

# Инвазивные методы исследования в пренатальной диагностике

МИРОШНИЧЕНКО АНДРЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

2А ГРУППА

# Инвазивные методы исследования в пренатальной диагностике

- ▶ **Инвазивные диагностические методы (ИДМ):** аспирация ворсин хориона (биопсия хориона), пункция плаценты, пуповины или амниотической полости с целью получения биологического материала для дальнейших исследований (цитогенетических, молекулярных, биохимических). Наиболее часто применяются трансабдоминальная аспирация ворсин хориона, амниоцентез и кордоцентез, которые позволяют достичь наибольшей эффективности при относительно малых экономических затратах.
- ▶ **Лечебные** инвазивные методы: операции с целью пренатальной коррекции некоторых пороков развития плода, а также вмешательства, направленные на лечение некоторых заболеваний плода (анемии).

# NB!

- ▶ Все инвазивные вмешательства проводятся под ультразвуковым контролем
- ▶ Любое внутриматочное вмешательство сопряжено с риском прерывания беременности:
  - ▶ необходимо тщательно оценить риск рождения ребенка с ВНЗ и риск потери беременности после ИДМ (Инвазивные диагностические методы)
  - ▶ в течение 10-14 дней после обследования с применением ИДМ прерывается в среднем 2,5% беременностей: частота осложнений зависит от вида вмешательства, срока беременности, опыта врача;
  - ▶ наименьший риск отмечается при амниоцентезе: 0,2-2,0%, наибольший - при кордоцентезе: до 5,4% ;
  - ▶ показатели перинатальных потерь при ИДМ не превышают показатели потери плодов среди всех беременных популяции.

# Показания (после консультации врача-генетика):

- ▶ возраст беременной более 35 лет;
- ▶ отягощенный анамнез: рождение ребенка с ХА (хромосомные аномалии) или моногенной патологией;
- ▶ наличие семейной хромосомной транслокации или идентифицированной генной мутации;
- ▶ мать с наличием любой наследственной болезни, связанной с X-хромосомой;
- ▶ любой родитель с наличием наследственного нарушения обмена веществ;
- ▶ беременность после трех или более самопроизвольных аборт;
- ▶ изменения, выявленные при беременности: эхографические и биохимические маркеры ХА.

# Амниоцентез



# Показания

- ▶ В первые 15-16 недель
- ▶ Хромосомные аномалии синдром Дауна;
- ▶ Тест на альфа-фетопротеин (АФП) – это тот анализ, с помощью которого можно определить уровень белка, который вырабатывается плодом находящего в крови матери. Когда уровень белка находится за пределами нормы (слишком низкий или очень высокий), это свидетельствует на возможные врожденные дефекты.
- ▶ 22 – 23 неделя
- ▶ мышечная дистрофия;
- ▶ болезнь Тея-Сакса
- ▶ фиброзно-кистозная дегенерация
- ▶ Гемолитическая болезнь
- ▶ Инфекции
- ▶ Зрелость легких ребенка

# Противопоказания для проведения амниоцентеза:

- ▶ угроза прерывания беременности
- ▶ воспалительные заболевания матери

# ОСЛОЖНЕНИЯ

- ▶ повреждение плода иглой
- ▶ Выкидыш 1:500
- ▶ резус-сенсibilизация
- ▶ Инфицирование плода (если у матери есть инфекции: ВИЧ, гепатит с)
- ▶ Преждевременное излитие околоплодных вод.
- ▶ Возможно кратковременное подтекание небольшого количества ОВ в течение первых суток после операции (в 1-2% случаев).
- ▶ Отслойка плодных оболочек.
- ▶ Развитие аллоиммунной цитопении у плода.



# ПОДГОТОВКА

- ▶ 1. Следует объяснить суть исследования родителям и сообщить им, что оно позволяет выявить пороки развития у плода.
- ▶ 2. Следует удостовериться, что пациентка поняла ваши объяснения, и ответить на ее вопросы.
- ▶ 3. Каких-либо ограничений в диете и режиме питания не требуется.
- ▶ 4. Следует предупредить пациентку, что для исследования берут пробу амниотической жидкости, и сообщить ей, кто будет проводить исследование.
- ▶ 5. Следует предупредить пациентку, что нормальный результат исследования еще не означает отсутствие пороков развития, так как некоторые из них в пренатальном периоде диагностировать не удается.
- ▶ 6. Необходимо проследить, чтобы пациентка или ее родные дали письменное согласие на исследование.
- ▶ 7. Пациентку предупреждают, что она почувствует лишь укол при выполнении местной анестезии.
- ▶ 8. Перед исследованием и после него пациентку следует поддержать психологически.
- ▶ 9. Перед исследованием пациентке следует помочиться, чтобы уменьшить риск случайной punctии мочевого пузыря и взятия мочи вместо амниотической жидкости.
- ▶ Оборудование. Раствор йода и этилового спирта (70%), тупферы, марлевые салфетки размером 5x5 см, раствор местного анестетика (1% лидокаин), стерильная игла 25-го калибра, шприц на 3 мл, игла 20-го калибра с мандреном для спинномозговой punctии, 10-миллилитровый шприц, 10-миллилитровая пробирка из темного стекла.

# Техника проведения амниоцентеза

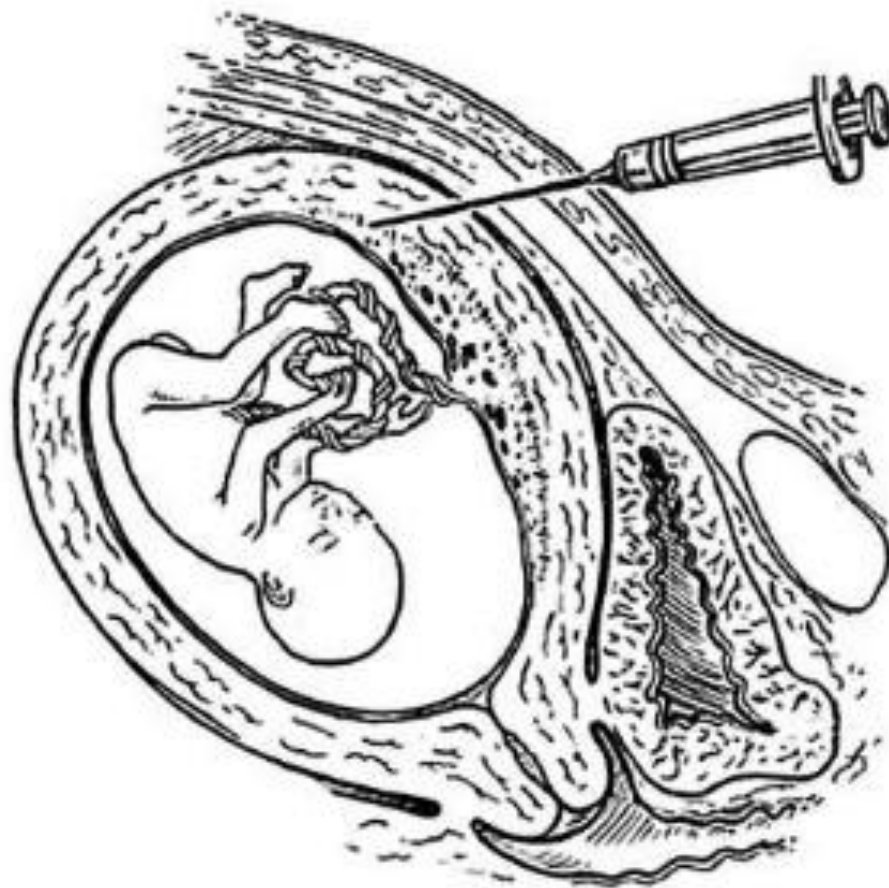
- ▶ С помощью УЗИ и пальпаторно уточняют локализацию плода, плаценты и амниотической жидкости.
- ▶ 2. Кожу обрабатывают спиртом и антисептическим раствором. Иглой 25-го калибра вводят 1 мл 1% раствора лидокаина сначала внутри, затем подкожно.
- ▶ 3. Иглу для спинномозговой пункции с мандреном вводят в амниотическую полость и мандрен удаляют.
- ▶ 4. К игле присоединяют 10-мил-литровый шприц, аспирируют амниотическую жидкость и сливают ее в пробирку из темного стекла.
- ▶ 5. Иглу извлекают, и место пункции заклеивают лейкопластырем.
- ▶ 6. Определяют ЧСС плода и основные физиологические показатели матери каждые 15 мин в течение, по крайней мере 30 мин.
- ▶ 7. При появлении у пациентки холодного липкого пота, тошноты или обморочного состояния ее поворачивают на левый бок, чтобы уменьшить давление матки на нижнюю полую вену.
- ▶ 8. Следует предупредить пациентку, чтобы она немедленно сообщила о появлении болей в животе, озноба, повышения температуры тела, выделений крови или серозной жидкости из влагалища, а также о необычном поведении плода (чрезмерное шевеление или, наоборот, его отсутствие).

# РЕФЕРЕНТНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ

- ▶ Амниотическая жидкость в норме прозрачная, но может содержать частички беловатой сыровидной смазки, если исследование выполняют к концу беременности. Об особенностях и составе амниотической жидкости

Особенности и компоненты	Нормальная картина	Значение выявленных отклонений
Цвет	Прозрачная, у зрелого плода содержит частички сыровидной смазки	Примесь крови матери обычно клинического значения не имеет. Сходство амниотической жидкости с портвейном свидетельствует о преждевременной отслойке плаценты. Примесь крови плода, является признаком повреждения сосудов плода, плаценты или семенного канатика
Билирубин	В ранние сроки: менее 0,075 мг/дл (СИ: менее 1,3 $\mu\text{mol/L}$ ) Зрелый плод: менее 0,025 мг/дл (СИ: менее 0,41 $\mu\text{mol/L}$ )	Высокий уровень - признак гемолитической болезни новорожденных при изоиммунизации
Меконий	Отсутствует, кроме случаев ягодичного предлежания плода	Примесь мекония свидетельствует о гипотензии и дистрессе
Креатинин	Более 2 мг/дл (СИ: 177 $\mu\text{mol/L}$ )	Низкий уровень указывает на незрелость плода (менее 37нед)
Отношение лецитин / сфингомиелин	Более 2	Менее 2 - признак незрелости легких плода
Фосфатидилглицерин	Присутствует	Отсутствие указывает на незрелость легких плода
Глюкоза	Менее 45 мг/дл (СИ: 2,3 ммоль/л)	Значительное повышение уровня к концу беременности - признак гипертрофии поджелудочной железы плода
$\alpha$ ФП	Уровень колеблется в зависимости от срока беременности и методики определения	Высокий уровень наблюдается при дефектах формирования нервной трубки (незаращение дужек позвонков, анэнцефалия), при угрозе внутриутробной гибели плода, врожденный нефроз или примесь крови плода
Бактерии	Отсутствуют	Высеваются при хориоамнионите
Хромосомы	Нормальный кариотип	Патологический кариотип указывает на нарушение половой дифференцировки и хромосомные болезни
Ацетилхолинэстераза	Отсутствует	Выявляется при дефектах формирования нервной трубки, пупочной грыже и других серьезных аномалиях развития

# ХОРИОНБИОПСИЯ



- ▶ Хорионбиопсия — инвазивная процедура, заключающаяся в получении ворсин хориона для последующего исследования в целях диагностики врождённых и наследственных заболеваний плода.

### **СИНОНИМЫ**

- ▶ Биопсия ворсин хориона, аспирация ворсин хориона.

# КЛАССИФИКАЦИЯ

- ▶ По технике доступа:
  - трансабдоминальная;
  - трансцервикальная.
- ▶ По технике выполнения (трансабдоминальная хоринбиопсия):
  - одноигольная;
  - двухигольная.

# ТЕХНИКА ОПЕРАЦИИ

- ▶ NB! Умеренное наполнение мочевого пузыря
- ▶ Доступ: трансцервикально или трансабдоминально NB! Зависит от расположения ворсин
- ▶ Проведение прокола: «метод свободной руки» или использование пунктуационного адаптера ← предпочтительнее



# Трансабдоминальная одноигольная хорионбиопсия

- ▶ последовательная пункция брюшной стенки, стенки матки, ткани хориона стандартной иглой диаметром 20G
- ▶ иглу направляют в ткань хориона, располагая её параллельно хориальной оболочке. После того как игла пересечёт миометрий, её направляют параллельно его внутреннему контуру. Игла должна быть погружена в ткань хориона, оставаясь при этом расположенной параллельно хориальной оболочке. Убедившись с помощью УЗИ в правильном расположении иглы, из неё извлекают мандрен и присоединяют шприц с 5 мл транспортной среды.
- ▶ Извлечение иглы также сопровождают процессом аспирации

# Трансабдоминальная одноигольная хорионбиопсия

- ▶ с помощью проводниковой иглы (диаметром 16– 18G) и внутренней биопсийной иглы меньшего диаметра (20G)

# Трансцервикальная хорионбиопсия

- ▶ Проводят при локализации хориона на задней стенке матки

# ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТКИ

- ▶ Перед проведением процедуры пациентку информируют о показаниях, технике выполнения, возможном риске хорионбиопсии, получают информированное согласие на её проведение

# Техника

- ▶ Укладывание пациентки на гинекологическое кресло
- ▶ Доступ к шейки матки, цервикальному каналу с помощью гинекологического зеркала
- ▶ ( Фиксация шейки матки пулевыми щипцами )
- ▶ Последовательное введение катетера: цервикальный канал →  
внутренний зев → между хориальной оболочкой и стенкой матки, в ткань хориона

# Техника

- ▶ Извлечение мандарина из просвета катетера
- ▶ Присоединение шприца ( 20 мл ) с содержанием 5 мл питательной среды
- ▶ Аспирация ворсин с постепенным удалением катетера из толщи ткани хориона

# Техника

- ▶ NB!
- ▶ При двухигольной технике иглу большего диаметра (наружную) используют как троакар, который вводят в миометрий, а более тонкую и длинную (внутреннюю) погружают непосредственно в толщу хориона. Затем из неё извлекают мандрен и присоединяют шприц. Далее аспирацию осуществляют так же, как при одноигольной методике.

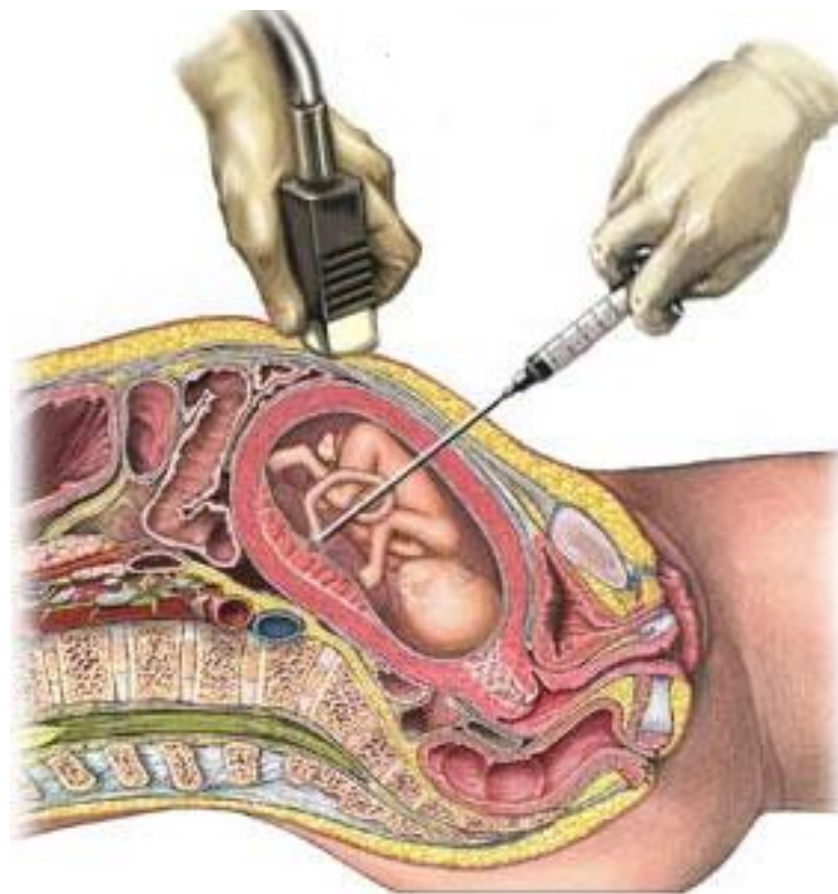
# ОСЛОЖНЕНИЯ

- ▶ **Кровянистые выделения из половых путей**
- ▶ **Инфекционные осложнения**
- ▶ **Нарушение целостности плодных оболочек**
- ▶ **Повышение уровня афетопротейна в сыворотке крови беременной**
- ▶ **Развитие аллоиммунной цитопении у плода**
- ▶ **Прерывание беременности**



# Плацентоцентез

- ▶ аспирация ткани плаценты



# Показания

- ▶ Такие же как при хорионбиопсии

# Техника

- ▶ Осуществляется во II триместре под контролем УЗИ с использованием иглы 18-20 G с мандреном. Масса аспирата должна составлять не менее 20-50 мг

# Преимущества перед биопсией хориона:

- ▶ исключается негативное влияние на морфо- и органогенез плода;
- ▶ место взятия аспирата расположено значительно дальше от децидуальной оболочки, чем при аспирации хориона, поэтому реже наблюдается загрязнение образцов материнскими клетками;
- ▶ во II триместре возможен тщательный УЗ-контроль за состоянием плода, что, в некоторых случаях, позволяет отказаться от манипуляции при наличии противопоказаний и снизить количество осложнений;
- ▶ можно использовать при маловодии;
- ▶ прямой метод получения хромосомных препаратов из ткани плаценты значительно быстрее других, и результат может быть известен в день забора материала, что позволяет принять быстрое решение при выявлении аномалий развития плода во время УЗИ;
- ▶ успешный забор материала с последующим цитогенитическим или ДНК-анализом составляет 99%.

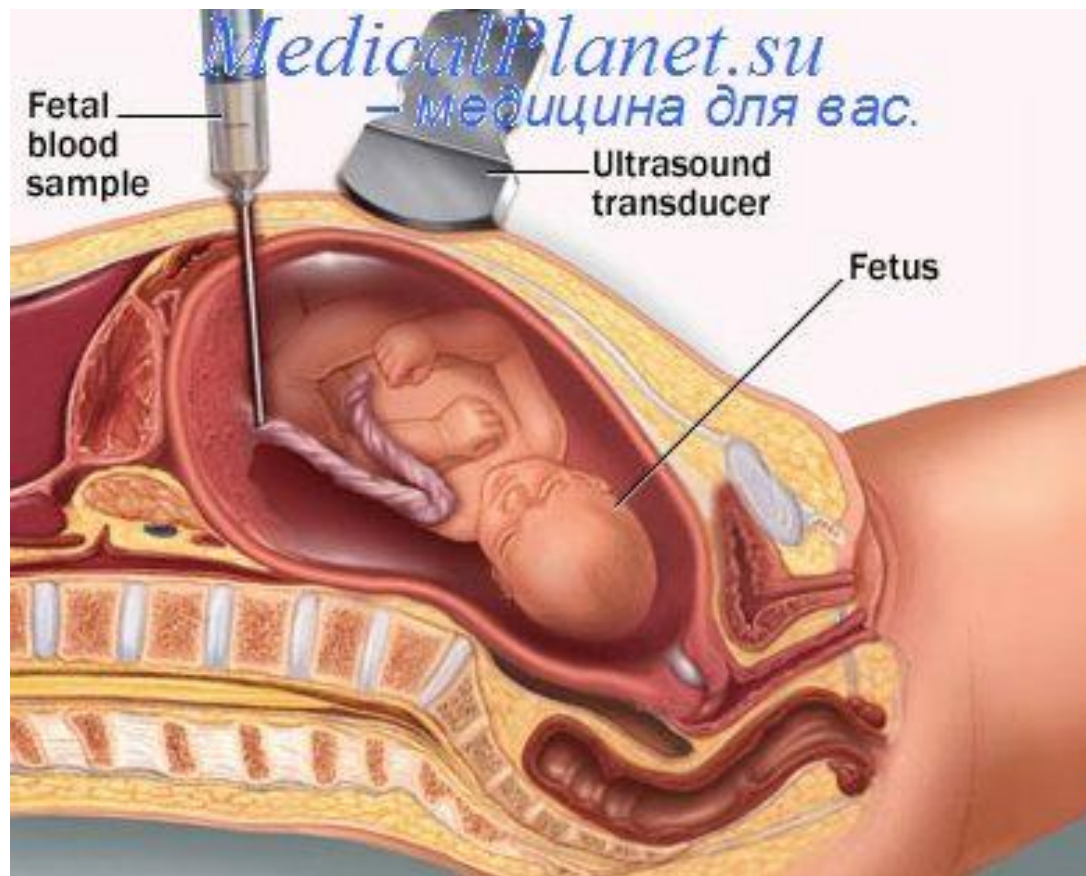
# Осложнения

- ▶ Те же, что при аспирации ворсин хориона. Частота самопроизвольных абортов при плацентоцентезе несколько ниже: 0,9-2,2%

# Кордоцентез

- ▶ Взятие крови из сосудов пуповины
- ▶ Возможности:

Пренатальное кариотипирование, диагностика моногенных заболеваний, внутриутробного инфицирования, исследование кислотно-основного состояния, гематологических и биохимических показателей плода.



# Преимущества

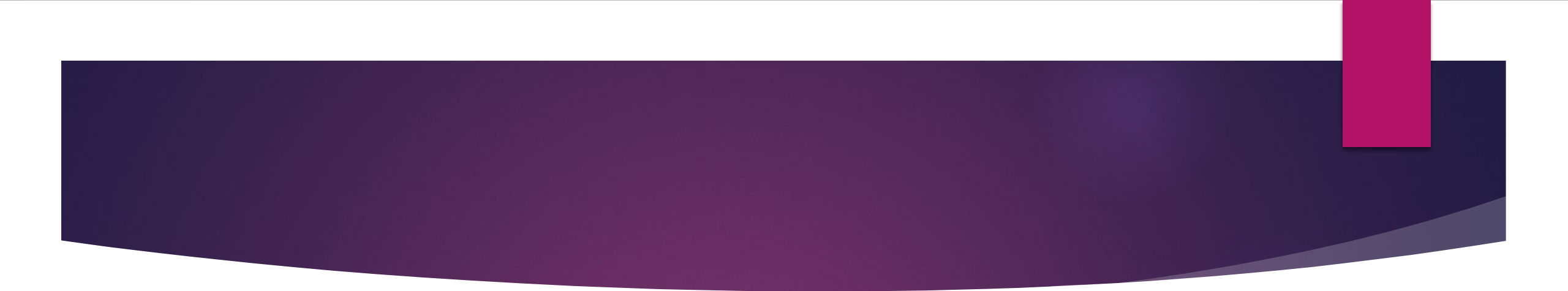
- ▶ кровь в сравнении с другим биологическим материалом дает значительно больше информации о состоянии и развитии плода;
- ▶ при пренатальном кариотипировании получения цитогенетического ответа возможно уже через 48-72 часа, так как лимфоциты крови плода обладают способностью к быстрому делению;
- ▶ выявление всех особенностей строения хромосом, так как при высокой митотической активности лимфоцитов имеется возможность изучения большого количества метафазных пластинок и применения различных методов дифференцированного окрашивания хромосом, что не всегда доступно при изучении препаратов хориона;
- ▶ в отличие от крови плода, истинной плодной ткани, клетки хориона и амниона являются производными внезародышевой эктодермы и, в некоторых случаях,
- ▶ имеют набор хромосом, отличный от клеток плода.

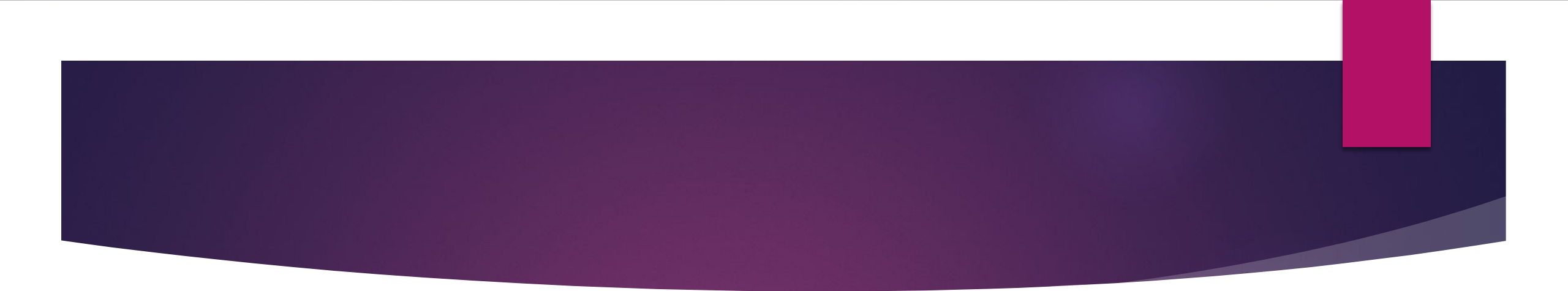
# Показания

- ▶ Диагностический кордоцентез
- ▶ Быстрое кариотипирование:
  - ▶ пороки развития плода;
  - ▶ эхографические маркеры хромосомных aberrаций;
  - ▶ мозаицизм, выявленный при исследовании вод/плаценты;
  - ▶ безрезультатность предыдущего цитогенетического анализа.
- ▶ Традиционные показания:
  - ▶ возраст беременной более 35 лет;
  - ▶ рождение в анамнезе ребенка с хромосомной патологией;
  - ▶ хромосомная транслокация у одного из супругов;
  - ▶ возможность ХА по данным сывороточных маркеров крови матери.



- ▶ Диагностика моногенных заболеваний плода:
  - ▶ метаболические нарушения
  - ▶ ферментопатии
  - ▶ врожденные заболевания крови
- ▶ Диагностика внутриутробных инфекций:
  - ▶ токсоплазмоз
  - ▶ цитомегаловирус
  - ▶ краснуха;
  - ▶ парвовирус В19
  - ▶ ветрянка (варицелла)

- 
- ▶ 5. Аллоиммунизация и аутоиммунизация:
    - ▶ резус-конфликт
    - ▶ идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
  - ▶ 6. Изучение внутриутробного состояния плода
    - ▶ кислотно-основное состояние крови плода

- 
- ▶ Лечебный кордоцентез
  - ▶ внутриутробные переливания препаратов крови при анемии
  - ▶ внутриутробное введение лекарств

# Противопоказания

- ▶ Абсолютные:
- ▶ Не существует
  
- ▶ Относительные:
- ▶ угроза прерывания беременности;
- ▶ острые воспалительные процессы любой локализации;
- ▶ ожирение;
- ▶ многоводие и маловодие;
- ▶ множественная миома матки.

# Оптимальный срок

- ▶ Вторая половина II триместра беременности: в среднем в 24 (20-29) недели, что обусловлено диаметром сосудов пуповины, который в эти сроки достигает оптимальных для кордоцентеза размеров

# Техника

- ▶ Провести беседу с больной о предстоящей манипуляции
- ▶ Местное обезболивание
- ▶ Пункция пуповины спинальной иглой (с мандреном) длиной от 9 до 16 см диаметром от 20 до 25G под контролем ультразвука. Возможно применение специальных игл покрытых составом, улучшающим визуализацию иглы на экране.
- ▶ NB! Предпочительно пунктировать свободную петлю пуповины по методике „свободная рука”. Возможна пункция корня пуповины, однако в этом случае легко получить смешанную кровь

- ▶ Забор содержимого
- ▶ NB! При цитогенетических исследованиях кровь забирают в шприц, промытый гепарином. Материал для ДНК-диагностики требует раствора EDTA.
- ▶ Для вирусологических анализов нужна сыворотка крови, поэтому добавления специальных растворов не требуется.
- ▶ Проведение пренатального обследования требует от 1 до 4 мл крови в зависимости от вида дальнейших исследований, что составляет от 4 до 16% общего фетоплацентарного объема крови в начале II триместра беременности.

# Осложнения

- ▶ **Транзиторная брадикардия** - урежение сердцебиения до 100 ударов и менее в минуту
- ▶ **Кровотечение из места пункции**
- ▶ **Гематомы пуповины.**
- ▶ **Воспалительные осложнения**
- ▶ **Прерывание беременности**