков развития) вовремя (до 22 недель) успеть провести инвазивную диагностику, получить результат и принять решение о наличии медицинских показаний со стороны плода для прерывания беременности.

Во втором триместре обязательно должны быть осмотрены следующие структуры:

- головка (кости черепа, полость прозрачной перегородки, серп мозга, таламусы, желудочки, мозжечок, большая цистерна);
- лицо (глазницы, профиль, рот, верхняя губа);
- шея (отсутствия объемных образований);

- грудная клетка (легкие, сердечная деятельность, 4 камеры сердца, выводные отделы желудочков, отсутствие признаков диафрагмальной грыжи);
- живот (желудок, отделы кишечника не расширены, обе почки, область прикрепления пуповины);
- скелет (отсутствие дефектов или образований позвоночника, наличие всех сегментов конечностей и их нормальное расположение);
- плацента (локализация, отсутствие объемных образований, наличие дополнительных долек);
- пуповина (3 сосуда);
- гениталии (врач не обязан указывать пол плода, однако анатомия гениталий должна быть оценена для исключения пороков развития).

Примеры отражены на рис. 5а, 5б, 5в, 5г



Рис. 5а. Сердце плода во 2-м триместре.

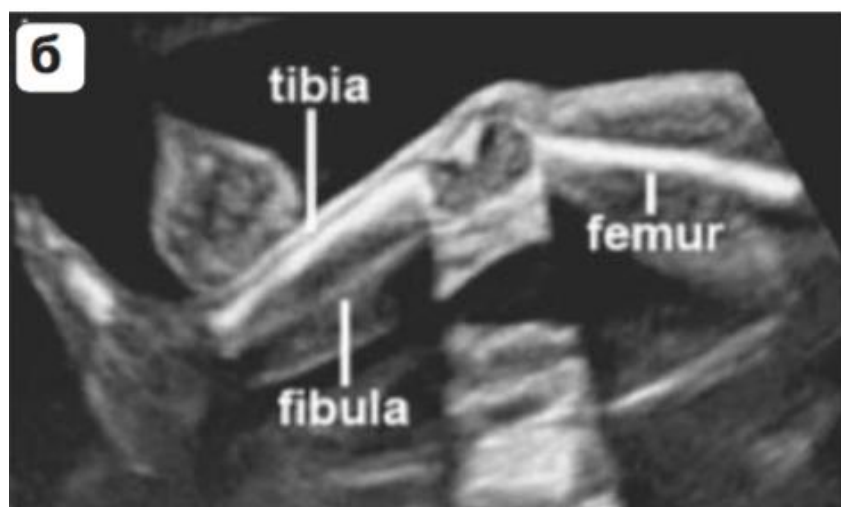
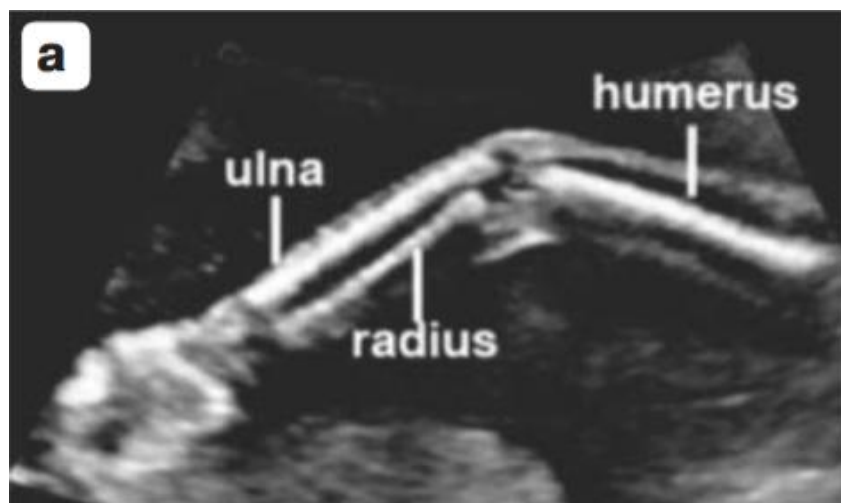


Рис. 5б. Конечности плода (УЗИ, 2-й триместр).



Рис. 5в. Профиль плода (УЗИ, 2-й триместр).

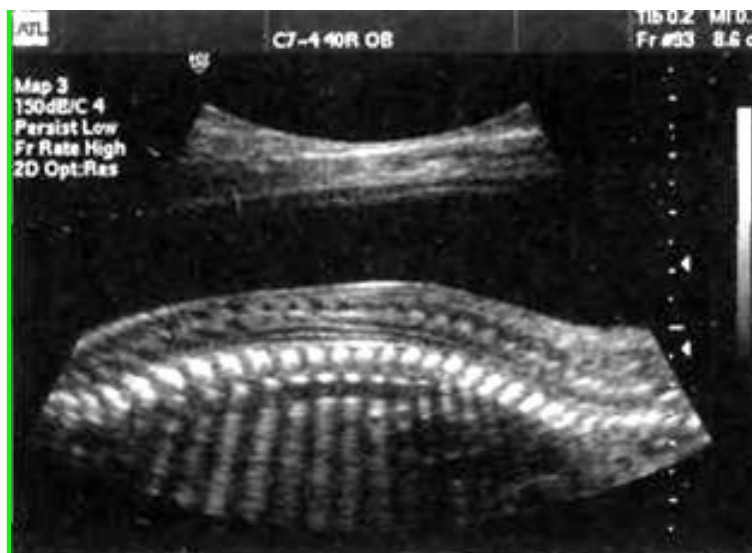


Рис. 5г. Позвоночник плода (УЗИ, 2-й триместр).

Для того, чтобы принять решение о необходимости инвазивной пренатальной диагностики на основании УЗИ-скрининга 2-го триместра, была предложена балльная оценка риска хромосомных аномалий плода. За анатомические нарушения в строении плода, гипоплазию носовой кости, толщину шейной складки выше 6 мм присваивается 2 балла. За такие показатели, как утолщение преназальных тканей, укорочение бедренной кости или плечевой кости, кисты сосудистых сплетений, «Гольфный мяч» (гиперэхогенный фокус) в левом желудочке, гиперэхогенный кишечник, пиелэктазию – по 1 баллу. Вопрос о проведении инвазивной диагностики ставится при наличии 2-х и более баллов. На наш взгляд, количество инвазивных диагностик при таком подходе может резко вырасти, так как многие из перечисленных маркеров встречаются очень часто и в норме. Поэтому, решение о необходимости проведения инвазивной диагностики во втором триместре должно приниматься пренатальным консилиумом в каждом случае индивидуально с учетом показателей скрининга 1-го триместра и данных анамнеза.

Примеры пороков развития показаны на рис. 6а, 6б, 6в



Рис. 6а. Профиль плода при наличии расщелины верхней губы и твердого неба (УЗИ, 2 триместр)



Рис. 6б. Омфалоцеле у плода (УЗИ, 2 триместр)



Рис. 6б. Косолапость у плода (УЗИ, 2 триместр)

В приказе МЗ РФ № 572н перечислены ВПР, часто сочетающиеся с хромосомными аномалиями. Это омфалоцеле, дуоденальная атрезия, атрезия пищевода, врожденная диафрагмальная грыжа, пороки мочевыделительной системы, сопровождающиеся маловодием. При этих пороках следует решить вопрос в пользу инвазивной диагностики, так как высока вероятность наличия изменений в хромосомном наборе плода. При этом такие пороки, как гастрошизис, атрезия кишечника (кроме дуоденальной атрезии), объемные образования различной локализации, пороки развития легких, пороки развития мочевыделительной системы с нормальным количеством околоплодных вод относятся к изолированным порокам, и хромосомный набор чаще всего будет определен нормальный. При этом тяжесть порока может быть такова, что даже при нормальном кариотипе плода прогноз для жизни и здоровья может быть неблагоприятным.

При УЗИ-скрининге 2-го триместра помимо анатомии плода оцениваются его размеры и их соответствие сроку беременности и количество околоплодных вод.

До 2012 года широко использовался биохимический скрининг 2-го триместра - определение уровня АФП (альфа-фетопротеина) в 16-18 недель – при синдроме Дауна уровень АФП чаще всего снижен. Однако согласно приказу 572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» в настоящее время он не является обязательным, так как чувствительность скрининга 2-го триместра для определения хромосомных аномалий составляет лишь около 70% (эффективность существенно ниже скрининга 1 триместра). При этом среди тех, у кого по результатам биохимического скрининга 2 триместра определялся высокий риск, синдром Дауна подтверждался лишь у 1 из 80 женщин. АФП ранее использовался также для определения риска пороков развития – он повышен при дефектах зародка нервной трубки, омфалоцеле, гастрошизисе, аномалиях почек. Однако данные пороки развития намного эффективнее выявляются с помощью УЗИ. Современные возможности визуализации пороков развития позволили отказаться от использования АФП.

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ УЗИ-СКРИНИНГ ТРЕТЬЕГО ТРИМЕСТРА

УЗИ-скрининг 3-го триместра проводится в сроке беременности 30-34 недели беременности. Основной задачей скрининга 3-го триместра является оценка акушерской ситуации и диагностика акушерских осложнений, однако в редких случаях в 3-м триместре выявляются пороки развития плода, которые по каким-то причинам не были обнаружены ранее.

В 3-м триместре оценивается:

- анатомия плода;
- размеры плода и соответствие сроку беременности;
- количество околоплодных вод;
- строение и расположение плаценты.

В 3-м триместре беременности могут быть выявлены такие состояния как задержка внутриутробного роста плода (ЗВУР), макросомия (крупный плод), фето-плацентарная недостаточность, много- и маловодие, предлежание плаценты и низкое расположение плаценты, врастание плаценты.

В настоящее время среди беременных широко распространен гестационный сахарный диабет, при котором важно своевременно выявить диабетическую фетопатию. При наличии сахарного диабета, УЗИ рекомендуется проводить ежемесячно. Признаками диабетической фетопатии являются двойной контур головки плода, утолщение подкожно-жирового слоя, асимметричная макросомия, увеличение размеров внутренних органов (печени и селезенки), кардиомегалия и кардиопатия, многоводие.

При проведении УЗИ возможен ориентировочный подсчет массы плода. В современных аппаратах масса плода рассчитывается автоматически, для этого достаточно измерить бипариетальный размер и окружность головки, окружность живота и длину бедра. Однако стоит помнить, что имеется определенная погрешность измерения, и чем больше вес плода, тем больше возможная погрешность.

ДОППЛЕРОМЕТРИЯ

Допплерометрия – это оценка кровотока в сосудах с помощью ультразвука. Она основана на физическом эффекте Допплера, которые заключается в изменении частоты принимаемого звука при движении относительно среды источника или приемника звука. При стандартной доплерометрии кровотоков оценивается в правой и левой маточной артерии и артерии пуповины. При расширенной доплерометрии дополнительно оценивается кровотоков в средней мозговой артерии и аорте плода. Для оценки кровотока используются различные индексы, например, индекс резистентности (IR), пульсационный индекс (PI), систоло-диастолическое соотношение (S/D), пиковая скорость кровотока.

Снижение маточно-плацентарного кровотока повышает риск фетоплацентарной недостаточности и ЗВУР. Измерение кровотока в средней мозговой артерии имеет важное значение в диагностике гемолитической болезни плода.

Выделяют **три степени** нарушения маточно-плацентарного кровотока:

I степень – нарушение кровотока либо в маточных артериях, либо в артериях пуповины;

IA степень: нарушение маточно-плацентарного кровотока (доплерометрия маточной артерии) при сохраненном плодово-плацентарном кровотоке (доплерометрия артерии пуповины);

IB степень: нарушение плодово-плацентарного кровотока при сохраненном маточно-плацентарном кровотоке;

II степень: одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических значений;

III степень: критическое нарушение плодово-плацентарного кровотока (нулевой или отрицательный диастолический кровоток). Маточно-плацентарный кровоток при этом может быть сохранен или нарушен. С физиологической точки зрения определение нулевого диастолического кровотока в артериях пуповины означает, что кровоток у плода в фазу диастолы приостанавливается или имеет очень низкую скорость, следовательно, имеется прямая

угроза жизни плода. Кривая скорости кровотока в артерии пуповины показана на рисунке 7.

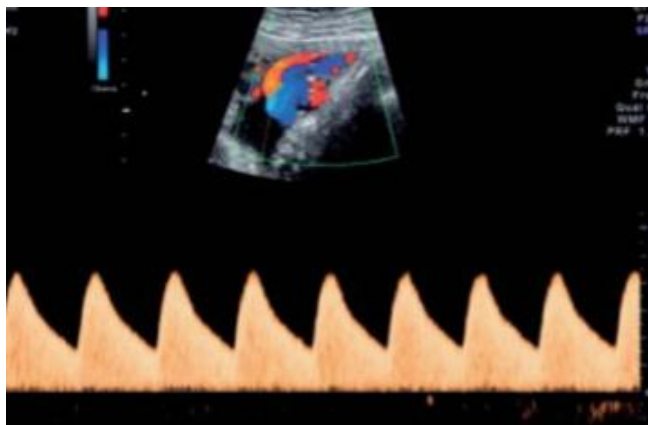


Рис. 7. Кривая скорости кровотока в артерии пуповины (доплерометрия, третий триместр).

Измерение кровотока в средней мозговой артерии (СМА) проводится для диагностики гемолитической болезни плода. При гемолитической болезни у плода возникает выраженная анемия, что приводит к гипоксии и компенсаторному увеличению скорости кровотока в средней мозговой артерии. На рис. 8 показано цветное доплеровское картирование виллизиева круга и СМА.

Допплерометрия - это ценный метод, использование которого позволяет получить важную информацию о состоянии плода, а также диагностировать обвитие пуповины и наметить наиболее рациональную тактику ведения беременности и родов.

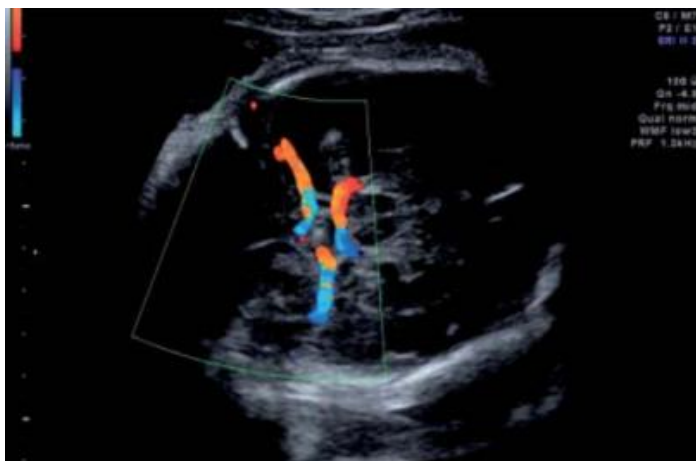


Рис. 8. Средняя мозговая артерия плода (доплерометрия, 3 триместр)

В случаях многоплодной беременности может быть затруднена оценка кровотока в артерии пуповины (ввиду сложности определения, какому именно плоду принадлежит конкретная петля пуповины). В этих случаях оценку кровотока проводят непосредственно возле места прикрепления пуповины.

В норме пуповина имеет 3 сосуда – 2 артерии и 1 вену. В ряде случаев встречается такая особенность, как единственная артерия пуповины. В этом случае диаметр единственной артерии пуповины будет больше, чем при наличии 2х артерий, и соответственно такие показатели как пульсационный индекс (PI), индекс резистентности (RI) будут ниже.

НЕИНВАЗИВНЫЙ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

Попытки неинвазивной детекции хромосомных аномалий проводятся уже довольно давно. Внеклеточная свободная ДНК плода определяется в крови матери уже с 5-7 недель, далее постоянно возрастает. При этом она исчезает уже через несколько дней после беременности, что делает этот тест наиболее высокоспецифичным.

Неинвазивный пренатальный тест впервые был внедрен в клиническую практику в Гонконге в августе 2011 года, с октября 2011 года тест появился в США, и далее начал быстро распространяться в странах Европы. Первым доступным НИПТ в США стал тест MaterniT21Plus лаборатории Sequenom, который использовался для детекции трисомий 13, 16, 18, 12, 22 хромосом, анеуплоидий половых хромосом и некоторых микроделеций.

В 2014 году НИПТ стал доступен в России. На сегодняшний день уже в 60 странах на 6 континентах проводится НИПТ. Международные клинические исследования показали высокую клиническую эффективность неинвазивных пренатальных тестов, основанных на выделении внеклеточной ДНК («cf-DNA»), что говорит о том, что этот метод может заменить стандартный скрининг на синдромы Дауна, Эдвардса и Патау. В рекомендациях Американской коллегии акушеров-гинекологов (ACOG) отмечено, что данный метод имеет огромный потенциал.

Термин «Неинвазивный пренатальный скрининг» (НИПС), подразумевает выделение фрагментов материнской и плацентарной ДНК (которую традиционно называют «фетальной» ДНК) из материнской плазмы с целью идентификации основных анеуплоидий плода (трисомий 13, 18 и 21 хромосом, моносомию X-хромосомы). Первоначально использовалась аббревиатура «НИПТ» - «Не инвазивный пренатальный тест», однако на сегодняшний день термин «НИПС» предпочтителен – слово «скрининг» вместо «тест» подчеркивает, что данный анализ относится к скрининговым исследованиям, а не к диагностическим, и это должно разъясняться пациентам.

НИПС имеет ряд преимуществ перед стандартным комбинированным пренатальным скринингом. Достоинством НИПС является возможность его применения в более раннем сроке, чем стандартный пренатальный скрининг 1-го триместра – с 10 недель беременности (некоторые тесты, например тест Panorama лаборатории Natara можно проводить с 9 недель беременности). Это может использоваться в частности для решения вопроса о целесообразности проведения сохраняющей терапии в случае угрожающего выкидыша. После 10 недель беременности НИПС при необходимости может быть проведен на любом сроке беременности, вплоть до родов, тогда как при стандартном пренатальном скрининге могут быть «упущены сроки». В Российских клинических рекомендациях «Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг анеуплоидий плода по крови матери методом высокопроизводительного секвенирования» содержится предупреждение, что вопрос о прерывании беременности в связи с хромосомными аномалиями у плода должен быть решен только до 22 недель беременности (приказ №736 МЗ РФ), а при получении положительного результата при использовании НИПС требуется подтверждение с помощью инвазивной диагностики, и до получения результата проходит определенное время. Поэтому предпочтительно использовать НИПС в сроке до 17 недель беременности, чтобы до 22 недель получить результат НИПС, направить пациентку на инвазивную диагностику, получить результат лабораторного исследования плодного материала (кариотипирования или хромосомного микроматричного анализа),

при наличии показаний и с согласия пациентки направить ее на прерывание беременности. Учитывая, что в ряде случаев может потребоваться повторный забор крови, оптимально проводить НИПС в 1 триместре.

У тестирования, основанного на выделении cf-DNA, лучше показатели чувствительности и специфичности, следовательно эффективность такого скрининга будет выше, а число инвазивных вмешательств с целью кариотипирования плода уменьшится (что уже произошло в странах, где НИПТ широко используется). Еще в 2012 году Nicolaides K.N. предположил, что существующий скрининг может быть заменен на НИПТ в 10 недель с последующим УЗИ в 12 недель. Диагностические характеристики НИПС представлены в таблице 2. (представлены средние значения для различных тестов по данным ACOG).

Таблица 2

Диагностические характеристики НИПС

Результат	Чувствительность %	Специфичность %	PPV	NPV
Трисомия 21	99,3	99,8	87	99,99
Трисомия 18	97,4	99,8	68	99,99
Трисомия 13	91,6	99,9	57	99,99
Аномалии половых ХС	91	99,6	20-40	99,98

PPV – положительная предиктивная оценка

NPV – отрицательная предиктивная оценка

Изначально, Американская Коллегия Акушеров-гинекологов (ACOG) предлагала использовать НИПС только в группе женщин высокого риска, но на сегодняшний день показано, что чувствительность и специфичность теста среди всех беременных женщин аналогична таковой в группе высокого риска, хотя прогностическая ценность положительного результата в группе низкого и умеренного риска будет ниже. Современные международные рекомендации предполагают использование НИПС при беременности независимо от изначального риска.

Средний срок беременности, в котором пациентки направляются на НИПС, по нашим данным, составил 15 недель 2 дня. Это объясняется тем, что большинство пациенток решают сделать НИПС после проведения стандартного скрининга 1-го триместра и получения его результатов, а некоторые только после скрининга 2-го триместра. А в качестве теста первой линии НИПС в России, как правило, используется у женщин, которые изначально попадают в группу высокого риска по наличию хромосомных аномалий, прежде всего синдрома Дауна, у плода (возраст старше 35 лет, хромосомные аномалии у детей в анамнезе). Более высокая частота ХА, среди пациенток, направленных на НИПТ, объясняется также более высоким средним возрастом этих пациенток, о чем было сказано выше.

Мы пришли к выводу, что необходимо более широкое использование НИПС в качестве теста первой линии, особенно у пациенток группы высокого риска по наличию хромосомных аномалий у плода. Использование НИПС в качестве теста второй линии (то есть в случае выявления высокого риска по результатам стандартного скрининга 1-го триместра) также рассматривается. НИПС может быть промежуточным звеном между скринингом, основанным на определении сывороточных маркеров, и инвазивной диагностикой. В контексте персонифицированного консультирования каждая женщина должна быть информирована о различных стратегиях пренатального скрининга, о стоимости и преимуществах каждой из них, чтобы сделать осознанный выбор.

Существуют определенные противопоказания и ограничения для использования НИПС. Противопоказаниями являются онкологические заболевания матери, многоплодная беременность со спонтанной редукцией одного из плодов (высокий риск ложно-положительных результатов). Не рекомендовано проведение теста в случае, если у пациентки имеются донорские органы и ткани. В случае выявления структурных аномалий у плода по результатам УЗИ также не стоит предлагать пациентке НИПТ – методом выбора в этом случае является инвазивная диагностика с проведением хромосомного микроматричного анали-

за. Это позволит исключить не только основные трисомии, но провести диагностику на наличие числовых и структурных аномалий по всем хромосомам.

На претестовом консультировании пациентка должна быть информирована обо всех методах пренатальной диагностики – анализ эмбрионспецифических белков, НИПС, инвазивная диагностика, ей должно быть разъяснено, какие заболевания могут быть выявлены при использовании той или иной методики, какова эффективность метода, его преимущества и недостатки, и какие риски сопряжены с его использованием. Это поможет пациентке принять решение, что ей предпочесть. Рекомендую тот или иной метод исследования также необходимо учитывать культурные и религиозные взгляды пациентки.

С помощью НИПТ возможно определение пола плода, но желание пациентки узнать пол плода должно быть отражено в направлении. НИПТ не рекомендован в случае, если единственной целью его проведения является определение пола плода. Для того, чтобы избежать использования НИПТ с целью селекции по полу, ряд авторов предлагает при разработке нормативных документов в дальнейшем запретить выдачу информации о поле плода на раннем сроке беременности, особенно в случае широкого внедрения неинвазивных пренатальных тестов. В некоторых странах, например, в Германии, запрещено сообщать пациентке пол плода при сроке беременности до 12 недель (независимо от того, каким методом он был определен). Также пол не отражается в заключениях в Индии, но если выявлена аномалия в системе половых хромосом, тогда это указывается. В России на сегодняшний день действует запрет только на селекцию эмбриона по полу в программах ЭКО (ФЗ №323 «Об основах охраны здоровья граждан»), однако не существует никаких запретов на определение пола путем выделения фетальной ДНК по крови матери. При этом если срок беременности менее 12 недель, женщина может принять решение о прерывании беременности и никому не сообщать о причинах такого решения.

Перед использованием НИПС пациентке должно быть проведено дотестовое консультирование, на котором обсуждаются преимущества и недостатки метода, а также альтернативные методы выявления хромосомной патологии

плода. Пациентку необходимо проинформировать, что несмотря на высокие показатели чувствительности и специфичности теста, лабораторное заключение не означает постановку диагноза. В случае положительного результата (выявления высокого риска хромосомной аномалии) по результатам НИПС ей будет предложена консультация генетика и инвазивная диагностика. Также нужно объяснить пациентке, что НИПТ определяет уровень риска лишь по ограниченному числу хромосомных аномалий, наибольшая точность исследования выявляется при выявлении трисомии 18 и 21 хромосом, несколько ниже по 13 хромосоме и половым хромосомам. Отсутствие у плода нарушений по данным НИПТ не гарантирует отсутствия анеуплоидий (числовых аномалий хромосом) и структурных аномалий как по исследованным, так и по другим хромосомам, поэтому результаты теста оцениваются лишь в совокупности с другими клиническими данными, в частности результатами УЗИ. Кроме того, не все наследственные заболевания в принципе связаны с изменением числа хромосом. Многие пороки развития не сопровождаются изменениями в геноме плода, поэтому нормальный результат НИПТ не заменяет экспертное УЗИ. У пациентки могут возникнуть такие вопросы, как: «возможно ли диагностировать с помощью этого теста шизофрению?», «гарантирует ли нормальный результат теста, что у ребенка не будет ДЦП», «какой тест выбрать, чтобы выявить порок сердца?» и т.п. Поэтому необходимо проговорить, на какие конкретно заболевания проводится тестирование.

С 2014 года появились неинвазивные пренатальные тесты для определения ряда микроделеционных и микродупликационных синдромов: синдромы Ди-Джорджи, Прадера-Вилли, Ангельмана, Кошачьего крика, Вольфа-Хиршхорна, делеции 1p и др., но, в настоящее время, валидированность подобных исследований недостаточна. PPV при определении подобных состояний существенно ниже, и составляет по разным данным от 11 до 48% (в среднем 19%). Есть опасения, что большое количество ложно-положительных результатов повлечет за собой не обоснованную инвазивную диагностику, и это поме-

щает достичь одной из главных целей НИПТ – снижения количества инвазивных диагностических процедур.

Недопустимо принимать решение о наличии медицинских показаний для прерывания беременности лишь на основании НИПТ без дополнительного использования инвазивной диагностики, так как метод является скрининговым, и не исключает ложно-положительные результаты. При получении ложно-положительного результата необходимо попытаться выяснить причину. Причиной может быть недиагностированная двойня с регрессом 2-го плода в раннем сроке. Также, ложно-положительный результат может объясняться наличием плацентарного мозаицизма (ситуация, когда часть клеток плаценты имеет нормальный, а часть патологический хромосомный набор). Не исключается и наличие мозаицизма у матери, особенно если речь идет о числовых аномалиях половых хромосом. В ряде случаев у пациенток с ложноположительными результатами выявлялся онкологический процесс, при этом, как правило, обнаруживаются сочетанные нарушения, затрагивающие несколько хромосом, или отмечается странная, атипичная картина в образце крови.

Ряд неинвазивных тестов можно проводить при многоплодных беременностях (двойней или даже тройней), хотя на сегодняшний день российские клинические рекомендации, так же как и американские, не рекомендуют НИПТ при многоплодных беременностях. Однако, к сожалению, в клинической практике бывают ситуации, когда может потребоваться использование НИПС. Например, если у пациентки при многоплодной беременности выявлен высокий риск по результатам биохимического скрининга, а от инвазивной диагностики она категорически отказывается. Чувствительность и специфичность НИПС в этом случае будут снижены, тем не менее, они будут выше, чем при стандартном пренатальном скрининге (эффективность которого также ниже при многоплодных беременностях).

Проведение большинства неинвазивных тестов не рекомендовано при использовании донорской яйцеклетки в программах ЭКО и при суррогатном ма-

теринстве. Однако некоторые тесты могут применяться и в этом случае, хотя достоверность таких исследований ограничена.

При проведении тестирования, основанного на выделении фетальной ДНК, можно получить информацию не только о наличии хромосомных аномалий у плода и его поле, но и определить резус-фактор плода у беременных с отрицательным резусом. К сожалению, на сегодняшний день проведено недостаточно исследований, чтобы можно было отказаться от анти-резусного иммуноглобулина в случае, если неинвазивный тест определит, что у плода резус отрицательный, как и у матери, однако в некоторых случаях этот тест может снизить уровень беспокойства у беременной, которая переживает из-за возможности развития резус-конфликта. Помимо этого, существует неинвазивный тест для определения отцовства. Применения этого теста сопряжено с некоторыми этическими моментами – женщина может принять решение о прерывании беременности со здоровым плодом, тем не менее, на сегодняшний день законодательно применение этого теста никак не регулируется.

ИНВАЗИВНАЯ ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Инвазивная диагностика является наиболее точным методом для определения хромосомных заболеваний плода. Однако, как и любая инвазивная манипуляция, она сопряжена с определенным риском осложнений. Частота осложнений существенно различается в разных странах и в разных медицинских центрах, и зависит, прежде всего, от количества выполняемых процедур и, соответственно, опыта врача. Например, в одном из систематических обзоров с проведением мета-анализа в 2015 году было показано, что количество осложнений после инвазивных процедур в последние годы снизилось, и вероятность самопроизвольного выкидыша после амниоцентеза составляет лишь 1:909, а после АВХ – 1:454. Хотя в других публикациях содержатся данные о более высоком уровне риска – порядка 0,5-1%. В России общее количество осложнений после инвазивной диагностики в среднем составляет 1-2% и зависит от метода забора плодного материала.

Возможные осложнения после инвазивной пренатальной диагностики:

- кровотечение;
- самопроизвольное прерывание беременности;
- угрожающий выкидыш;
- инфекционные осложнения (хориоамнионит);
- преждевременное излитие околоплодных вод;

Методы инвазивной диагностики:

1. Аспирация (биопсия) ворсин хориона – забор пункционной иглой клеток хориона/плаценты (АВХ);
2. Амниоцентез – забор околоплодных вод;
3. Кордоцентез – забор пуповинной крови.

Все методы имеют определенные преимущества и недостатки. Преимуществом АВХ является возможность проведения данной процедуры в первом триместре беременности. Однако в данном случае фактически производится забор клеток не самого плода, а плаценты, и в редких случаях в части клеток плаценты может определяться аномальный хромосомный набор, при этом у плода во всех клетках количество и структура хромосом соответствует норме (такое явление называется изолированный плацентарный мозаицизм). При амниоцентезе наблюдается самое низкое количество осложнений. Кордоцентез является наиболее точным методом исследования, однако, количество осложнений при этом методе максимальное.

Общие противопоказания для проведения инвазивной диагностики:

- лихорадочное состояние беременной;
- острые инфекционные заболевания;
- выраженный болевой синдром;
- кровянистые выделения из половых путей;
- подтекание околоплодных вод;
- истмико-цервикальная недостаточность;
- миоматозные узлы, расположенные в предполагаемом месте введения иглы;

- инфекционные заболевания кожи передней брюшной стенки и промежности (гнойничковая сыпь, герпетические высыпания и др.).

Перед исследованием пациентка должна пройти обследование: консультацию акушера-гинеколога и генетика, анализ крови на ВИЧ, сифилис, гепатиты В и С, общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ мазка из половых путей, определение группы крови и резус-фактора плода, УЗИ и биохимический скрининг. Если пациентка своевременно встала на учет, все результаты этих исследований к моменту проведения инвазивной диагностики.

Таблица 3

Методы инвазивной пренатальной диагностики

Метод	Срок беременности, в котором проводится данный метод ИД	Материал для анализа	Возможные осложнения
АВХ/ плацентобиопсия	10-15 недель	Ворсины хориона/плаценты	угрожающий выкидыш, прерывание беременности, гематома плаценты, инфекционные осложнения
Амниоцентез	17-20 недель	Амниотическая жидкость с клетками эпителия плода	ПРПП, угрожающий выкидыш
Кордоцентез	18-22 недели	Кровь плода	антенатальная гибель плода, угрозы самопроизвольного выкидыша, гематома пуповины

Манипуляции выполняют в малой операционной под ультразвуковым контролем. В большинстве случаев манипуляции выполняются без анестезии, возможно использование местной анестезии. Чаще всего используется трансабдоминальный доступ, реже – трансцервикальный доступ. Резус-отрицательным беременным проводится профилактика резус-сенсibilизации – введение антирезусного иммуноглобулина в течение 72 часов после манипуляции.

При проведении инвазивной пренатальной диагностики возможно выявление числовых и структурных аномалий всех хромосом, что позволяет выявить гораздо большее количество патологий, чем комбинированный пренатальный скрининг или НИПТ.

На сегодняшний день, рекомендуется стремиться определить показания для инвазивной диагностики и провести ее в 1-м триместре, однако в ряде случаев показатели скрининга 1-го триместра могут быть в пределах нормы, а на УЗИ во 2-м триместре выявляются маркеры хромосомных аномалий плода.

Чаще всего после забора плодного материала проводится цитогенетическое исследование (кариотип) для диагностики хромосомных аномалий (см. рис. 9а, 9б).

Более точным методом является хромосомный микроматричный анализ, разрешение у которого во много раз выше, чем у цитогенетического анализа, что позволяет выявить намного более мелкие поломки (делеции и дупликации хромосом). Помимо хромосомной патологии, при проведении инвазивной диагностики возможно определить практически любые моногенные заболевания (болезни, к которым приводит конкретная мутация в определенном гене), что важно, если в семье существует высокий риск заболевания и известна мутация, которая данную болезнь вызывает. Если в семье имеется высокий риск генетического заболевания и необходимо проведение инвазивной диагностики, ее можно делать, начиная со срока беременности 10 недель методом аспирации ворсин хориона.

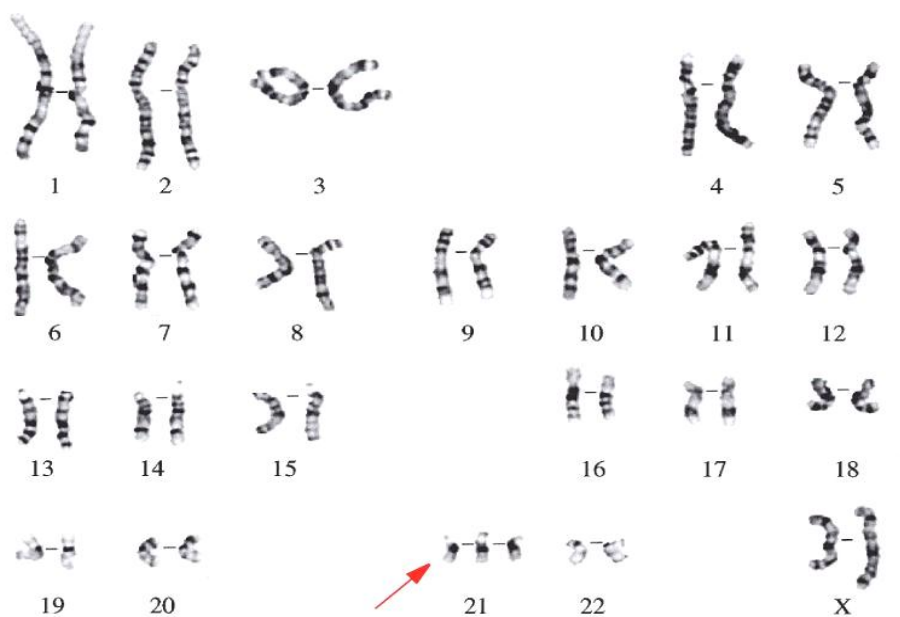


Рис. 9а. Кариотип плода женского пола с синдромом Дауна (трисомия 21 хромосомы)

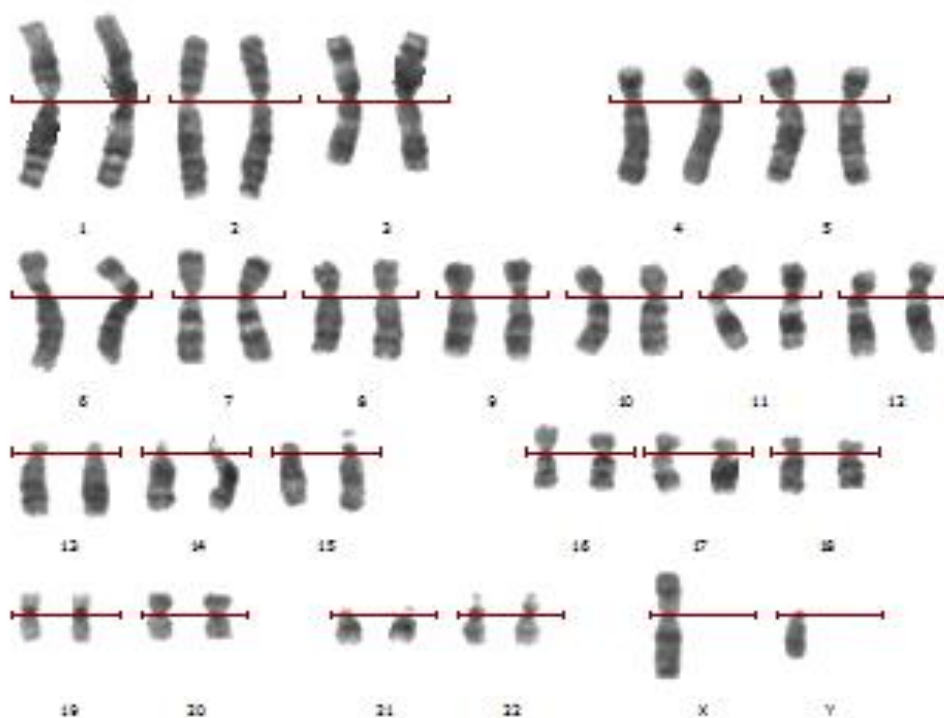


Рис. 9б. Нормальный кариотип плода мужского пола.

Весьма важно проводить консультирование пациентки по результатам пренатальной диагностики. В случае выявления патологии плода, ей необходимо предоставить максимально полную информацию об имеющемся заболевании. Следует избегать директивного консультирования. В случае неблагоприятного прогноза пациентка должна быть информирована о возможности прерывания беременности, однако решение в этом случае остается за родителями. Нередко пациентки интересуются, что бы сделал врач на ее месте.

В данном случае будет правильным ответить, что, например, невозможно оказаться на ее месте, каждый случай уникален. Допустимо сказать, какое решение принимают пациенты в большинстве случаев в аналогичной ситуации. Стоит выдать пациентам какие-либо образовательные материалы касательно выявленного синдрома и/или список сайтов, где в доступной форме представлена информация о конкретном заболевании. Если этого не сделать, пациенты будут заниматься поиском информации самостоятельно, и не исключено, что ими будут использованы источники, где содержится недостоверная информация, и это, в итоге, помешает принять правильное решение.

КАРДИОТОКОГРАФИЯ (КТГ)

Кардиотокография – это одновременное графическое изображение сердечного ритма плода (кардиотахограмма), изменения тонуса матки (токограмма) и регистрация шевелений плода. В настоящее время КТГ – ведущий метод оценки функционального состояния плода. Данный метод оценки состояния плода информативен в сроке беременности более 33 недель. Во время беременности применяют наружную (непрямую) КТГ. В родах может применяться прямая (внутренняя) КТГ.

Информацию о сердечной деятельности плода получают при помощи специального датчика, работа которого основана на эффекте доплера. Датчик накладывают на переднюю брюшную стенку женщины в месте наилучшего выслушивания сердцебиения плода и закрепляют при помощи специального ремня. Женщина при этом находится в положении лежа на спине, на боку или сидя. С помощью дополнительного датчика регистрируются шевеления плода.

Проведение прямой КТГ возможно в родах после излития околоплодных вод и раскрытия шейки матки на 3 см и более. На головку плода накладывают спиральный электрокардиографический электрод, другой электрод прикрепляют на бедре женщины.

Основные параметры КТГ:

- Базальный ритм;
- Вариабельность сердечного ритма;
- Наличие акцелераций;
- Наличие децелераций;
- Нестрессовый тест плода;
- Маточные сокращения.

При использовании современных мониторов чаще всего используется автоматическая оценка кардиотокограммы на основе критериев Доуза-Редмана. Однако врачу необходимо провести и собственную визуальную оценку КТГ. Для этого используются различные балльные системы.

Наиболее распространенная из них – система Фишера в модификации Кребса (см. таблицу 4).

Таблица 4

Балльная оценка КТГ по Фишеру в модификации Кребса

Показатели	Оценка, баллы		
	0	1	2
Базальная частота сердечных сокращений, в мин	<100	100-110	120-160
Вариабельность амплитуда осцилляций, в мин	<5	5-9	10-25
Частота осцилляция, в мин	<3	3-6	>6
Акцелерации	0	Периодические или спорадические (1-4)	Спорадические
Децелерации	Повторяющиеся поздние или выраженные вариабельные	Вариабельные или единичные поздние	Отсутствуют или ранние
Число шевелений плода за 30 мин	0	1-4	5

Оценка 8-10 баллов свидетельствует о нормальном состоянии плода, 5-7 баллов – о начальных нарушениях, 4 балла и менее – о выраженном внутриутробном страдании плода.

Графическое изображение основных параметров КТГ изображено на рисунке 10. (Сверху – кривая частоты сердцебиения, снизу – кривая маточной активности).

Под *базальной частотой* сердечных сокращений понимают среднюю ЧСС плода, сохраняющуюся в течение 10 минут и более (без учета акцелераций и децелераций). В норме при доношенной беременности базальный ритм 120-160 уд/мин, при недоношенной – 110-150 уд/мин. При увеличении ЧСС до 160-170 уд/мин говорят о легкой *тахикардии*, ЧСС плода выше 170 уд/мин расценивается как тяжелая тахикардия. Причинами тахикардии у плода могут быть гипоксия плода, тяжелая анемия матери или плода, хориоамнионит, действие

некоторых лекарственных препаратов. В сроке беременности менее 30 недель может быть физиологическая тахикардия.

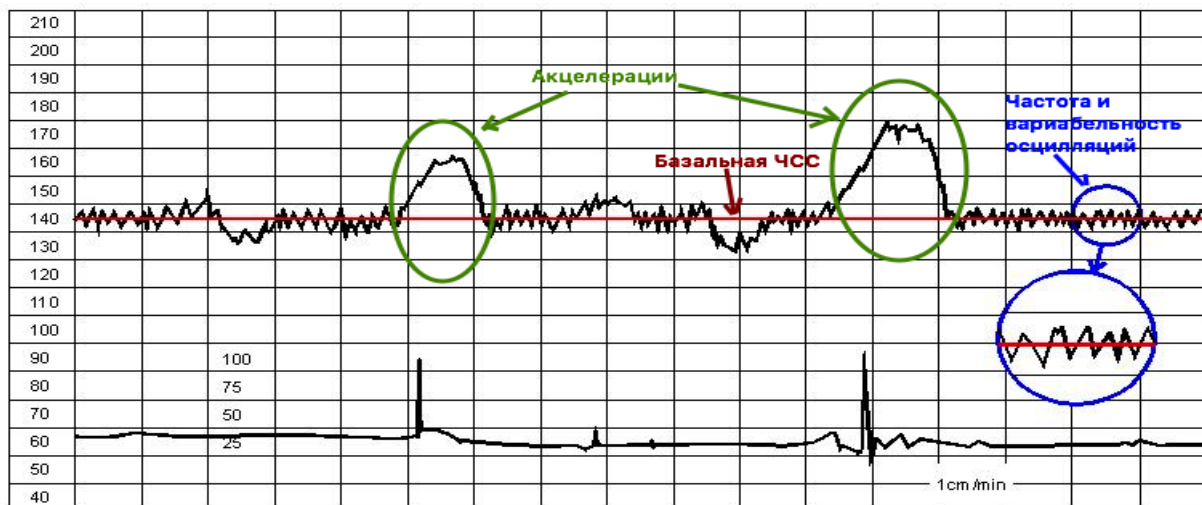


Рис. 10. КТГ плода.

Снижение ЧСС плода менее 110 уд/мин – это брадикардия. Она может быть умеренная (ЧСС 100-110 уд/мин, при перенесенной беременности может быть вариантом нормы) и тяжелая (ЧСС плода менее 100 уд/мин). Причины брадикардии плода – это гипоксия, при этом, брадикардия является более поздним и грозным признаком гипоксии, чем тахикардия. Пережатие пуповины, сдавление нижней полой вены у беременной, прием наркотических препаратов, разрыв матки могут лежать в основе брадикардии.

О *вариабельности сердечного ритма* судят по появлению мгновенных осцилляций – быстрых небольшой продолжительности отклонений ЧСС от базального уровня. Появление высоких осцилляций (более 6 в минуту) свидетельствует о хорошем состоянии плода, а низких (менее 3 в минуту) – о его нарушении. Повышенная вариабельность (более 25 уд/мин) свидетельствует об острой гипоксии плода, либо о сжатии пуповины плода. Сниженная вариабельность может быть по причине гипоксии плода, либо говорить о том, что плод спит (фаза глубокого сна не должна превышать 40-70 мин). *Потерянная (нулевая) вариабельность (менее 2 уд/мин) плохой прогностический признак, так как она свидетельствует о нарушении нервной, гуморальной и сердечной саморегуляции.*

Акцелерация – это увеличение ЧСС. На графике КТГ акцелерации выглядят в виде зубчиков с обращенной вверх вершиной (см. рис. 6). В норме акцелерации появляются в ответ на шевеление плода или на схватку. Оценка реакции сердечного ритма плода на собственную двигательную активность носит название «нестрессовый тест».

Децелерация – это наоборот, моменты урежения ЧСС, которые выглядят как зубцы с вершиной обращенной вниз. Различают три типа децелераций:

Тип I – *ранние децелерации*, возникновение децелераций с началом схватки, плавное начало и окончание, продолжительность короче или совпадает с длительностью схватки (см. рис. 11а).

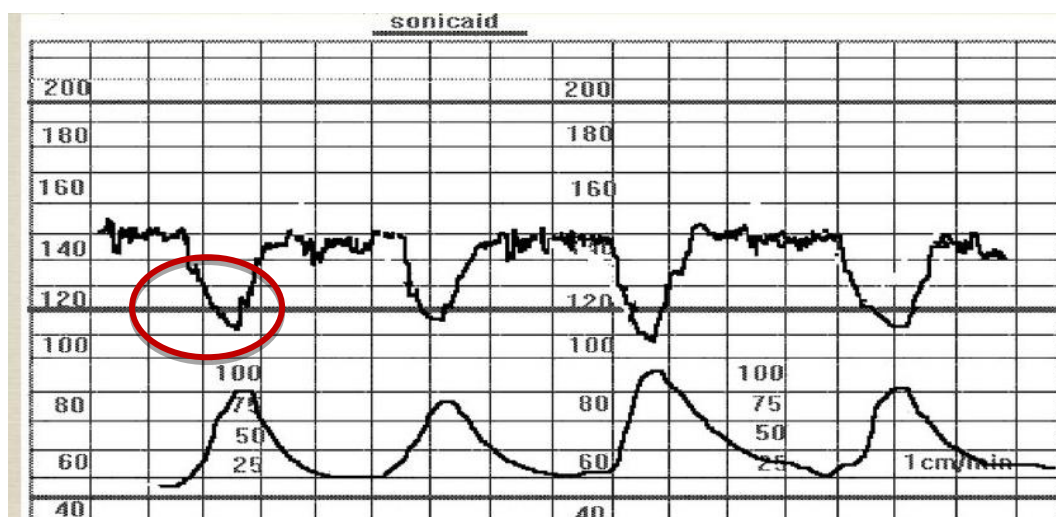


Рис. 11а. Ранние децелерации

Тип II – *поздняя децелерация*, возникает через 30с и более после начала сокращения матки. Часто имеет крутое начало и более пороговое выравнивание, длительность более продолжительности схватки (см. рис. 11б).



Рис. 11б. Поздние децелерации

Тип III – *вариабельные децелерации*, различные по времени возникновения по отношению к началу схватки, имеют разнообразную форму, на вершине децелераций определяются дополнительные колебания ЧСС (см. рис. 11в).

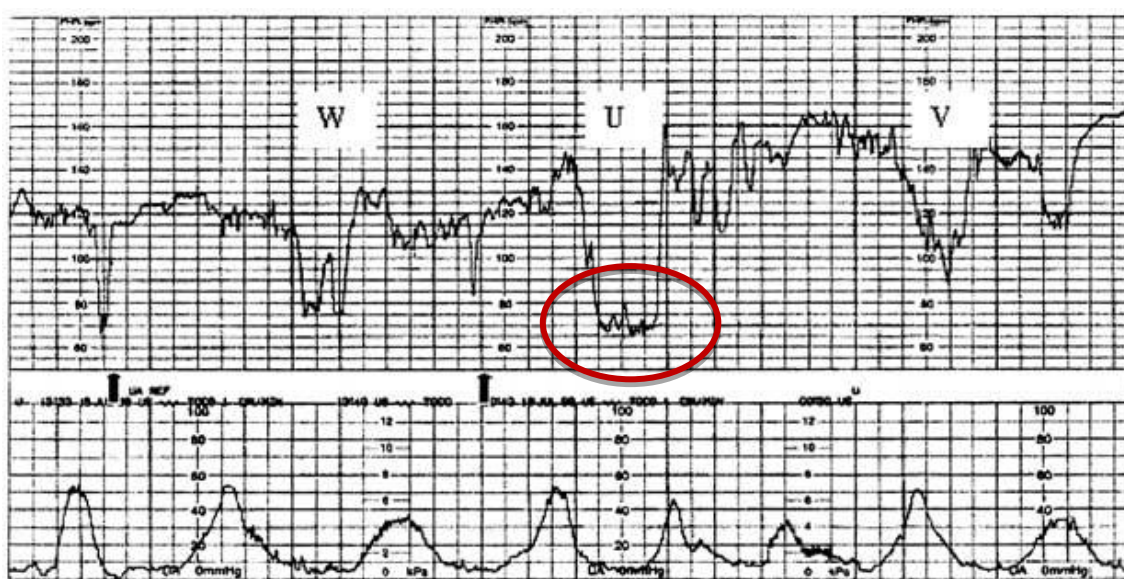


Рис. 11в. Вариабельные децелерации

Грамотное использование КТГ позволяет своевременно диагностировать нарушение состояние плода и способствует существенному снижению перинатальной смертности.

Нестрессовый тест – это реакция сердечного ритма плода на собственную двигательную активность. В ответ на шевеление за 20 минут записи должно быть не менее двух акцелераций в ответ на шевеление плода.

КТГ применяется не только в течение беременности, но и во время родов. В ряде случаев при наличии медицинских показаний необходимо проведение непрерывного КТГ мониторинга в родах, то есть запись КТГ проводится в течение всех родов.

Показания для непрерывного КТГ-мониторинга делятся на три группы:

1. Показания со стороны матери:

- рубец на матке после предшествующей операции кесарева сечения, либо консервативной миомэктомии;
- преэклампсия;
- срок беременности на момент родов более 41 недели;
- длительный безводный период (более 24 ч);
- индуцированные роды;
- сахарный диабет у роженицы, в том числе гестационный сахарный диабет;
- признаки непрогрессирующей отслойки плаценты (дородовое кровотечение);
- резус-конфликтная беременность;
- соматические заболевания матери (например, пороки сердца)

2. Показания со стороны плода:

- задержка внутриутробного роста плода;
- преждевременные роды;
- маловодие или многоводие;
- нарушение плодово-плацентарного кровотока по данным доплерометрии (нарушение кровотока в артерии пуповины);
- тазовое предлежание плода

3. Показания, связанные с течением родов:

- родостимуляция окситоцином;

- длительная эпидуральная анестезия;
- вагинальное кровотечение во время родов;
- лихорадка у матери во время родов;
- наличие околоплодных вод, окрашенных меконием.

МАГНИТО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ (МРТ)

В последнее десятилетие МРТ активно начали использовать в акушерстве, обычно во 2-3 триместре (из-за недостаточной изученности влияния магнитного резонанса на плод в 1-м триместре). Метод МРТ позволяет более детально оценить анатомию внутренних органов у плода, особенно при сочетанных пороках развития.

Показания для применения МРТ в акушерстве:

- исследование особенностей топографии и состояние внутренних органов плода при выявлении по результатам УЗИ пороков развития, подразумевающих постнатальное хирургическое лечение;
- исследование плода при отсутствии околоплодных вод;
- исследование при подозрении на вращение или плотное прикрепление плаценты.

Противопоказания для МРТ являются клаустрофобия у пациентки, наличие в организме электронных медицинских приборов (например, кардиостимулятора), вес пациентки более 120 кг и/или окружность живота более 150 см, высокая возбудимость и нестабильное психическое состояние пациентки.

Предимплантационная генетическая диагностика – это проведение диагностики генетических поломок эмбриона в программах экстракорпорального оплодотворения.

В настоящее время разделяют понятия предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) и предимплантационное генетическое тестирование (ПГТ). При проведении ПГД у эмбриона проводится поиск конкретных мутаций, при проведении ПГТ – проводится поиск числовых аномалий, делеций и дупликаций по всем хромосомам.

Проведение предимплантационной генетической диагностики не только снижает риск рождения ребенка с патологией, но и повышает эффективность экстракорпорального оплодотворения, так как значительная часть неудач обусловлена хромосомными аномалиями у эмбриона.

В настоящее время ПГД проводится на 5 сутки жизни эмбриона. При этом для анализа от эмбриона отделяют 5-10 клеток (бластомеров). Наиболее эффективно проведение ПГТ методом NGS (секвенирование нового поколения). При проведении исследования исследуемый образец сравнивается с референтным, проводится гибридизация на микроматрицу, содержащую зонды, расположенные на всех хромосомах. При увеличении или снижении копийности в области какой-то хромосомы происходит флюоресценция. После проведения ПГТ методом NGS частота наступления беременности составляет до 70% (без проведения ПГТ этот показатель составляет около 35%).

При наличии в семье высокого риска моногенной патологии (заболевания, при которой хромосомный набор нормальный, но имеется конкретная генетическая мутация в определенном гене) можно провести ПГД эмбриона на наличие заболевания. Высокий риск генетической патологии может быть показанием для направления пациентки на ЭКО не с целью преодоления бесплодия, а с целью проведения ПГД и селекции эмбриона с нормальным генотипом.

ОБРАЗЦЫ БЛАНКОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЙ

Образец оформления результатов пренатального скрининга первого триместра

направивший доктор: г.д. Андриюшина

БСМГ им Ленина

Дата рождения: 16.03.1982 Дата исследования: 10.09.2018

УЗИ в I-м триместре (в т.ч. маркеры хромосомной патологии плода):

Срок беременности (СБ): 12 нед. + 5 дней по КТР

ПДР по УЗИ: 20.03.2019

Сердечная деятельность плода определяется

ЧСС плода 160 уд./мин



Копчико-теменной размер (КТР) 63,0 мм



Толщина воротникового пространства (ТВП)

1,60 мм

Кость носа: определяется; Допплерометрия трикуспидального клапана: норма; Допплерометрия венозного протока: 1,00;

Биохимия материнской сыворотки:

Проба 003906693 ; дата забора материала: 10.09.2018. ; исследование проведено 11.09.2018. оборудование: BRAHMS

Криптор.

Свободная бета-субъединица ХГЧ: 20,92 ME/n/ 0,599 MoM

PAPP-A: 1,126 ME/n/ 0,324 MoM

Расчет рисков

Пациентке даны все необходимые объяснения и она подтверждает, что понимает разъяснения.

FMF Оператор: Оксана Устинова, FMF Id: 163801

Состояние	Базовый риск	Индивидуальный (скорректированный) риск
Трисомия 21	1: 196	1: 3914
Трисомия 18	1: 476	1: 4958
Трисомия 13	1: 1494	1: 16830

Базовый риск хромосомных болезней (анеуплоидий) у плода основан на следующих факторах: возраст матери (36 лет).

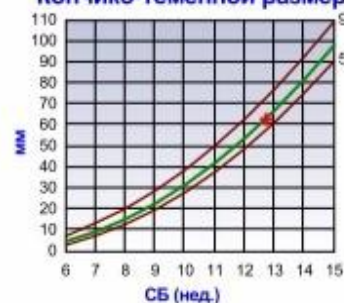
Индивидуальный (скорректированный) риск - это риск на момент проведения скрининга, рассчитанный на основе базового риска, ультразвуковых маркеров (толщина воротникового пространства плода, кости носа плода, доплерометрия кровотока через трикуспидальный клапан, доплерометрия венозного протока, ЧСС плода) и биохимических маркеров материнской сыворотки (PAPP-A (ассоциированный с беременностью белок A), free beta-hCG (свободная бета-субъединица хорионического гонадотропина)).

Для всех биохимических маркеров при необходимости вводится поправка, учитывающая данные о матери, такие как расовая и этническая принадлежность, вес, рост, курение, метод зачатия и число родов в анамнезе.

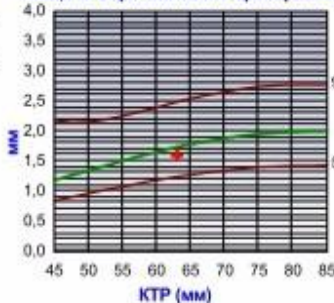
Расчет риска выполняется с использованием программного обеспечения FMF-2012 (версия 3,4) и основан на данных, полученных в крупных многоцентровых исследованиях, координируемых Фондом Медицины Плода (Fetal Medicine Foundation, UK Registred Charity 1037166). Расчет риска может считаться действительным только в случае, если ультразвуковое исследование выполнено специалистом, имеющим действующую лицензию FMF и своевременно проходящим процедуру аудита (контроля качества) результатов измерений (см. список специалистов на сайте: www.fetalmedicine.org).

Важно! Результаты скрининга подразумевают, что индивидуальные данные пациентки указаны правильно. Повышенное значение риска служит рекомендацией к продолжению диагностических процедур. Пониженное значение риска не исключает вероятность рождения ребенка с хромосомной патологией. Снижение уровня PAPP-A ниже 0,5 MOM и/или повышение уровня Free hCGb более 2 MOM при нормальном расчетном риске предполагает обследование на сывороточные маркеры AFP и Free hCGb во втором триместре беременности, в 16-17 недель.

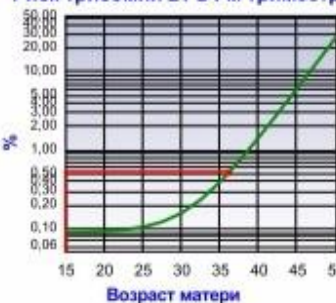
Копчико-теменной размер



Толщина воротникового пространства



Риск трисомии 21 в I-м триместре



Протокол УЗИ в 10-14 недель беременности

Название лечебного учреждения, телефон

ПРОТОКОЛ СКРИНИНГОВОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В 10–14 НЕД БЕРЕМЕННОСТИ

« _____ » _____ 200__ г. № исследования _____

Ф.И.О. пациентки _____ возраст _____ лет

Первый день последней менструации _____ срок беременности _____ нед _____ дн

Предполагаемая дата родов « _____ » _____ 200__ г.

Вид исследования: трансабдоминальный, трансвагинальный

В полости матки визуализируется, не визуализируется _____ плод(а)

Копчико-теменной размер плода _____ мм, соответствует, не соответствует менструальному сроку беременности

Частота сердечных сокращений плода _____ ударов в 1 мин

Толщина воротникового пространства _____ мм

Желточный мешок: визуализируется, не визуализируется

Средний внутренний диаметр желточного мешка _____ мм

Преимущественная локализация хориона: передняя, задняя, правая, левая боковая стенки, дно матки, область внутреннего зева

Структура хориона: не изменена, изменена

Особенности придатков матки _____

Особенности строения стенок матки _____

Визуализация: удовлетворительная, затруднена _____

Особенности: _____

Заключение: _____

Рекомендации: _____

Ультразвуковой контроль в _____ нед

Ф.И.О. врача, подпись _____

Протокол УЗИ во 2-3-м триместре беременности

ПРОТОКОЛ СКРИНИНГОВОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (2-3 триместр)

Дата исследования _____ № исследования _____

Ф.И.О. пациентки _____ Возраст _____

1-й день последней менструации _____ срок беременности _____ недель

Предполагаемая дата родов _____

В матке определяется _____ живой плод в _____ предлежании

Фетометрия:

Бипариетальный размер головки _____ мм. Окружность головы _____ мм

Лобно-затылочный размер _____ мм. Средний диаметр/окружность живота _____ мм

Длина бедренной кости: левой _____ мм правой _____ мм

Длина костей голени: левой _____ мм правой _____ мм

Длина плечевой кости: левой _____ мм правой _____ мм

Длина костей предплечья: левой _____ мм правой _____ мм

Размеры плода соответствуют _____ нед.

Непропорциональны и не позволяют судить о сроке беременности.

Анатомия плода:

Боковые желудочки мозга _____ Мозжечок _____

Большая цистерна _____

Лицевые структуры: профиль _____ Глазницы _____

Легкие _____

Позвоночник _____

Четырехкамерный срез сердца _____ Срез через 3 сосуда _____

Желудок _____ Печень _____

Кишечник _____

Почки _____

Мочевой пузырь _____

Место прикрепления пуповины к передней брюшной стенке _____

Плацента, околоплодные воды, пуповина:

Преимущественная локализация плаценты: передняя, задняя, правая боковая, левая боковая стенки матки,

дно, область внутреннего зева _____

Толщина плаценты _____ мм, степень зрелости _____

Количество околоплодных вод: нормальное, многоводие, маловодие _____

Петля пуповины в шейном треугольнике: есть, нет _____

Пуповина имеет _____

Врожденные пороки развития плода: данных не обнаружено

Обнаружены: _____

Особенности строения шейки и стенок матки _____

Область придатков _____

Визуализация: удовлетворительная, затруднена

Заключение: _____

Образец заключения НИПТ (в норме и при патологии)

Пациент: Кудрявцева Елена Владимировна
 Дата рождения: 13.05.1982
 Срок беременности (недели): 9
 Номер набора: 1621344
 Номер исследования: 767583

Дата забора материала: 06.04.2016
 Дата поступления материала в лабораторию: 11.04.2016
 Дата готовности анализа: 15.04.2016

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

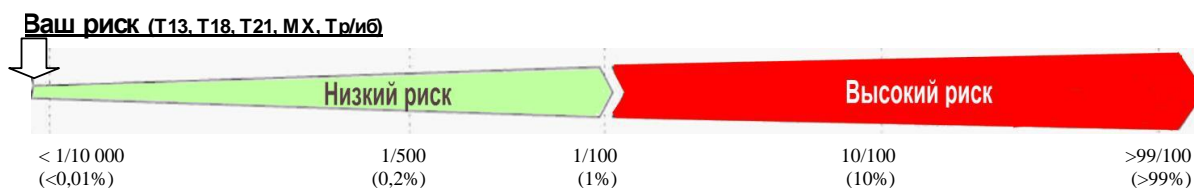
Фракция фетальной ДНК: 7.3%

Пол плода: Женский

Риск Низкий

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
Триплоидия/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 триплоидией/синдромом исчезающего близнеца составляет менее 0,01%.



Важная информация: Ни одно из существующих исследований не может гарантировать отсутствия у будущего ребенка любых отклонений. Неинвазивный пренатальный тест является скрининговым методом, основанном на анализе свободноциркулирующей ДНК плода. Неинвазивный пренатальный тест выявляет риск только трисомии 21, 18 и 13 хромосом, числовых аномалий половых хромосом, триплоидии у плода и синдрома 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 21, 18, 13 и половыми хромосомами, например, микроделеции или микродупликации небольших участков 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.

Врач-генетик

Кудрявцева Е.В.



Заключение

по результатам неинвазивной пренатальной диагностики трисомий по 13, 18 и 21 хромосомам, моносомии X хромосомы и триплоидии/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: Горбунова Марина Ивановна

Дата рождения: 24.06.1980

Срок беременности (неделя): 77

Номер исследования:

Дата забора материала: 29.09.2014

Дата поступления материала в лабораторию: 03.10.2014

Дата готовности анализа: 10.10.2014

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фракция фетальной ДНК: 8,0

Пол плода: Мужской

Исследуемая хромосома	Вычисленный риск по результатам лабораторного исследования	Комментарий
Трисомия 21 (Синдром Дауна)	>99/100 (>99%)	Высокий риск
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
Триплоидия/Исчезающий близнец		Риск низкий

Заключение: По результатам исследования ДНК плода, выделенной из крови матери, риск рождения ребенка с трисомией 21 (Синдром Дауна), составляет более 99%.

Обнаружена высокая вероятность синдром Дауна у плода

Ваш риск T21 



Важная информация: Результаты данного теста основаны на прямом исследовании фетальной ДНК (ДНК плода, циркулирующей в крови матери). Тест обладает очень высокой точностью, однако, в некоторых, очень редких случаях, ложноположительные результаты могут быть результатом плацентарного мозаицизма.

Рекомендуется консультация врача-генетика для решения вопроса о необходимости подтверждения диагноза методом инвазивной пренатальной диагностики.

Врач-генетик

И.В. Канивец



СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1. Беременная 30 лет в сроке беременности 12 недель 4 дня прошла пренатальный скрининг 1 триместра. По УЗИ КТР 62,2 мм (соответствует сроку беременности 12 недель 3 дня), ТВП 1,6 мм, носовая кость визуализируется. Биохимические показатели: бета-ХГЧ 37,3 МЕ/л (0,892 Мом), PAPP-a 6,160 МЕ/л (2,326 Мом).

Ожидаемый риск хромосомных аномалий:

Состояние	Базовый риск	Индивидуальный риск
Трисомия 21	1:590	1:11808
Трисомия 18	1:1430	<1:20000
Трисомия 13	1:4490	<1:20000

Оцените результаты скрининга, ваши рекомендации?

Задача 2. Повторнобеременная женщина 42 лет прошла пренатальный скрининг 1 триместра в сроке беременности 13 недель 3 дня. По УЗИ КТР 84 мм (соответствует сроку беременности 14 недель), ТВП 1,2 мм, носовая кость 2 мм. Биохимические показатели: бета-ХГЧ 50,4 МЕ/л (2,096 Мом), PAPP-a 3,14 МЕ/л (0,953 Мом). Ожидаемый риск хромосомных аномалий:

Состояние	Базовый риск	Индивидуальный риск
Трисомия 21	1:53	1:135
Трисомия 18	1:142	1:2842
Трисомия 13	1:442	1:8844

Оцените результаты скрининга, ваши рекомендации?

Задача 3. Повторнобеременная женщина 29 лет, имеет двоих здоровых детей 3 и 6 лет, обратилась на консультацию по результатам скрининга 1 триместра. Скрининг проведен в сроке беременности 12 недель 1 день. По УЗИ ТВП 3,09 мм, носовая кость не визуализируется, пороков развития плода не вы-

явлено. Биохимические показатели: бета-ХГЧ 167,4 МЕ/л (4,6 Мом), РАРР-а 1,202 МЕ/л (0,68 Мом). Ожидаемый риск хромосомных аномалий:

Состояние	Базовый риск	Индивидуальный риск
Трисомия 21	1:571	1:4
Трисомия 18	1:1291	1:3892
Трисомия 13	1:4075	1:5817

Оцените результаты скрининга, ваши рекомендации?

Задача 4. В сроке беременности 28 недель проведена доплерометрия. Кровоток в артерии пуповины снижен (немного повышен индекс резистентности). В маточной артерии справа кровоток в норме, слева – снижен (повышен индекс резистентности). Оцените степень нарушения маточно-плацентарного кровотока. Какие осложнения беременности возможны в данной ситуации?

Задача 5. В сроке беременности 37 недель проведена КТГ. Базальный ритм 137 ударов в минуту, вариабельность ритма 8 ударов в минуту, частота осцилляций – 5 в минуту. За время исследования (25 минут) отмечено 7 шевелений плода, 3 акцелерации. Децелераций не зарегистрировано. Оцените результаты КТГ.

Ответы на задачи

Задача 1. Результаты пренатального скрининга 1-го триместра в норме, итоговый риск низкий, следует рекомендовать стандартное ведение беременности.

Задача 2. Несмотря на возраст женщины 42 года и повышенный базовый риск (1:53), итоговый риск низкий - 1:135 (ниже, чем 1:100), показатели УЗИ в норме, следовательно, инвазивная диагностика не показана. Однако учитывая, что риск повышен по возрасту, можно рекомендовать проведение неинвазивного пренатального теста (по желанию и с согласия пациентки).

Задача 3. У пациентки повышен риск синдрома Дауна (индивидуальный риск 1:4 – выше, чем 1:100). Повышенный риск у пациентки получился из-за нали-

чия маркеров хромосомных аномалий по УЗИ (увеличение ТВП, отсутствие визуализации носовой кости) и изменения уровня биохимических показателей (бета-ХГЧ повышен, РАРР ближе к нижней границе нормы). Пациентке следует рекомендовать инвазивную пренатальную диагностику – аспирация ворсин хориона.

Задача 4. У пациентки имеется НМПК II степени, так как кровоток снижен и в артерий пуповины, и в одной из маточных артерий. Повышен риск фетоплацентарной недостаточности, ЗВУР, гипоксии плода, антенатальной гибели плода, необходимо проведение доплерометрии и УЗИ в динамике для своевременной диагностики нарушения состояния плода и решения вопроса о родоразрешении

Задача 5. Показатели КТГ в пределах нормы.

ТЕСТЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Выберите один верный ответ

1. Абсолютными эхографическими признаками неразвивающейся беременности являются:

- а) отсутствие сердечной деятельности эмбриона
- б) локальное утолщение миометрия
- в) локализация плодного яйца в средней трети полости матки
- г) изменения формы плодного яйца

2. Срок проведения УЗИ-скрининга 2 триместра:

- а) 20-24 недели
- б) 20-22 недели
- в) 18-21 неделя

3. К признакам диабетической фетопатии не относится:

- а) многоводие
- б) гепато- и спленомегалия
- в) увеличение размеров живота
- г) двойной контур головки и туловища плода
- д) гидроцефалия

4. Ранняя визуализация плодного яйца при трансвагинальной эхографии возможна:

- а) с 5-6 недель
- б) с 4-5 недель
- в) с 3 недель
- г) с 7 недель

5. Анэмбриония - это:

- а) отсутствие эмбриона при наличии плодного яйца размерами более 25 мм
- б) локальное утолщение миометрия
- в) отсутствие желточного мешка
- г) изменения формы плодного яйца

6. Срок проведения УЗИ-скрининга 3 триместра:

- а) 30-34 недели
- б) 30-32 недели
- в) 32-34 недели
- г) 28-32 недели

7. Хромосомные aberrации при гастрошизисе отмечаются

- а) часто
- б) нечасто

8. К инвазивным методам пренатальной диагностики относятся:

- а) амниоцентез
- б) аспирация ворсин хориона
- в) биохимический скрининг
- г) кордоцентез

9. Как меняются показатели PAPP и бета-ХГЧ при синдроме Дауна:

- а) оба показателя повышаются
- б) оба показателя снижаются
- в) PAPP снижается, ХГЧ повышается
- г) PAPP повышается, ХГЧ снижается

10. Беременная женщина направляется на инвазивную диагностику, если у нее выявлен индивидуальный риск по какому-либо из хромосомных синдромов превышает:

- а) 1:10
- б) 1:100
- в) 1:250
- г) 1:1000

11. Риск каких синдромов оценивается при проведении пренатального скрининга 1 триместра

- а) любых хромосомных синдромов
- б) синдрома Дауна
- в) синдрома Эдвардса

- г) синдрома Патау
- д) числовых аномалий половых хромосом

12. В норме биохимические показатели находятся в пределах

- а) 1,0-1,5 Мом
- б) 0,5-2,0 Мом
- в) 0-5,0 Мом
- г) Нормы в Мом зависят от срока беременности

13. К порокам развития, часто сочетающимся с хромосомными аномалиями, относятся:

- а) омфалоцеле
- б) атрезия пищевода
- в) гастрошизис
- г) объемные образования различной локализации

14. Стандартная доплерометрия включает в себя оценку кровотока в следующих сосудах:

- а) маточных артериях
- б) аорте плода
- в) подвздошных артериях
- г) артерии пуповины

15. Какой степени нарушения маточно-плацентарного кровотока соответствует нулевой диастолический кровоток

- а) I
- б) II
- в) III
- г) Данная особенность не является признаком нарушения маточно-

плацентарного кровотока

16. Риск каких хромосомных аномалий можно диагностировать при проведении НИПС:

- а) синдрома Дауна
- б) синдрома Эдвардса

- в) числовых аномалий половых хромосом
- г) синдрома Патау
- д) любых хромосомных аномалий

17. При проведении кордоцентеза материалом для анализа является:

- а) ворсины хориона
- б) ткань плаценты
- в) околоплодные воды
- г) пуповинная кровь

18. Частота сердечных сокращений плода в норме составляет:

- а) 80-100 уд/мин
- б) 100-110 уд/мин
- в) 120-160 уд/мин
- г) 180-220 уд/мин

19. В ответ на шевеление плода сердцебиение в норме

- а) учащается
- б) урежается
- в) не изменяется

20. Наличие поздних децелераций свидетельствует о

- а) нормальном состоянии плода
- б) нарушении состояния плода
- в) не является критерием состояния плода

21. Риск синдрома Дауна при увеличении возраста беременной женщины

- а) повышается
- б) снижается
- г) не изменяется

22. Синдром Патау – это

- а) трисомия 21 хромосомы
- б) трисомия 18 хромосомы
- в) трисомия 15 хромосомы
- г) трисомия 13 хромосомы

23. Частота встречаемости синдрома Эдвардса

- а) 1:600-700
- б) 1:1000
- в) 1:6000-7000
- г) 1:10000

24. МРТ при беременности

- а) абсолютно противопоказана
- б) проводится по показаниям по 2-3 триместре беременности
- в) проводится всем беременным в 3 триместре

25. Условия для проведения прямой КТГ

- а) целый плодный пузырь
- б) отсутствие плодного пузыря
- в) отсутствие родовой деятельности
- г) открытие шейки матки не менее 3 см

26. При выявлении хромосомных аномалий у плода прерывание беременности может быть проведено:

- а) до 12 недель беременности
- б) до 14 недель беременности
- в) до 22 недель беременности
- г) до 28 недель беременности
- д) на любом сроке

27. Наиболее точным методом диагностики хромосомных аномалий плода является:

- а) УЗИ
- б) биохимический скрининг 1 триместра
- в) неинвазивный пренатальный тест (НИПТ)
- г) инвазивная диагностика

28. Укажите противопоказания для проведения инвазивной пренатальной диагностики:

- а) срок беременности менее 22 недель
- б) лихорадочное состояние беременной
- в) многоплодная беременность
- г) кровянистые выделения из половых путей

29. Наиболее точный метод оценки сердечной деятельности плода:

- а) УЗИ
- б) доплерометрия
- в) КТГ
- г) МРТ

30. Противопоказания для проведения МРТ:

- а) 3 триместр беременности
- б) клаустрофобия
- в) наличие у пациента кардиостимулятора
- г) ЗВУР

ОТВЕТЫ НА ТЕСТ:

1 – а; 2 – в; 3 – д; 4 – б; 5 – а; 6 – а; 7 – б; 8 – а, б, г; 9 – в; 10 – б; 11 – б, в, г;
12 – б; 13 – а, б; 14 – а, г; 15 – в; 16 – а, б, в, г; 17 – г; 18 – в; 19 – а; 20 – б;
21 – а; 22 – г; 23 – в; 24 – б; 25 – б, г; 26 – в; 27 – г; 28 – б, г; 29 – в; 30 – б, в.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015 – 1080 с.
2. Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения. Клинические рекомендации. М.-2016.
3. Жученко Л.А., Андреева Е.Н., Воскобоева Е.Ю., Давыдова О.Н., Калашникова Е.А., Кокаровцева С.Н. и др. Реализация мероприятий Национального проекта «Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка» в Московской области. Российский вестник акушера- гинеколога. 2013; 4: 6-12
4. Ковалев В.В. Фетальный мониторинг: крах или прорыв. Уральский Медицинский журнал, 2013, №13, с. 5-8.
5. Кудрявцева Е.В., Ковалев В.В., Канивец И.В., Киеская Ю.К., Коростелев С.А. Free-DNA плода: опыт популяционного скрининга хромосомной патологии в России. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2019; 18 (3): 46-51
6. Медведев М.В. Основы ультразвукового скрининга в 18-21 неделю беременности. Практическое пособие для врачей. 3-е изд., доп. и перер. – М: Реал Тайт, 2015. – 128 с.
7. Медведев М.В., Алтынник Н.А. Основы ультразвукового скрининга в 11-14 недель беременности. Практическое пособие для врачей. 4-е изд., доп. – М.: Реал Тайм, 2014. – 128 с.
8. Практические рекомендации ISUOG. Использование ультразвуковой доплерографии в акушерстве. Ultrasound Obstet Gynecol, 2013; 41: 233-239.
9. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / под ред. Э. К. Айламазяна, В. С. Баранова. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 416 с.
10. Приказ Минздрава РФ №572н от 01.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»

(за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

11. Смит Н. Ч., Смит Э. П. М. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии понятным языком / Пер. с англ. под ред. А. И. Гуса. – М.: Практическая медицина, 2015. – 304 с.
12. Сухих Г.Т., Трофимов Г.Ю., Барков И.Ю. и соавт. Новые подходы к проведению пренатального скрининга хромосомной патологии: ДНК-скрининг по крови матери. *Акуш и гин* 2016; 8: 72-78.
13. Gregg A.R., Scotco B.G., Denke J.L. et al. Noninvasive Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy, 2016 Update: A Position Statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2017; 72(1): 6-8.
14. Mari G for the collaborative group for Doppler assessment. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000; 342: 9–14.
15. Nikolaides K.N., Syngelaki A., Gil M., Atanasova V., Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat Diagn* 2013; 33: 575-9.
16. Nicolaides K.H. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn*. 2011;31:3–6.

Ковалев Владислав Викторович
Кудрявцева Елена Владимировна
Лаврентьева Инна Вадимовна
Миляева Наталья Маратовна
Исламиди Диана Константиновна

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ ПЛОДА

Учебное пособие

Редактор О.А. Зорина

ISBN 978-5-89895-926-5



Подписано в печать 11.06.2018 г., Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.
Заказ № 238. Отпечатано в ООО Издательский дом «АЖУР»
г. Екатеринбург, ул. Восточная, д. 54.