

Воронин С.В. Воронина В.Г.
Хасина М.Ю. Несвячёная Л.А.

**ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ
И НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**
(методическое пособие для врачей)



ООО «ЮНИЛАБ»
Независимая лаборатория
Лабораторная диагностика, УЗИ, ЭКГ

г. Владивосток, ул. Бородинская, 46/50,
бизнес-центр «Сейген», 3 этаж,
тел. 24-27-66, 24-23-92, 24-28-77, регистратура УЗИ 24-24-29

Сеть заборных пунктов:

Океанский пр-т, 35, каб. 1А, тел 59-27-78 (городской центр
вакцинопрофилактики)

ул. Воропаева, 5, тел. 59-28-51 (пол-ка МСЧ Дальзавода)

ул. Гамарника, 18 в, тел. 59-30-79 («Озонотерапия»)

ул. Черемуховая, 32, тел. 96-52-29 (роддом №5)

ул. Калинина, 55, тел. 59-37-19 (роддом №3)

ул. Вострецова, 4, тел. 59-25-31 (пол-ка №8)

г. Артем

ул. Интернациональная, 88, тел. (42337) 6-12-21
ГКБ №1, ул. Партизанская, 1

г. Находка

Пол-ка рыбаков, тел. (4236) 62-29-60

г. Партизанск

Ж/д поликлиника г. Партизанска, тел. (4236) 608-243

Женская консультация г. Партизанска, тел. (4236) 608-243

г. Большой Камень

МСЧ 98, тел. (4232) 59-35-47

г. Арсеньев

Женская консультация, ул. Щербакова, 52, тел. (42361) 4-24-52

Детская поликлиника, ул. Ломоносова, 2, тел. (42361) 3-42-76

г. Уссурийск

ул. Пионерская, 19, тел. (4234) 34-35-98, 37-60-05

г. Спасск-Дальний

Женская консультация, тел. (42352) 2-90-03, 2-50-04

ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
АДМИНИСТРАЦИИ ПРИМОРСКОГО КРАЯ
ГУЗ КРАЕВОЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ
МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
(МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)
ВЛАДИВОСТОКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

департамента здравоохранения

Приморского края

Ушаков В.Г.



« _____ » апреля 2008 г.

**ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ
И НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**
(методическое пособие для врачей)

ВЛАДИВОСТОК, 2008 г.

Пособие для врачей «ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ» разработано ГУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи (материнства и детства)» совместно с Владивостокским государственным медицинским университетом в рамках реализации целевой территориальной программы «Здоровое поколение».

Авторский коллектив:

Воронин С.В., к.м.н., доцент; Воронина В.Г., к.б.н., доцент;
Хасина М.Ю., к.м.н.; Несвячёная Л.А., к.м.н.

Аннотация.

Пrenатальная диагностика врожденных пороков развития и наследственных заболеваний – эффективный метод уменьшения детской заболеваемости, инвалидности и смертности. Работа посвящена характеристике основных мероприятий по обеспечению пренатальной диагностики этой патологии. В пособии представлены особенности проведения исследований и процедур, факторы, влияющие на их информативность. В приложении предложен алгоритм проведения мероприятий направленных на своевременную диагностику ВПР и наследственных заболеваний.

Пособие предназначено для врачей специальностей, связанных с организацией и проведением пренатальных исследований на всех этапах оказания медицинской помощи: руководителей ЛПУ, акушеров-гинекологов, врачей УЗД, генетиков, специалистов клинической лабораторной диагностики и др.

Рецензенты:

Бурмистрова Т.И. – д.м.н., начальник отдела оказания медицинской помощи матерям и детям Департамента здравоохранения Приморского края

Ишпахтин Ю.И., – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Владивостокского государственного медицинского университета

ВВЕДЕНИЕ

Достижения медицинской науки в XX веке изменили структуру заболеваемости человека. На первый план вышли патологические процессы, в развитии которых ведущая роль принадлежит генетическим факторам. Врожденных пороки развития (ВПР), хромосомные (ХБ) и моногенные (МГБ) болезни характеризуются длительным и хроническим течением, вовлеченностью в процесс многих органов и систем. Они приводят к инвалидности, а в ряде случаев к ранней смерти. Лечение таких пациентов, как правило, дорогостоящее, зачастую бесперспективное, а для большинства видов патологии отсутствуют эффективные методы коррекции.

Научно-технический прогресс и социальные преобразования последних десятилетий привели к изменению репродуктивного поведения населения развитых стран. Сокращается число беременностей в течение жизни у женщины, еще реже они заканчиваются родами. При этом возрастает доля семей, откладывающих появление детей до возраста 35 лет и старше, повышая тем самым риск рождения ребенка с хромосомной патологией. Неуклонный рост инфекций, передающихся половым путем и вирусных заболеваний, изменение климата и ухудшение экологической ситуации усиливают действия старых и приводят к возникновению новых терратогенных факторов, воздействующих на плод.

Ведущей задачей современного здравоохранения является профилактика наследственной и врожденной патологии, а также ее ранняя диагностика, в том числе и внутриутробно. Очевидно, что предпринимаемые ранее лечебно-диагностические и реабилитационные меры оказываются недостаточно эффективными. Это послужило поводом для создания в Российской Федерации нормативно-правовой базы, позволяющей реализовать ряд мероприятий, направленный на снижение Распространения наследственных заболеваний. Так в январе 1999 г. Коллегия Минздрава РФ при рассмотрении Федеральной программы "Дети-инвалиды" определила профилактику врожденной и наследственной патологии приоритетным направлением в борьбе с

детской инвалидностью. Приказ Минздрава Российской Федерации от 28.12.2000 № 457 “О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей” поставил задачу по внедрению современных медико-генетических подходов к их ранней диагностике. В этом документе впервые определена необходимость объединения возможностей акушерско-гинекологической педиатрической, медико-генетической, клиничко-лабораторной и др. служб с целью выявления внутриутробного поражения плода тяжелым заболеванием и предупреждения его рождения. На основе этого Приказа в дальнейшем были созданы региональные документы, регламентирующие сроки и виды мероприятий пренатальной диагностики. Так, в Приморском крае был издан Приказ №167-0 от 05.03.03 “О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей в Приморском крае.

Анализ данных о заболеваемости, инвалидности и смертности показывает, что только внедрение комплексных программ позволяет добиться значимых результатов в решении проблемы уменьшения частоты наследственной и врожденной патологии. Согласно данным ряда исследователей на современном этапе развития медицины существует возможность обнаружения у плода в 1-2 триместрах беременности до 80% случаев ВПР, до 95% возможных ХБ, также более 100 нозологических форм моногенных заболеваний.

Медико-социальные и экономические аспекты профилактики врожденных пороков развития и наследственных заболеваний

В связи с решением в развитых странах основных медицинских проблем материнства и детства позволивших снизить детскую заболеваемость и смертность от алиментарных, инфекционных и других болезней, в структуре причин патологии в детском возрасте увеличилась доля наследственных и врожденных болезней.

Структура наследственной и врожденной патологии человека достаточно неоднородна. В соответствии с данными ВОЗ 2,5-3 % всех новорожденных имеют различные пороки развития. При этом около 1 % составляют генные болезни, примерно 0,5%— хромосомные болезни и в среднем 1,5-2% приходится на долю врожденных пороков развития. С возрастом частота встречаемости выявленных ВПР увеличивается и к 10 годам может достигать 5-7 % за счет пороков развития органов слуха, зрения, нервной и эндокринной систем, не зарегистрированных при рождении. Более половины случаев среди них составляют тяжелые, хронически текущие формы, приводящие к ранней смерти или инвалидизации ребенка. В соответствии с Российскими медико-демографическими показателями, на территории с населением 2 млн. человек ежегодно должно рождается 600-700 детей с тяжелыми инвалидизирующими болезнями различной этиологии. С учетом их средней продолжительности жизни, в регионе с такой численностью на медицинском обслуживании и социальной помощи должно находиться находится около 20 тыс. таких больных. Данные о частоте встречаемости некоторой врожденной и наследственной патологии приведены в таблице 1.

Частота встречаемости некоторой врожденной и наследственной патологии

Патология	Частота встречаемости
<u>Генные болезни:</u>	
- Муковисцидоз*	1 : 500-5000
- Фенилкетонурия*	1 : 7000
- Врожденная гиперплазия коры надпочечников *	1 : 10000
- Врожденный гипотиреоз*	1 : 10000
- Ахондроплазия	1 : 10000
- Поликистоз почек	1 : 11000
- Несовершенный остеогенез	1 : 50000
<u>Хромосомные болезни:</u>	
- Болезнь Дауна	1 : 700
При возрасте матери: 35 лет	1 : 300
36-40 лет	1 : 100
>40 лет	1 : 40
<u>Врожденные пороки развития:</u>	
- Пороки ЦНС	1 : 1000
- Расщелина губы и неба	1 : 1000

* данные КМГК ГУЗ ККЦСВМП (материнства и детства)

При оценке качества жизни таких пациентов выделяют три категории: не осложненная жизнь (например, первые годы при миодистрофии Дюшена или до 40 лет при хорее Гентингтона), осложненная жизнь (требуется медицинская и социальная помощь), укорочение продолжительности жизни. В среднем продолжительность не осложненной жизни не превышает 10-15 лет, далее требуется медицинская и социальная помощь. Осложненная жизнь в среднем продолжается 20-30 лет. Социальная адаптация у большинства больных с наследственной патологией, их физическое и интеллектуальное развитие, как правило, резко нарушены, выявляется низкий уровень способностей к обучению и приобретению навыков к работе.

ОСНОВНЫЕ ЗАДАЧИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ (ПД)

- Определение прогноза здоровья будущего потомства.
- Обеспечение возможности максимально ранней диагностики патологии у плода.
- Предоставление будущим родителям исчерпывающей информации о степени риска рождения больного ребенка.
- При наличии высокого риска рождения ребенка с трудно или не корригируемым ВПР или НЗ – предоставление информации о возможности прерывания беременности и последствиях принятого родителями решения.
- Выработка тактики оптимального ведения беременности и родов у беременной, имеющей плод с аномалиями развития.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА

Методы обследования, используемые в ПД ВПР и НЗ, подразделяются на не прямые (объект обследования – беременная) и прямые (обследование плода), которые, в свою очередь, бывают неинвазивными и инвазивными.

Непрямые методы дают информацию о состоянии плода на основании акушерско-гинекологического обследования (включая данные бактериологических, иммунологических, биохимических и других исследований беременной). К непрямым методам относят, и биохимическое определение сывороточных маркеров крови матери, включенных в программу пренатального скрининга ВПР и НЗ. В эту же группу мероприятий следует причислить медико-генетическое консультирование (МГК) беременных группы высокого риска, с использованием методов лабораторной генетики.

Прямые методы. Основной прямой неинвазивный метод ПД – ультразвуковое исследование плода. Примененный в регламентированные сроки в соответствии с существующими протоколами, подготовленными специалистами на современной аппаратуре, он позволяет выявить 80-98% плодов с анатомическими

пороками. В настоящее время этот метод является самым широко используемым для ПД. Выявление отклонений в развитии плода – ультразвуковых маркеров (УЗМ) – является основанием для генетических исследований плодного материала с целью подтверждения наличия хромосомных и генных болезней.

Плодный материал получают при помощи инвазивных методов: хорионбиопсии и плацентоцентеза (получение ворсин хориона или плаценты в I и II триместрах беременности соответственно), амниоцентеза (получение образцов амниотической жидкости преимущественно во II триместре) и кордоцентеза (пункция пуповины с целью получения крови плода во II—III триместрах). Забор других тканей (полярные тельца, единичные бластомеры мышцы, кожа и др.) возможен, но применяются крайне редко.

В настоящее время существуют методы диагностики генных и хромосомных болезней у эмбриона до имплантации. Реализовать их можно только при применении таких вспомогательных репродуктивных технологий, как экстракорпоральное оплодотворение.

Наименее доступными для ПД являются зародыши периода имплантации. Обычно на этих сроках беременность еще не диагностируется и нередко не замечается самой женщиной. Ввиду малых размеров и высокой повреждаемости эмбриона (1-й критический период развития), невозможно применить инвазивные методы получения материала. Биохимические, иммунологические и ультразвуковые исследования позволяют установить наличие беременности, и оценить возможность потенциального влияния на плод различных экзогенных факторов (например, инфекций TORCH- комплекса).

В настоящее время большая часть процедур инвазивной ПД (ИПД) проводится после 10-й недели, т.е. преимущественно во II триместре беременности.

В III триместре ИПД применяется редко в связи с повышенной вероятностью преждевременных родов, спровоцированных этим вмешательством. Главным показанием к проведению ИПД в

III триместре является необходимость верификации диагноза у плода для решения вопроса о тактике дальнейшего ведения беременности и родов.

Методы лабораторной генетики, применяемые для исследования плодного материала, зависят от цели и сроков ПД. Наиболее распространенным из них являются методики цитогенетического анализа (кариотипирование) и технологии молекулярной диагностики. Цитогенетические методы применяются с целью диагностики хромосомных болезней у плода. Молекулярные методы (ДНК-диагностика) используются для выявления генных болезней. Их подразделяются на прямые (объектом исследования является мутантный ген) и непрямые (идентификация мутантного гена проводится с помощью молекулярных маркеров).

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ (МГК)

Основными задачами МГК при проведении ПД является:

- определение прогноза рождения ребенка с наследственной и врожденной патологией,
- разработка алгоритма профилактики наследственной и врожденной патологии для конкретного пациента, включая аргументированное заключение о целесообразности направления беременной на ИПД для исключения хромосомной или генной патологии у плода,
- предоставление информации о вероятности неблагоприятного исхода беременности и помощь женщине (семье) в принятии решения о возможности деторождения.

Для выполнения этих задач используется клинко-генеалогический метод, с подробным анализом родословной каждой семьи и лабораторно-диагностические мероприятия. В зависимости анамнестических данных беременной (или семьи) и объема предшествующих клинических и лабораторных обследований могут быть рекомендованы цитогенетические исследования для уточнения кариотипов родителей, молекулярно-

генетические – для уточнения природы генного заболевания и типа мутаций, иммунологические – для определения антител к некоторым инфекциям (краснуха, герпеса и т.п.).

Показаниями для направления к врачу-генетику являются:

- наличие в семье ребенка или выявление при предыдущей беременности плода с болезнью Дауна и другими хромосомными заболеваниями;
- наличие в анамнезе ребенка с множественными врожденными пороками;
- семейное носительство хромосомных перестроек;
- моногенные заболевания, ранее диагностированные в семье или у ближайших родственников;
- наличие не менее двух самопроизвольных аборт на ранних сроках беременности;
- кровнородственные браки;
- возраст супругов: для женщины 35 лет и более, для мужчины – 45 и более;
- облучение кого-нибудь из супругов или применение до зачатия ряда фармакологических препаратов (цитостатики, антиэпилептические и противоопухолевые средства, некоторые антибиотики и др.);
- высокий риск рождения ребенка с хромосомной болезнью по результатам биохимического скрининга;
- пороки или отклонения развития плода, выявленные при ультразвуковом исследовании.

Проведение исследований во время беременности, зачастую, занимает много времени и может привести к поздней диагностике патологии у плода. В связи с этим, становится очевидной важность проспективного медико-генетического консультирования (до беременности или на самых ранних ее сроках).

СКРИНИНГОВЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА

В комплексе мероприятий ПД большое внимание уделяется массовым скрининговым программам, при которых проводится обследование всех или отобранных по установленным параметрам беременных. Основная цель пренатального скрининга – формирование группы женщин высокого риска по рождению детей с ВПР и наследственными болезнями, для проведения дополнительных методов исследования.

Выделяется 5 видов пренатального скрининга.

1. Ультразвуковой скрининг.
2. Биохимический скрининг маркерных белков в крови беременной.
3. Цитогенетический скрининг.
4. Молекулярный скрининг.
5. Иммунологический скрининг.

Ультразвуковой скрининг

В целях повышения эффективности дородовой диагностики предусматривается определенный порядок организации ультразвуковых исследований. Выделяют 3 последовательных уровня с различными диагностическими средствами.

Цель УЗИ на первом уровне – проведение массового обследования всех беременных женщин с применением доступных современных методов, позволяющих с высокой вероятностью сформировать группы риска по внутриутробному поражению плода. При этом проводится оценка общего анатомического строения плода, его соответствия сроку беременности, определение числа плодов, расположения плаценты и объема околоплодных вод. Основная задача – определение нормы или наличия отклонений от нормы. В связи с этим УЗИ первого уровня проводятся врачами ультразвуковой диагностики в различных медицинских учреждениях, осуществляющих ведение беременных.

При УЗИ плода второго уровня детально исследуется анатомия плода для выявления любых видов нарушений развития.

Задача исследования на этом уровне - разрешение всех вопросов относительно наличия или отсутствия нарушений развития плода, обнаруженных при исследовании на 1-м уровне. Исследования второго уровня выполняют врачи, прошедшие специализацию в области пренатальной диагностики врожденных нарушений развития плода и имеющие опыт использования технологий и специальных методов исследования (доплерометрия, эхокардиография, нейросонография).

Беременные групп высокого риска порождения ребенка с ВПР и НЗ должны быть выявлены на первом уровне ультразвукового скрининга и детально обследованы на втором.

Обследованию на 3-м уровне подлежат беременные с неоднозначными результатами, полученными на предыдущих уровнях, особенно при подозрении на аномалии развития сердечно-сосудистой и нервной систем у плода. Экспертное пренатальное ультразвуковое исследование выполняется в центрах пренатальной диагностики или в медико-генетических центрах, с целью постановки окончательного диагноза и определения оптимальной тактики дальнейшего ведения беременности. Оценка результатов исследования на 2-ом и 3-м уровне должна проводиться совместно с генетиками, неонатологами, педиатрами, детскими хирургами, нейрохирургами, кардиохирургами и другими специалистами.

В соответствии с Приказом МЗ РФ № 457 каждой беременной рекомендовано не менее чем трехкратное УЗИ плода, которое должно выполняться в строго регламентированные сроки беременности: в 10-14 недель, 20-24 недели и 32-34 недели беременности. Соответственно каждому сроку разработаны четкие указания объема УЗИ. Кроме этого, УЗИ плода проводится при необходимости в любом сроке беременности.

На первом этапе (10-14 недель) устанавливается срок и характер течения беременности. В этот период принципиально возможно диагностировать ряд тяжелых пороков развития плода (анэнцефалия, акrania, некоторые пороки развития конечностей и др.). Определяются маркеры хромосомной патологии: увеличение размеров воротникового пространства (ТВП) и гипоплазия

носовой кости (НК).

На втором этапе (20-24 недели) проводится детальная оценка анатомических структур плода для обнаружения у него пороков развития, маркеров хромосомной патологии, ранних форм задержки развития плода, патологии плаценты и пуповины, аномального количества околоплодных вод. При наличии отклонений в этих характеристиках беременная направляется на 2-й и 3-й уровень УЗИ, при котором плод изучается не только для диагностики анатомических пороков, но и с целью выявления стойких функциональных нарушений. Основное внимание обращается на аномалии мозга, сердца, плаценты. Помимо обычного ультразвукового сканирования для выявления пороков этих органов, высокоинформативным является применение метода цветного доплеровского картирования.

Во II триместре выявляется подавляющее большинство пороков развития. Так, эффективность диагностики гастрошизиса составляет до 95 %, расщелин лица, агенезии почек до 75 %, пороков развития легких до 65 %. Наибольшие трудности составляет диагностика пороков развития сердца, а также атрезии пищевода, обнаружить которые удастся только в 40 % случаев.

Во II триместре выявляются следующие маркеры хромосомной патологии: аномальная форма головки плода, дефекты лица и шеи, венрикуломегалия, кисты сосудистых сплетений головного мозга, гиперэхогенные включения в желудочках сердца, гиперэхогенный кишечник, пиелоектазия, укорочение трубчатых костей, задержка внутриутробного развития плода, генерализованный отек плода, единственная артерия пуповины. Однако, не следует забывать о том, что обнаружение УЗМ и даже ВПР, определяемые при УЗИ, не позволяют судить о наличии хромосомных и, тем более, генных болезней. Более того, даже отсутствие УЗМ не является гарантией здоровья плода. Заключение о наличии хромосомных и генных болезней возможно только после генетических исследований плодного материала, полученного инвазивными методами.

На третьем этапе обследования (32-34 недели) проводится оценка темпов роста плода и выявление пороков с поздней манифестацией. УЗИ в эти сроки позволяет уточнить состояние систем жизнеобеспечения плода (сердце, плацента, пуповина, оболочки). Полученная в эти сроки беременности информация в ряде случаев принципиально важна для решения вопроса о возможной оперативной коррекции некоторых пороков, а также выработки стратегии и тактики родоразрешения. За исключением редких случаев, УЗИ в эти сроки не влечет за собой рекомендации по пренатальному кариотипированию.

Биохимический скрининг

Биохимический скрининг беременных применяется для формирования групп риска по рождению ребенка с некоторыми пороками развития и хромосомными болезнями. Он основан на лабораторном определении маркерных сывороточных белков (МСБ) в крови женщины. К ним относятся эмбрионспецифичные белки, которые либо продуцируются клетками плода или плаценты и поступают в кровоток матери, либо их синтез ассоциирован с наличием беременности. Концентрация этих веществ в сыворотке крови изменяется в зависимости от срока беременности и от состояния плода, поэтому они широко используются в гормональной диагностике патологии беременности.

Преимущества пренатального скрининга:

- Пригоден для массового использования.
- Позволяет сформировать группу риска по рождению ребенка с патологией, что способствует ограничению количества инвазивных процедур и, следовательно, уменьшает число осложнений от них.
- Сокращает сроки обследования, что особо важно при диагностике патологических состояний, требующих прерывания беременности.
- Позволяет уменьшить стоимость ПД.

**Некоторые факторы, влияющие на результаты тестов
биохимического скрининга**

Показатель	Повышение	Снижение
Масса тела	сниженная	повышенная
Экстракорпоральное оплодотворение	уровни ХГЧ выше приблизительно на 10 – 15%	уровни свободного эстриола и РАРР-А ниже примерно на 10 – 20%
Кровотечение, угрожающий самопроизвольный аборт	может увеличивать уровень маркеров в крови матери	может снижать уровень маркеров в крови матери
	рекомендуется отложить анализ на одну неделю после остановки кровотечения	
Число плодов	при многоплодной беременности уровни маркеров чаще всего повышены*	-
Сахарный диабет	-	При инсулинозависимом сахарном диабете уровни РАРР-А, АФП и свободного эстриола снижены.*
Раса	уровни АФП и ХГЧ выше у женщин негроидной расы по сравнению с европеоидной	-

*Невозможно достоверно рассчитать риск по этим факторам потому, что один из плодов-близнецов может быть здоровым. Диабет и многоплодная беременность, таким образом, являются относительными противопоказаниями для определения биохимических маркеров пренатального скрининга

Для интерпретации данных биохимического скрининга применяют общепринятое обозначение уровня МСБ, которое рассчитывается как отношение величины содержания МСБ в крови конкретной женщины к значению медианы содержания данного белка при нормальной беременности этого срока у большой выборки женщин. Для каждого народа, а в ряде случаев и жителей отдельного региона должны быть вычислены свои собственные медианы. Кратность медиане выражается в **МоМ** (multiples of median). Например, уровень АФП = 2,5 МоМ означает, что содержание белка в сыворотке крови у данной беременной в 2,5 раза выше, чем медиана (среднее) для этого срока беременности. Допустимыми в диагностические сроки считаются колебания уровня белков от **0,5 до 2 МоМ**.

Биохимический скрининг в I триместре беременности

Биохимический скрининг основан на тестировании содержания в крови беременной белков **РАРР-А** и **свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина (ХГЧ)** в сроке с 9-ой по 13-ю неделю беременности.

РАРР-А (ПАПП-А) – ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (pregnancy-associated plasma protein-A) - содержащий цинк металлогликопротеин, вырабатываемый плацентарной тканью и поступающий в кровоток матери. РАРР-А связывает гепарин и является ингибитором эластазы гранулоцитов, модулируя иммунный ответ материнского организма и обеспечивая, таким образом, развитие и выживание плаценты. В норме у небеременных женщин РАРР-А присутствует в следовых количествах, а во время беременности его уровень возрастает в тысячи раз, перед родами может превышать 200 мкг/мл. После родов наблюдается быстрое снижение уровня белка в течение первых 3-4 дней.



Рис. 1. Клинико-диагностическая интерпретация показателей PAPP-A

Одной из причин снижения концентрации PAPP-A во время беременности являются различные хромосомные нарушения плода. При этом наибольшее значение определение уровня PAPP-A имеет для выявления синдрома Дауна. Снижение уровня PAPP-A при хромосомных аномалиях наиболее выражена на 10 - 12 неделе беременности. Повышение концентрации PAPP-A в сыворотке крови выявляется у женщин с тяжелыми формами позднего токсикоза.

Свободная β -субъединица хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ свободный) - подробно см. в разделе биохимический скрининг 2-го триместра.



Рис.2. Клинико-диагностическая интерпретация показателей св. в-ХГЧ

В биохимическом скрининге первого триместра оценивается вместе с РАРР-А. Содержание в крови и моче значительно увеличивается при синдроме Дауна у плода, а также при трофобластических заболеваниях; снижение концентрации может свидетельствовать о наличии синдрома Эдвардса или развитии фето-плацентарной недостаточности.

Комбинированный пренатальный скрининг ХП в I триместре

При расчете риска патологии плода учитываются как уровни содержания РАРР-А и свободного β -ХГЧ в сыворотке крови беременной, так и результаты УЗИ плода. При этом основное внимание обращается на такие показатели как копчико-теменной

размер (КТР), толщина воротникового пространства (ТВП), число плодов, наличие и размер носовой косточки, вес женщины, ее расовая принадлежность и некоторые анамнестические данные (рождение детей с болезнью Дауна, наличие сахарного диабета).

Исследование сывороточных маркеров в сочетании с УЗИ плода и оценкой возраста беременной позволяет выявить в первом триместре до 95-98 % хромосомной патологии. Из этого следует, что применение биохимического скрининга позволяет существенным образом сократить сроки диагностики заболеваний плода, требующих прерывания беременности. В первом триместре данная процедура более физиологически и психологически приемлема, чем в более поздние сроки.

Биохимический скрининг во II триместре беременности

К МСБ, которые тестируются во II триместре (16-20 недель), относятся альфафетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), свободный (неконъюгированный) эстриол (НЭ), ингибин А, а также некоторые другие.

Альфа-фетопротеин (АФП) – гликопротеин, продуцируемый желточным мешком эмбриона, а затем печенью и желудочно-кишечным трактом плода, по аминокислотной последовательности высокомолекулярна альбумину. АФП является основным белком сыворотки крови плода, но его концентрация постепенно снижается к моменту рождения, достигая нормальных значений взрослого человека к концу первого года жизни.

Один из механизмов патологического повышения уровня АФП состоит в его поступлении в амниотическую жидкость, а затем и в кровоток матери через поврежденные кожные покровы плода, что отмечается при открытых дефектах зародка нервной трубки (ДЗНТ), (таких как анэнцефалия или открытая спинномозговая грыжа). Увеличение концентрации АФП регистрируется и при других патологических состояниях плода (гастрошизис, омфалоцеле, аномалии почек и т.п.). На повышение уровня АФП в материнской крови могут влиять патологические процессы плаценты, причем это является плохим прогностическим признаком, указывающим на тяжелую

фето-плацентарную недостаточность и, как ее следствие, антенатальную гибель плода. В то же время, примерно в 30% случаев синдрома Дауна у плода, а также при триплоидии, и некоторых других ХБ уровень АФП оказывается сниженным. Вне беременности АФП используют, как онкомаркер для выявления, мониторинга течения и эффективности терапии первичной гепатоцеллюлярной карциномы, метастазирования в печень, гермином, трофобластических опухолей.



Рис.3. Клинико-диагностическая интерпретация показателей АФП

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ, β -ХГЧ) – гликопротеин, синтезирующийся в синтицио-трофобласте. По химической природе близок к лютеотропину и состоит из двух полипептидных цепей – альфа- и бета-субъединиц. Альфа-субъединица одинакова для ХГЧ и гипоталамических гликопротеинов (ЛГ, ФСГ, ТТГ), а бета-субъединица (β -ХГЧ), используемая для его лабораторного определения – уникальна. Биологическая роль ХГЧ заключается в регуляции эндокринной системы плода (стимуляция стероидогенеза в его надпочечниках, дифференцировка клеток Лейдига, развитие яичников), а также фетоплацентарного метаболизма стероидов (синтез прогестерона в желтом теле яичника с первых дней беременности и эстрогенов в плаценте в ее второй половине). ХГЧ определяется в сыворотке крови беременной, начиная с 10-12-го дня после оплодотворения, т. е. на 3-5-й день после имплантации. Его концентрация быстро нарастает и достигает максимума к 10-11 неделям беременности. При возникновении различных видов патологии беременности концентрация ХГЧ крови и моче женщины может как возрастать, так и снижаться. Поэтому, данное исследование находит широкое применение в программах диагностики и дифференциальной диагностики акушерской и гинекологической патологии. Уровень ХГЧ при угрозе прерывания беременности, а также при синдроме Дауна у плода обычно повышается, а при синдроме Эдвардса и триплоидии — снижается. Уровень общей β -субъединицы ХГЧ можно определять с целью мониторинга беременности на любом сроке, а для ПД только в 16-20 недель, в то время как свободная фракция β -субъединицы ХГЧ для этой цели определяется, главным образом, в первом триместре.

Вне беременности, ХГЧ используется в лабораторной диагностике в качестве онкомаркера опухолей трофобластной ткани и герминативных клеток яичников и семенников, секретирующих хорионический гонадотропин.

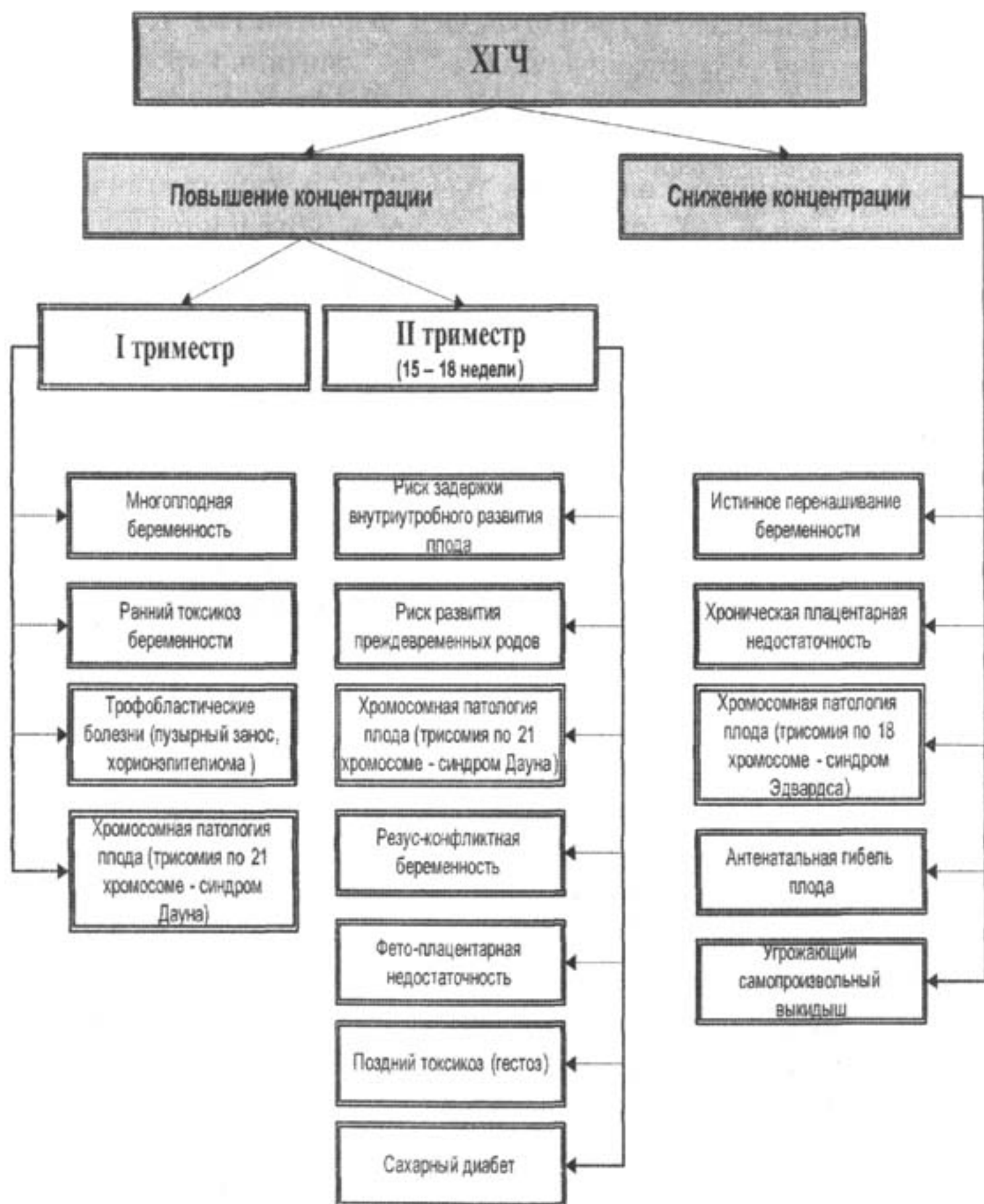


Рис.4. Клинико-диагностическая интерпретация показателей ХГЧ

Свободный или неконъюгированный эстриол (НЭ)— фетоплацентарный стероидный гормон. Большая часть эстриола, вырабатываемого при беременности, образуется из дигидроэпиандростерон-сульфата, который синтезируется в коре

надпочечников плода и трансформируется плацентой. В норме уровень НЭ нарастает от 4 нмоль/л в 15 недель беременности до 40 нмоль/л к родам. Время полураспада эстриола в крови матери составляет всего 20-30 минут, в связи с этим его определение является удобным и быстрым способом оценки текущего состояния плода. Поскольку на различных этапах беременности в синтезе эстриола принимают участие и плод, и плацента, изменение уровня гормона может служить идеальным показателем функции фетоплацентарной системы.

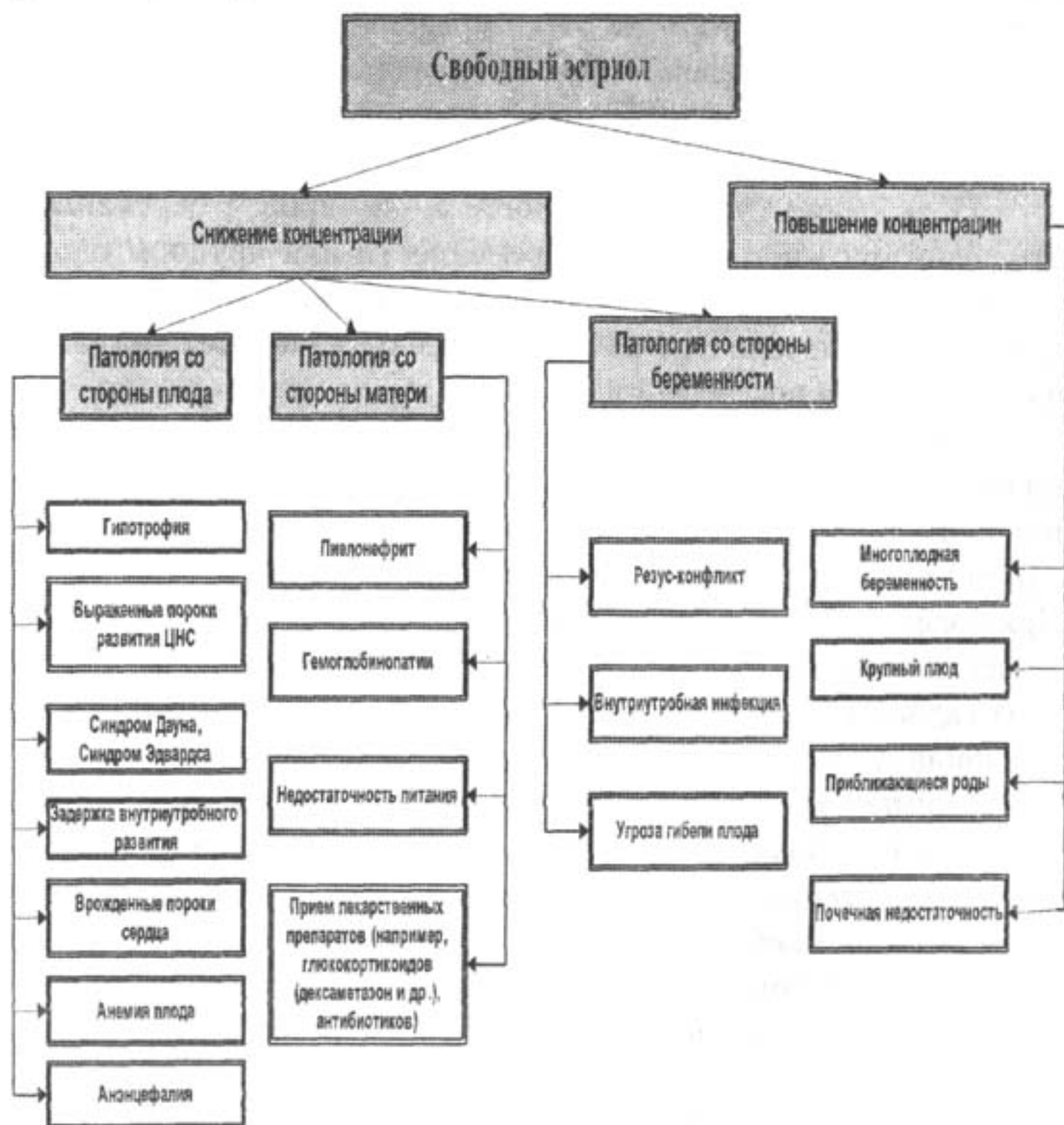


Рис.5. Клинико-диагностическая интерпретация показателей НЭ

Сниженный уровень НЭ наблюдается при врожденной гиперплазии коры надпочечников, при дефиците плацентарной сульфатазы, анэнцефалии, некоторых хромосомных болезнях (Дауна, Эдвардса), внутриутробной инфекции, при угрозе прерывания беременности. Низкие значения НЭ обнаруживаются также при приеме глюкокортикоидов, антибиотиков, что связано со снижением активности надпочечников плода. Внезапное снижение продукции эстриола приводит к быстрому падению концентрации неконъюгированного эстриола в материнской сыворотке. Постоянно низкий уровень или внезапное и продолжительное падение уровня сывороточного эстриола в течение последней трети беременности указывает на патологию плода и, возможно, на его гибель.

Повышение уровня эстрогенов в крови беременных отмечено при многоплодной беременности или крупном плоде. Ложное повышение концентрации эстрогенов возможно при заболеваниях печени и почек матери, что обусловлено снижением их катаболизма и выведения.

Ингибин А – гормон белковой природы, синтезируется плодом, плацентой, плодными оболочками и яичниками. Уровень ингибина А нарастает до 10 недель, затем снижается, держится на одном уровне до 25 недель и достигает максимума перед родами. При болезни Дауна у плода содержание ингибина А в сыворотке крови матери во втором триместре беременности повышается почти вдвое. При нормальном кариотипе плода отклонения уровня ингибина А указывают на повышенный риск преэклампсии.

При необходимости получить дополнительную информацию о состоянии плода иногда используют исследование уровня 17-гидроксипрогестерона (17-ОПГ) и плацентарного лактогена (ПЛ).

17-гидроксипрогестерон (17-ОПГ). В норме этот стероид служит субстратом для синтеза кортизола в надпочечниках. При врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН, или адреногенитальном синдроме) происходят мутации генов, ответственных за определенные этапы стероидогенеза. В результате синтез кортизола резко снижается, и в крови плода, амниотической

жидкости и крови матери возрастает концентрация 17ОПГ. Таким образом, 17-ОПГ представляет собой патогенетический маркер ВГКН. При заболевании ВГКН уже в первом триместре отмечается повышение уровня 17-ОПГ в крови матери. Во втором триместре эти величины возрастают. В амниотической жидкости это увеличение более выражено.

Плацентарный лактоген (ПЛ) – гликопротеид, являющийся гормоном, подобным по свойствам гипофизарному гормону роста и пролактину, однако его продукция во время беременности превышает в 100 раз секрецию соматотропина. Он активно влияет на обмен веществ матери: является антагонистом инсулина, что способствует поступлению глюкозы в организм плода, снижает синтез белка у матери, вызывает мобилизацию свободных жирных кислот. Это увеличивает запас аминокислот и энергии, которые использует плод для своего формирования. ПЛ обладает лактотропным, лютеотропным действием и проявляет иммуносупрессивный эффект. Таким образом, плацента и плод берут на себя функцию управления обменом веществ материнского организма, приспособливая его к своим нуждам.

Как уже было отмечено, плацентарный лактоген является также антагонистом инсулина. Поэтому изменения метаболизма, вызываемые гормонами плаценты, существенным образом отражаются на состоянии матери, больной диабетом.

ПЛ синтезируется синцитиотрофобластом с ранних сроков беременности, при этом содержание его в крови матери прогрессирующе растет до родов. Концентрация ПЛ весьма переменчива, индивидуальна и находится в прямой зависимости от массы плода и числа плацент (при многоплодии). Короткий период полураспада, отсутствие суточного ритма секреции и наличие единственного источника его синтеза позволяют использовать ПЛ как прямой показатель функционирования плаценты. У женщин, страдающей почечной патологией, наблюдается повышение содержания в крови ПЛ, вызванное нарушением клиренсовой функции почек. Концентрация ПЛ снижается при гипертонической болезни, поздних токсикозах беременности.

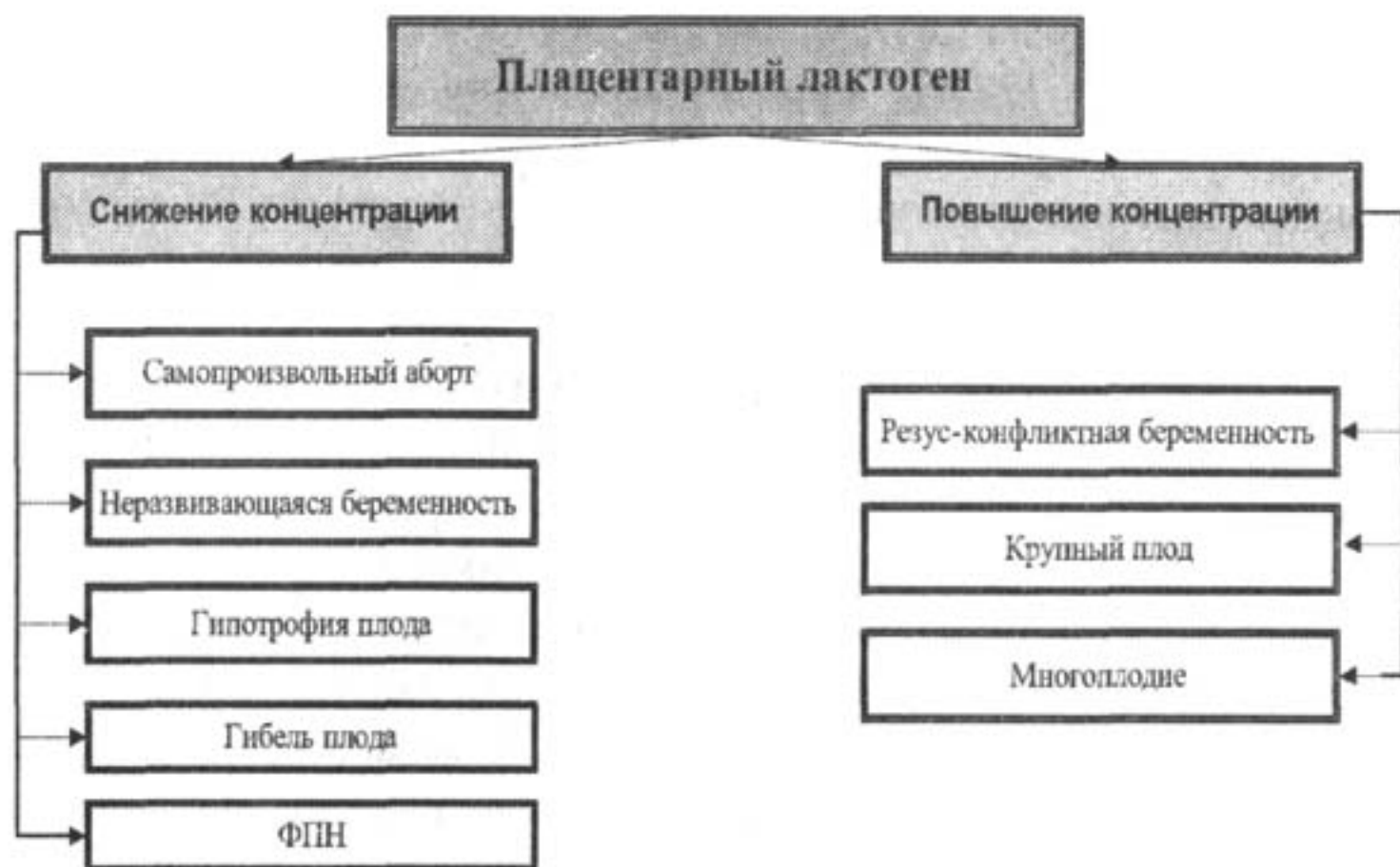


Рис.6. Клинико-диагностическая интерпретация показателей ПЛ

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

Типичные профили МоМ при патологии беременности

При различных заболеваниях плода наблюдается содружественное и характерное отклонение показателей биохимического скрининга. Такие сочетания отклонений значений МСБ, выраженных в МоМ называются профилями МоМ при той или иной патологии. В таблице 4 приведены типичные профили МоМ.

Типичные профили МоМ при хромосомной патологии плода

Аномалия	Первый триместр		Второй триместр		
	РАРР-А	Своб. β -ХГЧ	АФП	Общ. ХГЧ	Св. эстриол
Тр. 21 (синдром Дауна)	0,41	1,98	0,75	2,32	0,82
Тр. 18 (синдром Эдвардса)	0,16	0,34	0,65	0,36	0,43
Триплоидия типа I / II	0,75 / 0,06		6,97	13	0,69
Синдром Шерешевского-Тернера	0,49	1,11	0,99	1,98	0,68
Синдром Клайнфельтера	0,88	1,07	1,19	2,11	0,60

Интерпретация результатов биохимического скрининга

Самой распространенной ошибкой при оценке результатов скрининга является неверный расчет срока беременности, поэтому при несоответствии уровня белка норме необходимо, в первую очередь, уточнить срок беременности с помощью УЗИ.

В случае высокого риска ДЗНТ у плода показано ультразвуковое сканирование в динамике. При отклонениях маркерных белков, соответствующих высокому риску наличия хромосомной болезни у плода, рекомендуется провести процедуру инвазивной пренатальной диагностики с целью кариотипирования плода. Пороговый уровень риска (англ. cut off) требующий проведения инвазивной ПД, при подозрении на наличие у плода болезни Дауна, варьирует в диапазоне 1/360 — 1/250. Пороговый уровень определяется диагностическими возможностями и пропускной способностью каждого центра, проводящего эти исследования, так как при массовом скрининге (охват не менее 80 % всех беременных) группа риска, которой будет рекомендовано пренатальное кариотипирование, составляет обычно более 5 % от всех обследованных. Немаловажным для выбора порога является

и риск послеоперационных осложнений, который не должен превышать риск рождения ребенка с патологией, определенный по результатам биохимического скрининга.

Полезность биохимического скрининга определяется его эффективностью. Так, с его помощью удается выявить до 98% плодов с пороками нервной системы и 60-70 % – с синдромом Дауна. Однако биохимический скрининг обладает высокой чувствительностью и низкой специфичностью, поэтому болезнь Дауна у плода подтверждается только в 1 из 50, а ДЗНТ — в 1 из 400 случаев патологически измененных МСБ.

Таким образом, положительные результаты скрининга (значимые отклонения уровня белков от медианы) являются не диагнозом патологии у плода, а только поводом для углубленного обследования плода и самой беременной.

Данные о динамике изменения маркерных белков в норме и при различной патологии плода продемонстрировали полезность анализа МСБ и целесообразность его массового использования для формирования групп риска по рождению детей с патологией и для профилактики акушерских осложнений. Наличие влияния ряда факторов на уровень этих белков потребовало объективизации данных. Поэтому были разработаны и используются специальные программы пренатального биохимического скрининга, заключительным этапом которых является автоматический расчет риска рождения ребенка с болезнью Дауна или врожденными пороками развития. Базовыми параметрами в этих расчетах являются возрастной риск и степень отклонений тестируемых белков. Величина риска, определенная по результатам биохимического скрининга, служит рекомендацией для направления беременной на дополнительное обследование.

В качестве примеров автоматизированных программ расчета риска можно привести «Life Circle», предназначенную для определения степени риска Болезни Дауна у пациентов прошедших обследование с использованием реагентов фирмы «Wallace» (Финляндия) и программу «Prisca», для продукции DPC и анализаторов «Immulite» (США). Эти программы производят

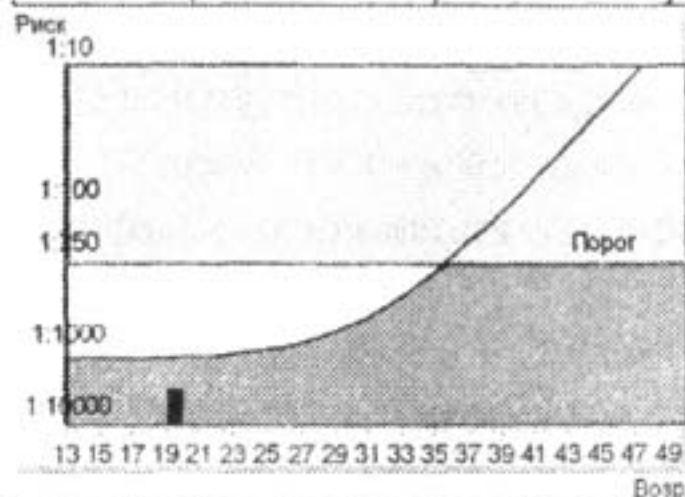
перерасчет степени риска, учитывая, такие параметры как, возраст, срок беременности по УЗИ, размер назальной кости и толщину воротникового пространства, расу, вес, факторы курения, многоплодной беременности, наличия сахарного диабета, приема гормональных лекарственных препаратов и других. На рис. 7-10 представлены изменения вероятности рождения ребенка с ХП в зависимости от изменения модифицирующих факторов (результаты получены в программе «Prisca»).

Скрининг Трисомий 21 и 18

ФИО	Иванова Образец На	1	Диабет	Нет
	Мария Ивановна	01/01/88	Плоды	1
Раса	Европейск.	19.5	День забора сыворотки	19/07/07
Курение	Нет	95	Дата отчета	19/07/07

Скорректированные МоМ и вычисленные риски

PAPP-A	2.0 mIU/ml	Скорр. МоМ	1.08	Срок на дату забора сыворотки	12 + 6
fb-hCG	40.0 ng/ml		1.26	Метод определения	КТР



Трисомия 21
на дату забора пробы
1:4700

Возрастной риск
на дату забора пробы
1:1106

Риск Синдрома Дауна

Вычисленный риск Трисомии 21 ниже порога, что показывает нормальное значение риска. После анализа результатов на Трисомию 21 ожидается, что среди 4700 женщин с одинаковыми данными, имеется одна женщина с Трисомией 21 у плода и 4699 женщин с нормальными плодами. Риск, вычисленный PRISCA зависит от точности представленных для анализа данных. Обратите внимание, что вычисление риска является статистическим приближением!

Риск Трисомии 18

Вычисленный риск Трисомии 18 < 1:10000, что является нормальным значением риска.

Подпись Врача

ниже порога 1/250

ниже порога 1/250, выше возр. нормы

выше порога 1/250

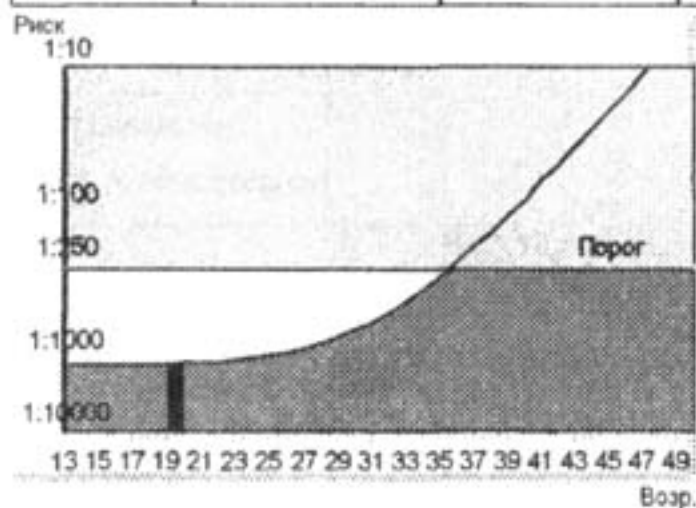
Рис. 7. Расчет риска у беременной не из группы риска. Возрастной риск для 19,5 лет – 1:1106, учитывая все нормальные показатели перерасчитанный риск снизился до 1:4700.

Скрининг Трисомий 21 и 18

ФИО	Иванова	Образец №	1	Диабет	Нет
	Мария Ивановна	День рождения	01/01/88	Плоды	1
Раса	Европейск.	Возраст на дату забора	19,5	День забора сыворотки	19/07/07
Курение	Нет	Вес	50	Дата отчета	19/07/07

Скорректированные МоМ и вычисленные риски

PAPP-A	2,0 mIU/ml	Скорр.МоМ	0,49	Срок на дату забора сыворотки	12 + 6
fb-hCG	40,0 ng/ml		1,04	Метод определения	КТР



Трисомия 21
на дату забора пробы
1:1130

Возрастной риск
на дату забора пробы
1:1106

Риск Синдрома Дауна

Вычисленный риск Трисомии 21 ниже порога, что показывает нормальное значение риска. После анализа результатов на Трисомию 21 ожидается, что среди 1130 женщин с одинаковыми данными, имеется одна женщина с Трисомией 21 у плода и 1129 женщин с нормальными плодами. Риск, вычисленный PRISCA зависит от точности представленных для анализа данных. Обратите внимание, что вычисление риска является статистическим приближением!

Риск Трисомии 18

Вычисленный риск Трисомии 18 < 1:10000, что является нормальным значением риска.

Подпись Врача

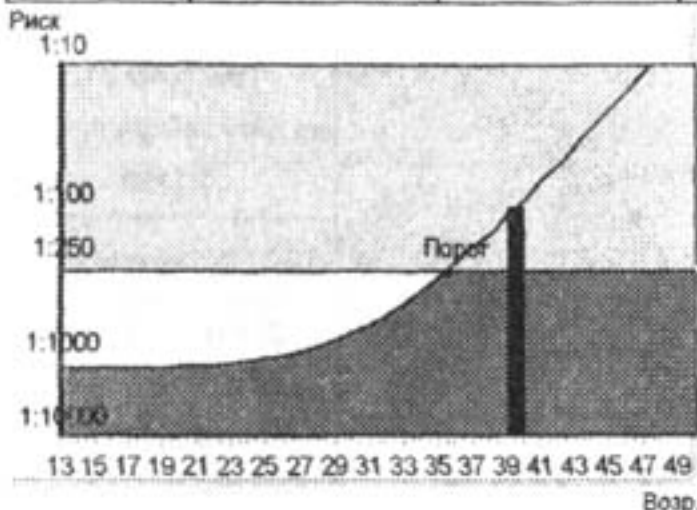
Рис. 8. Был изменен показатель PAPP-A, формально – менее 0,5 МоМ, но перерасчитанный риск снизился до 1:1130.

Скрининг Трисомий 21 и 18

ФИО	Иванова	Образец №	1	Диабет	Нет
	Мария Ивановна	День рождения	01/01/68	Плоды	1
Раса	Европейск.	Возраст на дату забора	39,5	День забора сыворотки	19/07/07
Курение	Нет	Вес	50	Дата отчета	19/07/07

Скорректированные МоМ и вычисленные риски

PAPP-A	2,0 mIU/ml	Скорр.МоМ	Срок на дату забора сыворотки	12 + 6
fb-hCG	40,0 ng/ml	1,04	Метод определения	КТР



Трисомия 21
на дату забора пробы
1:92

Возрастной риск
на дату забора пробы
1:90

Риск Синдрома Дауна

Вычисленный риск Трисомии 21 выше порога, что показывает повышенный риск. После анализа результатов на Трисомию 21 ожидается, что среди 92 женщин с одинаковыми данными, имеется одна женщина с Трисомией 21 у плода и 91 женщин с нормальными плодами. Риск, вычисленный PRISCA зависит от точности представленных для анализа данных. Обратите внимание, что вычисление риска является статистическим приближением !

Риск Трисомии 18

Вычисленный риск для Трисомии 18 равен 1:1426, что является нормой по Трисомии 18

Подпись Врача

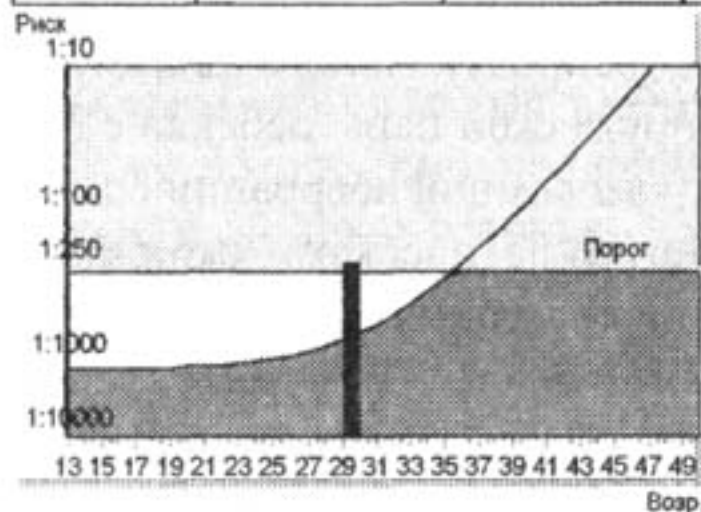
Рис. 9. Был изменен показатель возраста – до 39,5 лет, перерасчитанный риск повысился до 1:92.

Скрининг Трисомий 21 и 18

ФИО	Иванова	Образец №	1	Диабет	Да
	Мария Ивановна	День рождения	01/01/78	Плоды	1
Раса	Европейск.	Возраст на дату забора	29,5	День забора сыворотки	19/07/07
Курение	Нет	Вес	50	Дата отчета	19/07/07

Скорректированные МоМ и вычисленные риски

PAPP-A	2,1 mIU/ml	Скорр.МоМ	0,52	Срок на дату забора сыворотки	12 + 6
fb-hCG	70,0 ng/ml		1,83	Метод определения	КТР



Трисомия 21
на дату забора пробы
1:216

Возрастной риск
на дату забора пробы
1:690

Риск Синдрома Дауна

Вычисленный риск Трисомии 21 выше порога, что показывает повышенный риск. После анализа результатов на Трисомию 21 ожидается, что среди 216 женщин с одинаковыми данными, имеется одна женщина с Трисомией 21 у плода и 215 женщин с нормальными плодами. Риск, вычисленный PRISCA зависит от точности представленных для анализа данных. Обратите внимание, что вычисление риска является статистическим приближением!

Риск Трисомии 18

Вычисленный риск Трисомии 18 < 1:10000, что является нормальным значением риска.

Подпись Врача

Рис. 10. Расчет риска у беременной не из группы риска. Возрастной риск для 29,5 лет – 1:690, сывороточные маркеры – в пределах нормы (0,5-2,0 МоМ), у женщины – сахарный диабет, с учетом которого риск возрос до 1:216.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ

В связи с тем, что большинство хромосомных мутаций — вновь возникшие, при любой беременности существует риск рождения ребенка с ХП. Трудоемкость цитогенетических методов делает массовое скрининговое пренатальное кариотипирование на современном этапе технически невыполнимым, а с учетом риска осложнений ИПД, нецелесообразным.

Основой цитогенетического скрининга является определение степени риска хромосомной патологии у плода в зависимости от возраста беременной и семейного репродуктивного анамнеза. Последний включает наличие у супружеской пары ребенка с ХП или МВПР, а также носительство хромосомной аберрации одним из супругов. Основной целью цитогенетического скрининга является поиск супружеских пар, изначально имеющих повышенный риск рождения ребенка с ХП. В осуществлении этого вида пренатального скрининга могут и должны принимать участие врачи любой специализации, однако ведущая роль в расчете индивидуального риска принадлежит врачу-генетику.

СКРИНИНГ ПО ВОЗРАСТУ

Скрининг на синдром Дауна по возрасту матери является первой из программ ПД. Он основывается на том, что каждая беременность может завершиться рождением ребенка с синдромом Дауна и некоторыми другими хромосомными болезнями, однако, вероятность этого у одной и той же женщины, независимо от числа рожденных детей, меняется в зависимости от ее возраста.

Известно, что экспоненциальный рост рождения детей с синдромом Дауна отмечается у женщин с 35-летнего возраста. Поэтому именно этот возраст повсеместно признан критическим в плане риска синдрома Дауна у плода.

Эффективность ПД хромосомных болезней у беременных группы высокого риска по возрасту можно повысить, используя при расчете риска результаты других типов пренатального скрининга — биохимического и ультразвукового.

Возраст отца также влияет на возникновение геномных мутаций. У пожилых мужчин повышается частота встречаемости

сперматозоидов со структурными aberrациями и дисомией хромосом 1, YY, XX и XY.

Наличие ребенка (плода) с хромосомной болезнью в анамнезе

Согласно принятым Европейской ассоциацией перинатальной медицины рекомендациям, риск повторения анеуплоидии при следующих беременностях оценивается выше, чем средний популяционный. Так как в 70-80 % случаев лишняя хромосома имеет материнское происхождение, то повторный риск связывают с возрастным риском пациентки. Так, для матерей моложе 35 лет эмпирический риск составляет около 1 %, а в возрасте 35 лет и старше — удвоенный для данной возрастной группы.

Наличие ребенка (плода) с ВПР в анамнезе

Множественные ВПР могут быть следствием хромосомных и генных мутаций, результатом воздействия различных тератогенов, либо сочетанным влиянием этих факторов. Ведущая роль при определении этиологии пороков отводится цитогенетическим исследованиям, что обусловлено высокой частотой хромосомных синдромов в структуре множественных ВПР.

Прогноз повторного рождения ребенка с ВПР зависит исключительно от того, насколько точно установлена причина ВПР у предыдущего ребенка или плода у родителей с нормальным кариотипом. Так, в случае хромосомных синдромов средний риск повторения составляет не более 1 %, а в случаях нехромосомных — на порядок выше (9-10%), причем для рецессивно-наследуемых моногенных форм он составляет около 5 %.

Следует помнить также, что генетическую природу многих ВПР установить не удастся. Поэтому после исключения наследственной патологии всеми доступными методами, адекватными для каждого конкретного случая, целесообразно рекомендовать УЗИ в динамике, в максимально информативные сроки, позволяющим исключить пороки, установленные у предыдущего sibса.

Аномалии кариотипа у родителей

Носительство хромосомных aberrаций является одним из наиболее оправданных показаний для инвазивной пренатальной диагностики.

Вероятность образования нормальной, сбалансированной и генетически полноценной зиготы зависит от многих причин, в том числе от типа хромосомной перестройки, от вовлеченных в перестройку хромосом, от локализации точек разрыва и др.

Согласно обобщенным мировым данным, эмпирический риск рождения больного ребенка в семьях, где один из супругов является носителем транслокации, варьирует в зависимости от типа перестройки и пола носителя (5,4-11,6%), а также от сроков беременности (13,3 % в I триместре и 8,5 % — во II). Средняя частота несбалансированных кариотипов, выявленных в процессе ИПД в группе супружеских пар, где один из партнеров являлся носителем аномального кариотипа, составляет до 10%.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ СКРИНИНГ

Скринирующие программы ДНК-диагностики используются для выявления досимптоматических больных и бессимптомных гетерозиготных носителей наиболее частых моногенных болезней. Выявление гетерозиготного носительства с точной идентификацией мутации в случае аутосомно-рецессивных заболеваний или заболеваний, сцепленных с X-хромосомой, принципиально важно для определения информативности семьи, то есть возможности проведения ИПД.

ДНК-скрининг наиболее частых (мажорных) мутаций самых распространенных моногенных болезней (муковисцидоз, фенилкетонурия, миодистрофия Дюшенна, гемофилия А и В, спинальная мышечная амиотрофия Верднига-Гоффмана, адреногенитальный синдром и др.) может проводиться не только в семьях высокого риска, но и по желанию супругов.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ

Иммунологический скрининг включает тестирование Rh-принадлежности матери и ряда инфекций, потенциально

нарушающих внутриутробное развитие плода. К таковым относятся: вирус краснухи, простого герпеса, цитомегаловирус, вирус ветряной оспы, возбудители токсоплазмоза. Присутствие IgG-антител при отсутствии IgM-антител является основанием для исследования показателей их авидности (при отсутствии возможности выполнить данный тест может быть применен метод парных исследований с интервалом в 2 недели). Использование молекулярных тест-систем для детекции возбудителей перечисленных инфекций методом ПЦР в сочетании с классическими серологическими и бактериологическими методами позволяет достаточно надежно проводить иммунологический скрининг не только на ранних сроках беременности, но и в преконцепционном периоде.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАПРАВЛЕНИЯ НА ИНВАЗИВНУЮ ПРЕНАТАЛЬНУЮ ДИАГНОСТИКУ

Основные показания к ИПД для кариотипирования плода можно подразделить на две категории: первая включает группу, формируемую по результатам обследования плода неинвазивными методами ПД (ультразвуковые и биохимические маркеры хромосомных болезней). Вторая формируется при цитогенетическом скрининге и включает группы пациентов, у которых хромосомные aberrации либо наследуются, либо возникают с повышенной частотой *de novo*. Стандартные показания для направления на консультацию для определения целесообразности проведения ИПД изложены в разделе медико-генетическое консультирование

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИНВАЗИВНОЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Инвазивными методами ПД называются внутриматочные вмешательства под ультразвуковым контролем, выполняемые с целью получения плодного материала для последующих цитогенетических, молекулярных, гистологических или биохимических анализов.

Характеристика методов инвазивной пренатальной диагностики

Метод	Способ выполнения	Эффективность получения материала	Срок проведения, недель	Противопоказания
Трансабдоминальная аспирация хориона (или плаценты)	Под контролем УЗ, местным обезболиванием, производится пункция брюшной стенки иглой с мандреном и аспирация ворсин хориона (2-50 мг) шприцем	95- 99 %	9-18	Обширная миома матки, переднебрюшинное расположение петель кишечника, угрожающее самопроизвольное прерывание
Амниоцентез	Под контролем УЗ, местным обезболиванием, производится пункция брюшной стенки иглой с мандреном, аспирация 40 мл и более амниотической жидкости	100%	16-20	угрожающее самопроизвольное прерывание беременности, воспалительные процессы в острой стадии
Кордоцентез	Под контролем УЗ, местным обезболиванием, производится пункция свободной петли пуповины и аспирация 1-2 мл крови	95-98 %	21-34	угрожающее самопроизвольное прерывание беременности, воспалительные процессы в острой стадии

В КМГК ГУЗ ККЦСВМП (МД) применяются трансабдоминальная аспирация ворсин хориона/плаценты, амниоцентез и кордоцентез. Риск прерывания беременности и внутриутробной гибели плода в течение двух недель после этих операций, согласно нашим данным за 2000-2006 годы, составляет около 1,0%.

Выбор инвазивного метода определяется сроком беременности, показаниями к его проведению, инструментальной и методической оснащённостью центра ПД, а также квалификацией акушера-гинеколога по пренатальной диагностике. Последнее обстоятельство особенно существенно отражается на частоте послеоперационных осложнений.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА В III ТРИМЕСТРЕ

Ее главными недостатками и ограничениями являются медицинские и морально-этические проблемы, возникающие перед врачом и семьей беременной. Эти проблемы связаны с решением судьбы жизнеспособного плода с наследственной или врожденной патологией.

Основной причиной для проведения инвазивного вмешательства с целью ПД в III триместре является необходимость выработки дальнейшей тактики ведения беременности и способа родоразрешения.

Решение вопроса о тактике ведения беременности при наличии нарушений развития плода определяется пренатальным консилиумом, включающим врачей: детского хирурга, УЗИ-олога, акушера-гинеколога, неонатолога, генетика, узких специалистов по профилю. При этом, окончательное решение о судьбе беременности принимает сама пациентка.

ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗА

Одним из этапов ПД является верификация диагноза. В случае верификации диагноза хромосомной патологии плода необходимо не только подтвердить хромосомную аномалию, но и провести патоморфологическое изучение abortивного материала.

После прерывания беременности в I триместре проводится цитогенетический анализ хромосомных препаратов из тканей и органов плода с использованием традиционных цитогенетических методов, а также методов гибридизации *in situ* (методы FISH) и молекулярных методов.

После искусственного прерывания беременности во II триместре возможности цитогенетической диагностики ограничены вследствие аутолиза большинства тканей плода. В связи с этим целесообразно, для определения прогноза потомства, проводить прерывание беременности с использованием простагландинов. Обязательным является детальный патоморфологический анализ.

СИСТЕМА ПРОФИЛАКТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ.

В настоящее время в Приморском крае разработана и внедрена комплексная система профилактики ВПР и НЗ, мероприятия которой реализуются на 3-х этапах: прегравидарном, пренатальном и постнатальном.

Прегравидарный этап, осуществляется на первом уровне ЛПУ акушерско-гинекологической службы и лабораторно-диагностической службой всех форм собственности, на втором - центрами планирования семьи и репродукции и краевой медико-генетической консультацией (КМГК), на третьем – федеральными учреждениями.

На данном этапе составляется план подготовки к зачатию и ведения беременности, проводятся мероприятия по обследованию и, если необходимо, лечению супружеской пары по поводу заболеваний передающихся половым путем, вирусных инфекции, выявленных соматических и др. заболеваний.

Пренатальный этап реализуется: на первом уровне ЛПУ акушерско-гинекологической службы и лабораторно-диагностической службой всех форм собственности, на втором - КМГК, на третьем – федеральными учреждениями (алгоритм пренатального скрининга представлен в Приложении 1).

На первом уровне производится бактериологическое и серологическое обследование беременной, скрининговое определение уровней сывороточных маркеров, УЗИ плода 1-го уровня, формирование группы высокого риска по рождению с ВПР и НЗ среди всех беременных и направление их в КМГК, а также другие мероприятия.

На втором уровне проводится дополнительное или повторное обследование сывороточных маркеров и УЗИ плода 2-го уровня, медико-генетическое консультирование беременных группы высокого риска по рождению ребенка с ВПР и НЗ, инвазивная пренатальная диагностика, инвазивные лечебные мероприятия.

На третьем – применяются молекулярно-генетические методы исследования плода, телемедицина (для сложных случаев ВПР плода), диагностика, лечение сложных случаев ВПР и НЗ.

Постнатальный этап также реализуется на 3-х уровнях.

Первый – ЛПУ всех профилей, в которых проводится отбор пациентов для медико-генетической консультации. Второй уровень реализуется КМГК, где проводятся консультации пациентов с подозрением на наследственное заболевание или ВПР. Также проводится массовый скрининг новорожденных на фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, галактоземию, адреногенитальный синдром, муковисцидоз. Выявленные дети ставятся на диспансерный учет, регулярно проходят обследования, получают лечение. Третий уровень - федеральные центры, в которых производятся молекулярно-генетические исследования у пациентов с моногенной патологией и сложными хромосомными абберациями, коррекция сложных форм ВПР, лечение некоторых редко встречающихся наследственных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При планировании семьи супружеской паре показано проспективное МГК с целью первичной оценки риска ВПР и наследственных болезней, для предоставления информации о прееонцепционной профилактике. По желанию супругов возможно генетическое тестирование для создания паспорта генетического здоровья.

Необходима максимально ранняя постановка беременной на учет в женской консультации, с проведением УЗИ плода для определения точного срока беременности, направление женщины на инвазивную ПД в при наличии абсолютных показаний: возраст 35 лет и старше, наличие хромосомных перестроек у одного из супругов, МВПР или хромосомные болезни у предыдущего ребенка, изменения сывороточных маркеров (с оценкой их при помощи автоматизированных программ), высокий риск моногенных болезней.

Инвазивная ПД проводится начиная с 9 недель беременности и позволяет с высокой степенью достоверности выявить у плода хромосомные и моногенные нарушения, определить иммунологический и инфекционный статус.

Список используемых сокращений

АФП - альфафетопротеин

ВГКН - врожденная гиперплазия коры надпочечников

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВПР – врожденные пороки развития

ДЗНТ - дефект зарощения невральной трубки

ИПД – инвазивная пренатальная диагностика

КМГК ГУЗ ККЦСВМП (МД) – краевая медико-генетическая консультация ГУЗ краевой клинический центр современных видов медицинской помощи (материнства и детства)

КТР - копчико-теменной размер

МБ - моногенные болезни

МГК - медико-генетическое консультирование

МСБ - маркерные сывороточные белки

НК- назальная кость

ПД - пренатальная диагностика

ПЛ - плацентарный лактоген

СЭ - свободный (неконъюгированный) эстриол

ТВП - толщина воротникового пространства

ХГЧ - хорионический гонадотропин человека

ХБ - хромосомные болезни

УЗМ - ультразвуковые маркеры

РАРР-А - протеин, ассоциированный с плацентой беременной

17-ОПГ - 17-гидроксипрогестерон

Литература:

1. Баранов В.С. Научные и практические аспекты пренатальной диагностики / Баранов В.С. // Вестн. Рос. АМН. - 2003. - №10. - С. 8 - 13.
2. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Цитогенетика эмбрионального развития человека / СПб. - Н-Л. - 2007. - 639 с.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика // Учебник/ Бочков Н.П.-3-е изд., исп. и доп. - М.: ГЭОТАР-МЕД. 2004. – 480 с.
4. Воробьева О.А. Влияние возраста на частоту гетероплоидии в ооцитах человека / Воробьева О.А., Богомолова М.А., Кузнецова Т.В., Козлов В.В. // Цитология. - 2000. - Т. 42, №12. - С. 1179 - 1184.
5. Инвазивные методы исследования в акушерской практике: итоги второго Российского мультицентрового исследования / Юдина Е.В. и др. // Пренат. диагн. - 2002.-Т 1, №2, - С. 91 - 96.
6. Казаков В.И. Основы медико-генетического консультирования/ Казаков В.И., Ключева С.К., Прозорова М.В. - СПб.: ИД СПбМАПО, 2002. – 71 с.
7. Морфология ворсинчатого хориона с хромосомными аномалиями/ Волощук И.Н. и др. // Медицинская генетика. - 2002. - Т. 1, №. - С. 38 - 41.
8. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / Козлова С.И. и др. - М.: Практика, 1996. – 416 с.
9. Новый подход к расчету риска при проведении скринингового ультразвукового исследования в первом триместре беременности/ Некрасова Е.С. и др. // Пренат. диагн. - 2005. -Т. 4, № 1. - С. 22 - 28.
10. Основы пренатальной диагностики / Баранов В.С. и др. / Под ред. Е.В. Юдиной и М.В. Медведева. - М.: РАВУЗДПГ, Реальное время, 2002. – 184 с.
11. Пренатальная диагностика в акушерстве. Современное состояние, методы, перспективы // Методическое пособие / Баранов В.С. и др. -СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. – 64 с.
12. Рубцов Н.Б. Современные методы молекулярно-цитогенетического анализа и диагностика хромосомной патологии / Рубцов Н.Б., Карамышева Т.В., Гайнер Т.А. // Геномика-медицине. - М.: Академкнига, 2005. - С. 219 - 244.
13. Снайдерс Р.Дж. М. Ультразвуковые маркеры хромосомных

- дефектов плода / Снайдерс Р.Дж.М., Николаидес К.Х.. - М.: Видар, 1997. – 192 с.
14. Частота, диагностика, профилактика наследственных болезней и врожденных пороков развития в Санкт-Петербурге/ Баранов В.С. и др. - СПб.: медицинская пресса, 2004. – 128 с.
 15. Association between first trimester absence of fetal nasal bone on ultrasound and Down syndrome / Onano L., Aiello H., Igarzabal Let al. // Prenat/Diagn. - 2002. - Vol.22. № 10. – P 930 - 932.
 16. Boue A. Fetal medicine: Prenatal Diagnosis and management / Boue A. - N.-Y. Oxford Univ. Press, 1995. - 292 p.
 17. EUCROMIC: Quality Guidelines and standarts for Genetic laboratories / clinics in prenatal diagnosis on fetal samples obtained by invasive procedures // Eur. Hum. Genet. - 1998. - Vol. 5 № 6.-P. 342 - 350.
 18. Human male infertility: chromosom anomalies. Meiotic disorders, abnormal spermatozoa and recurrent abortion / Egozcue S. et al. // Hum. Repr. Update. - 2000. - Vol. 6 №. - P. 93 - 105.
 19. Minderer S. the nasal bone in fetuses with trisomy 21: sonographic versus pathomorphological findings/ Minderer S., Gloning K.P., Henrich W., Stoger H.// ultrasound Obstet. Gynecol.-2003.- Vol.22, №1. – P.16-21.
 20. Nicolaides K.N. Down syndrome screening in the UK/ Nicolaides K.N. Snijders R., Johnson S. // Lancet. - 1996. - Vol. 347, №9049 - P. 906 - 907
 21. Prenatal diagnosis of chromosomal disorders in North-West Russia / Kuznetsova T. et al. // BJMG. – 1998. - Vol. 1, № 1 - P. 21-28
 22. Rustico M.A. Nazal bone and trisomy 21: Prenatal ultrasound and postmortem morphological study/ Rustico M.A., Bussani R, Silvestri F. // ultrasound Obstet . Gynecol. - 2004. - Vol. 23, № 1 - P. 96 - 97.
 23. Sifakis S. Ultrasoundrphyc markers in chromosomeal abnormalities/ Sifakis S. // BJMG. - 2003 Vol. 6, № 3 - 4. P / 31 - 40.
 24. Stoll C. Study of Down syndromein 238, 942 consecutive births / Stoll C., Alembik Y., Dott B., Roth M.P. // Ann Genet. - 1998. - Vol. 41, № 1. - P. 44 - 51.
 25. Stranc L.C. Prenatal diagnosis in Canada-1990: a rewiew / Stranc L.C., Evans J.A., Hamerton J.L. // Prenatal diagnosis - 1994. - Vol. 14 № 13.- P. 1253 - 1265.
 26. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses / Viora E., Masturszo B., Errante G. et al // Prenat / Diagn - 2003. - Vol. 23, № 10 - P. 784 - 787.

АЛГОРИТМ ПРЕНАТАЛЬНОГО МОНИТОРИНГА

Сроки беременности	Методы обследования
Первичное обращение (желательно на 4 – 6 неделе)	<p>Составление индивидуального плана ведения беременности.</p> <p>Физикальное обследование: Измерение массы тела, роста, артериального давления (на обеих руках), пальпация щитовидной железы, молочных желез, аускультация сердца и легких, осмотр живота и конечностей, осмотр стоматологом</p> <p>Гинекологическое обследование: Бимануальное влагалищное исследование, цитологический анализ влагалищного отделяемого и мазков из цервикального канала, определение конфигурации и размеров матки и состояния придатков, наружная пельвиометрия, осмотр шейки матки в зеркалах</p> <p>Лабораторные исследования: Общий анализ крови, общий анализ мочи, тест на сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, заболевания передающиеся половым путем, цитомегаловирусную инфекцию, токсоплазмоз, краснуху, вирус простого герпеса, гонорейную инфекцию, определение группы крови, Rh-фактора, гемостазиограмма</p> <p>Направление в медико-генетическую консультацию беременных группы высокого риска по рождению ребенка с ВПР или НЗ: возраст беременной – 35 лет и старше, отца плода – 45 и старше; наличие у супругов детей или родственников с ВПР и НЗ, воздействие физического, химического или биологического терратогенного фактора на плод, изменения показателей сывороточных маркеров, выявленные врожденные пороки развития и экзогенные маркеры хромосомной патологии плода</p>
В любом сроке беременности по показаниям	<p>Медико-генетическое консультирование</p> <p>УЗИ плода 2-го уровня</p> <p>Инвазивная пренатальная диагностика</p> <p>Внутриутробное лечение плода</p>
I триместр	<p>Лабораторные исследования: Общий анализ крови и мочи, анализ на RW, вирусные гепатиты В и С, ВИЧ, гонорею, TORCH-инфекции, гемостазиограмма</p>
Повторные обращения (каждые 4 недели)	<p>Физикальное обследование: Артериальное давление (на обеих руках), осмотр и пальпация живота и конечностей, измерение массы тела</p> <p>Лабораторные исследования: Общий анализ крови и мочи</p>

9 - 13 неделя	Исследование крови на PAPP-a, свободный в-ХГЧ (с компьютерной оценкой степени риска)
10 - 14 неделя	УЗИ плода: выявление врожденных пороков развития, экзогенных маркеров хромосомной патологии плода (толщина воротникового пространства, размер костей носа)
9 - 14 неделя	Биопсия хориона – инвазивная пренатальная диагностика (исследование хромосомного набора, некоторых наследственных заболеваний плода) по показаниям
II триместр	Лабораторные исследования: Общий анализ крови и мочи, тест на сифилис, ВИЧ и гонорею, на TORCH-инфекции (если исследование в I триместре выявило отсутствие антител), сахар крови и 17-гидроксипрогестерон
Повторные обращения (каждые 4 недели)	Физикальное обследование: Артериальное давление (на обеих руках), осмотр и пальпация живота и конечностей, измерение массы тела, выслушивание сердца плода Лабораторные исследования: Общий анализ крови и мочи
15 - 18 неделя	Плацентоцентез – инвазивная пренатальная диагностика (исследование хромосомного набора, некоторых наследственных заболеваний плода) по показаниям
16 – 20 недель	Исследования крови на альфа-фетопротеин, хорионической гонадотропин, свободный эстриол (с компьютерной оценкой степени риска)
С 16 недели	Амниоцентез - инвазивная пренатальная диагностика (исследование хромосомного набора, некоторых наследственных заболеваний плода, диагностика TORCH-инфекций в амниотической жидкости)
20 - 24 неделя	УЗИ плода: выявление врожденных пороков развития, экзогенных маркеров хромосомной патологии плода, при выявлении изменений – направление в КМГК
С 21 недели	Кордоцентез -Инвазивная пренатальная диагностика (исследование хромосомного набора, некоторых наследственных заболеваний плода, диагностика TORCH-инфекций, группы крови, резус-фактора плода) по показаниям
С 21 недели	Внутриутробное лечение плода 1. Пункция жидкостных образований плода (асците живота, кисты яичника, гидротораксе, гидроперикарде и др.) 2. Заменное переливание крови плоду при резус - конфликте 3. Введение в пупочную вену препаратов (гормоны, витамины и др.) 4. Лечебный амниоцентез (при выраженном мало- и многоводии)

III триместр	Лабораторные исследования: на TORCH-инфекции (если исследование в 1, 2 триместре выявило отсутствие антител)
28 - 32 недели Повторные обращения (каждые 4 недели)	Физикальное обследование: Артериальное давление (на обеих руках), осмотр и пальпация живота и конечностей, измерение массы тела, выслушивание сердца плода Лабораторные исследования: Общий анализ крови и мочи
32 – 36 недель Повторные обращения (каждые 2 недели)	Физикальное обследование: Артериальное давление (на обеих руках), осмотр и пальпация живота и конечностей, измерение массы тела, выслушивание сердца плода Лабораторные исследования: Общий анализ крови и мочи Функциональная диагностика: УЗИ, кардиотокография
37 - 40 недель Повторные обращения (еженедельно)	Физикальное обследование: Артериальное давление (на обеих руках), осмотр и пальпация живота и конечностей, измерение массы тела, выслушивание сердца плода Лабораторные исследования: Общий анализ крови и мочи, гемостазиограмма
32 - 34 недели	УЗИ плода: функциональная оценка состояния плода выявление врожденных пороков развития с поздним проявлением, экзогенных маркеров хромосомной патологии плода, при выявлении изменений – направление в КМГК

Подписано в печать 06.04.2008 г.
 Формат 62x84/16. Усл. печ. л. 2,8.
 Тираж 1000 экз. Заказ №91.

Отпечатано в типографии ООО РИЦ "Идея"
 690950, г. Владивосток, ул. Вс. Сибирцева, 14

ООО «ЮНИЛАБ»

Независимая лаборатория «ЮНИЛАБ-Хабаровск»

г. Хабаровск, ул. Лермонтова, 52, тел. (4212) 41-12-39

Сеть заборных пунктов:

МУЗ «Детская городская больница №9

(ул. Краснореченская, 71, тел. 54-50-25)

ООО «МЦ «Багира» (ул. Запарина, 133 А, тел. 61-40-40)

ООО «Бест-Мед» (ул. Руднева, 81, тел.77-36-02)

ООО «Прима Медика» (Амурский бульвар, 57, тел. 79-40-68)

МЦ «Данко» (ул. Волочаевская, 183, тел. 31-09-11)

МУЗ «Городская поликлиника №15 (ул. Автобусная, 112)

МЦ «Ваш доктор». (ул. Тургенева, 46, оф. 406 (4 этаж),
тел. 62-64-14)

г. Комсомольск-на-Амуре

1. ООО «Клиника семейной медицины» (ул. Вокзальная, 52,
тел. 51-18-08)

2. Инфекционная больница (ул. Щорса, 81, тел. 55-81-10)

3. Центральная районная больница (ул. Зеленая, 10)

4. ООО «Клиника Широкова» (ул. Сидоренко, 32, тел. 52-97-71)

5. ООО «Персона» (ул. Партизанская, 12, тел. 54-74-93)

6. ООО «Брак и семья» (ул. Гагарина, 17/4, тел. 51-02-32)

7. ООО «Пирус» (ул. Ленина, 30/2, тел. 54-37-94)

г. Амурск

1. Женская консультация г. Амурска (ул. Строителей, 21 а,
тел. (42142) 2-76-09)

2. Детская поликлиника г. Амурска (пр. Победы, 6 а,
тел. (42142) 2-76-65)