

РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА И НЕИНВАЗИВНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ



Абдуллаева Гулрух Бахтиёровна², Ахмедова Ширин Нусратовна^{2,3}, Фаражов Азар Тофикович¹, Камалидинова Шахноза Махмудхановна^{2,4}, Бахрамова Нигина Алишеровна², Абдуллаев Бахтиёр Саидович⁵

1 – “Oksigen Klinik xəstəxanası”, Азербайджанская Республика, г. Баку;

2 - Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

3 - Израильский медицинский центр, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

4 - Республиканский центр “Скрининг матери и ребенка”, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

5 - Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ПРЕНАТАЛ СКРИНИНГ ВА НОИНВАЗИВ ТЕСТНИНГ НАТИЖАЛАРИ ВА ИСТИҚБОЛЛАРИ

Абдуллаева Гулрух Бахтиёровна², Ахмедова Ширин Нусратовна^{2,3}, Фаражов Азар Тофикович¹, Камалидинова Шахноза Махмудхановна^{2,4}, Бахрамова Нигина Алишеровна², Абдуллаев Бахтиёр Саидович⁵

1 – “Oksigen Klinik xəstəxanası”, Озарбайжон Республикаси, Баку ш.;

2 - Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

3 – Исроил тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

4 – Республика “Она ва бола скрининги” маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

5 – Самарқанд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарқанд ш.

RESULTS AND PROSPECTS OF PRENATAL SCREENING AND NON-INVASIVE TESTING

Abdullaeva Gulrukh Bakhtiyorovna², Akhmedova Shirin Nusratovna^{2,3}, Farazhov Azar Tofikovich¹, Kamalidinova Shakhnoza Makhmudkhanovna^{2,4}, Bakhramova Nigina Alisherovna², Abdullaev Bakhtiyor Saidovich⁵

1 – “Oksigen Klinik xəstəxanası”, the Republic of Azerbaijan, Baku;

2 - Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers, the Republic of Uzbekistan, Tashkent;

3 - Israeli Medical Center, the Republic of Uzbekistan, Tashkent;

4 - Republican Center for Screening of Mother and Child, the Republic of Uzbekistan, Tashkent;

5 - Samarkand State Medical University, the Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz, shahinya73@mail.ru

Резюме. Мақолада ХҲҲ синдроми, шунингдек, Жейкобс синдроми, ХХХ синдроми, Фриман-Шелдон синдроми, Уилямс синдроми, ДиЖорж синдроми, Кабуки синдроми каби кам учрайдиган ҳомила ривожланиши нуқсонлари ва хромосома аномалияларини аниқлашда пренатал скрининг имкониятлари тақдим этилган. Эрта диагностика учун турли хил алгоритмлардан фойдаланган ҳолда диагностика масалалари муҳокама қилинди. Ультратовуш белгилари, инвазив бўлмаган пренатал тест натижалари ва ҳомила ривожланиши нуқсонлари ва хромосома аномалиялари учун амниоцентез кўрсатилган.

Калим сўзлар: пренатал скрининг, ультратовуш диагностикаси, НИПТ, амниоцентез, ҳомила.

Abstract. The article presents the possibilities of prenatal screening in identifying fetal malformations and chromosomal abnormalities, such as XYY syndrome, also known as Jacobs syndrome, XXX syndrome, Freeman-Sheldon syndrome, Williams syndrome, DiGeorge syndrome, Kabuki syndrome. Diagnostic issues using various early diagnostic algorithms discussed. Ultrasound signs, results of NIPT and amniocentesis for fetal malformations and chromosomal abnormalities presented.

Key words: prenatal screening, ultrasound diagnostics, NIPT, amniocentesis, fetus.

Введение: Пренатальная диагностика анеуплоидий плода и хромосомных аномалий, вероятно, претерпит глубокие изменения в ближайшем будущем, с помощью передовых инструментов, таких как цифровая ПЦР или секвенирование следующего поколения, долгожданная цель неинвазивной пренатальной

диагностики анеуплоидий плода может быть наконец достигнута. На сегодняшний день были достигнуты большие успехи неинвазивным пренатальным тестом, в определении генетических признаков плода, в основном посредством анализа бесклеточных нуклеиновых кислот плода.

Золотым стандартом пренатальной диагностики анеуплоидии плода является полный кариотип, полученный из культуры амниоцитов или клеток хорионических ворсин, которые получают с помощью инвазивных процедур, таких как амниоцентез или биопсия хорионических ворсин (CVS) [1-3]. Поскольку инвазивные методы, такие как амниоцентез, могут нести в себе неотъемлемый риск повреждения и потери плода, были изучены несколько альтернативных подходов, которые позволили бы провести неинвазивную оценку генотипа плода [2, 17]. Исследования показали, что частота выкидышей плода, связанных с амниоцентезом, составляет от 0,6% до 0,86%, а частота выкидышей при пункции пупочной вены составляет от 0,4% до 3,6% [1,6]. Следовательно, основное внимание было сосредоточено на потенциальном использовании бесклеточных плацентарных нуклеиновых кислот [19]. В связи с этим возникли две основные стратегии, основанные на прямых или косвенных способах определения наличия хромосомной аномалии плода.

Пренатальная диагностика представляет собой ключевой аспект генетической оценки, использующий методы, охватывающие цитогенетику, молекулярную биологию, визуализацию и т. д. [2]. Его основная цель — оценить траекторию развития плодов, демонстрирующих предполагаемые врожденные аномалии внутриутробно. Это начинание облегчает своевременное выявление наследственных нарушений, предлагая платформу для последующих внутриматочных вмешательств или разумных решений относительно прерывания беременности.

Пренатальный скрининг и неинвазивный пренатальный тест (НИПТ) стали важными инструментами в области диагностики во время беременности. Скрининг позволяет оценить риски генетических заболеваний у плода, таких как синдром Дауна, а НИПТ, используя анализ крови матери, демонстрирует высокий уровень чувствительности и специфичности, а также отсутствие риска для здоровья матери и плода, в отличие от инвазивных методов, таких как амниоцентез. Несмотря на это, скрининг остается важной частью ранней диагностики и позволяет своевременно выявить риски для дальнейшего наблюдения.

Цель исследования – анализ пренатального скрининга и НИПТ пороков развития плода и хромосомных аномалий.

Методы и материал исследования. Ультразвуковые исследования выполнялись на приборах Voluson P6, конвексным и объемным датчиками, частотой 3,5-5,0 МГц. Ультразвуковые исследования скрининга первого и второго триместра производились по стандартам согласно рекомендациям ISUOG.

Результаты исследования. Среди обследованных в Республиканском центре «Скрининг матери и ребенка» за 2024 год, было выявлено 8 случаев с редкими хромосомными аберрациями.

В момент постановки диагноза срок беременности по ультразвуковому исследованию соответствовал сроку до 22 нед. гестации у 81,9% беременных. В двух случаях при первом скрининге, была заподозрена ХА,

в связи увеличением ТВП 2,6 и 3мм соответственно, кисты сосудистых сплетений во втором триместре беременности, биохимический скрининг отрицательный, окончательный диагноз поставлен на повторном исследовании в 18 нед., после проведения НИПТ. В трех случаях порок был установлен в 18 нед на основании выявления контрактуры верхних конечностей, и ВПС, в 13-14 нед результат был ложноотрицательным. В качестве примера диагностики редких пороков развития и ХА приводим подробное описание наших наблюдений.

Перспективы развития пренатального скрининга и НИПТ заключаются в дальнейших улучшениях точности и доступности этих методов. Ожидается расширение набора заболеваний, которые могут быть выявлены с помощью НИПТ.

В ходе пренатального скрининга и неинвазивных пренатальных тестов были выявлены такие генетические синдромы, как Джейкобса, синдром Вильямса, Фримена – Шелдона, Ди Джорджи и синдром ХХХ. Эти синдромы относятся к группе хромосомных аномалий и могут проявляться различными клиническими признаками, что подчеркивает важность ранней диагностики для принятия обоснованных решений относительно ведения беременности и планирования дальнейших действий.

СИНДРОМ ДЖЕЙКОБСА ИЛИ ХУУ (2 СЛУЧАЯ)

Наблюдение 1. Беременная П. обратилась в Республиканский центр «Скрининг матери и ребенка», № 19472/23, 32 года, беременность третья, двое здоровых детей, брак не родственник, наследственность неотягощена, в 5 нед. переболела ОРВИ. Первое ультразвуковое исследование в центре проходила в 13+5 нед. КТР-76мм, БПР-25мм, ОГ-89мм, ОЖ-78мм, ДБ-14мм, ДП-12мм, ТВП – 2,6мм. Результаты биохимического скрининга: РАРР-А – 1,78 МоМ, ХГЧ -1,85 МоМ. Риск по синдромам Дауна, Патау и Эдвардса ниже порогового значения. При повторном УЗИ БПР-42мм, ОГ-198 мм, ОЖ-169мм, ДБ-30мм, ДП-21 мм, ШС- 5,5мм. Заключение: беременность 19 недель беременности прогрессирует. (малые ультразвуковые маркеры шейная складка 5,5мм), был проведен второй биохимический скрининг в пределах нормы, предложен НИПТ. Результаты НИПТ ХУУ (Рис.1. А).

Наблюдение 2. Беременная И. обратилась в Республиканский центр «Скрининг матери и ребенка», № 29672/23, 28 лет, беременность вторая, есть здоровый ребенок, брак не родственник, наследственность неотягощена. Первое ультразвуковое исследование в центре проходила в 18+2 нед. БПР-40мм, ОГ-123мм, ОЖ-84мм, ДБ-26мм, ДП-24мм, киста сосудистого сплетения, анатомические нарушения не выявлены. Результаты биохимического скрининга: АФП – 1,12 МоМ, ХГЧ -1,34 МоМ. Риск по синдромам Дауна, Патау и Эдвардса ниже порогового значения. Заключение: беременность 18+2 недель беременности прогрессирует. (малые ультразвуковые маркеры киста сосудистого сплетения), предложен НИПТ. Результаты НИПТ ХУУ (рис.1. В).



А



В

Рис. 1. Увеличенная ШС (А) и киста сосудистого сплетения (В) (Синдром Джейкобса)



Рис. 2. Синдром Фримена-Шелдона



А



В

Рис. 3. Гипоплазия носовой кости А и надклапанный стеноз аорты В С-м Вильямса

Результаты биохимического скрининга не всегда служат основой для расчета риска, поскольку в большинстве случаев более точными и информативным методом является неинвазивный пренатальный тест (НИПТ) в сочетании с ультразвуковыми маркерами.

СИНДРОМ ФРИМЕНА-ШЕЛДОНА (СФС)

(1)

Наблюдение 3. Беременная И., № 17492/23, 32 года, беременность вторая, брак не родственный, наследственность не отягощена, в 4-5 нед переболела ОРВИ, получала цефтраксон. Первое ультразвуковое исследование в центре проходила в 15 нед. БПР-28мм,

ОГ-100мм, ОЖ-78мм, ДБ-16мм, ДП-14мм, ШБЖ-5мм. Результаты биохимического скрининга: АФП – 2,78 МоМ, ХГЧ -0,75 МоМ. Риск по синдромам Дауна и Эдвардса ниже порогового значения, риск по дефекту неральной трубки повышен. При повторном УЗИ БПР-40мм, ОГ-141 мм, ОЖ-121мм, ДБ-27мм, ДП-24 мм, ЦИ-77, ШБЖ-8 мм. Стало отчетливо выявляться контрактура кисти и стопы (Рис.2 А). Заключение: Берем.18 нед. 4 дня. ВПР. ОДС. Дистальный артрогрипоз. После родов при медико-генетическом консультировании был выставлен диагноз Синдром Фримена-Шелдона (Рис.2 В), в 4месяца ребенок умер (аспирационное осложнение).

СИНДРОМ ВИЛЬЯМСА (1)

Наблюдение 4. Беременная С., № 32891/24, 32 года, беременность III, роды III, брак не родственный, анамнез не отягощен, 2 здоровых детей, в 4-5 нед. перенесла ОРВИ в легкой форме, принимала аспирин, БПР-42мм, ОГ-147мм, ОЖ-120мм, ДБ-24мм, ДП-26мм. При ультразвуковом исследовании был выявлен надклапанный стеноз аорты диаметр аорты не изменен, гипоплазия носовой кости ниже 5 перцентили. Биохимический скрининг был в пределах нормы (АФП-1,32МоМ, ХГЧ – 1,62МоМ). Заключение: Беременность 19 нед. ВПР. ВПС. Надклапанный стеноз аорты (рис. 3.). Рекомендовано проведение НИПТ и/или амниоцентеза, беременной проведен амниоцентез, заключение ХМА С-м Вильямса (рис. 4). Б-я приняла решение в пользу пролонгирования беременности, осмотр в 27 нед. подтверждение надклапанного стеноза аорты.

СИНДРОМ ДИ ДЖОРДЖИ (2)

Наблюдение 5. Беременная У., № 45628/23, 29 лет, беременность IV, роды III, 1 ребенок умер, 2-я срочные роды, 3-я беременность: преждевременные роды; наследственность не отягощена, брак не родственный, отмечает ЦМВ, микоплазму в анамнезе. БПР 45 мм, ЛЗР 52,2 мм, ОГ – 178 мм, ОЖ- 230 мм, ДБ – 33 мм, ДП – 31 мм. При исследовании выявлена правая абберантная подключичная артерия и гипоплазия тимуса. Заключение: Беременность 20 нед. ВПР. ВПС Правая абберантная подключичная артерия, гипоплазия тимуса (Рис.5 А). Рекомендовано НИПТ и/или амниоцентез. По результатам НИПТ диагноз подтвержден с верфикацией ХМА, беременность прервана по желанию беременной.

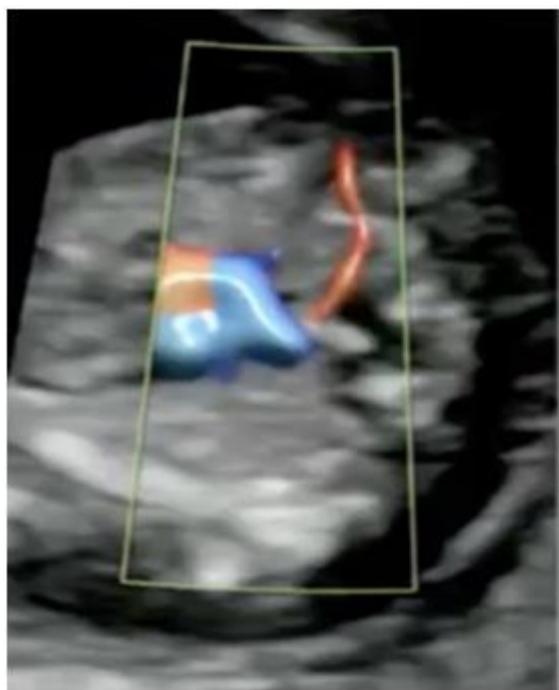
Наблюдение 6. Беременная Ф., № 7628/24, 32 лет, беременность III, 2 срочные роды, наследственность не отягощена, брак не родственный. БПР 42 мм,

ЛЗР 52,2 мм, ОГ – 168 мм, ОЖ- 200 мм, ДБ – 30 мм, ДП – 30 мм.

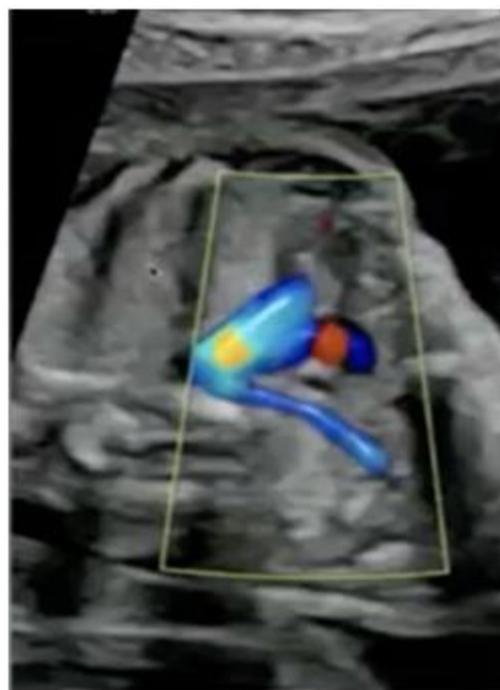


Рис.4. Заключение ХМА

При исследовании выявлена правая абберантная подключичная артерия и гипоплазия тимуса. Заключение: Беременность 19 нед. ВПР. ВПС Правая абберантная подключичная артерия, гипоплазия тимуса (Рис.5 В). Рекомендовано НИПТ и/или амниоцентез. По результатам НИПТ диагноз подтвержден, после проведения амниоцентеза, беременная приняла решение в пользу прерывания беременности (рис. 6).



А



В

Рис. 5. Правая абберантная подключичная артерия

ТРИСОМИ 13 (Синдром Пауля)	1 : 81	Мужч. 1 : 3000 (+0,03%)	Регулярное наблюдение у матери до родов / после родов
ТРИСОМИ 18 (Синдром Тернера)	1 : 100	Мужч. 1 : 3000 (+0,03%)	Регулярное наблюдение у матери до родов / после родов
Кариотипический скрининг с использованием генетического анализа (НИПТ)			
Хромосома	РЕЗУЛЬТАТ	АНОМОЛИЯ	РЕЗУЛЬТАТ
1	НЕ ОБНАРУЖЕНО	13	НЕ ОБНАРУЖЕНО
2	НЕ ОБНАРУЖЕНО	14	НЕ ОБНАРУЖЕНО
3	НЕ ОБНАРУЖЕНО	15	НЕ ОБНАРУЖЕНО
4	НЕ ОБНАРУЖЕНО	16	НЕ ОБНАРУЖЕНО
5	НЕ ОБНАРУЖЕНО	17	НЕ ОБНАРУЖЕНО
6	НЕ ОБНАРУЖЕНО	18	НЕ ОБНАРУЖЕНО
7	НЕ ОБНАРУЖЕНО	19	НЕ ОБНАРУЖЕНО
8	НЕ ОБНАРУЖЕНО	20	НЕ ОБНАРУЖЕНО
9	НЕ ОБНАРУЖЕНО	21	НЕ ОБНАРУЖЕНО
10	НЕ ОБНАРУЖЕНО	22	МОНОСОМА 22
11	НЕ ОБНАРУЖЕНО	23	МОНОСОМА 23
Результат по трисомии		XX	
Показатель		Материнский	

Рис. 6. Заключение НИПТ

Трисомия по X-хромосоме (1)

Наблюдение 7. Беременная С., № 75342/24, 27 лет, беременность V, роды III, 1 выкидыш в 12 нед; наследственность не отягощена, брак не родственный, отмечает микоплазму, уреоплазму в анамнезе. БПР-38,2 мм, ЛЗР 36,2 мм, ОГ – 108 мм, ОЖ- 98мм, ДБ – 26 мм, ДП – 24 мм. Биохимический скрининг в пределах нормы АФП-1,21, ХГЧ-1,78 Заключение: Беременность 18 нед. киста сосудистого сплетения (Ри.7). По результатам НИПТ и ХМА Трисомия XXX (рис. 8).

СИНДРОМ КАБУКИ (1),

Наблюдение 8. Беременная А., № 75811/16, 32 года, беременность III, роды III, брак не родственный, анамнез не отягощен, 2 здоровых детей, в 4-5 нед перенесла ОРВИ в легкой форме, принимала инсти, БПР-42мм, ОГ-147мм, ОЖ-120мм, ДБ-24мм, ДП-26мм. Заключение: Беременность 20 нед. В данном исследовании цветная доплеровская ультрасонография выявила сердечно-сосудистые аномалии у плода, праворасположенное, правостороннее сердце (декстракардия), кардиомегалия, агенезия венозного протока.

Обсуждение:

Синдром Джейкобса или ХУУ (2 случая)

Синдром был предсказан в работах Патрисии Джейкобс 1959 года по ХУУ-синдрому, впервые обнаружен в 1961 году при случайном обследовании мужчины, дети которого имели ряд заболеваний, а один из детей имел синдром Дауна [1]. ХУУ-синдром был описан как так называемый «синдром сверх-самца» или «синдром сверх-мужчины» (англ. *super-male syndrome*), при этом носителям синдрома приписывалось агрессивное поведение и тенденция к криминаль-

ным действиям. Первые исследователи болезни в 1960-х годах обнаружили относительно высокое количество мужчин с этим синдромом среди обитателей тюрем и психиатрических клиник. Это послужило основой для стереотипа о «сверх-мужчине» [1].

Последующие исследования показали, что абсолютное большинство носителей синдрома никогда не имели отношения к преступности или психическим заболеваниям, но могут иметь повышенный риск проблем с обучением. Дополнительная Y-хромосома сама по себе не ведёт к чрезмерной агрессивности. Причиной возникновения синдрома является нерасхождение Y-хромосом в анафазе II в процессе сперматогенеза. Как следствие, появляется сперматозоид, несущий вторую Y-хромосому, в результате оплодотворения которым появляется ребёнок с 47 хромосомами в кариотипе (47 ХУУ). Синдром не является наследуемым состоянием, риск рождения второго ребёнка с этим синдромом не выше, чем в среднем в популяции. Частота появления — примерно 1 случай на 1000 мужчин. Большая часть носителей не знает о своей особенности [1].

Несмотря на наличие лишней хромосомы, сперма ХУУ-мужчины обычно несёт нормальный набор хромосом, ввиду того, что лишняя Y-хромосома элиминируется. Риск появления детей с хромосомными заболеваниями у большинства мужчин с ХУУ-синдромом не отличается от такого же риска у мужчин с нормальным кариотипом. В то же время число сперматозоидов с хромосомными аномалиями у некоторых мужчин с ХУУ-синдромом выше, но неизвестно, насколько существенно это повышает риск появления детей с хромосомными болезнями у таких отцов [1].

Наличие второй Y-хромосомы в большинстве случаев не ведёт к каким-либо физическим отклонениям. В то же время многие мужчины с ХУУ-синдромом имеют одну или несколько особенностей. При рождении они имеют нормальный рост, но часто быстрее растут в детстве. В среднем, во взрослом состоянии носитель выше, чем 75 % мужчин того же возраста. Некоторые мужчины с синдромом ХУУ имеют небольшие нарушения координации движений, в результате чего могут казаться неуклюжими. Фертильность чаще всего не нарушена, обычно такие мужчины гетеросексуальны и имеют нормальную сексуальную функцию.



Рис. 7. Киста сосудистого сплетения

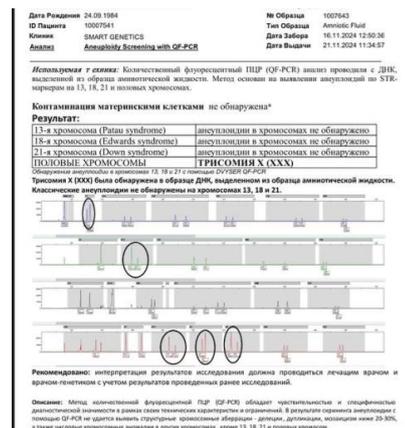
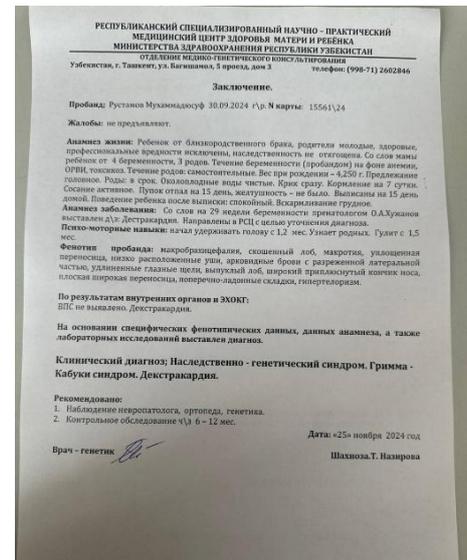


Рис. 8. Заключение



A



B

ИИЛОС

Протокол эхокардиографического исследования

Код: 22668 ФИО: Рустамов Мухаммадосиф

Дата: 23.11.2024 Возраст: 2 мес

	нормативы										
	ВЕС	3.2-4.4	5.8-8.5	9-13	16-19	21-33	35-59	45-83			
КДР:	14	16-22	19-26	26-31	30-36	33-40	38-46	40-48			
КСР:	9										
ЭС:	4/6	3-4	3-5	4-6	4-6	5-7	5-7	5-9			
МКП:	4/6	3-4	3-5	4-6	4-6	5-7	5-7	5-9			
ЧСС:	151										
ЖЛЮ ЛЖ:	5										
ФВ:	75										
ПДЖ:	12	8-12	9-13	9-13	10-15	12-18	14-20	15-23			
ПС:	3										
АО:	9-12	11-14	12-15	15-19	17-21	18-24	18-24				
ЛП:											
КольцаДА:	10-14	12-13	11-17	15-19	16-24	20-23	17-28				
СЛА:											
ПЛА:											
ДЛА:											

Описание: Праворасположенное правоформированное сердце (течь справа). Клапаны в герметичном состоянии. Камеры сердца не дилатированы.

Диагноз: Декстракардия. Патология нет

Рекомендации:

Врач: Исмаилов Ботир Турабалиев (97 750 77 54)

C



D

Рис. 9. Синдром Кабуки (А-эхограмма ВПС декстракардия; В-заключение, С-УЗИ сердца, D-фото)

Тем не менее описаны случаи существенного снижения фертильности, вплоть до бесплодия. У небольшого числа носителей также повышен уровень половых гормонов, связанных со сперматогенезом, что может вести к бесплодию ввиду нарушения образования спермы. Неизвестно, насколько высоко число случаев бесплодия у мужчин с ХУУ-синдромом. IQ находится в пределах нормы, но часто несколько ниже, чем у родных братьев и сестёр. Примерно половина носителей имеет проблемы с обучением, в частности, могут быть нарушения речи и чтения. Может быть повышен риск поведенческих проблем, таких как синдром гиперактивности, мужчины с ХУУ-синдромом часто импульсивны и эмоционально незрелы. На следующих эхограммах представлены ультразвуковые маркеры скрининга второго триместра (Рис. 1).

СИНДРОМ ФРИМЕНА-ШЕЛДОНА (СФШ)

(I) – это очень редкий синдром множественных врожденных контрактур, характеризующийся микростомией со «свистящим» ртом, характерными чертами лица,

косолапостью и контрактурами суставов. СФШ – наиболее тяжелая форма дистального артрогрипоза (Рис.2.).

В настоящее время описано около 100 случаев синдрома Фримена-Шелдона (СФШ); гендерное преобладание не описано, заболевание распространено во всем мире. Особенности включают выступающий лоб и надбровные дуги, гипертелоризм, эпикантус, телекантус, антимонголоидный разрез глаз, глубоко посаженные глаза, полные щеки, низко посаженные уши, гипоплазию средней части лица, короткий нос и длинный фильтр, глубокие носогубные складки, высокое сводчатое небо и подбородок с V- или H-образной складкой. Отличительная особенность – маленький рот со «свистящим» видом. Множественные контрактуры кистей и стоп обнаруживаются при рождении и не прогрессируют; они вызывают камптодактилию, ультракороткую девиацию запястья и пальцев, косолапость и накладывающиеся друг на друга пальцы. Кифосколиоз – частое проявление; врожденный вывих бедра встре-

чается редко. Глазные проявления включают гипертелоризм, косоглазие, птоз и блефарофимоз. Задержка роста характерна почти для всех пациентов, но когнитивные способности в целом нормальные. Младенчество может характеризоваться снижением массы тела и отставанием в росте вследствие микростомии, микрогнатии и высокого неба. Этиология Синдром Фримена-Шелдона вызывается гомозиготными мутациями в гене *МУН3*, кодирующем тяжелую цепь 3 эмбрионального миозина, первичный компонент миотубул плода; этот белок играет центральную роль во время мышечного развития плода, в то время как постнатально он постепенно заменяется другими изоформами. Переключение в паттерне экспрессии миозина может объяснить, почему контрактуры врожденные и непрогрессирующие.

СИНДРОМ ВИЛЬЯМСА (1)

Синдром Вильямса — редкое заболевание, которое встречается у 1 из 20 000 новорожденных. Текущее определение WS было согласовано Комитетом по разработке рекомендаций по синдрому Вильямса на Консенсусном совещании по управлению синдромом Вильямса, состоявшемся в Манчестере в мае 2009 года; микроделеция участка 7 хромосомы синдром Вильямса (синдром «лица эльфа») необычное лицо, ВПС (надклапанный стеноз аорты или легочной артерии), гиперкальцемия. Диагноз клинический, и первые случаи были описаны в 1961-1962 годах [5,6]. Людям с WBS диагностируют постнатально и пренатально. диагноз считается маловероятным, хотя и не невозможным [7,8]. В этом отчете мы представляем редкий случай пренатальной диагностики СРК, и мы подчеркиваем идею пренатальной диагностики СРК на основании предполагаемых гипотония плода во время пренатального сканирования.

Синдром Вильямса был диагностирован с помощью ХМА (хромосомного микроматричного анализа), который выявил характерные генетические аномалии. Однако основное значение в диагностике продолжает оставаться за УЗИ, как наиболее информативным и доступным методом.

СИНДРОМ ДИ ДЖОРДЖИ (2)

Синдром Ди Джорджи (синдром Ди Георга, Ди Джорджа, СДД) впервые был описан в 1965 году американским педиатром Angelo Maria DiGeorge, который опубликовал несколько клинических случаев детей с пороками сердца, гипопаратиреозом и иммунодефицитом, обусловленных врожденным отсутствием паращитовидных желез и тимуса [1]. Сегодня под СДД понимают врожденную патологию (МКБ: D 82.1), которая является следствием делеции 22-й хромосомы (22q11.2). Эпидемиология заболевания составляет 1:4000 – 1:6000 новорожденных, ни половой, ни этнической предрасположенности к данному синдрому не выявлено. Считается что до 93 % делеций хромосомы 22q11.2 возникают *de novo*, а у 7 % патология наследуется от родителей по аутосомно-доминантному типу [2]. Делеция участка 22 хромосомы приводит к локальной потере генов, следствием которой является дефект миграции клеток нейрального гребня и нарушение закладки 3-4 глоточных карманов и фарингеальных дуг, из которых формируются тимус и паращитовидные железы [3]. Спектр клинических проявлений при СДД очень широк, является следствием гипопла-

зии или аплазии паращитовидных желез, и часто сочетается с врожденными пороками сердца, мальформацией лицевой части черепа и другими стигмами дисэмбриогенеза [4-7]. В настоящее время описано более 190 симптомов заболевания, которые могут затрагивать практически все органы и системы ребенка, что затрудняет диагностику СДД [8]. Еще одной проблемой диагностики является широкая вариация клинических проявлений СДД в разном возрасте пациента.

Характерными проявлениями синдрома Ди Джорджи являются: пороки сердца и крупных сосудов, гипоплазия (недоразвитие) тимуса, зачастую синдром Ди Джорджи проявляется правой абберрантной подключичной артерией.

ARSA (правая абберрантная подключичная артерия)

Дуга аорты обычно образует три ветви: плече-головной ствол, левую общую сонную артерию и левую подключичную артерию. После короткого верхнего хода правая подключичная и правая общая сонная артерии отходят от плече-головной артерии. В редком варианте дуга аорты разветвляется на четыре, и правая подключичная артерия (RSA) возникает независимо от нисходящей аорты в месте ее соединения с артериальным протоком, проходит позади трахеи и пищевода, а затем поворачивает к правому плечу. Эта аномалия дуги аорты называется «абберрантной правой подключичной артерией» (ARSA; Рисунок 5). ARSA встречается как как вариант нормы, так и в сочетании с другими пороками развития сердца или хромосомными дефектами. Было отмечено, что, несмотря на аномальный ход артерии, наличие изолированной ARSA не имеет серьезных клинических последствий у остальных нормальных плодов.

Трисомия по X-хромосоме (1) — наследственное нарушение, обусловленное наличием дополнительной X хромосомы, является частным случаем анеуплоидии. В большинстве случаев носители дополнительной X-хромосомы — женщины без заметных признаков патологии, поэтому при медицинских исследованиях 90 % трисомии по X-хромосоме остаются не выявленными. Трисомия по X хромосоме связана с Робертсоновской транслокацией, потому что именно с этим процессом возникает трисомии по X хромосоме.

СИНДРОМ КАБУКИ (1), также известный как синдром грима Кабуки или синдром Ниикавы-Куроки, представляет собой синдром множественных врожденных аномалий, характеризующийся отчетливыми чертами лица, умственной отсталостью, сердечно-сосудистыми и скелетно-мышечными аномалиями, сохранением подушечек пальцев плода и постнатальным дефицитом роста [Рис.7.]. Как редкое заболевание, частота этого расстройства оценивается в 1 на 30 000–40 000 рождений [2]. В настоящее время диагностика возможна внутриутробно по УЗИ (декстракардия) и/или генетическими тестами на мутации *KMT2D* или *KDM6A* [3]. Здесь мы сообщаем о плоде с синдромом Кабуки, обнаруженном с помощью хромосомного микроматричного анализа (СМА).

В данном исследовании цветная доплеровская ультрасонография выявила постнатальный дефицит роста и сердечно-сосудистые аномалии у плода, праворасположенное, правосформированное сердце (дек-

стракардия), кардиомегалия, агенезия венозного потока.

Выводы: По результатам проведенной работы, необходима интеграция ультразвукового и биохимического скрининга и НИПТ для получения наиболее полной картины состояния плода. По результатам данного исследования, проведенный ультразвуковой скрининг с положительными маркерами, но отрицательным результатом биохимического анализа, неинвазивный пренатальный тест подтвердил наличие ХА, что подтверждает эффективность НИПТ в данной ситуации синдром анеуплоидий по половым хромосомам. Дополнительные хромосомы по 23 паре или дополнительные половые хромосомы формируют характерные клинические признаки, однако по степени своих проявлений дополнительные половые хромосомы сопровождаются значительно более мягкими дефектами.

В случаях диагностики пороков сердца плода, таких как правая aberrантная подключичная артерия и надклапанный стеноз аорты, на основе ультразвукового исследования, рекомендуется проведение неинвазивного пренатального теста для уточнения хромосомных аномалий в нашем случае синдром Ди Джорджи и Вильямса. Таким образом, правая подключичная артерия относится к группе сосудистых пороков, но также важно учитывать возможные сочетания с другими аномалиями, особенно генетических синдромов. Надклапанный стеноз аорты – это одно из характерных сердечно-сосудистых проявлений синдрома Вильямса, это редкий генетический синдром, вызванный микроделецией на 7-й хромосоме, что приводит к дефициту гена и влияет на развитие многих органов, включая сердце.

При обнаружении таких пороков, как декстракардия, рекомендуется проведение неинвазивного пренатального теста для исключения ХА и генетических синдромов в частности Кабуки, который может проявляться в виде множества различных нарушений и часто ассоциируется с пороками сердца плода.

Ультразвуковое исследование продолжает играть ведущую роль в диагностике пороков развития плода, но для более точной оценки требуется дополнительное использование других методов, таких как биохимический скрининг и неинвазивный пренатальный тест.

НИПТ не заменяет рутинный анатомический скрининг плода с использованием ультразвука, но является абсолютным методом скрининга пороков развития плода и ХА. В заключение, наше исследование представляет собой клинический опыт НИПТ на сегодняшний день. Мы показали, что эффективность НИПТ при выявлении трисомий по половым хромосомам поддерживалась на высоком уровне. Наши результаты показывают, целесообразно предложить НИПТ в качестве рутинного скринингового теста на трисомии плода в общей популяции.

Литература:

1. Kong CW, Leung TN, Leung TY, Chan LW, Sahota DS, Fung TY, Lau TK. Risk factors for procedure-related fetal losses after mid-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn.* 2006 Oct;26(10):925-30. doi: 10.1002/pd.1528. PMID: 16838383.

2. Torun, Barış Sever, Sevim Tuncer Can, Ceren Sağlam, Mehmet Özer, Zübeyde Emiralioğlu Çakır, Alkim Gülşah Şahingöz Yildirim, Atalay Ekin // Analysis of Amniocentesis Results in a Tertiary Care Center: A Retrospective Cohort Study Raziye DOI: 10.4274/forbes.galenos.2024.44712 Forbes J Med 2024;5(2):129-34

3. Blackwell SC, Abundis MG, Nehra PC. 2002. Five-year experience with midtrimester amniocentesis performed by a single group of obstetricians-gynecologists at a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 186: 1130–1132.

4. Nanal R, Kyle P, Soothill PW. 2003. A classification of pregnancy losses after invasive prenatal diagnostic procedures: an approach to allow comparison of units with a different case mix. *Prenat Diagn* 23: 488–492.

5. Bardsley MZ, Kowal K, Levy C, Gosek A, Ayari N, Tartaglia N, Lahlou N, Winder B, Grimes S, Ross JL. 47,XYY syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment. *J Pediatr.* 2013 Oct;163(4):1085-94. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.05.037. Epub 2013 Jun 27. PMID: 23810129; PMCID: PMC4097881.

6. Lalatta F, Folliero E, Cavallari U, Di Segni M, Gentilin B, Fogliani R, et al. Early manifestations in a cohort of children prenatally diagnosed with 47,XYY. Role of multidisciplinary counseling for parental guidance and prevention of aggressive behavior. *Ital J Pediatr.* 2012; 38:52. [PubMed: 23034220]

7. Ottesen AM, Aksglaede L, Garn I, Tartaglia N, Tassone F, Gravholt CH, et al. Increased number of sex chromosomes affects height in a nonlinear fashion: a study of 305 patients with sex chromosome aneuploidy. *Am J Med Genet A.* 2010; 152A:1206–12. [PubMed: 20425825]

8. Rozas MF, Benavides F, León L, Repetto GM. Association between phenotype and deletion size in 22q11.2 microdeletion syndrome: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2019; 14(1): 195. doi: 10.1186/s13023-019-1170-x

9. Bajaj S, Thombare TS, Tullu MS, Agrawal M. “FISHed” out the diagnosis: A case of DiGeorge syndrome. *J Postgrad Med.* 2016; 62(2): 118-123. doi: 10.4103/0022-3859.167730

10. Cheon CK, Ko JM. Синдром Кабуки: клинические и молекулярные характеристики. *Korean J Pediatr.* 2015;58:317–324. doi: 10.3345/kjp.2015.58.9.317.

11. Барат-Уари М., Гатинуа В., Санчес Э., Лионне С., Туиту И., Женеваева Д. Синдром Кабуки: обновленная информация и обзор. *Арх Педиатр.* 2015;22:653–660. doi: 10.1016/j.arcped.2015.03.020.

12. Adam MP, Banka S, Bjornsson HT, Bodamer O, Chudley AE, Harris J, Kawame H, Lanpher BC, Lindsley AW, Merla G, Miyake N, Okamoto N, Stumpel CT, Niikawa N Медицинский консультативный совет по синдрому Кабуки. Синдром Кабуки: международные согласованные диагностические критерии. *J Med Genet.* 2019;56:89–95. doi: 10.1136/jmedgenet-2018-105625.

13. Levy B, Warner R. Пренатальная диагностика с помощью хромосомного микроматричного анализа. *Fertil Steril.* 2018;109:201–212. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.005.

14. Мияке Н., Мизуно С., Окамото Н., Охаси Х., Шиина М., Огата К., Цурусаки Ю., Накашима М., Сайтсу Х., Ниикава Н., Мацумото Н. Точечные

мутации KDM6A вызывают синдром Кабуки. Хум Мутат. 2013;34:108–110. doi: 10.1002/humu.22229.

15. Van Laarhoven PM, Neitzel LR, Quintana AM, Geiger EA, Zackai EH, Clouthier DE, Artinger KB, Ming JE, Shaikh TH. Гены синдрома Кабуки KMT2D и KDM6A: функциональный анализ демонстрирует критически важную роль в развитии черепно-лицевой области, сердца и мозга. Hum Mol Genet. 2015;24:4443–4453. doi: 10.1093/hmg/ddv180.

16. Anderson CL, Brown CE. Fetal chromosomal abnormalities: antenatal screening and diagnosis. Am Fam Physician. 2009 Jan 15;79(2):117-23. PMID: 19178062.

17. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G; International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Aug;48(2):256-68. doi: 10.1002/uog.15945. PMID: 27485589.

18. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Oct;54(4):442-451. doi: 10.1002/uog.20353. Epub 2019 Sep 6. PMID: 31124209.

19. Cherry AM, Akkari YM, Barr KM, Kearney HM, Rose NC, South ST, Tepperberg JH, Meck JM. Diagnostic cyto-

genetic testing following positive noninvasive prenatal screening results: a clinical laboratory practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med. 2017 Aug;19(8):845-850. doi: 10.1038/gim.2017.91. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28726804

РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА И НЕИНВАЗИВНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

*Абдуллаева Г.Б., Ахмедова Ш.Н., Фаражов А.Т.,
Камалидинова Ш.М., Бахрамова Н.А., Абдуллаев Б.С.*

Резюме. В статье приведены возможности пренатального скрининга в выявлении редких пороков развития плода и хромосомных аномалий, таких как синдром ХУУ, также известный как синдром Джейкобса, синдром ХХХ, Синдром Фримена-Шелдона, Синдром Вильямса, Синдром Ди Джорджи, Синдром Кабуки. Обсуждены вопросы диагностики с использованием различных алгоритмов ранней диагностики. Представлены ультразвуковые признаки, результаты НИПТ и амниоцентеза при пороках развития плода и хромосомных аномалий.

Ключевые слова: пренатальный скрининг, ультразвуковая диагностика, НИПТ, амниоцентез, плод.