|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |

**Prenatālā diagnostika**

Dace Rezeberga Dr.Med.1,2,3 ginekoloģe dzemdību speciāliste

Natālija Vedmedovska Dr.Med. 1,2 ginekoloģe dzemdību speciāliste

1Rīgas Dzemdību nams

2Rīgas Stradiņau universitāte

3Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca

Iedzimti defekti ir būtisks bērnu mirstības un hroniskas saslimstības iemesls. Ar iedzimtu defektu saprot jebkuru strukturālu vai funkcijas anomāliju dzimšanas brīdī. Ir zināmi vairāk kā 4 000 dažādi iedzimti defekti, sākot no nenozīmīgiem līdz nopietniem. Nenozīmīgi ir tikai kosmētiski defekti, kas neietekmē cilvēka dzīves kvalitāti, bet nozīmīgi – noved pie mentāliem vai fiziskiem traucējumiem un būtiski ietekmē dzīves kvalitāti vai noved pat pie nāves.

Vispārējais augļa anomāliju risks populācijā ir 2 - 4%. Pasaulē gadā piedzimst 6 miljoni bērni ar attīstības anomālijām.

Pēc EUROCAT datiem (2003. – 2007.) Eiropā iedzimtu anomāliju biežums uz 1000 dzimušiem bērniem ir sekojošs: hromosomu anomālijas 3,6 (grūtniecība pārtraukta 48% gadījumu); sirds anomālijas 6,5; locekļu defekti 3,8; urīnizvadsistēmas anomālijas 3,1 un nervu sistēmas anomālijas 2,3 (1).

Pēc Jaundzimušā reģistra datiem laika periodā no 2000. Līdz 2010.gadam 3,5% dzīvi dzimušo bērnu konstatēja attīstības anomālijas, tajā skaitā lielās anomālijas 1,8% gadījumu (www.nvd.lv).

Ar prenatālo diagnostiku saprot augļa attīstības anomāliju noteikšanu grūtniecības laikā. Viens no galvenajiem perinatālās medicīnas uzdevumiem ir iespējami agrīni un precīzi atklāt attīstības anomālijas, pie kam tādā grūtniecības laikā, kad grūtniecības pārtraukšanai ir iespējams pielietot metodes ar mazāku apdraudējumu sievietes veselībai.

Prenatāli uzstādīta diagnoze vecākiem ļauj izdarīt informētu izvēli - grūtniecības pārtraukšanu vai dod iespēju sagatavoties slima bērna piedzimšanai, vai izšķirties par augļa intrauterīnu ārstēšanu, piemēram, fetālas ķirurģijas pielietošanu *spina bifida* gadījumā vai deksametazona lietošanu, lai novērstu virilizāciju sieviešu kārtas auglim ar iedzimtu virsnieru hiperplāziju.

Prenatālai diagnostikai šodien pielieto tādas metodes kā ultraskaņas skenēšanu, dažādu bioķīmisko marķieru noteikšanu mātes asinīs vai augļūdeņos, arī tādas invazīvas diagnostikas metodes kā horija bārkstiņu biopsija un amniocentēze. Dažas no prenatālās diagnostikas metodēm ir nekaitīgas (ultrasonogrāfija, seruma marķieru noteikšana), bet invazīvās ir saistītas ar zināmu risku augļa attīstībai un grūtniecības norisei (2).

Prenatālā diagnostika ir relatīvi jauna medicīnas joma, kas dinamiski attīstās (3). Mūsdienu prenatālās diagnostikas pirmsākumi datējami ar 1966.gadu, kad tika veikta pirmā „ģenētiskā“ amniocentēze (Steele un Bergs, 1966), šo metodi bieži prenatālajā diagnostikā pielieto kopš 20.gadsimta 70-tiem gadiem. Lai gan ultraskaņas izmelēšana medicīnā zināma jau kopš 1950.gada, kā metode prenatālajā diagnostikā tā nozīmi ieguva tikai 20.gadsimta 70-tajos gados. Horija bārkstiņu biopsijas procedūra pirmo reizi tika pielietota 1970.gadā un plašu pielietojumu guvusi no 20.gadsimta 80-90-tajiem gadiem, augļa nabassaites punkcija pirmo reizi tika veikta 1980.gadā. Mātes seruma marķieru izmeklēšana prenatālajā diagnostikā pavēra jaunas iespējas 20.gadsimta 90tajos gados. Nākošais revolucionārais solis prenatālajā diagnostikā būs brīdis, kad klīniskajā praksē varēs izmantot augļa šūnu brīvā DNS noteikšanu mātes asins sērumā.

Jebkurai grūtniecei pastāv augļa anomāliju risks tāpēc antenatālās aprūpes programmās tiek iekļauti prenatālās diagnostikas skrīningtesti.

**Skrīnings** jeb sijājošā diagnostika ir iepriekš nediagnosticētas iespējamas slimības vai defekta atklāšana populācijā ar testiem, izmeklējumiem vai citām procedūrām īsā laika posmā, atsijājot personas, kurām slimības varbūtība ir maza. Skrīningtesti nodrošina individuālu riska izvērtējumu. Personām ar zemu patoloģijas risku turpmāka izmeklēšana nav nepieciešama. Savukārt personām ar pozitīviem vai aizdomīgiem skrīninga rezultātiem turpmāk nozīmē diagnostikas testus, kas diagnozi apstiprina vai izslēdz.

Mūsdienās eksistē šādas prenatālās sijājošās diagnostikas metodes: pirmā trimestra skrīnings, integrētā sijājošā prenatālā diagnostika, seruma integrētā sijājošā prenatālā diagnostika, oportūniskais skrīnings, secīgs (sekvences) skrīnings, otrā trimestra skrīnings. Metožu jutīgums un efektivitāte variē un to pielietošana ir atkarīga no grūtniecības laika un pieiejamības (skatīt tab. N.3 un pielikumu N. 3).

**Latvijā kā pamatmetode ir pieņemts kombinētais I trimestra skrīnings - skausta krokas mērīšana un bioķīmisko marķieru noteikšana**

***Augļa kakla krokas mērījums***

Skausta kroku (NT – *nuchal translucency*) veido šķidruma uzkrāšanās zemādas slānī augļa skausta rajonā – galvaskausa lejasdaļā un kakla daļā, kuru iespējams konstatēt ar ultrasonogrāfijas metodi (attēls Nr 1). 1992.gadā Nikolaides ar līdzautoriem savā pētījumā aprakstīja saistību starp 11. – 14. gestācijas nedēļā ultrasonogrāfiski noteiktu palielinātu skausta kroku un palielinātu augļa Dauna sindroma risku (4). Šis marķieris ir saistīts ar virkni citu hromosomālu patoloģiju un citām augļa attīstības anomālijām, tādām kā sirdskaites, diafragmas trūce, kā arī ar atsevišķu gēnu defektiem, galvenokārt tiem, kas saistīti ar samazinātām augļa kustībām (5). Palielinātas NT gadījumā ģenētiski normāliem augļiem, ko konstatē no 11. līdz 14. gestācijas nedēļām, rekomendē veikt detalizētu ultrasonogrāfisku izmeklēšanu 18. – 20. nedēļā ar obligātu sirds un lielo asinsvadu struktūru novērtēšanu, ir rekomendēta arī augļa ehokardiogrāfija. Optimālais laiks NT mērījumam ir 11.–13.+6 nedēļa ar augļa izmēriem CRL (*crown rump length*) no 45 līdz 84 mm.



Attēls N1***.***Kakla krokas mērījums [*https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/224?locale=en*](https://courses.fetalmedicine.com/fmf/show/224?locale=en)

Normāli kakla krokas biezums nepārsniedz 2,4 mmm, ja mērījums ir lielāks par 3,5 mm, ir jāizslēdz hromosomāla augļa patoloģija, jāizslēdz augļa sirds patoloģija, kā arī citi strukturāli augļa defekti (6).

I trimestra skrīninga ietvaros NT mērīšana riska novērtēšanai jāveic tikai speciāli apmācītiem un sertificētiem ultrasonogrāfijas speciālistiem, lai garantētu tās kvalitāti To nevar piedāvāt kā skrīningu bez bioķīmisko marķieru noteikšanas, izņemot daudzaugļu grūtniecības gadījumus. Lai veiksmīgi realizētu skrīninga programmu, nepieciešami akreditētu diagnostisko laboratoriju pakalpojumi, kvalitātes prasībām atbilstoša ultrasonogrāfijas tehnika, augstas kvalitātes diagnostiskie testi, ieviesti kvalitātes uzraudzības princi.

 **I trimestra divi bioķīmiskie marķieri** parādās mātes serumā tajā pašā laikā, kad tiek izmeklēta NT. Tie ir **PAPP-A** (ar grūtniecību saistītais plazmas proteīns A – pregnancy associated plazma protein A) un **brīvais β-hCG** (β horioniskais gonagotropīns) (7,8).

**PAPPA-A** ir Zn saturošs metaloglikoproteīns, ko izstrādā sincitiotrofoblasta un citotrofoblasta šūnas. Tas piedalās parakrīnajos regulācijas mehānismos un ņem dalību mātes imūnās atbildes nodrošināšanā grūtniecības laikā. 21. un 18. trisomijas gadījumā PAPPA-A koncentrācija grūtniecības I trimestrī (8-14 nedēļās) ir pazemināta ar vislielāko atšķirību 8-9 grūtniecības nedēļās. Marķiera unikalitāte zūd pēc 14 grūtniecības nedēļas un grūtniecības II trimestrī tā seruma līmenis augļa 21. un 18. hromosomu trisomiju gadījumā neatšķiras no veseliem augļiem. Tajā pašā laikā β-hCG paaugstināts līmenis, ja auglim ir Dauna sindroms, ir novērojams grūtniecības 10 – 18 nedēļās, kas ir nedaudz vēlāk kā maksimālais AFP (alfa fetoproteīns) pazeminātais līmenis. No šejienes saprotams, ka I trimestra seruma marķieru noteikšanas optimālais laiks ir 10 – 12 nedēļas, kad abi minētie marķieri augļiem ar minētajām 13. un 18 trisomiju ir pazemināti.

Horioniskā gonadotropīna **hCG** līmenis sievietes asins serumā grūtniecības laikā strauji pieaug, bet pamatā asinīs hCG cirkulē dimēra molekulas veidā, kas sastāv no subvienībām α un β. Asinīs nelielā daudzumā cirkulē nesaistīta β subvienība un tās daudzums korelē ar iedzimtu anomāliju atradi auglim agrīnos grūtniecības laikos. β subvienības noteikšanu izmanto arī trofoblasta audzēju diagnostikā un ārstēšanas efektivitātes noteikšanā. β-hCG līmeņa noteikšana salīdzinot ar kopējā hCG noteikšanu ir jutīgāks rādītājs tieši Dauna sindroma diagnostikā. Edvardsa sindroma jeb 18 hromosomas trisomijas diagnostika I trimestrī arī izmanto β-hCG noteikšanu, bet klasiski II trimestrī - kopējā hCG noteikšanu.

Seruma marķieru konkrētās vērtības grūtniecei salīdzina ar vidējām vērtībām atbilstošajā grūtniecības laikā. Šo rādītāju apzīmē ar MoM (*multiple of median-attiecība pret vidējo vērtību*) un izskaitļo sekojoši MoM=atrade pacientei/vidējo atbilstošo grūtniecības laikam. Katrai patoloģijai ir raksturīgs atšķirīgs MoM profils. Jo MoM tuvāk vērtībai 1,0, jo tuvāk vidējai vērtībai attiecīgā grūtniecības laikā (tabula N 1 un tabula N 2).

**Tabula N 1**. MoM I trimestrī ģenētisku patoloģiju gadījumā

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Anomālija | PAPP-A | Brīvais β-hCG |
| 21 trisomija | 0,41 | 1,98 |
| 18 trisomija | 0,16 | 0,34 |
| Šereševska-Ternera sindroms | 0,49 | 1,11 |
| Klainfeltera sindroms | 0,88 | 1,07 |

Tikai I trimestra bioķīmiskie marķieri nav tik efektīvi kā II trimestra skrīnings, taču kombinācijā ar NT mērījumiem demonstrē ievērojamu jutību, salīdzinot ar II trimestra trīs un četru marķieru skrīningu. I trimestra skrīninga laikā, izmantojot datus par mātes vecumu, NT mērījumu, PAPP-A un brīvo β-hCG, ir iespējams atklāt 83% Dauna sindroma gadījumus ar 5% viltus pozitīvu rezultātu (9).Viltus pozitīvo gadījumu skaitu (5%) var samazināt, veicot detalizētus augļa ultrasonogrāfijas mērījumus 11.–13. nedēļā, nosakot deguna kaula (DK) esamību, *ductus venosus* (DV) asins plūsmu, trīsviru vārstuļu (TR) asins plūsmu.

Papildus NT mērījumam, PAPP-A un brīvā β-hCG vērtībām, hromosomu anomāliju riska izskaitļošanai vērā ņem arī mātes vecumu (MV).

**Otrā trimestra skrīnings** (10)

1970. gadā alfa fetoproteīns (AFP) tika identificēts kā otrā trimestra marķieris nervu caurulītes defektu noteikšanā. 1983. gadā pazemināts AFP tika noteikts pacientei, kuras bērnam bija 18. hromosomas trisomija. Turpmāki pētījumi pierādīja, ka šis marķieris ir pazemināts arī pie Dauna sindroma, un dažu gadu laikā AFP kombinācijā ar datiem par mātes vecumu tika izmantots kā marķieris Dauna sindroma noteikšanai. AFP kombinācijā ar brīvo estriolu un hCG, kas noteikti 15. - 20. gestācijas nedēļā, ļauj atklāt 65% augļu ar Dauna sindromu (5% viltus pozitīvs rezultāts). Dažās valstīs ieviests trīs marķieru skrīnings. Tas atklāj 72% augļu ar Dauna sindromu ar 7% viltus pozitīvu rezultātu. Trīs marķieru testa skrīnings palīdz noteikt arī nervu caurulītes defektus, gastrošīzi, omfalocēli, placentāro disfunkciju u.c. Inhibīnam A ir vismazākā nozīme, taču iekļaujot to otrā trimestra skrīningā (četru marķieru tests), metodes jūtība Dauna sindromam pieaug par 10%.

**AFP** ir augļa izcelsmes glikoproteīds, kas sākotnēji izstrādājas dzeltenuma maisā, pēc tam augļa aknās un gremošanas traktā. Auglim tas pilda transporta funkcijas, nodrošinot bilirubīna, žultssābju, steroīdo hormonu transportu, kā arī piedalās augļa intrauterīnās augšanas regulēšanā. Grūtniecības laikā AFP koncentrācijas mātes asisns plazmā pakāpeniski pieaug, maksimumu sasniedzot 30 grūtniecības nedēļās. Paaugstinātu AFP līmeni sastop sekojošos gadījumos: nervu caurules defekti, vēdera priekšējās sienas defekts, Rh izoimunizācija, daudzaugļu grūtniecības, oligo-, polihidramnijs, gremošanas sistēmas patoloģijas u.c.

**Estriols** (uE3 unconjugated estriol jeb nesaistītais estriols) grūtniecības laikā sintezējas placentā no 16α-hidroksi-dehidroepiandrosterona sulfāta (DHEAS), kas ir augļa virsnieru izcelsmes produkts. Tā grūtniecības laikā 90% estriola priekštecis ir augļa virsnieru DHEAS. Liela daudzuma DHEAS produkcija ir saistīta ar augļa virsnieru 3β-hidroksisteroīd-dehidrohenāzes pazeminātu aktivitāti. Tādējādi augļa virsnieru aktivitāti var novērtēt nosakot brīvā estriola līmeni mātes asins serumā. Grūtniecībai progresējot, brīvā estriola līmenis mātes asins serumā graduāli pieaug. Dauna sindroma un Edvardsa sindroma gadījumā, arī iedzimtas ihtiozes gadījumā brīvā estriola līmenis ir pazemināts.

**Tabula N2.** MoM II trimestrī ģenētisku patoloģiju gadījumā

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|   | AFP | hCG | Brīvais estriolsuE3 | Inhibīns A |
| 21 trisomija | 0,75 | 2,32 | 0,82 | 1,79 |
| 18 trisomija | 0,65 | 0,36 | 0,43 | 0,88 |
| Šereševska-Ternera sindroms | 0,99 | 1,98 | 0,68 |   |
| Klainfeltera sindroms | 1.19 | 2,11 | 0,6 |   |

Ja nav iespējams veikt I trimestra skrīningu un/vai NT mērījumus (grūtnieces ar palielinātu ĶMI vai augļa pozīcijas dēļ vai vēlīnas antenātālās aprūpes uzsākšana), kā arī nav iespējams veikt 2. etapa riska aprēķinu I trimestrī, iesakāms II trimestra bioķīmiskais skrīnīngs – trīsmarķieru tests, ietverot vienu asins analīzi laikā no 15 līdz 20+6 nedēļām (vislabāk 15+2 - 17 nedēļās).

Tabulā N 3 atspoguļota dažādu skrīninga metožu efektivitāte.

**Tabula N 3**. Daunasindroma vai 21. trisomijas skrīninga metožu efektivitāte (11)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Skrīninga metode** | **Diagnosticēti****(%)** | **Viltus pozitīvi (%)** |
| MV | 30 | 5 |
| **I trimestris** |  |  |
| MV + NT | 75–80 | 5 |
| MV + brīvais β-hCG + PAPP-A | 60–70 | 5 |
| **MV + NT +** β-hCG **+ PAPP-A (I trimestra skrinīngs)** | **85–95** | **5** |
| **I trimestra skrīnings** + DK un/vai DV, un/vai TR **(kombinētais tests)** | 93–96 | 2,5 |
| **II trimestris** |  |  |
| MV + AFP + hCG | 55–60 | 5 |
| MV + AFP + brīvais β-hCG | 60–65 | 5 |
| MV + AFP + hCG + uE3 | 60–65 | 5 |
| MV + AFP + brīvais β-hCG + uE3 | 65–70 | 5 |
| MV + AFP + hCG + uE3 + inhibīnsA | 65–70 | 5 |
| MV + AFP + brīvais β-hCG + uE3 + inhibīnsA | 70–75 | 5 |
| MV + NT + PAPP-A (I trim.) + MA + AFP + brīvais β-hCG + uE3 + inhibīnsA (II trim.) | 90–94 | 5 |

**Neinvazīvā prenatālā diagnostika**

3 – 13% brīvās DNS mātes cirkulācijā ir augļa vai placentas izcelsmes un tās izzūd no mātes asins cirkulācijas dažu stundu laikā pēc dzemdībām. Izdalot un analizējot Augļa šunu DNS no mātes asinīm 13., 18. un 21. hromosomu trisomiju var noteikt jau sākot no 10. grūtniecības nedēļas. DNS sekvencēšanas tests ir augsti specifisks un jutīgs (metodes jutība 98%, viltus pozitīvi rezultāti 0,5%), šobrīd pieejams pētnieciskajās laboratorijās, bet jau ļoti drīz būs pieejams klīniskajā praksē. Testa priekšrocības ir agrīna un precīza aneiploīdiju diagnostika, bet būtisks trūkums ir dārdzība. Testu nav plānots iekļaut zema riska grūtnieču populācijā, bet piemērot augsta riska grupai, pozitīva testa gadījumā diagnozes apstiprināšanai jāpielieto invazīvās diagnostikas metodes (12).

**Ultraskaņas izmantošana augļa anomāliju skrīninga**

18. – 21+6. gestācijas nedēļā katrai sievietei ir jāpiedāvā ultrasonogrāfisks skrīnings, kas atbilst apstiprinātiem minimāliem standartiem (13). Ar ultraskaņas palīdzību ir iespējams novērtēt augļa augšanu, detalizēti izmeklēt augļa anatomiju, kā arī diagnosticēt marķierus – pazīmes, kas nozīmīgi paaugstina aneiploidījas risku un norāda uz papildus ģenētiskas konsultācijas un diagnostikas procedūras nepieciešamību. Strukturālas anomālijas ir iespējams diagnosticēt līdz 60% gadījumu. Bieži strukturālu anomāliju gadījumu pielieto arī invazīvās diagnostikas metodes, lai apstiprinātu izolētu strukturālu anomāliju. Anomālijas diagnosticēšanas gadījumā grūtniece ir jānosūta pie ģenētiķa un atbilstoša bērnu ķirurģijas speciālista, lai iegūtu informāciju par augļa un bērna ārstēšanas iespējām un prognozi, un, ja grūtniecība tiek prolongēta, par optimālu dzemdību vietu un veidu. **Nervu caurules defektu diagnostika Latvijā šobrīd pamatā balstās uz detalizētu augļa anatomijas izpēti.**

Pēc 2D ultrasonogrāfijas pielietošanas var rasties nepieciešamība pēc papildus izmeklējumiem diagnozes precizēšanai. Mūsdienās pielieto 3/4D sonogrāfiju (attēls Nr 2), magnētiskās rezonanses izmeklējumus (attēls Nr 3).



**Attēls Nr 3** Augšlūpas šķeltne auglim 3D sonogrāfijas attēlā

****

Attēls Nr 4 Magnētiskās rezonanses izmeklējums auglim

Augļa centrālās nervu sistēmas anomāliju diagnostikai var izmantot magnētisko rezonansi.

**Invazīva prenatālā diagnostika** (horija bārkstiņu biopsija, amniocentēze) indicēta visos gadījumos, ja ir izmaiņas skrīningtestos – izmainīti mātes specifiskie asins plazmas bioķīmiskie rādītāji un/vai konstatēta patoloģiska ultrasonogrāfiskā atrade, jo augļa hromosomālu patoloģiju apstiprināt vai izslēgt ir iespējams tikai izanalizējot augļa ģenētisko materiālu, kas iegūts ar invazīvo diagnostiko manipulāciju palīdzību (horijs vai augļūdeņi).

**Horija bārkstiņu biopsija** :

Prenatālās diagnostikas metode hromosomālas vai ģenētiskas patoloģijas noteikšanai auglim, kuras laikā transcervikāli vai transabdomināli iegūst horija audus (attēls Nr 5). Horija bārkstiņu biopsiju parasti veic laikā no 11. līdz 12+6. grūtniecības nedēļai. Ar procedūru saistītie riski ir infekcija, augļa ūdens noplūšana un *oligohydramnion/mazūdeņainības* veidošanās, kā arī grūtniecības pārtraukšanās draudi 0,5 – 1% gadījumu.

****

Attēls Nr 5 Horija bārkstiņu biopsija A - transabdomināli B - transcervikāli (www.5minuteconsult.com)

**Amniocentēze**

Prenatālās diagnostikas metode, ar kuras palīdzību no amnija šķidruma iegūst amniocītus, kas ir augļa izcelsmes šūnas un kuras savairojot un pēc tam analizējot iegūst augļa materiālu hromosomālas anomālijas atklāšanai (attēls Nr 6). Iespējama arī dažādu bioķīmisko marķieru noteikšana augļūdeņos. Augļa ūdens iegūšanai rūpīgā ultrasonogrāfijas kontrolē ar adatu veic dūrienu caur grūtnieces vēdera priekšējo sienu (caur ādu, zemādu, dzemdes sienu) un paņemt 10 – 15 ml augļūdens. Punkciju izdara dzemdes augšējā daļā ultrasonogrāfijas kontrolē lai vizualizētu placentas piestiprināšanās vietu un augļa lokalizāciju.  Amniocentēzi parasti veic laikā no 15. līdz 20+6. grūtniecības nedēļai. Amniocentēzes komplikācijas ir augļa traumatizācija, priekšlaicīgas dzemdības, jaundzimušo respiratora mazspēja, stājas patoloģija bērnibā, mātes izoimunizācija, augļūdens embolija un infekcija. Tomēr tiek uzskatīts, ka ar procedūru saistītas grūtniecības pārtraukšanās risks nepārsniedz 0,6 – 0,86%.



Attēls Nr 6 Amniocentēze (www.cyh.com)

**Kordocentēze**

Prenatālās diagnostikas metode, ar kuras palīdzību tiek iegūts un analizēts asins paraugs no augļa nabassaites ģenētisku anomāliju atklāšanai (attēls Nr 7). Kaut arī šī metode ļauj ātri veikt hromosomu analīzi, kordocentēze ir saistīta ar augstu komplikāciju risku, un šī procedūra tiek izmantota tikai augsta ģenētiska riska grūtniecību gadījumā, kad amniocentēze, horiju bārkstiņu biopsija vai ultrasonogrāfija nav informatīvas vai izmeklējumu rezultāti nav pārliecinoši. Kordocentēzi veic ultrasonogrāfijas kontrolē, nosakot placentas lokalizāciju un nabassaites vēnas piestiprināšanās vietu; caur grūtnieces vēdera priekšējo sienu un dzemdes sienu tiek ievadīta adata un no nabassaites vēnas tiek paņemts augļa asins paraugs. Tā kā agrā grūtniecības laikā augļa umbilikālās vēnas sieniņas ir trauslas, kordocentēzi veic ne ātrāk kā no 17. grūtniecības nedēļās. Grūtniecības pārtraukšanās risks, veicot šo procedūru, ir 1 – 2%.



Attēls Nr 7 Kodocentēze (www.bebesymas.com)

**Augļa ģenētiskā materiāla izmeklēšana**

Horija bārkstiņu biopsijas rezultātā iegūst augļa ģenētisko materiālu un analizē augļa kariotipu. Amniocentēzes ceļā iegūst augļa ūdeņu paraugus, kas satur amniocītus – šūnas, kas ir augļa izcelsmes. Tās vispirms ir jāsavairo audu kultūrā un pēc tam var veikt augļa hromosomu analīzi. Šīs abas metodes ir visprecīzākās augļa ģenētiskā materiāla noteikšanai, jo tiek iegūts un analizēts pilns hromosomu komplekts. Amniocentēzes rezultātā iegūtā materiāla analīze ir laikietilpīgs process – no analīzes paņemšanas brīža līdz atbildes saņemšanai paiet 4±1 nedēļas.

Lai ātrāk iegūtu ģenētisko izmeklējumu rezultātus un izšķirtos par grūtniecības pārtraukšanu, īpaši, ja diagnostika jāveic vēlīnā grūtniecības laikā, tiek pielietotas arī citas augļa materiāla citoģenētiskās izmeklēšanas metodes, kuru rezultātus var iegūt trīs dienu laikā un parasti lieto 13., 18. un 21. hromosomu trisomiju un dzimumhromosomu aneuploīdijas noteikšanai:

* Interfāzes FISH (*Fluorescent In Situ Hybridisation*) metodi
* Kvantitatīvā fluorescējošas PCR metode (ChromoQuant TM).

Abas metodes ir pieejamas Latvijā.

**Anomāliju skrīnings Latvijā:**

**Prenatālā diagnostika Latvijā (regulē MK Noteikumi Nr 611 Dzemdību palīdzības nodrošināšanas kārtība)**

Saskaņā ar MK Noteikumiem Nr 611, ja ģimenes anamnēzē iedzimtas anomālijas vai ģenētiskas saslimšanas, nepieciešama ārsta ģenētiķa konsultācija grūtniecības plānošanas laikā vai uzreiz pēc antenatālās aprūpes uzsākšanas. Šajos gadījumos ģenētiķis vizītes laikā nozīmē nepieciešamos izmeklējumu, to veikšanas laiku un vietu (BKUS vai P.Stradiņa KUS vai Rīgas Dzemdību nams).

**Prenatālā skrīninga kārtība (8.attēls):**

**1. etaps**

1. Visām grūtniecēm I trimestrī 11n – 13+6 n veic ultrasonogrāfijas skrīningu un izmēra augļa kakla kroku. Kakla krokas mērījumus veic ārsts ginekologs ar kompetenci pirmā trimestra skrīninga veikšanā (saraksts atrodams NVD mājas lapā).

2. Tajā pašā dienā, bet ne vēlāk kā 2 dienas pēc sonogrāfijas mērījuma veikšanas, paņem grūtnieces venozo asins paraugu brīvā β-hCG un PAPP-A noteikšanai, nosūtījumā ieraksta informāciju par kakla krokas biezumu un mātes vecumu (laboratoriju specializētajā veidlapā) un nosūta uz laboratoriju, kurai ir līgums ar NVD un kuras piedāvājumu klāstā ir minētie izmeklējumi. Laboratorijas atbildē ārsts saņem informāciju par augļa hromosomālo anomāliju risku:

* **Augts risks** ≥ 1:50, jāpielieto invazīvās diagnostikas metodes un jānosaka augļa kariotips
* **Zems risks** < 1:1000, tālāki specifiski izmeklējumi nav jāveic

**2.etaps**

* **Vidējs risks** 1:50 – 1:1000, jāveic atkārtota ultrasonogrāfijas ar papildus marķieru noteikšanu (deguna kauls, trikuspidālo vārstuļu plūsma, *ductus venosus* asins plūsma). Atkārtotu skenēšanu vidēja riska izvērtēšanai veic ārsts ginekologs ultrasonogrāfijas eksperts, ar kompetenci pirmā trimestra paplašinātā izmeklēšanā, kas savā rīcībā ieguvis FMF (*Foetal Medicine Foundation*) riska kalkulācijas programmu (saraksts atrodams NVD mājas lapā).

Izejot no šiem mērījumiem specializētā FMF programmā pārrēķina risku:

≥1:250 – risks augsts, jāpielieto invazīvās diagnostikas metodes un jānosaka augļa kariotips

<1:251 – risks zems, tālāki specifiski izmeklējumi nav jāveic.



8. attēls. Prenatālais skrīnings

Ja I trimestra kvalitatīvs skrīnings nav izdevies (nav pieejama ekspertu līmeņa vidēja riska atkārtota sonogrāfija), jāveic II trimestra seruma marķieru (alfa feto proteīna, horioniskā gonodotropīn, brīvā estriola) noteikšana un paaugstināta ģenētisku anomāliju riska gadījumā (izskaitļotais risks ≥ 1:350), jāveic augļa hromosomu izmeklēšana (9.attēls).



9. attēls Rīcības algoritms, ja nav iespējams veikt I trimestra kvalitatīvu skrīningu vai nav pieejami sonogrāfijas eksperta pakalpojumi vidēja hromosomālo anomāliju riska grupai.

**Invazīvās diagnostikas metodes** no 2013.gada 1.jūlija ir pieejamas BKUS ģenētikas centrā (tikai pacientēm ar iedzimtām augļa anomālijām anamnēzē vai ģimenes ciltskokā vai apstiprinātas augļa stuturālas anomālijas esošās grūtniecības laikā), Rīgas Dzemdību namā un P.Stradiņa KUS, bet no 1.janvāra 2014.gada tikai Perinatālās aprūpes centros.

**3.etaps** (10.attēls)

**Pie ģenētiķa** tiek nosūtītas grūtnieces, kam sakarā ar augstu hromosomālu anomāliju risku ir veiktas iznvazīvas diagnostikas procedūras P.Stradiņa KUS vai Rīgas Dzemdību namā vai BKUS Ģenētikas centrā un ir apstiprinātas hromosomu anomālijas. Gadījumos, ja grūtniece atsakās no ģenētiķa konsultācijas un vēlas grūtniecību pārtraukt, ārsts ginekologs sniedz grūtniecei konsultāciju un organizē konsīliju un nosūta grūtnieci uz grūtniecības pārtraukšanu. Šajos gadījumos grūtniecei uz rokas jāizsniedz izraksts ar izmeklējumu rezultātiem (ieskaitot USG protokolu un attēlus, ja konstatētas arī strukturālas anomālijas) un grūtniece jānosūta pie ģenētiķa pēc grūtniecības pārtraukšanas.

Uz BKUS tiek nosūtītas grūtnieces, kam USG skrīninga ietvaros ir atklātas augļa strukturālas anomālijas. Šajos gadījumos ģenētiķis lemj par invazīvu diagnostikas metožu pielietošanas nepieciešamību un precizē veicamo izmeklējumu apjomu atkarībā no grūtniecības laika (pilns kariotips vai FISH) un organizē multidisciplināru konsiliju, lai lemtu par grūtniecības saglabāšanas mērķtiecību izejot no jaundzimušā ārstēšanas iespējām un sasniedzamo dzīves kvalitāti. Atsevišķos gadījums invazīvās diagnostikas procedūras var pielietot arī P.Stradiņa KUS vai Rīgas Dzemdību nama prenatālās diagnostikas nodaļā iepriekš sazinoties ar ģenētiķi. Pēc informēta lēmuma pieņemšanas grūtniece turpina antenatālo aprūpi pie sava aprūpes sniedzēja saskaņā ar BKUS izsniegto grūtniecības vadīšanas plānu vai viņai tiek izsniegts nosūtījums grūtniecības pārtraukšanai.

Ģenētiķa konsultācijas, ehokardiogrāfija auglim, kā arī multidisciplināri konsiliji apstiprinātas augļa patoloģijas dēļ (hromosomālas, strukturālasnodrošina Bērnu KUS Ģenētikas centrā).



10.attēls BKUS ģenētikas klīnikas kompetence

**Kontaktinformācija:**

* Paula Stradiņa klīniskā universitātes slimnīca: Pilsoņu iela 13, Rīga, tālr.67069280;
* Rīgas Dzemdību nams: Miera iela 45, Rīga, tālr.67011325, 26499731;
* Bērnu klīniskā universitātes slimnīca: Vienības gatve 45, Rīga, tālr.67064461

Grūtniecību iedzimtas augļa patoloģijas gadījumā var pārtraukt ginekoloģijas nodaļā pēc pacientes dzīves vietas līdz 21 n 6 dienām vai dzemdību nodaļā no pilnām 21 nedēļām. II trimestra aborta vai priekšlaicīgu dzemdību gadījumā auglim jāveic patoloģiskā izmeklēšana Bērnu KUS Patoloģijas nodaļā. Par katru pārtrauktas grūtniecības gadījumu saskaņā ar MK Noteikumiem Nr 746 ir jāaizpilda „Karte pacientam ar iedzimtām anomālijām”, t.sk. arī medicīnisko abortu gadījumā, t.sk. arī grūtniecības I trimestrī un jānosūta BKUS uz Medicīniskās ģenētikas centru.

***Vēres:***

1. Dolk K, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. Adv Exp Med Biol 2010;686:349-64.
2. Binns V, Hsu N. Prenatal Diagnosis in Encyclopedia of Life Sciences. 2002 Macmillan Publishers Ltd, Nature Publishing Group / [www.els.net](http://www.els.net).
3. Resta RG. The firts prenatal diagnosis of a fetal abnormality. Genet Councel;1997;8(1):81-84.
4. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ 1992;304:867–9.
5. Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1330–5.
6. Nicolaides K.H. The 11-13+6 weeks scan. FMF, London, 2004, 72.
7. Macri JN, Spencer K, Aitken D, Garver K, Buchanan PD, Muller F, et al. First-trimester free beta (hCG) screening for Down syndrome. Prenat Diagn 1993;13:557–62.
8. Orlandi F, Damiani G, Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN. First-trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. Ultrasound Obstet Gynecol 1997;10:381–6.
9. Wald NJ, Bestwick JP, Morris JK. Cross-trimester marker ratios in prenatal screening for Down syndrome. Prenat Diagn 2006;26:514–23.
10. Screening for aneuploidy and prenatal diagnosis Jenkins TM, Lewis D. Obstetrics Evidence based guidelines Edited by Vincenzo Berghella, Informa healthcare 2007.
11. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn, 2011, 31, 3 – 6.
12. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert JA, Rava RP. Genome-wode fetal aneuploidy detection by maternal plazma DNA sequencing. Maternal Blood IS Source to Accurately diagnoze fetal aneuploidy (MELISSA) Study Group. Obstet Gynecol 2012;119:890-901.
13. Ultrasound in pregnancy: If, When, What. Bogota-Angel SP, Bega G. Obstetrics Evidence based guidelines Edited by Vincenzo Berghella, Informa healthcare 2007.