

# ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ВРОЖДЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

*Под редакцией  
академика РАМН,  
профессора **Э.К.Айламазяна**,  
члена-корреспондента РАМН,  
профессора **В.С.Баранова***

*Второе издание*



Москва  
«МЕДпресс-информ»  
2007

УДК 618.2-079.7

ББК 57.16

П71

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

**П71 Пrenaтальная диагностика наследственных и врожденных болезней** / Под ред. акад. РАМН, проф. Э.К.Айламазяна, чл.-корр. РАМН, проф. В.С.Баранова. — 2-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007. — 416 с. : ил.

ISBN 5-98322-345-3

Монография подготовлена коллективом авторов, создавших и многие годы обеспечивающих службу пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней в таком мегаполисе, как Санкт-Петербург. Их богатый практический опыт, многочисленные оригинальные разработки по молекулярной и цитогенетической диагностике, алгоритмы пренатальной диагностики генных и хромосомных болезней на разных сроках беременности суммированы в данном издании.

Данное издание предназначено для врачей акушеров-гинекологов, специалистов по медицинской генетике, организаторов здравоохранения в области охраны здоровья матери и ребенка. Оно может служить учебным пособием для студентов медицинских вузов, биологических и медицинских факультетов университетов при изучении проблем этиологии, патогенеза и профилактики наследственных и врожденных болезней человека.

УДК 618.2-079.7

ББК 57.16

ISBN 5-98322-345-3

© Оформление, оригинал-макет.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2006

*Основателю  
Императорского Повивального института –  
ныне НИИ акушерства и гинекологии  
им. Д.О.Отта РАМН –  
Дмитрию Оскаровичу Отту  
ПОСВЯЩАЕТСЯ*

---

## ОГЛАВЛЕНИЕ

---

<b>Предисловие.</b> <i>Е.К.Гинтер</i> . . . . .	6
<b>Введение.</b> <i>В.С.Баранов, Э.К.Айламазян</i> . . . . .	8
<b>Глава I.</b> Предмет и задачи пренатальной диагностики. <i>В.С.Баранов</i> . . . . .	13
<b>Глава II.</b> Основы проэмбрионального и эмбрионального развития человека. <i>В.С.Баранов</i> . . . . .	25
<b>Глава III.</b> Методы оценки состояния плода. <i>В.С.Баранов, Т.В.Кузнецова</i> . . . . .	64
<b>Глава IV.</b> Основы тератологии человека. Тератологическое консультирование. <i>В.С.Баранов, В.Г.Вахарловский</i> . . .	74
<b>Глава V.</b> Особенности медико-генетического консультирования при беременности. <i>В.Г.Вахарловский, М.В.Кречмар, В.С.Баранов</i> . . . . .	93
<b>Глава VI.</b> Скринирующие программы в пренатальной диагностике. <i>В.С.Баранов, Т.В.Кузнецова</i> . . . . .	116
<b>Глава VII.</b> Биохимический скрининг маркерных белков при беременности. <i>Т.К.Кащева</i> . . . . .	125
<b>Глава VIII.</b> Ультразвуковой скрининг. <i>Е.С.Некрасова</i> . . . . .	172
<b>Глава IX.</b> Инвазивные методы пренатальной диагностики. <i>А.Л.Коротеев</i> . . . . .	193
<b>Глава X.</b> Пренатальная диагностика хромосомных болезней. <i>Т.В.Кузнецова, О.Г.Чиряева</i> . . . . .	217
<b>Глава XI.</b> Пренатальная диагностика генных болезней. <i>Т.Э.Иващенко</i> . . . . .	280
<b>Глава XII.</b> Организационные проблемы пренатальной диагностики. <i>А.Л.Коротеев, Т.В.Кузнецова, В.С.Баранов</i>	312
<b>Глава XIII.</b> Проблема этики в пренатальной диагностике. <i>М.В.Кречмар</i> . . . . .	344
<b>Глава XIV.</b> Новые направления в пренатальной диагностике. <i>В.С.Баранов</i> . . . . .	355
<b>Глава XV.</b> Горизонты пренатальной диагностики. <i>В.С.Баранов</i> . . . . .	367
<b>Заключение.</b> <i>В.С.Баранов</i> . . . . .	379
<b>Литература</b> . . . . .	385

---

## ПРЕДИСЛОВИЕ

---

Пренатальная диагностика наследственных заболеваний и изолированных врожденных пороков развития стала мощным инструментом современной медицины, позволяющим существенно снизить перинатальные потери и уменьшить число больных с тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями. Однако такой результат достигается только в том случае, когда существует четко организованная служба пренатальной диагностики, в которой объединяются усилия медицинских генетиков, акушеров-гинекологов, специалистов по биохимической и цитогенетической лабораторной диагностике и других специалистов. Именно такая «команда» сложилась на базе лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний Санкт-Петербургского НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта, организованной в 1987 году. Здесь впервые в нашей стране были апробированы различные методы пренатальной диагностики ряда моногенных наследственных заболеваний, и здесь же прошли подготовку по пренатальной диагностике многие специалисты из институтов и клиник Москвы, Уфы, Томска и других городов России. Уникальный опыт в организации службы пренатальной диагностики, накопленный за почти 20 лет работы, проанализированный и хорошо осмысленный, лег в основу многочисленных методических рекомендаций, глав в различных отечественных руководствах, а сейчас — в написании коллективной монографии.

Монография включает введение, 15 глав, посвященных не только собственно предмету пренатальной диагностики, но и основам эмбрионального развития, методам оценки состояния плода, основам тератологии человека, т.е. того базиса, на котором и строится пренатальная диагностика. В книге нашло четкое обоснование медико-генетическое консультиро-

вание как объединяющее начало всей пренатальной диагностики. Это абсолютно правильный подход и с точки зрения гуманистических принципов и с сугубо практической точки зрения, так как пренатальная диагностика в каждой семье важна не только сама по себе, но и как подход для определения врачом-генетиком и семьей ее дальнейшего репродуктивного поведения. В книге есть даже специальная глава (и это следует всячески приветствовать), посвященная проблемам этики в пренатальной диагностике. Все главы написаны известными специалистами в разных проблемах пренатальной диагностики.

В целом, как мы полагаем, это очень хорошее руководство по пренатальной диагностике различных врожденных состояний, в том числе наследственных болезней. Кроме того, в нем содержится критический анализ состояния службы пренатальной диагностики в стране, который должен помочь всем, кто занимается пренатальной диагностикой, но особенно — организаторам здравоохранения, исправить те ошибки, которые еще нередко случаются в организации этой службы.

*Академик РАМН, профессор Е.К. Гинтер*

---

## ВВЕДЕНИЕ

---

В соответствии с данными Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2,5–3% всех новорожденных уже при появлении на свет обнаруживают различные пороки развития. При этом около 1% составляют генные болезни, примерно 0,5% – хромосомные и, в среднем – 1,5–2% приходится на долю врожденных пороков развития (ВПР), обусловленных действием неблагоприятных экзогенных и эндогенных факторов. Известно также, что частота ВПР с возрастом увеличивается и к концу первого года жизни достигает 5–7% за счет проявления не выявленных при рождении пороков развития органов зрения, слуха, нервной и эндокринной систем (Бочков Н.П., 2001; Гинтер Е.К., 2003).

Согласно официальной статистике в Российской Федерации частота врожденных и наследственных заболеваний (ВНЗ) среди всех новорожденных детей составляет 4–5%, а их доля в структуре младенческой смертности достигает 35–40%. Ежегодно в РФ на каждую тысячу рождается от 40 до 50 детей с врожденными и наследственными заболеваниями (Новиков П.В., 2004). Общее число впервые зарегистрированных больных с врожденными аномалиями в России в 2000 г. достигло 213–220 тыс. При этом отмечается заметный рост числа больных с первичным диагнозом установленных врожденных аномалий – с 1,48 в 2000 г. до 1,74 – в 2003 г. (Баранов В.С. и др., 2004). Только в Санкт-Петербурге показатель инвалидности детей до 15 лет составил 16,9 на 1000 в 1997 г. и 17,3 – в 1999 г., т.е. отмечается явная тенденция к его росту. Больные с ВНЗ занимают около 30% коек в детских стационарах. На их лечение государство вынуждено расходовать огромные средства. Тревожная демографическая статистика ВНЗ усугубляется прогнозируемым вплоть до 2010 года падением рождаемости в стране. В этой связи

становится совершенно очевидным, что профилактика наследственной и врожденной патологии в России имеет не только большое медицинское, но приобретает и важное социальное значение.

Решающая роль в комплексе мероприятий по профилактике и предупреждению наследственных и врожденных болезней принадлежит пренатальной диагностике (ПД), позволяющей предотвратить рождение детей с тяжелыми некорригируемыми пороками развития, с тяжелыми, нередко смертельными, генными и хромосомными болезнями и, тем самым, уменьшить генетический груз популяции. Несмотря на внимание, которое уделяется развитию службы ПД в России со стороны Министерства здравоохранения РФ и региональных Комитетов по охране здоровья матери и ребенка, что нашло отражение в многочисленных приказах и циркулярах, регламентирующих деятельность различных подразделений и уровней этой службы, эффективность ПД, в целом по стране, все еще остается весьма низкой.

Существующие проблемы ПД в России определяются не только хроническим недофинансированием этой важнейшей области профилактики ВНЗ, но и организационными недостатками, вызванными, главным образом, недопониманием организаторами здравоохранения и администрацией клинических подразделений специфики службы ПД, необходимости четкого, слаженного взаимодействия специалистов разного профиля, вовлеченных в эту деятельность (медицинских генетиков, акушеров, специалистов ультразвуковой (УЗ) диагностики, цитогенетиков, молекулярных биологов, биохимиков и др.). Сложившаяся в этой области ситуация усугубляется отсутствием унифицированных лабораторных и клинических методов ПД, единых форм проведения и оценки результатов скринирующих программ. Не отработаны алгоритмы взаимодействия специалистов, занятых на всех уровнях ПД. Несмотря на наметившийся прогресс в решении этих проблем, они пока не получили должного обсуждения в отечественной медицинской литературе.

В последние годы появилась только одна монография, посвященная основам ПД по данным мировой литературы (Юдина Е.А., Медведев М.В., 2002). Опубликовано несколько методических рекомендаций, а также несколько глав в монографиях, в которых суммирован собственный опыт работы



по отдельным направлениям ПД (Медведев М.В., Юдина Е.А., 2003; Бахарев В.А., 2004).

Лаборатория пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН (Санкт-Петербург), основанная в 1987 г., является одним из 7 федеральных медико-генетических центров России, единственным федеральным центром ПД муковисцидоза (самого частого моногенного наследственного заболевания) и совместно с Диагностическим центром (медико-генетическим) обеспечивает службу пренатальной диагностики не только в Санкт-Петербурге, но и во всем Северо-Западном регионе России. За 18 лет существования лаборатории выполнено свыше 8000 инвазивных процедур по забору плодного материала, предотвращено рождение более 500 плодов с тяжелыми хромосомными и генными болезнями, т.е. больше, чем в любом известном нам центре ПД РФ. В лаборатории накоплен уникальный методический, клинический и организационный опыт ПД. В частности, разработаны оригинальные методы цитогенетического анализа с целью кариотипирования плода, предложены собственные, адаптированные к популяционно-генетическим особенностям региона алгоритмы ПД тяжелых, социально значимых наследственных заболеваний, таких как муковисцидоз, фенилкетонурия, гемофилия, миодистрофия Дюшенна и др., отлажены оптимальные алгоритмы взаимодействия всех уровней службы ПД в таком мегаполисе, каким является Санкт-Петербург. Сотни врачей медико-генетических консультаций и центров ПД РФ прошли обучение на рабочих местах или получили консультации, сотни студентов и слушателей Военно-медицинской академии и медицинского факультета СПбГУ прослушали курсы лекций сотрудников лаборатории по ПД.

Практические наработки лаборатории по отдельным направлениям и методам исследования уже были обобщены в серии обзоров, методических рекомендаций и глав в монографиях (Айламазян Э.К., Баранов В.С., 2002; Баранов В.С., 2003; Баранов В.С. и др., 2002, 2004).

На данном этапе научно-практической деятельности лаборатории, с учетом явного дефицита информации в отечественной литературе о современных возможностях ПД и ее перспективах, нам представляется актуальным обобщить много-

летний опыт лаборатории в области ПД хромосомных и генных болезней, рассмотреть современные диагностические возможности и существующие алгоритмы ПД.

В монографии суммируются данные о частоте ВНЗ в РФ, дается определение ПД как науки (в отличие от понимания ее клиницистами как набора различных методов для оценки состояния плода), рассматриваются цели и задачи ПД (см. главу I). Глава II целиком посвящена основам проэмбрионального и эмбрионального развития человека, столь существенным для понимания генеза аномалий и их лабораторной диагностики. Обзору современных методов оценки состояния плода и отбору женщин групп высокого риска ВНЗ посвящена глава III. Обобщенные представления о неблагоприятном действии внешних факторов на эмбриогенез человека (тератология) представлены в главе IV. Проблемы медико-генетического консультирования при физиологической беременности и при беременности, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения, рассмотрены в главе V. Общие представления о скринирующих программах, используемых в ПД, приведены в главе VI. Основные положения биохимического скрининга в I и II триместрах беременности – в главе VII. Проблемы ультразвукового скрининга и некоторые особенности инвазивных методов забора плодного материала на разных сроках беременности рассмотрены в главах VIII и IX. В качестве крупных самостоятельных разделов монографии выступают ПД хромосомных (см. главу X) и частых моногенных болезней (см. главу XI). Клинические и организационные аспекты ПД обсуждаются в главе XII. Специальная глава посвящена такой сложной проблеме ПД, как проблема этики медико-генетического консультирования (см. главу XIII). Заключительные главы монографии (см. главы XIV и XV, соответственно) представляют собой обзор современных, уже применяемых в ведущих лабораториях мира и новых, разрабатываемых методов ПД, а также перспектив развития этого многообещающего научно-практического направления медицинской генетики в обозримом будущем.

Предлагаемая монография должна помочь акушерам-гинекологам родовспомогательных учреждений, специалистам по медицинской генетике, организаторам здравоохранения в более полном использовании уже имеющихся возможнос-

тей и повышении эффективности ПД с целью профилактики наследственной и врожденной патологии у детей. Монография может служить учебным пособием для студентов медицинских вузов, биологических и медицинских факультетов университетов по проблеме этиологии, патогенеза и профилактики наследственных и врожденных пороков развития у человека.

---

## ГЛАВА I. ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

---

Пренатальная диагностика (ПД) как новое научно-практическое направление медицинской генетики возникла в 70-х годах прошлого века на стыке клинических (акушерство, гинекология, перинатология, неонатология) и фундаментальных наук (генетика, цитогенетика, молекулярная биология, эмбриология, биохимия). *Клинические задачи ПД включают изучение состояния плода и матери, определение оптимальных сроков и техники получения плодного материала, тактику ведения беременности и родов после инвазивной ПД*, т.е. после исследования плодного материала специальными методами лабораторной генетики. Таким образом, *основу ПД составляют ранняя диагностика и предупреждение рождения детей с тяжелыми некорректируемыми врожденными и наследственными заболеваниями (ВНЗ)*.

Согласно рекомендациям ВОЗ и Европейской ассоциации перинатальной медицины под ПД понимается «совокупность всех методов диагностики состояния плода, которая направлена на дородовое выявление врожденных дефектов, представляющих собой любые аномалии в морфологическом, структурном, функциональном или молекулярном развитии, диагностируемые при рождении (или манифестирующие позже), наружные или внутренние, наследственные или спорадические, единичные или множественные» (Carrera J.M., Di Renzo G.C., 1993).

Важно отметить, что проблема профилактики ВНЗ отнюдь не исчерпывается только ПД. В современной медицине, точнее в медицинской генетике, разделом которой является и ПД, система профилактики ВНЗ реализуется на трех основных уровнях (Бочков Н.П., 2004).

**Профилактика 1-го уровня (типа)** – это комплекс мероприятий, осуществляемых еще до зачатия. Их назначение – предотвратить появление ВНЗ, т.е. обеспечить оптимальные усло-

вия для развития половых клеток, оплодотворения и начальных этапов эмбриогенеза. Она включает *медико-генетическое консультирование* для оценки риска наследственной патологии, *тератологическое консультирование* с целью минимизации возможного неблагоприятного действия повреждающих внешних факторов, в том числе лекарственных препаратов, до зачатия и во время беременности, *преконцепционную профилактику*, основанную на дието- и витаминотерапии (профилактическое применение витаминов и больших доз фолиевой кислоты), своевременное *лечение некоторых хронических заболеваний женщины* (диабет, тиреотоксикоз и др.). Она также включает определение Rh-принадлежности супругов и при необходимости – вакцинацию против краснухи. Наиболее полно этот тип профилактики должен осуществляться в центрах планирования семьи, в женских консультациях и в медико-генетических кабинетах и центрах.

**Профилактика 2-го типа** направлена на раннюю диагностику и предупреждение рождения детей с тяжелыми инвалидизирующими и не поддающимися лечению ВНЗ. Ее основной составляющей как раз и является ПД. Отчасти к этому типу профилактики относятся и различные варианты лечения плода (медикаментозная терапия, заменные переливания крови при гемолитической анемии плода, обусловленной его резус-конфликтом с матерью, некоторые типы оперативных вмешательств, число которых постепенно увеличивается).

**Профилактика 3-го типа** касается тактики ведения новорожденных с ВНЗ и направлена на обеспечение не проявления (минимизацию) патологического фенотипа, а также социальную адаптацию ребенка с ВНЗ. Классическим примером такой профилактики является предупреждение развития патологического состояния у детей с фенилкетонурией, которых вскоре после рождения переводят на искусственную диету, лишённую фенилаланина, и тем самым предотвращают токсическое действие фенилаланина на развивающийся мозг ребенка. Конечно, этот вариант лишь достаточно условно можно рассматривать как «профилактику» ВНЗ, которое, увы, уже возникло. Выяснение доли наследственного компонента в этиологии ВНЗ важно для выбора правильной тактики лечения и его профилактики при следующей беременности.

Ответы на эти вопросы могут быть получены только с помощью специальных лабораторных методов исследования,

разработанных фундаментальными науками и широко применяемых в современной ПД.

Таким образом, в практическом плане *ПД представляет собой комплекс врачебных мероприятий и диагностических методов, направленных на выявление морфологических, структурных, функциональных или молекулярных нарушений внутриутробного развития человека. Последние могут проявляться в виде изолированных или множественных врожденных уродств, дисрупций, деформаций, недоразвитий, хромосомных или моногенных болезней, в виде пороков или дисфункций жизненно важных систем, органов и тканей, которые ведут к гибели плода или к тяжелым, нередко смертельным, заболеваниям в постнатальном периоде.*

#### **Практические задачи ПД включают:**

- предоставление будущим родителям исчерпывающей информации о степени риска рождения больного ребенка;
- при наличии высокого риска — предоставление информации о возможности прерывания беременности и последствиях принятого родителями решения — родить больного ребенка или прервать беременность;
- обеспечение оптимального ведения беременности и ранней диагностики внутриутробной патологии;
- определение прогноза здоровья будущего потомства.

Решение этих важных практических задач отнюдь не исчерпывает значение ПД для современной науки. Более того, по мнению авторов, понимание ПД исключительно как *«набора диагностических методов и приемов для оценки состояния плода»*, безусловно, обедняет это новое прогрессивное направление медицинской генетики. *Возможность получения плодного материала и его анализ при помощи современных молекулярных, цитологических, биохимических и других методов практически на любой стадии внутриутробного развития позволяют не только установить точный диагноз, но и получить принципиально новую информацию о тонких механизмах эмбрионального развития человека.* Прежде всего, это касается изучения особенностей структурно-функциональной организации генома эмбриональных клеток, реализации наследственной программы развивающегося зародыша человека в норме

и при патологии, разработки на этой основе оптимальных способов профилактики, диагностики, а в обозримом будущем – и лечения наследственных болезней. Вооруженная молекулярными, цитогенетическими, биохимическими и другими точными методами исследования, *ПД сегодня в научном плане – это современная эмбриология и генетика эмбрионального развития человека*. Следовательно, имеются все основания рассматривать ПД не как простой набор диагностических методов и приемов, но как вполне самостоятельное научное направление в изучении фундаментальных проблем биологии развития (эмбриологии) человека.

Таким образом, *ПД на современном этапе обнаруживает двойственную природу. С одной стороны – это практический раздел медицинской генетики, целью которого является диагностика и профилактика ВНЗ, с другой – это генетика эмбрионального развития человека, т.е. раздел фундаментальной науки*.

### **1.1. КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ**

Всю сравнительно недолгую историю ПД можно подразделить на 4 этапа, каждый из которых отражает появление новых методов:

**I этап** (1950–1980 гг.) – первые попытки получения материала плода.

**II этап** (1980–1990 гг.) – внедрение ультразвукового и биохимического скринингов, разработка методов кариотипирования плода.

**III этап** (1990–2000 гг.) – внедрение молекулярных методов ДНК-диагностики НБ и разработка оптимальных алгоритмов ПД ВНЗ.

**IV этап** (2000 г. – по наст. вр.) – решение всех основных методических проблем ПД.

#### **1.1.1. Первые попытки получения материала плода**

*Амниоцентез* с целью получения образцов амниотической жидкости (АЖ) с находящимися в ней клетками (КАЖ) впервые был выполнен еще в 30-х годах прошлого века. В 50-х годах предпринимались попытки использовать этот метод для лечения эритробластоза у плода и определения его Rh-принадлежности. В середине 60-х годов было установлено, что часть КАЖ способна к пролиферации и к образованию коло-

ний *in vitro* (Steele M.W., Breg W.R., 1966). Это позволило внедрить методы кариотипирования плода по КАЖ, широко применяемые и в настоящее время. Несколько позднее АЖ, а также КАЖ, стали использовать для биохимической диагностики некоторых заболеваний обмена веществ (Nadler H.L., 1968), а начиная с 90-х годов также и для молекулярной диагностики различных моногенных заболеваний (Баранов В.С. и др., 1997).

*В настоящее время в зарубежных странах трансабдоминальный амниоцентез на 15–17 нед. беременности является основным среди других инвазивных методов получения образцов плодного материала с целью кариотипирования плода.*

Первые попытки получения образцов хориона в I триместре беременности с применением эндоскопической техники были предприняты в 60–70-е годы XX века и были проведены перед медицинским абортom (Mohr J., 1968). Массовые исследования хориона в целях определения пола плода по половому хроматину были осуществлены в Китае (Anshan department, 1975). Однако значительное число послеоперационных осложнений и проблемы с получением хромосомных препаратов свидетельствовали против применения хорионбиопсии в диагностических целях (Hahnemann N., 1974; Goldberg M.F. et al., 1980).

### **1.1.2. Внедрение ультразвукового (УЗ) и биохимического скринингов, разработка методов кариотипирования плода**

Решающий вклад в становление ПД, в развитие и совершенствование техники получения плодного материала (инвазивных методов) сыграло внедрение в акушерство метода ультразвукографии. Широкое применение и быстрое усовершенствование этой техники, позволяющей визуализировать морфологию плода, изучать в реальном времени его отдельные органы и системы, быстро привело к тому, что данный метод занял ведущее место в ПД ВПР. Внедрение ультразвукового исследования (УЗИ) также способствовало быстрому совершенствованию техники получения плодного материала. Первые успешные попытки хорионбиопсии под контролем УЗИ были осуществлены в нашей стране в лаборатории В.А.Бахарева (Центр охраны здоровья матери и ребенка РАМН) (Розовский В.С. и др., 1980; Kazy Z. et al., 1982). Использованная



авторами трансцервикальная хорионбиопсия с помощью шипцов не нашла, однако, широкого применения и, насколько нам известно, в РФ выполняется только в одном центре (Бахарев В.А., 2004). Более широкое распространение в середине 80-х годов получил метод трансцервикальной аспирации ворсин хориона при помощи гибкого катетера (Brambati V. et al., 1985). Однако наиболее удачной модификацией явилась трансабдоминальная аспирационная биопсия (Brambati V., Oldrini A., 1986). Неоспоримые преимущества этого метода (минимальный перечень противопоказаний, низкая частота послеоперационных осложнений и высокая эффективность получения материала) предопределили повсеместное внедрение этого метода в практику работы медико-генетических центров (МГЦ) за рубежом и в нашей стране. Использование УЗИ в настоящее время позволяет выявлять до 86% всех ВПР. Вместе с тем, важно отметить, что самого по себе УЗИ не достаточно для диагностики наследственных болезней как хромосомной, так и моногенной природы. В лучшем случае они позволяют выявить ВПР и ультразвуковые маркеры, указывающие на высокую вероятность нарушений наследственного аппарата у плода. Благодаря своей высокой эффективности, безопасности для плода и матери, УЗИ получило широкое распространение в качестве прямого неинвазивного скринирующего метода с целью выявления женщин групп высокого риска по рождению детей с ВНЗ (см. главу IX).

В 80-е годы XX века были заложены концептуальные и методические основы биохимического скрининга. Суть его состоит в определении содержания в крови беременных эмбриональных сывороточных белков — продуктов жизнедеятельности эмбриональных клеток. Первым таким маркерным белком оказался  $\alpha$ -фетопротеин, продуцируемый клетками печени плода. Содержание этого белка в крови беременной существенно изменяется не только в случае некоторых анатомических пороков (прежде всего, дефектов зарощения нервной трубки), но и при хромосомных болезнях. При патологии кариотипа плода, особенно при болезни Дауна (трисомия 21) изменяется концентрация и такого эмбрионального белка, как хориальный гонадотропин — продукт клеток цитотрофобласта плаценты. В последующие годы были выявлены еще несколько белков, концентрации которых в крови беременной женщины менялись при наличии хромосомных на-

рушений кариотипа плода (неконъюгированный эстриол, ингибин и др.). Были разработаны специальные компьютеризированные системы подсчета риска хромосомных болезней в зависимости от содержания сывороточных маркерных белков в диагностические сроки беременности. Состояние и эффективность различных программ биохимического скрининга подробно рассмотрены в главе VII.

Наконец, решающий вклад в ПД хромосомных болезней был достигнут в этот период благодаря появлению и совершенствованию методов приготовления хромосомных препаратов, позволяющих надежно диагностировать не только численные, но и многие структурные хромосомные aberrации (см. главу X).

### **1.1.3. Внедрение молекулярных ДНК-методов диагностики НБ и разработка оптимальных алгоритмов ПД ВНЗ**

Конец 80-х — начало 90-х годов XX века ознаменовались бурным внедрением в ПД молекулярно-генетических методов и, прежде всего, методов ДНК-диагностики. Быстрый прогресс в изучении генома человека, достигнутый международной программой «Геном человека», идентификация многих тысяч новых генов человека, в том числе генов, мутации которых приводят к наиболее частым, нередко смертельным заболеваниям (миодистрофия Дюшенна, муковисцидоз, гемофилия, фенилкетонурия), появление новых высокоэффективных методов ДНК-диагностики, основанных на использовании полимеразной цепной реакции (ПЦР), способствовали успешному решению проблемы ПД моногенных болезней (см. главу XI). Накопленный к этому времени ведущими центрами опыт ПД позволил разработать и предложить для внедрения оптимальные алгоритмы ПД хромосомных и генных болезней в I и II триместрах беременности (см. главы X и XI).

### **1.1.4. Основные методические проблемы ПД уже решены**

Благодаря существенному совершенствованию скринирующих программ по выявлению женщин групп высокого риска рождения детей с ВНЗ, безопасности и эффективности инвазивных методов получения плодного материала на любом сроке беременности и, конечно, диагностическим возможностям лабораторной базы, ПД вступила в XXI век с уже

решенными основными проблемами. Это, конечно, не означает отсутствия необходимости в новых еще более эффективных методах. Разработка и широкое внедрение в ПД новых молекулярно-цитогенетических методов (различные варианты метода FISH), доимплантационной диагностики, молекулярных методов диагностики хромосомных болезней – наглядное тому подтверждение (см. главу XIV). Важно, однако, подчеркнуть, что дальнейшее повышение эффективности ПД на современном этапе не зависит от методических трудностей, но определяется только состоянием финансирования всей службы ПД и успешным решением многих организационных проблем.

## **1.2. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ГРУЗ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВНЗ**

Под генетическим грузом понимают частоту и распространенность среди населения наследственных и отчасти – врожденных хронических болезней (Бочков Н.П., 2004). Генетический груз проявляется как бесплодие и спонтанные аборты, выкидыши и мертворождения, врожденные пороки, антигенная несовместимость матери и плода (Новиков П.В., Вельтишев Ю.Е., 2002). Генетический груз в постнатальном периоде определяется, прежде всего, уровнем моногенных и мультифакториальных болезней с выраженной наследственной предрасположенностью. Проявления генетического груза в отечественной популяции, по данным проф. Ю.Е.Вельтишева, приведены в таблице 1.1. По мнению академика Н.П.Бочкова (2001), в структуре младенческой и детской смертности генетически детерминированные болезни составляют примерно 37%. Из них около 10% детей умирает от моногенных болезней, 26–27% детей гибнут в результате сочетания неблагоприятных генетических и средовых факторов. Следует подчеркнуть, что согласно обобщенным мировым данным, частота ВПР составляет 3,5%, моногенных болезней – 1,4% и хромосомных синдромов – около 0,6% (Cargera I.M., Di Renzo G.C., 1993). Эти величины могут существенно варьировать в зависимости от места проживания, этнических особенностей, социально-экономических факторов и методов сбора информации.

Основным вкладом ПД в здравоохранение явилось бы реальное снижение генетического груза популяции и, прежде всего, таких его показателей, как величина перинатальных потерь, частота хромосомных и генных болезней.

Таблица 1.1

**Проявления генетического груза популяции  
(Вельтищев Ю.Е., 1996)**

Проявление	Характеристики
<b>1. Пренатальный генетический груз</b>	
Самопроизвольные аборты	20% всех беременностей (в том числе 50% вызвано мутациями хромосом и 50% – доминатными генными мутациями)
Мертворождения	2 на 1000 родившихся. Хромосомные аномалии у 6%, частота генных мутаций неизвестна Большое значение имеют многофакторные (полигенные) болезни матерей
Рождение незрелого плода	7–8% беременностей. Многофакторные болезни матери, антигенная несовместимость матери и плода
Гемолитическая болезнь новорожденных	Резус-конфликт у 2–3 на 1000 новорожденных, АВО-конфликт у 5–6 на 1000
Врожденные пороки	Моногенная природа в 10%, в подавляющем большинстве – многофакторный генез
<b>2. Постнатальный генетический груз</b>	
Моногенные болезни, всего	10:1000
<i>в том числе:</i>	
аутосомно-доминантные	7:1000
аутосомно-рецессивные	2,5:1000
X-сцепленные	0,4:1000
Мультифакториальные болезни	до 25:100
Хромосомные болезни, всего	6:1000
Аномалии половых хромосом	1:400 мальчиков, 1:600 девочек
<i>В том числе:</i>	
синдром ломкой X-хромосомы	1:1250 мальчиков, 1:2500 девочек
синдром Клайнфелтера, ХХУ	1:750 мальчиков
синдром Тернера–Шерешевского, ХО	1:3000 девочек
<i>Аномалии аутосом, в том числе:</i>	
болезнь Дауна (трисомия 21)	1:600
синдром Патау (трисомия 13)	1:7000
синдром Эдвардса (трисомия 18)	1:6000

Между тем, известно, что частота перинатальных потерь в России, несмотря на некоторые региональные различия, составляет в среднем около 13% (Айламазян Э.К., 1998). Третье место в структуре перинатальной смертности устойчиво занимают врожденные аномалии. На их долю приходится около 15%. Примерно 7% мертворождений обусловлено хромосомными аномалиями. Анализ мирового опыта показывает, что даже наиболее эффективная организация службы ПД по выявлению ВНЗ не оказывает заметного влияния на величину перинатальных потерь. Вместе с тем, *ПД может реально влиять на величину генетического груза и, прежде всего, на частоту хромосомных и некоторых наиболее распространенных моногенных болезней, особенно наследуемых по аутосомно-доминантному или Х-сцепленному типу (см. главу XIII)*. Так, благодаря хорошей организации скринирующих программ (биохимический, ультразвуковой скрининг беременных) и эффективной инвазивной диагностике хромосомных и генных болезней в некоторых странах Западной Европы (Дания, Голландия, Великобритания) уже удалось реально снизить, а в отдельных регионах даже полностью ликвидировать рождение детей с хромосомными болезнями (синдромом Дауна) и аномалиями нервной системы типа ДЗНТ. Усилиями службы ПД Санкт-Петербурга в 2004 г. удалось предотвратить рождение 33 плодов с болезнью Дауна и почти вдвое снизить частоту этого тяжелого наследственного заболевания (Баранов В.С. и др., 2004).

В России ежегодно проходят УЗИ около 370 000 беременных. Суммарная частота выявленных с помощью УЗИ пороков развития составила 4,1%. Выявлено в общей сложности 6730 ВПР (Новиков П.В., 2004). В 2002 г. определение маркерных сывороточных белков (МСБ) проведено в 403 581 исследовании. Отклонения показателей МСБ наблюдались в 6,8–14% случаев, причем из них в 9% случаев были установлены хромосомные нарушения. Отмечается устойчивый рост числа инвазивных ПД, выполняемых на материале плода, — от 5 569 в 2001 г. до 8 949 в 2002 г. Логично предполагать, что в 2004 г. число операций с целью получения плодного материала в РФ уже перевалило за 10 000. Только в нашем центре число инвазивных вмешательств с целью ПД хромосомных и моногенных болезней превысило 1000 в 2004 г.

Согласно статистическим данным, ежегодно в РФ благодаря ПД выявляется около 8000 различных отклонений в раз-

витии плода, из них более 4 000 ВПР и более 400 хромосомных болезней.

Если учесть, что ежегодно в России рождается около 2 400 больных с синдромом Дауна (Бахарев В.А., 2004), использованы еще не все возможности для дальнейшего повышения эффективности службы ПД в России. К сожалению, эта перспективная и высокорентабельная область профилактической медицины пока не достигла необходимого уровня. Между тем, принимая во внимание явную тенденцию к росту частоты ВПР в России за последние 20 лет (от 5% в 1987 г. до 11,8% в 2000 г.) (Романенко О.П., Ключева С.К., 2004), неблагоприятную демографическую ситуацию в стране, связанную с прогрессивным сокращением населения, падением рождаемости (от 13,4 на 1000 в 1990 г. до 9,1 на 1000 в 2001 г.), нет сомнений в том, что именно «профилактика должна стать определяющей в дальнейшем развитии системы здравоохранения» (Стародубов В.И., 2003). Достойное место в этой новой стратегии отечественной медицины должно принадлежать службе ПД.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Пренатальная диагностика – направление медицинской генетики, возникшее на стыке акушерства и генетики человека, в задачи которого входят диагностика, профилактика, а в перспективе, и лечение ВНЗ на ранних стадиях развития. С помощью ПД реализуется 2-й, наиболее эффективный уровень медико-генетической профилактики ВНЗ. В практическом плане ПД представляет собой комплекс врачебных мероприятий и диагностических методов, направленных на выявление и предупреждение морфологических, структурных, функциональных или молекулярных нарушений внутриутробного развития человека. Последние могут проявляться как в виде изолированных или множественных врожденных уродств, дисрупций, деформаций, недоразвитий, хромосомных или моногенных болезней, так и в виде пороков или дисфункций жизненно важных систем, органов и тканей, которые ведут к гибели плода или к тяжелым, нередко смертельным, заболеваниям в постнатальном периоде. Возможность получения зародышевого материала и его анализ при помощи современных молекулярных, цитологических, биохимических и других методов на любой стадии внутриутробного раз-

вития позволяют не только установить точный диагноз у плода, но и получить принципиально новую информацию о тонких механизмах эмбрионального развития человека. Поэтому ПД – это не только набор диагностических методов и приемов, но и основа нового научного направления по изучению фундаментальных проблем биологии развития (эмбриологии) человека. В научном плане ПД сегодня – это современная эмбриология и генетика эмбриогенеза человека.

Рассмотрены основные четыре этапа становления и развития ПД. Отмечается, что благодаря усовершенствованиям скринирующих программ, безопасности и эффективности инвазивных методов получения плодного материала на любом сроке беременности, большим диагностическим возможностям лабораторной базы, ПД вступила в XXI век с уже решенными основными проблемами. Дальнейшее повышение эффективности ПД не зависит от методических трудностей, но определяется только состоянием финансирования всей службы ПД и успехами в решении ее организационных проблем.

Прогресс ПД в плане выявления ВНЗ, скорее всего, не приведет к снижению перинатальных потерь, однако может оказать заметное влияние на величину генетического груза популяции и, прежде всего, на частоту хромосомных и генных болезней.

---

## ГЛАВА II. ОСНОВЫ ПРОЭМБРИОНАЛЬНОГО И ЭМБРИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА

---

Исследования по цитогенетике эмбрионального развития человека, а также грамотное применение всего комплекса методов, связанных с инвазивной ПД (забор материала, цитогенетический анализ, молекулярные исследования и пр.), предусматривают достаточную компетентность ученого и врача-генетика в вопросах антенатального развития человека. Такая информация особенно существенна для понимания тех этапов онтогенеза, когда происходят нарушения кариотипа, реализующиеся во время развития плода и в постнатальном периоде. Она, несомненно, важна и для понимания патогенетических механизмов возникновения хромосомных aberrаций и врожденных пороков развития, выявляемых у развивающегося зародыша.

Общая продолжительность внутриутробного развития человека составляет в среднем около 280 дней и равна примерно 1,8% его средней продолжительности жизни. Существует несколько различных классификаций периодов антенатального развития человека (Кнорре А.Г., 1967; Бодемар Ч., 1971; Дыбан А.П., Баранов В.С., 1978; Exalto N. et al., 1983; Papp Z., 1990). Согласно ставшей классической классификации Института Карнеги (США), разработанной на основе уникальной коллекции зародышей человека, эмбриогенез человека подразделяют на стадии, которые обозначают по имени основоположника коллекции как «горизонты Стритера» (Пэттен Б., 1959; Карлсон Б., 1983). Эти «горизонты», основанные на гистологическом описании уникальных находок, до имплантации обозначают арабскими, а после имплантации — римскими цифрами. Всего выделяют 23 «горизонта» (Jirasek J.E., 1985). При этом первые 8 горизонтов (с 1-го по 20-й дни развития (д.р.)) соответствуют периоду бластогенеза (преэмбриональный период развития), остальные 15 «го-



# ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ВРОЖДЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

*Под ред. акад. РАМН, проф. Э.К.Айламазяна,  
чл.-корр., проф. В.С.Баранова*

Главный редактор: *В.Ю.Кульбакин*  
Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*  
Редактор: *М.Н.Ланцман*  
Корректоры: *Л.Ю.Шанина, О.А.Эктова*  
Компьютерный набор и верстка: *Д.В.Давыдов, А.Ю.Кишканов*

ISBN 5-98322-345-3



Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.  
Подписано в печать 27.09.07. Формат 84×108/32.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 13 п.л.  
Гарнитура Таймс. Тираж 2000 экз. Заказ №2618

Издательство «МЕДпресс-информ».  
119048, Москва, Комсомольский проспект, д. 42, стр. 3  
Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63  
E-mail: office@med-press.ru  
www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов  
в ОАО «Типография «Новости»  
105005, Москва, ул. Фр. Энгельса, 46