



# Пренатална диагностика и скрининг



Пренаталната диагностика включва комплекс от техники и методи за диагностика с цел изясняване здравословното състояние на фетуса преди раждането му и изясняване риска за раждане на болно дете.

# Показания за пренатална диагностика



- Възраст на майката
- Родено дете с хромозомна болест
- Фамилно хромозомно преустройство
- Фамилно моногенно заболяване
- Родено дете с вродена аномалия (дефект на невралната тръба, ВСМ и др.)
- Аномалии, установени по време на бременността
- Други рискови фактори (кръвно родство, предшестващи неудачни бременности, заболявания на майката)

# Методи за пренатална диагностика



- **Неинвазивни**

- Ултразвуково изследване на плода (11-14г.с., 18-20г.с., 28-32г.с.)
- Скрининг за хромозомни болести и вродени аномалии (ранен комбиниран скрининг 11-14г.с. и късен биохимичен скрининг 15-20г.с.)

- **Инвазивни техники**

- Хорионбиопсия 10-12г.с.
- Амниоцентеза 16-19г.с.
- Кордоцентеза след 20г.с.

- **Други диагностични техники**

- Предимплантационна диагностика
- Откриване на фетални клетки в майчина кръв (NIPT)

# Ултразвуково изследване



Срок на бременността	Диагностични възможности
<b>I триместър</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Определяне срока на бременността</li><li>• Определяне броя на фетусите</li><li>• Идентифициране на плацентраните структури</li><li>• Диагностика на ектопична бременност или спонтанен аборт</li><li>• Преглед на матката и анатомични характеристики на таза</li><li>• Диагностика на аномалии на плода</li></ul>
<b>II триместър</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Потвърждаване срока на бременността</li><li>• Провеждане на амниоцентеза</li><li>• Преглед на фетуса за наличие на аномалии</li><li>• Оценка на количеството околоплодна течност</li><li>• Оценка на кръвотока</li><li>• Мониториране на феталния растеж</li></ul>
<b>III триместър</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Определяне на предлежанието на плода</li><li>• Оценка на локализацията и зрелостта на плацентата</li></ul>

# Фетална морфология



По време на бременността се препоръчват специализирани ултразвукови прегледи за изследване анатомията на плода – през 11-14 г.с., 18-20 г.с., 28-32 г.с.

Методът позволява детекция на интраутеринна ретардация, аненцефалия, spina bifida, вродени сърдечни дефекти и др.



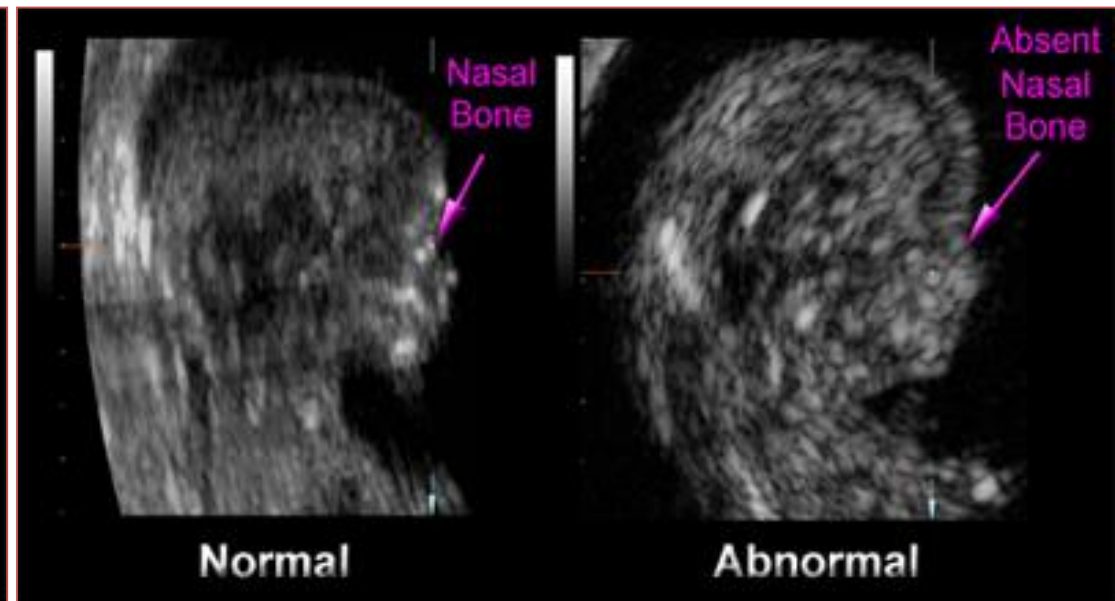
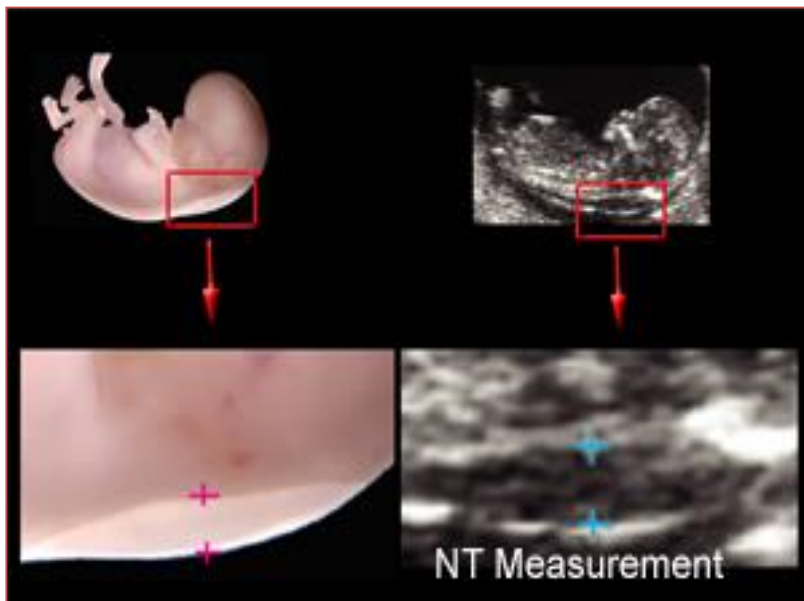
Normal nuchal translucency



Increased nuchal translucency



**Нухалната транслуценция (NT)** - представлява колекция от течност, която се намира в тилната област на плода. Дебелината ѝ може да бъде измерена ехографски и нормално не трябва да бъде повече от 3 мм (стойности между 2,5 и 3 мм се приемат за гранични) . Увеличена стойност на NT се асоциира с : анеуплоидия, синдром на Даун, Търнър, вроден сърдечен дефект, вродена диафрагмална херния, омфалоцеле.





# Фетална морфология



I. 11-13 г.с.

II. 19-23 г.с.

III. 30-33 г.с.



cleft lip, unilateral



cleft lip + palate, unilateral



lateral cleft



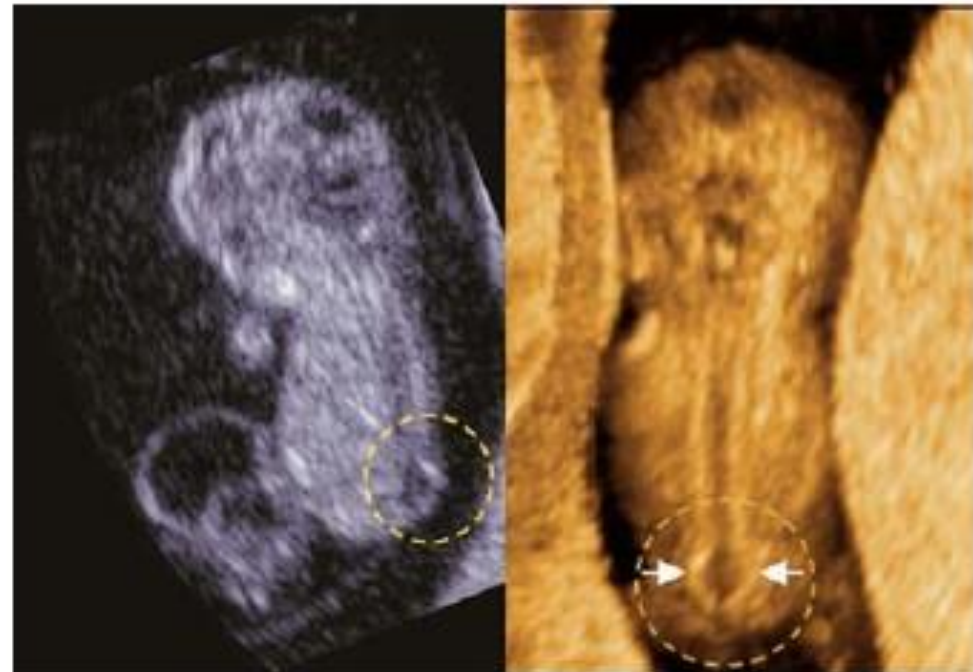
cleft lip, bilateral



cleft lip + palate, bilateral



median cleft



Spina bifida



11084-09-02-05-3 LMP=09.11.2008

RIC 5-9/GYN

0.7 / 4.3cm / 79Hz

MI 0.5

TIs 0.1

MC MARKOV'S

05.02.2009

11:15:39 AM

Uterus

10.50 - 4.00

Pwr 100 dB

Gn -12

C6 / M5

P3 / E1

SRI II 3

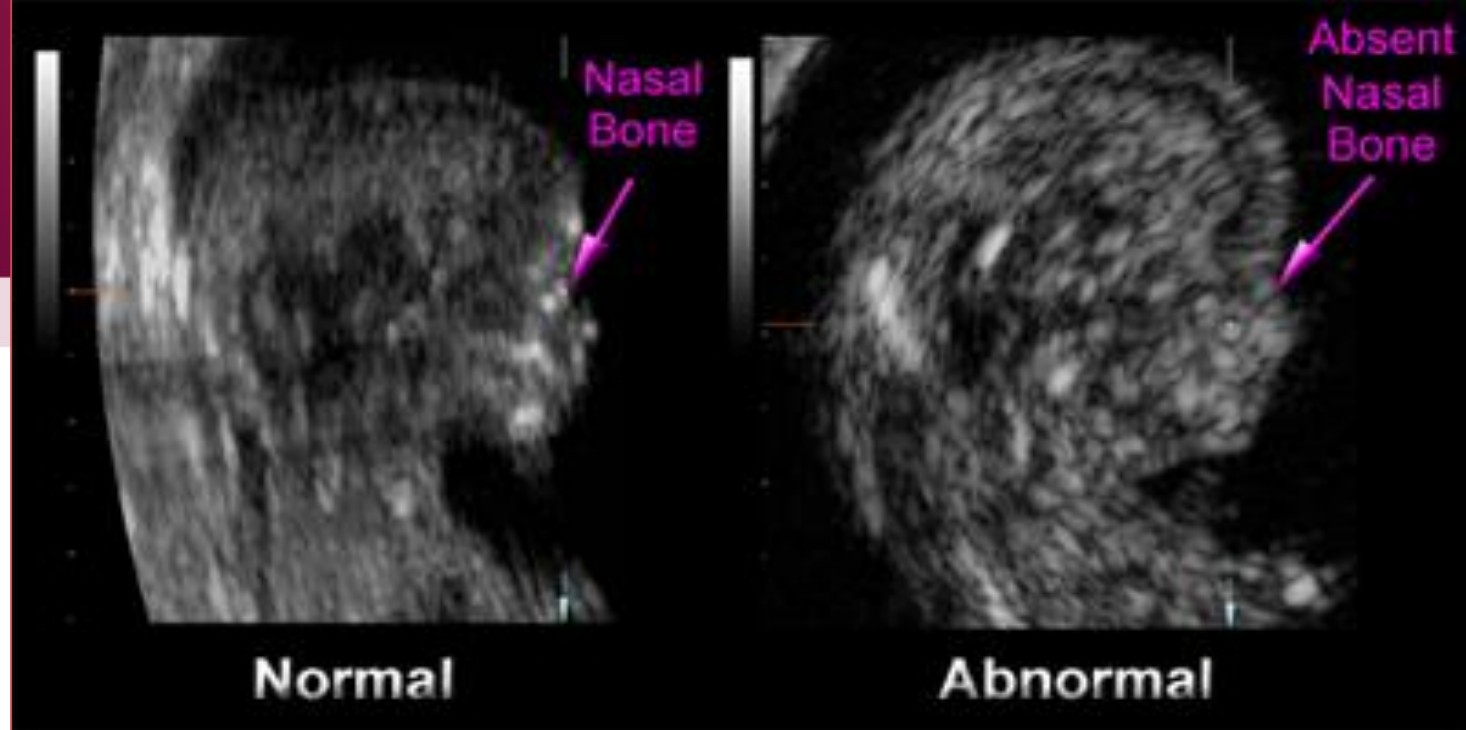
GE



B NT 5.58mm

Cine 435

5.6 sec



- Липсващи носни кости са друг ултразвуков маркер, който е белег за синдром на Даун. Нивото на разпознаване на синдрома, ако се използва само този маркер, е 67%.
  - Когато се комбинира с измерване на NT, нивото на детекция става 90%.







11084-08-01-08-14

RIC 5-9/OB

MI 0.5

MC MARKOV

0.8/ 4.2cm / 73Hz

TIs 0.1

08.01.2008

07:08:21 PM

63

1.Trim.  
12.00 - 4.70  
Pwr 95 %  
Gn -6  
C7 / M5  
P4 / E2  
SRI II 3

кожа

врѣх на  
носа

носна  
кост

MC MARKOV



Cine 407

5.6 sec



11084-08-01-07-14

RAB 4-8L/OB

3.4/ 9.9cm / 1.9Hz

MI 1.2

TIs 0.1

MC MARKOV'S

07.01.2008 07:57:32 PM





- Crown-rump length (**CRL**) представлява дължината на фетуса от темето на плода(crown) до опашната кост (rump).



# Ранен скрининг 11-14 г.с.



## ➤ Ехографски показатели, участващи в определянето на риска

- Разстиянието от темето до опашната кост (CRL)
- Назални костици (NB)
- Нухална транслуценция (NT)

## ➤ Биохимични маркери

- PAPP-A (плацентарен протеин)
  - Произвежда се от цитотрофобластните клетки и има важна роля за развитието и васкуларизацията на плацентата
  - Ниските серумни нива се асоциират с по-висока честота на анеуплоидни фетуси
- $\beta$ -HCG ( $\beta$ -хорионгонадотропин)
  - Секретира се от трофобластните клетки

# Ранен скрининг 11-14 г.с.



- **Заболявания, включени в скрининга**
  - Синдром на Даун, Едуардс, Патау, Търнър, триплоидия
- Хромозомните болести се асоциират с
  - NT>3mm,
  - NB (-),
  - ↓ PAPP-A и β-HCG (с изкл. на синдрома на Даун, ↑ β-HCG)

**Ранният биохимичен скрининг не оценява дефекти на невралната тръба и коремната стена!**

# Ранен скрининг 11-14 г.с.



- PAPP- A: Pregnancy Associated Plasma Protein A
- $\beta$  - HCG: free  $\beta$  - Human Chorionic Gonadotropin

	PAPP-A	$\beta$ - HCG	Нухална гънка
Синдром на Даун	↓	↑	↑ >3mm
Синдром на Едуардс	↓	↓	↑ >3mm
Синдром на Патау	↓	↓	↑ >3mm

# Късен биохимичен скрининг 15 – 20 г.с.



## ➤ Биохимични маркери

- **AFP (алфа-фетопротейн)**
  - Белтък, който се произвежда в жлъчния мехур и черния дроб на плода, екскретира се с урината на плода в амниотичната течност, откъдето преминава в майчината кръв
  - Нивото му силно се увеличава при отворени дефекти на плода
- **β-HCG (β-хорионгонадотропин)**
- **Неконюгиран естрадиол (НЕ)**
  - Изработва се от фетоплацентарния комплекс и прониква в майчината циркулация

# Късен биохимичен скрининг 15 – 20 г.с.



## ➤ Биохимични маркери

- AFP (алфа-фетопротейн)
- $\beta$ -HCG ( $\beta$ -хорионгонадотропин)
- Неконюгиран естрадиол(HE)

## ➤ Заболявания, включени в скрининга

- Синдром на Даун, Едуардс, дефекти на невралната тръба и коремната стена
- S. Edwards  $\downarrow$  AFP и  $\beta$ -HCG и HE
- S. Down  $\downarrow$  AFP, HE и  $\uparrow$   $\beta$ -HCG
- NTD и отворени дефекти на коремната стена  $\uparrow$  AFP

# Късен биохимичен скрининг 15 – 20 г.с.



- AFP ( $\alpha$  - fetoprotein),  $\beta$  – hCG,  $\mu$ E3 (свободен естриол)

Abnormality	AFP	hCG	$\mu$ E3
Neural Tube Defects	↑	—	—
Trisomy 21	↓	↑	↓
Trisomy 18	↓	↓	↓





- **Други случаи на ↑ AFP**
  - **Неправилно определена гестационна възраст**
  - **Интаутеринно кървене на плода**
  - **Заплашващ аборт**
  - **Многоплодна бременност**
  - **Вроден нефротичен синдром**

Изследване

Норма

Резултат

Ед

Оц Ком.

ДОРОДОВ БИОХИМИЧЕН СКРИНИНГ

БХС 11-20 седмица

\*\*\* ОБЩИ ДАННИ \*\*\*

\* Възраст към термин \*

32.4

години

\* Гестационна възраст \*

18

седмици.дни

\* Метод на определяне на гестационната възраст \*

УЗ

БХС 11-14 седмица

\* Биохимични и УЗ показатели (11-14 г.с.) \*

NT (нухална транслусенция)

=<3

1.2

mm

БХС 14-20 седмица

\* РЕЗУЛТАТ ЗА БРЕМЕННАТА ЖЕНА \*

ВАШИЯТ РИСК за болест на ДАУН е

1 от 75

бременни

H 1)

ВАШИЯТ РИСК за болест на ЕДУАРДС е

1 от 53000

бременни

ВАШИЯТ РИСК за дефект на невралната тръба е

Нисък

\*ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА КОНСУЛТИРАЩИЯ ЛЕКАР\*

Възровият риск за болест на ДАУН е

1 от 700

бременни

Възровият риск за болест на ЕДУАРДС е

1 от 6300

бременни

\* Биохимични показатели (14-20 г.с.) \*

AFP (алфа-фетопроутеин) МоМ

0.59

част от медианата

Free - bCG (бета-хорионгонадотропин) МоМ

3.29

част от медианата

uE3 (свободен естриол) МоМ

0.88

част от медианата

Брой изследвания: 12

"Оц" - оценка: H=Високо-отклонение HH=Високо-патология L=Ниско-отклонение LL=Ниско-патология ??=Неинформативно  
КОМЕНТАРИ:

1) Биохимичният скрининг не е диагностика, а САМО ОЦЕНКА НА РИСК за болест на Даун в настоящата бременност. Например РИСК 1:400 (0.25%) означава само, че 1 бременна жена от 400 може да роди дете с болест на Даун. При РИСК по-висок от 1:250 (0.4%) - например 1:200 (0.5%), се обсъжда амниоцентеза. При РИСК по-нисък от 1:250 (0.4%) - например 1:1000 (0.1%), се препоръчва само изследването "фетална анатомия". ЗА ВАС Е ИНФОРМАТИВЕН "ВАШИЯТ РИСК", а другите допълнителни показатели са за консултиращия лекар!

ПРИ ВСИЧКИ БРЕМЕННИ СЕ ПРЕПОРЪЧВА УЛТРАЗВУКОВО ИЗСЛЕДВАНЕ ОТ ВИСОКОКВАЛИФИЦИРАН АГ СПЕЦИАЛИСТ за „ФЕТАЛНА АНАТОМИЯ“ в 19-23 г.с.

неинвазивен  
диагностичен  
метод  
(Пренатален)

Код за търсене: МГЖ15041986, Роден(а) на: 15.04.1986, Регистрация на: 07.01.2015 09:44

Посещение От дата: 22.12.2014, Забележки: д-р Бочева, възраст: 28 год. 8 мес.

, Тегло (кг.): 70.000, Дата УЗ преглед: 22.12.2014, Гест. възр. по УЗ (седм. дни): 15.5, Тип бременност: Single, BPD (мм): 32.10

СЕРУМ за БХС (15-19 г.с) под 35 год., 0.5 ml, Качество: Качествен, Взет на: 22.12.2014

Изследване	Резултат	Ед.	Оц.	Ком.
------------	----------	-----	-----	------

**ДОРОДОВ БИОХИМИЧЕН СКРИНИНГ**

БХС 11-20 седмица

**\*\*\* ОБЩИ ДАННИ \*\*\***

* Възраст към термин *	29.2	години
* Гестационна възраст *	15.5	седмици, дни
* Метод на определяне на гестационната възраст *	BPD	

БХС 14-20 седмица

**\* РЕЗУЛТАТ ЗА БРЕМЕННАТА ЖЕНА \***

ВАШИЯТ РИСК за болест на ДАУН е	1 от 75000	бременни	1)
ВАШИЯТ РИСК за болест на ЕДУАРДС е	1 от 46000	бременни	
ВАШИЯТ РИСК за дефект на невралната тръба е	Повишен		H

**\* ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА КОНСУЛТИРАЩИЯ ЛЕКАР \***

Възрастовият риск за болест на ДАУН е	1 от 1100	бременни
Възрастовият риск за болест на ЕДУАРДС е	1 от 9500	бременни

**\* Биохимични показатели (14-20 г.с.) \***

AFP (алфа-фетопротейн) MoM	2.7	част от медианата	H
Free - bCG (бета-хорионгонадотропин) MoM	0.77	част от медианата	
uE3 (свободен естриол) MoM	0.91	част от медианата	

Брой изследвания: 11

"Оц" - оценка: H=Високо-отклонение HH=Високо-патология L=Ниско-отклонение LL=Ниско-патология ??=Неинформативно





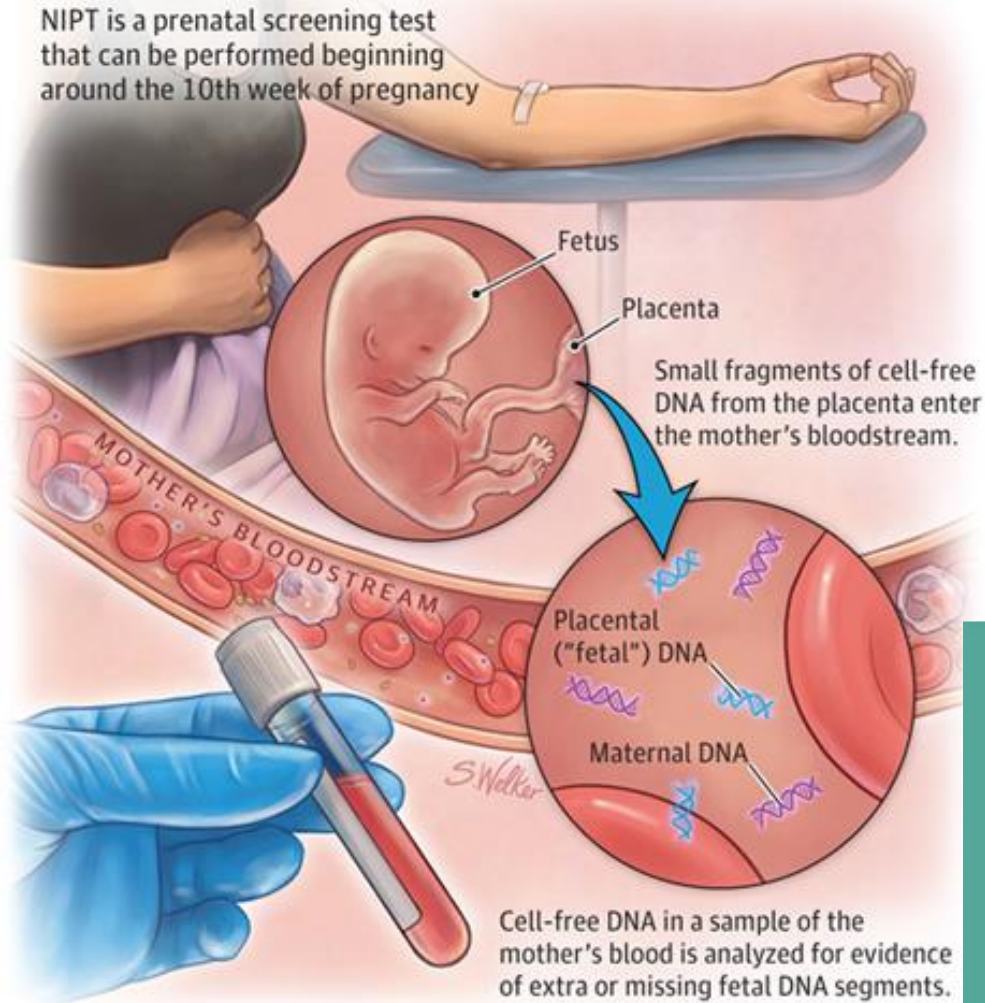
- **Биохимичният скрининг не е диагноза, а само оценка на риска!**
- Съществуват както фалшиво положителни, така и фалшиво отрицателни резултати.
- При бременни, които са провели ранен и късен БХС, може да се изчисли т.нар. интегриран риск. Той има най-висока чувствителност.

# Неинвазивни пренатални тестове (NIPT)



## Noninvasive Prenatal Testing (NIPT)

NIPT is a prenatal screening test that can be performed beginning around the 10th week of pregnancy



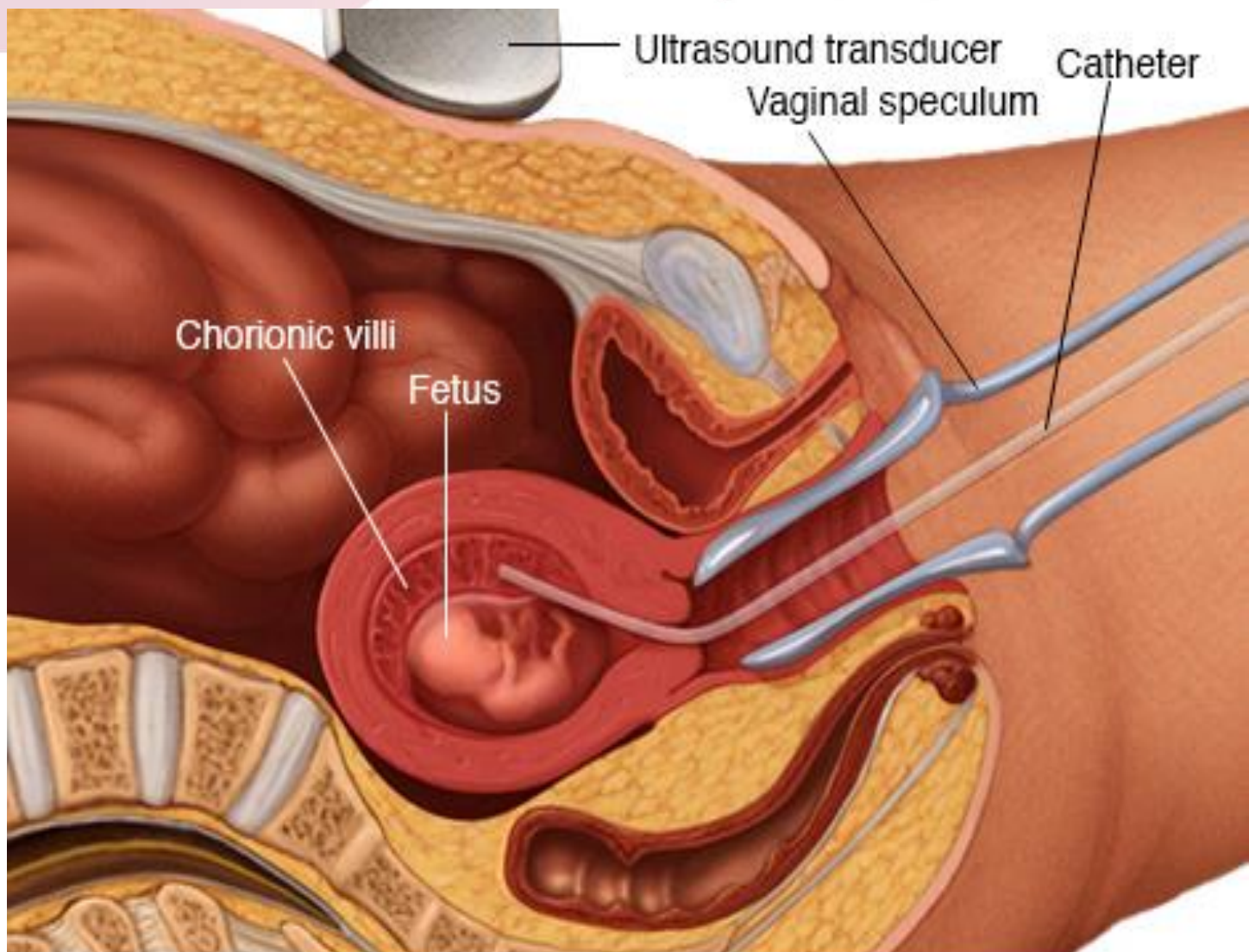
- ❖ Анализ на свободна фетална ДНК в периферната кръв на бременната чрез секвениране от ново поколение
- ❖ без риск за майката и плода
- ❖ От 9 г.с.
- ❖ Висока чувствителност (~ 99%)
- ❖ Висока цена



# Хорионбиопсия 10-12г.с.

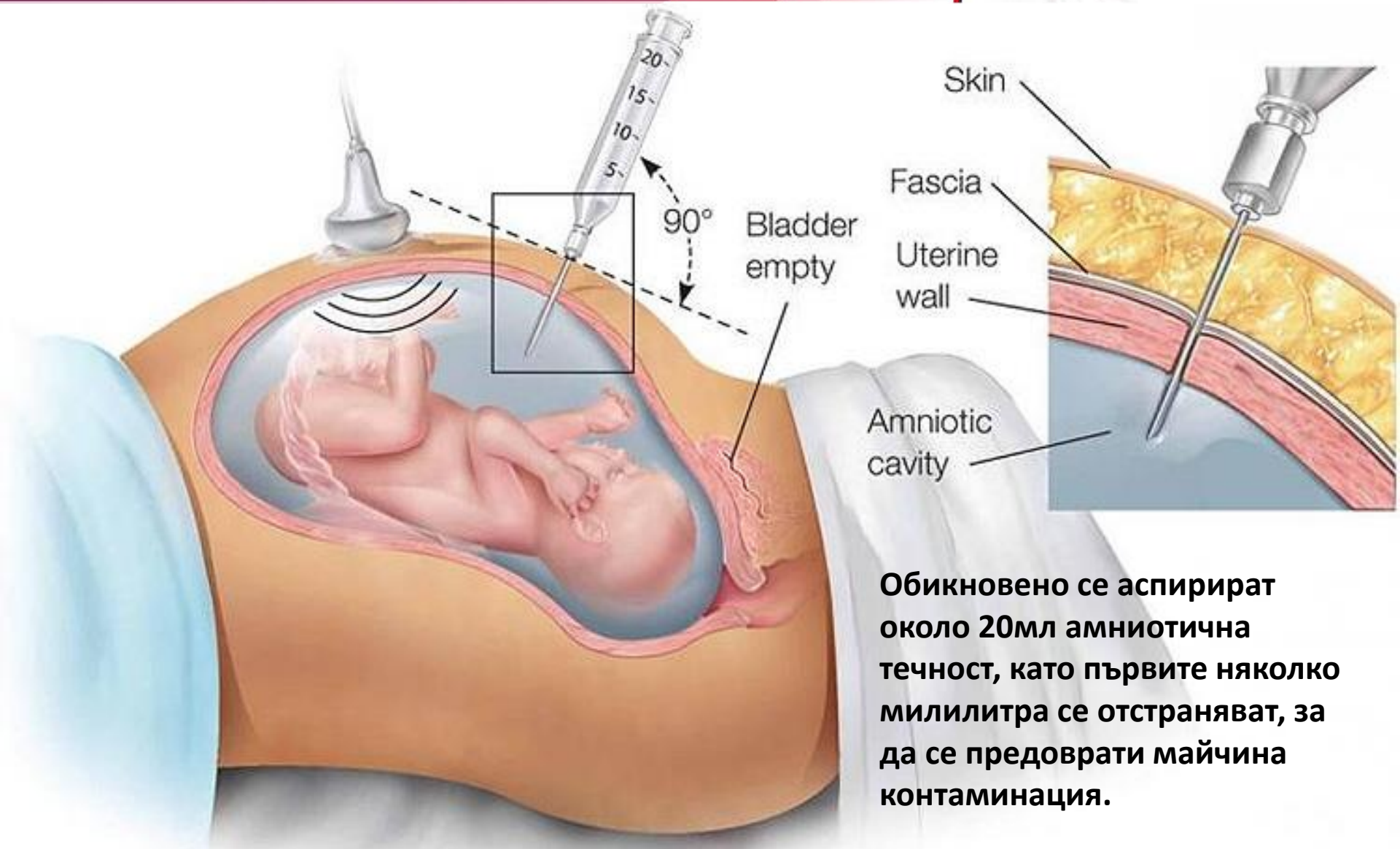


Под ултразвуков контрол трансвагинално или трансабдоминално се аспирират 5-10мг въси от външния трофобластен слой, като не се нарушава целостта на амниотичната кухина.





# Амниоцентеза 16-19г.с.

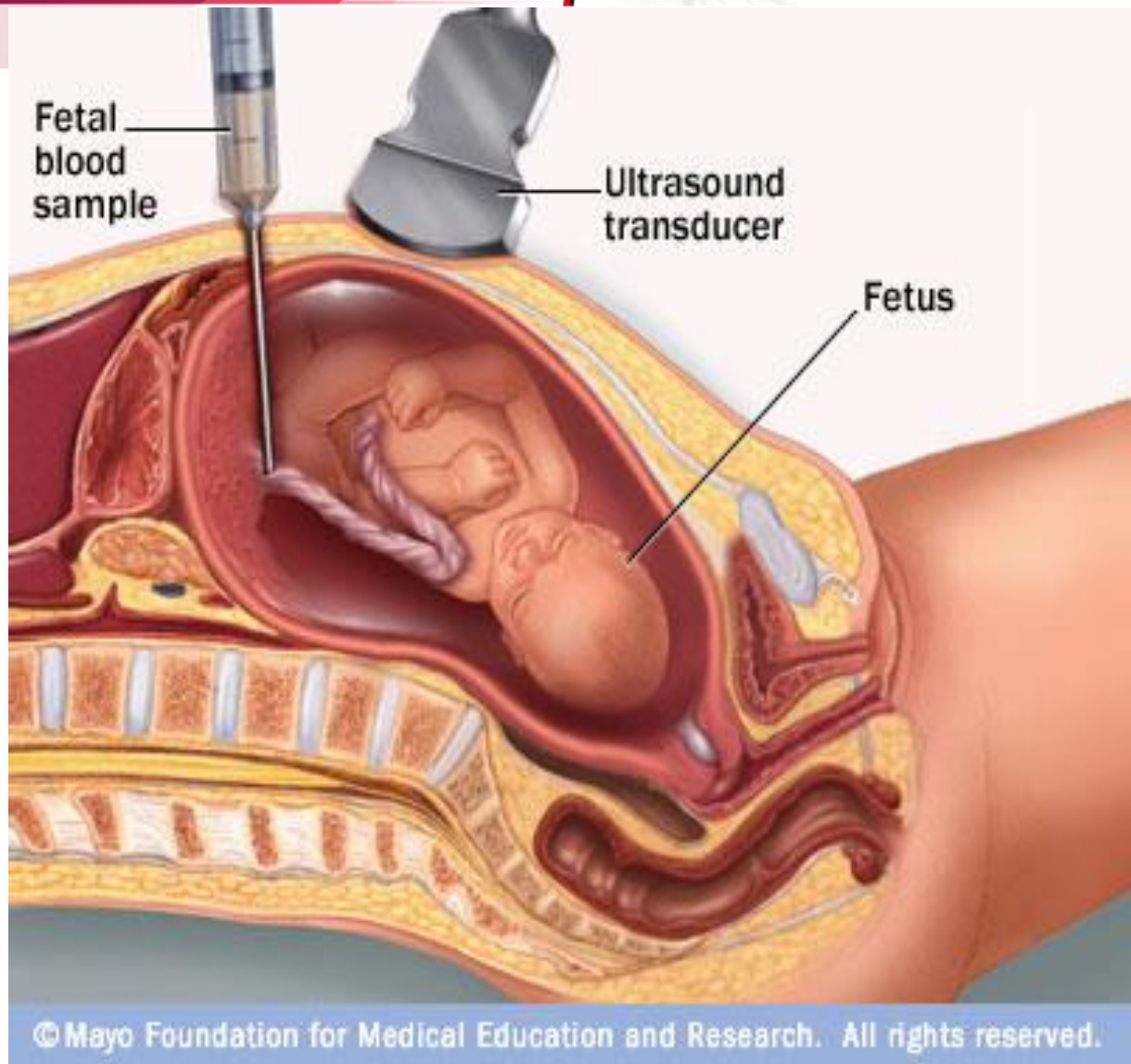


Обикновено се аспирират около 20мл амниотична течност, като първите няколко милилитра се отстраняват, за да се предоврати майчина контаминация.

# Кордоцентеза след 20г.с



- Под ултразвуков контрол се осъществява пункция на пъпната връв на плода и аспирация на фетална кръв.

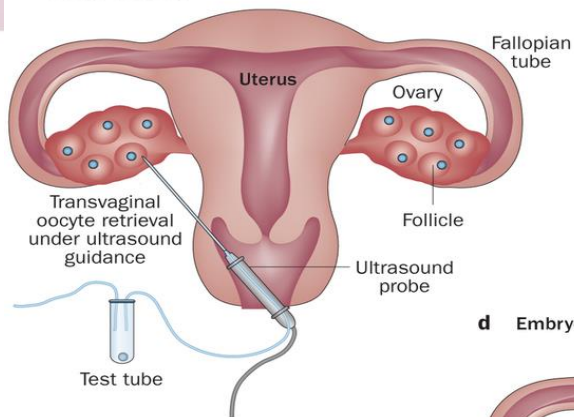




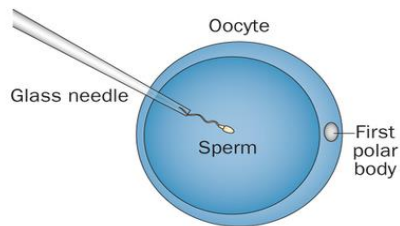
# Предимплантационна диагностика



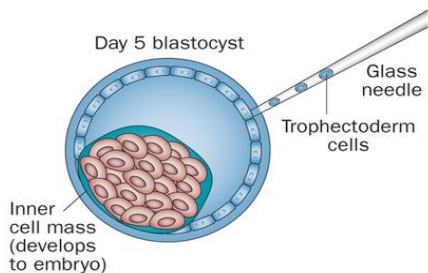
**a** Oocyte retrieval



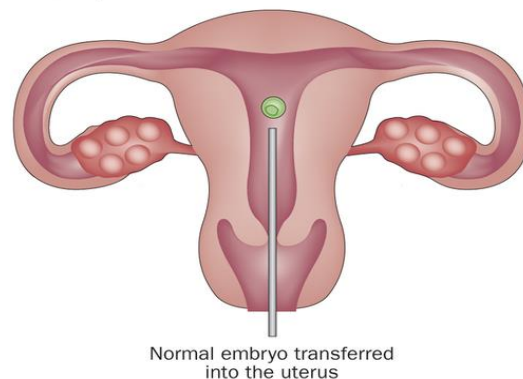
**b** In vitro fertilization by ICSI



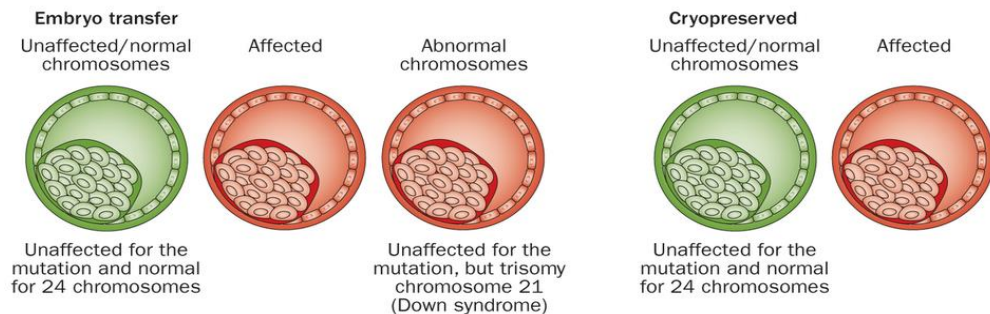
**c** Embryo biopsy for PGD



**d** Embryo transfer



**e** Example PGD results



- Метод за откриване на генетични аномалии в ембриона преди той да се имплантира в матката.
- Възможна при ин витро процедура
- Най –често чрез биопсия на бластомери от тридневни ембриони





- Имате пациентка, която идва при вас за преглед и е в 16та гестационна възраст. Пациентката иска да си направи изследване на риска за синдром на Даун в плода. Какво ще ѝ предложите?



- Млада жена идва за консултация по повод първа бременност. Жената съобщава, че брат ѝ е бил диагностициран с мускулна дистрофия на Дюшен, но е починал. Той е бил единственият засегнат член на семейството. Дамата си е направила тест за нивата на креатинин киназа и те са повишени. Какво означава това?
- За жалост, при брата на пробанда не е направен ДНК анализ, за да се установи каква е мутацията при него. Как би могло да се докаже носителство при сестра му?
- Каква пренатална диагностика ще препоръчате на пациентката?

# Пренатална диагностика и скрининг



- **Клиничен случай**

На 24.06.2001 г. се ражда плод от женски пол по нормален механизъм - от II-ра субективно нормално протекла бременност с отворен дефект на гръбначния стълб в лумбосакралната област с размери 3 cm/3 cm.

Първата бременност в семейството завършва през 1998 г. с раждане на здраво момиче.

Майката отрича контакт с химични вредности, инфекции и лекарства по време на II-рата бременност. Детето е оперирано на II-рия ден. Последващото развитие на хидроцефалия влошава прогнозата и родителите го оставят за отглеждане в ДМСГД – Варна.

На семейството е проведена генетична консултация, разяснен е риска и са дадени препоръки относно следващи бременности.



# Пренатална диагностика и скрининг



През 2002 г. от III-та поредна бременност и без да са спазени препоръките на Генетичната консултация се ражда М.Л.М. - момиче със същия дефект. Детето е оставено за отглеждане в ДМД-Варна.

## *Въпроси:*

1. Към коя група се отнасят установените дефекти при двете деца? Каква е характеристиката им - изолирани/множествени; малформация/деформация.
2. Какви етиологични фактори участват във формирането на този дефект и налагат ли се някакви изследвания с оглед етиологично уточняване?
3. Какъв е рискът за повторяемост, представен на семейството от генетичния консултант след първото родено дете с аномалия? А след второто родено дете?
4. Какво включват препоръките с оглед профилактика за следващите рискови бременности:
5. Възможно ли е за този вид ВА да се прави генетична профилактика (преди раждане дори на първото дете в семейството), чрез някакъв подход? Опишете го.

# Пренатална диагностика и скрининг



- **Клиничен случай**

Родено дете от женски пол. На втория ден след раждането аускултаторно е установен сърдечен шум. След ехокардиографията е поставена диагноза - Вродена сърдечна аномалия - трункус артериозум комунис. Междукамерен дефект.

На 10-ия ден детето умира с прояви на сърдечна недостатъчност. Патоанатомичното заключение потвърждава предварителната клинична диагноза.

# Начертайте родословно дърво:



- От анамнезата - родено от I-ва бременност. Майката съобщава за прекарана вирусна инфекция в III тр. с фебрилитет до  $38^{\circ}\text{C}$ , не е провеждала лечение. Майката и бащата, съответно 22 и 28 годишни са клинично здрави.
- Фамилни данни - майката на пробанда има сестра (16-годишна), която е била диспансеризирана в Детски ревмокардиологичен кабинет до 10-12 годишна възраст поради наличие на "шум на сърцето" (не съобщават точната диагноза).
- Бабата на пробанда по майчина линия има две здрави сестри и брат починал на 4-5 годишна възраст с вроден сърдечен порок.
- Бащата на пробанда има сестра (здрава), която има двама сина (здрав). Бабата и дядото на пробанда по бащина и майчина линия са без данни за вродено сърдечно заболяване.

# Пренатална диагностика и скрининг



## *Въпроси:*

- 1. Характеризирайте установените вродени аномалии-малформация/деформация; изолирана/множествени; голяма/малка?**
- 2. Анамнестичните данни на майката за хода на бременността могат ли да имат отношение към етиологията на аномалията?**
- 3. Има ли основание за провеждане на цитогенетичен анализ при пробанда? В какви случаи новородено с вродена сърдечна аномалия е показано за такъв анализ?**
- 4. Какви препоръки трябва да се дадат на семейството относно бъдещи бременности - възможни методи за профилактика; подходящи срокове на бременността?**

# Пренатална диагностика и скрининг



- **Клиничен случай**

Пробандът е момче с тегло 2650 гр и ръст 51 см, нормално раждане, в термин ,II-ра нормално протекла бременност, с калнозелени околоплодни води, увита пъпна връв, без видими аномалии.

На втората седмица след раждане се появява хрема, продължила 5-6 месеца с диагноза - Заден ринит. Първите 4 месеца се хранило добре, изхождания - кашави, с несмлени частици.

От 4-тия месец - покачва температура, появява се кашлица. Диагноза - Спастичен бронхит. На 6 месеца развива тежка бронхопневмония, продължила 3 месеца. На 19.III.1991 г., на 9 месечна възраст умира в болница с прояви на тежка дихателна недостатъчност.

Патоанатомично заключение - Муковисцидоза - белодробно-чревна форма. Двустранна интерстициална пневмония, фиброза и кистоза на панкреаса. Ентероколит. Хепатомегалия - дифузна мастна дистрофия на ч.дроб. Паренхимна дистрофия на бъбреци.

# Пренатална диагностика и скрининг



I-вата бременност на майката - родено момче, починало на 3 дни с диагноза - Мекониум илеус.

Майката - 28 годишна и бащата 30 годишен са клинично здрави.

## **Въпроси:**

1. Кои клинични прояви насочват към диагнозата на заболяването, още преди смъртта на пробанда?
2. Какви изследвания би трябвало да са проведени за потвърждаване на диагнозата - материал, вид анализ?
3. Какъв е типа на унаследяване на заболяването? Какъв е генотипа на родителите и налагат ли се допълнителни изследвания с оглед неговото определяне?
4. Какво можете да кажете относно диагнозата на починалото дете от I-вата бременност?
5. Какъв риск за повторяемост съществува за конкретното семейство при евентуална следваща III-та бременност? Препоръки във връзки с това?
6. Какво задължително условие би трябвало да е изпълнено, за да се осигури успех на евентуална пренатална диагностика при следваща бременност?

# Пренатална диагностика и скрининг



- **Клиничен случай**

Бременна жена – 39г., трета нормално протичаща бременност

Анамнеза – генеалогичният анализ не установява данни за родственици с вродени аномалии или наследствени заболявания

Срок на бременността – 12 г.с.

Алгоритъм на поведение

- Ⓢ Ехографско изследване за фатална морфология (анатомия)
- Ⓢ Биохимичен серумен скрининг или инвазивна пренатална диагностика