

Оглавление

Авторский коллектив	7
Предисловие	8
Предисловие к первому изданию	9
Список сокращений и условных обозначений	10
Введение	12
Глава 1. Общие сведения о наследственных	
 болезнях	16
1.1. Гаметогенез	16
1.1.1. Сперматогенез	19
1.1.2. Оогенез	21
1.2. Мутации как этиологический	
фактор наследственных болезней	23
1.3. Классификация наследственных	
болезней	25
1.4. Хромосомные болезни	27
1.4.1. Синдром Дауна	32
1.4.2. Синдром Патау	36
1.4.3. Синдром Эдвардса	39
1.4.4. Синдром Шерешевского-Тернера	40
1.4.5. Синдром трисомии X	43
1.4.6. Синдром Клайнфельтера	45
1.4.7. Синдром ХУУ	47
1.4.8. Синдром «кошачьего крика»	48
1.4.9. Синдром Вольфа-Хиршхорна	50
1.4.10. Синдром делеции 22q11.2	51
1.4.11. Синдром Прадера-Вилли	53
1.4.12. Синдром Ангельмана	54
1.4.13. Синдром Видемана-Беквита	55
1.5. Моногенные болезни	56
1.5.1. Фенилкетонурия	58
1.5.2. Врожденный гипотиреоз	60
1.5.3. Адреногенитальный синдром	62
1.5.4. Галактоземия	66
1.5.5. Муковисцидоз	68
1.6. Мультифакториальные болезни	73
1.7. Пренатальная патология	74
1.7.1. Гаметопатии	74

1.7.2. Бластопатии	75
1.7.3. Эмбриопатии	76
1.7.4. Фетопатии	76
1.8. Врожденные пороки развития	78
1.9. Дефекты развития нервной трубки	89
1.9.1. Симптомы дефектов развития нервной трубки	92
1.10. Методы диагностики наследственных болезней	95
1.10.1. Цитогенетический метод	95
1.10.2. Биохимические методы диагностики	101
1.10.3. Молекулярно-генетические методы диагностики	106
1.11. Медико-генетическое консультирование ...	112
1.11.1. Методы уточнения генетического диагноза	116
1.11.2. Получение оценок генетического риска	119
1.12. Организация медико-генетической службы в России	121
1.12.1. Общие принципы организации	121
1.12.2. Структура и задачи медико- генетической службы	122
1.12.3. Региональный уровень	123
1.12.4. Межрегиональный уровень	125
1.12.5. Федеральный уровень	125
1.12.6. Задачи структурных подразделений региональной и межрегиональной медико-генетической консультации	126
Глава 2. Введение в пренатальную диагностику врожденных и наследственных болезней	129
2.1. Роль медико-генетического консультирования в пренатальной диагностике	131
2.2. Показания к проведению пренатальной цитогенетической диагностики	132

2.3. Основные методы пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний	133
2.4. Документы, регламентирующие пренатальную диагностику в России	134
Глава 3. Неинвазивные методы исследования в пренатальной диагностике врожденных и наследственных болезней	136
3.1. Понятие о пренатальном скрининге	136
3.2. Маркеры пренатального скрининга	140
3.2.1. Сывороточные маркеры биохимического скрининга	140
3.2.2. Ультразвуковые маркеры пренатального скрининга	147
3.2.3. Возраст беременной	155
3.3. Принципы интерпретации результатов пренатального скрининга	156
3.4. Существующие протоколы пренатального скрининга	159
3.4.1. Комбинированный скрининг	160
3.4.2. Интегрированный скрининг	165
3.4.3. Всесторонний скрининг	165
3.4.4. Контингентный скрининг	166
3.4.5. Независимый последовательный скрининг	167
3.4.6. Скрининг при многоплодной беременности	167
3.4.7. Современные тенденции пренатального скрининга	168
Глава 4. Инвазивные методы исследования в пренатальной диагностике	172
4.1. Биопсия хориона	175
4.2. Плацентоцентез (поздняя биопсия хориона)	177
4.3. Амниоцентез	178
4.4. Кордоцентез	182
Глава 5. Пренатальная цитогенетика	183
Глава 6. Неинвазивное пренатальное тестирование по клеткам плода в крови матери	192

Глава 7. Дородовая диагностика генетической патологии плода в программах вспомогательных репродуктивных технологий	200
7.1. Современные виды вспомогательных репродуктивных технологий	200
7.2. Особенности пренатальной оценки риска хромосомной патологии плода при применении экстракорпорального оплодотворения	203
7.3. Преимплантационная генетическая диагностика	204
Глава 8. Периконцепционная профилактика врожденной и наследственной патологии	210
8.1. Факторы, вызывающие патологию внутриутробного развития плода в различные периоды	210
8.1.1. Лекарственные препараты и беременность	212
8.1.2. Алкоголь и беременность	219
8.1.3. Наркотики и беременность	220
8.1.4. Курение и беременность	221
8.1.5. Радиация и беременность	222
8.1.6. Химические вещества	222
8.2. Периконцепционное применение фолиевой кислоты в целях профилактики врожденных пороков развития	223
8.3. Периконцепционное применение гестагенов в целях профилактики врожденной и наследственной патологии	227
8.4. Тактика профилактики врожденной и наследственной патологии при планировании беременности	231
Заключение	233
Список литературы	235

Глава 4

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Основной задачей ПД является своевременное выявление хромосомных и моногенных заболеваний у плода. Инвазивная диагностика — забор клеток плода для последующего кариотипирования и генотипирования может проводиться в разные сроки беременности:

- в 9–11 нед — биопсия ворсин хориона;
- с 14-й недели — плацентоцентез;
- в 17–20 нед — амниоцентез;
- в 22–24 нед — кордоцентез.

Термином «кариотип» принято обозначать совокупность морфологических особенностей полного хромосомного набора единичной клетки. Под кариотипированием обычно подразумевают анализ числа и структуры метафазных хромосом из клеток соматических тканей с помощью цитогенетических методов. Результатом анализа является описание кариотипа в виде формулы с указанием общего числа хромосом и набора половых хромосом. Для обозначения численных и структурных хромосомных аномалий используются специальные формулы, знаки, символы и сокращения, рекомендованные Международной системой цитогенетической номенклатуры хромосом человека.

Кариотипирование является обязательным компонентом пренатальной и постнатальной диагностики наследственных болезней. Аномалии

кариотипа могут быть обусловлены изменениями как числа, так и структуры хромосом. Численные аномалии (геномные мутации), включающие полиплоидию (триплоидию, тетраплоидию) и анеуплоидию (трисомии, моносомии), возникают чаще всего *de novo* в процессе гаметогенеза или в раннем эмбриогенезе. Различные структурные перестройки хромосом (хромосомные aberrации) либо наследуются от родителей, либо возникают *de novo*. Нерасхождение хромосом в митотических делениях может приводить к образованию мозаицизма. Клетки с различным кариотипом могут выявляться во всех органах (истинный или генерализованный мозаицизм) или в какой-либо одной ткани или органе (ограниченный мозаицизм).

Основной задачей инвазивных внутриматочных вмешательств является обеспечение безопасного для матери и плода получения на разных сроках беременности образцов тканей провизорных органов (хориона, плаценты, амниона) или самого плода (кровь из пуповины), пригодных для последующего анализа с помощью различных специальных методов исследования.

Методы инвазивных вмешательств разделяют на диагностические и лечебные. Инвазивные диагностические методы — это пункция или аспирация ворсин плаценты/хориона, крови из пуповины или амниотической жидкости, которая проводится с целью получения биологического материала плода для дальнейших исследований (цитогенетических, молекулярных, биохимических и т.д.).

Существует множество классификаций инвазивных диагностических методов:

- по характеру доступа — трансабдоминальные, трансцервикальные;

- по виду получаемого материала — ворсинки хориона/плаценты, кровь плода, амниотическая жидкость;
- по характеру контроля за процедурой — ультразвуковой и эндоскопический;
- по технике проведения вмешательства — аспирация, биопсия;
- по основной задаче исследования — получение материала для исследования, визуальная оценка структур плода.

В настоящее время с диагностической целью наиболее часто применяются трансабдоминальная аспирация ворсинок хориона в I триместре беременности и плацентоцентез, амниоцентез и кордоцентез (пункция пуповины) — во II триместре беременности.

Женщина должна быть информирована о возможных осложнениях инвазивного метода исследования. Инвазивные вмешательства проводятся при наличии добровольного информированного согласия беременной, под контролем УЗИ. При выявлении аномалий плода семью информируют о диагнозе, прогнозе развития болезни, а также дают рекомендации по дальнейшему ведению беременности, включая возможность прерывания беременности или коррекции патологии. Если беременная принимает решение о прерывании беременности, ей дается направление в акушерско-гинекологическое учреждение на прерывание беременности по медицинским показаниям.

Проведение инвазивной манипуляции осуществляет специалист, владеющий инвазивными методами диагностики, при участии врача ультразвуковой диагностики и врача-лаборанта. Результаты проведенного исследования в доступной форме

описывают в бланке лабораторно-генетического анализа.

Показаниями к применению инвазивных методов исследования являются:

- возраст беременной 35 лет и старше;
- наличие в семье ребенка или выявление при предыдущей беременности плода с СД и другими хромосомными болезнями;
- наличие в анамнезе ребенка или плода с множественными врожденными пороками;
- особенности кариотипов супругов;
- высокий риск рождения ребенка с хромосомной болезнью по результатам неинвазивного скрининга;
- пороки или отклонения развития, выявленные при УЗИ (ультразвуковые маркеры).

4.1. Биопсия хориона

Сроки беременности: I триместр (9–12 нед).

Показания к проведению: высокая вероятность наследственных заболеваний у плода.

Объект исследования: ворсины хориона. Материал для исследования берут из ворсинчатого хориона (который в дальнейшем входит в состав плаценты), так как клетки цитотрофобласта имеют высокий митотический индекс, то есть активно делятся, а ворсины хорошо видны при УЗИ.

Методика проведения. В зависимости от локализации плаценты используют абдоминальный или влагалищный доступ. При влагалищном доступе в канал шейки матки вводят пластиковый катетер диаметром 1,5 мм с мандреном. Для абдоминального доступа используют иглу 20 G (игла для люмбальной пункции).

Материал аспирируют в количестве 5–50 мг и направляют на цитогенетическое, биохимическое и молекулярно-генетическое исследования. Аспирацию ворсин хориона можно проводить под местной анестезией. При наличии хорошо оснащенной лаборатории ответ можно получить достаточно быстро.

Возможности метода:

- определение у плода хромосомных болезней (СД, синдромов Эдвардса, Патау и др.), сопровождающихся грубыми аномалиями или умственной отсталостью;
- диагностика генных заболеваний (спектр диагностируемых наследственных болезней зависит от возможностей конкретной лаборатории и может варьировать от единичных генетических синдромов до десятков разных инвалидизирующих болезней).

Достоинства метода:

- быстрое получение результатов (в течение 3–4 дней после взятия материала);
- диагностика патологии у плода до 12-й недели, когда прерывание беременности происходит с меньшим количеством осложнений для беременной.

Недостатки метода:

- по ряду технических причин не всегда удается провести цитогенетическое исследование клеток ворсин (мало делящихся клеток);
- существует незначительный риск получения ложноположительных и ложноотрицательных результатов из-за феномена так называемого плацентарного мозаицизма (неидентичности генома клеток хориона и эмбриона);

- риск случайного повреждения плодного пузыря;
- риск неблагоприятного влияния на течение беременности при резус-конфликте;
- риск выкидыша (от 2 до 6%, в зависимости от состояния женщины);
- риск инфицирования плода (1–2%);
- риск кровотечения у женщины (1–2%);
- риск (менее 1%) некоторых отклонений в развитии плода: описаны случаи грубых уродств конечностей у новорожденных, подвергавшихся биопсии хориона. В целом риск осложнений течения беременности при биопсии хориона низок (не выше 2%).

4.2. Плацентоцентез (поздняя биопсия хориона)

Сроки беременности: II триместр.

Показания к проведению: высокая вероятность наследственных заболеваний у плода.

Объект исследования: клетки плаценты.

Методика проведения: образец ткани аспирируют в шприц с помощью длинной иглы, введенной в полость матки через брюшную стенку. Проводится под местным или общим обезболиванием, амбулаторно или с кратковременной госпитализацией женщины. Требования по обследованию беременной перед плацентоцентезом идентичны таковым при биопсии хориона.

Возможности метода те же, что при использовании ворсин в I триместре:

- определение у плода хромосомных болезней (СД, синдромов Эдвардса, Патау и др.), сопровождающихся грубыми аномалиями или умственной отсталостью;

- диагностика генных заболеваний (спектр диагностируемых наследственных болезней зависит от возможностей конкретной лаборатории и может варьировать от единичных генетических синдромов до десятков разных инвалидизирующих болезней).

Достоинства метода: минимальная вероятность осложнений.

Недостатки метода: те же, что и при биопсии хориона.

Культивирование полученных при плацентоцентезе клеток может оказаться менее результативным, чем культивирование клеток хориона, поэтому иногда возникает потребность в повторении процедуры. Этот риск отсутствует в лабораториях, практикующих современные методы цитогенетической диагностики.

Проведение обследования на достаточно большом сроке беременности (в случае обнаружения серьезной патологии прерывание беременности в этот период требует длительной госпитализации и чревато осложнениями).

Фактически успешное цитогенетическое исследование плода при использовании ворсин хориона/плаценты может быть проведено в широком диапазоне срока беременности: от 9 нед до родов.

4.3. Амниоцентез

Амниоцентез уже более 40 лет используют для ПД наследственных болезней. Эффективность и относительная безопасность метода подтверждены многочисленными проспективными исследованиями.

Сроки беременности: 15–20-я недели.

Показания к проведению: подозрение на наличие у плода врожденных и наследственных заболеваний.

Объект исследования: околоплодная жидкость и находящиеся в ней клетки плода (слущенные клетки кожи плода, эпителиоциты из мочевыводящих путей и т.д.). Забор 20–30 мл околоплодных вод (примерно 5–8% их общего объема) не представляет опасности для матери и плода. На 15–20-й неделе беременности в околоплодных водах содержится небольшое количество жизнеспособных клеток, поэтому сложно получить их культуру. Клетки и надосадочную жидкость, полученные при амниоцентезе, используют для цитогенетического, биохимического и молекулярно-генетического исследований.

Методика проведения. Амниоцентез, как правило, проводят трансабдоминально в амбулаторных условиях. Перед амниоцентезом обязательно проводят УЗИ для уточнения локализации плаценты, объема околоплодных вод, подтверждения жизнеспособности плода, исключения многоплодной беременности. При этом осматривают придатки и матку, обращая внимание на наличие миоматозных узлов, уточняют расположение мочевого пузыря, петель кишечника и пуповины.

Для забора околоплодных вод выбирают участок, удаленный от плаценты. Кожу живота обрабатывают антисептиком. Производят местную анестезию. Амниоцентез выполняют под постоянным контролем УЗИ.

Первые несколько миллилитров околоплодных вод выливают (в них могут попасть клетки матери). Если аспирация околоплодных вод затруднена,

то под контролем УЗИ положение иглы меняют. По окончании манипуляции вначале удаляют шприц, затем — иглу.

После амниоцентеза при помощи УЗИ оценивают состояние плода, плаценты и пуповины. Отмечают сердцебиение плода, исключают кровотечение. Независимо от того, была ли при пункции повреждена плацента, беременным с Rh-отрицательной кровью вводят анти-Rh0(D)-иммуноглобулин, 0,3 мг внутримышечно.

В связи с тем что после амниоцентеза возможны подтекание околоплодных вод, кровянистые выделения из половых путей, схваткообразная боль внизу живота и лихорадка, в течение 24–48 ч беременной рекомендуют ограничить физическую активность.

Исследование информативно только в том случае, если полученный материал послан в лабораторию, которая проводит как биохимическое, так и цитогенетическое исследования.

Возможности метода:

- диагностика различных хромосомных и генных болезней;
- определение степени зрелости легких плода;
- определение степени кислородного голодания плода;
- определение тяжести резус-конфликта между матерью и плодом.

Диагностика некоторых пороков развития плода (например, грубых уродств головного и спинного мозга, анэнцефалии, экзэнцефалии, спинномозговой грыжи и т.д.).

Достоинства метода: риск прерывания беременности несколько меньше, чем при биопсии хориона. Этот риск всего на 0,5–1% выше, чем

у беременных, которым вообще не проводились инвазивные обследования.

Недостатки метода:

- технологические проблемы, поскольку клеток плода в забранном образце очень мало, необходимо дать им возможность размножиться в искусственных условиях (*in vitro*); для этого требуются особые питательные среды, определенная температура, реактивы;
- достаточно долгое время культивирования клеток амниотической жидкости (АЖ) для проведения анализа хромосом (от 2 до 6 нед); результаты получают в среднем к 20–22-й неделе беременности; при подтверждении диагноза прерывание беременности на таком сроке сопровождается бóльшим количеством осложнений, чем, например, на 12-й неделе; сильнее и моральная травма членов семьи.

Ранний амниоцентез — это амниоцентез на сроке беременности менее 15 нед. Это исследование стало возможным благодаря совершенствованию УЗИ.

Ранний амниоцентез назначают, когда необходимость в ПД возникает на раннем сроке беременности.

Техника процедуры такая же, как при обычном амниоцентезе, но забирают меньший объем околоплодных вод. Амниоцентез обязательно проводят под контролем УЗИ, так как в ранние сроки беременности высок риск перфорации кишечника или мочевого пузыря. Поскольку на ранних сроках амнион и хорион еще не полностью объединились, беременная может не почувствовать, как игла прошла плодные оболочки. Это создает дополнительные технические трудности.

4.4. Кордоцентез

Сроки беременности: после 18-й недели беременности.

Показания к проведению: высокая вероятность врожденных и наследственных заболеваний у плода.

Объект исследования: пуповинная кровь плода.

Методика проведения. Образец крови плода получают из вены пуповины, которую под контролем УЗИ пунктируют иглой, введенной в полость матки трансабдоминально. Процедура выполняется под местным либо общим обезболиванием, амбулаторно или с кратковременной госпитализацией женщины. Требования по обследованию женщины перед кордоцентезом идентичны таковым при других инвазивных процедурах.

Возможности метода: аналогичны возможностям биопсии хориона и плацентоцентеза, частично амниоцентеза.

Достоинства метода:

- возможность лечебных манипуляций (введение лекарственных средств и т.п.);
- минимальная вероятность осложнений;
- использование при генетическом исследовании крови плода, а не клеток экстраэмбриональных оболочек (амниона или хориона/плаценты).

Недостатки метода: проведение обследования на большом сроке беременности (в случае обнаружения серьезной патологии прерывание беременности в этот период требует длительной госпитализации и чревато осложнениями).