

© А. Л. Коротеев

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

ИНВАЗИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННЫХ И ВРОЖДЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

■ **Инвазивные вмешательства, выполняемые под ультразвуковым контролем, с целью получения плодного материала для последующего лабораторного анализа — одно из важнейших направлений работы службы пренатальной диагностики. Кратко рассмотрены основные исторические этапы становления каждого из инвазивных методов, применяемых на разных сроках беременности: амниоцентез, хорионбиопсия, плацентобиопсия, кордоцентез. Приведены результаты анализа инвазивных вмешательств, их влияния на состояние плода и матери. На основании собственного опыта дается критическая оценка различных инвазивных методов, рациональное использование которых минимизирует частоту послеоперационных осложнений и способствует повышению эффективности пренатальной диагностики.**

■ **Ключевые слова:** инвазивные вмешательства; амниоцентез; хорионбиопсия; плацентобиопсия; кордоцентез

Инвазивные методы пренатальной диагностики (ПД) включают хорионбиопсию в I триместре беременности, плацентобиопсию, амниоцентез и кордоцентез во II и III триместрах, реже — биопсию кожи, печени и других органов плода. Они относятся к верифицирующим методам, так как позволяют получить материал плода, необходимый для точной диагностики врожденной или наследственной патологии с помощью специальных лабораторных методов исследования и определения оптимальной тактики ведения беременности. В настоящее время эта задача успешно решена [1, 7, 9].

Являясь производными одной клетки — зиготы, ткани эмбриобласта и трофобласта несут одинаковую генетическую информацию. Это определяет возможность проведения ПД наследственных заболеваний плода путем исследования ворсин хориона. Клетки трофобласта имеют высокую митотическую активность, что позволяет проводить их быстрое прямое карiotипирование. Они широко используются и для диагностики моногенных заболеваний. Цитогенетическое исследование ворсин хориона может быть проведено и после их предварительного кратковременного или продолжительного культивирования.

Исследование ворсин хориона в I триместре беременности имеет важное преимущество перед другими инвазивными методами. Оно позволяет получить быстрый ответ и, при необходимости, прервать беременность уже на ранних сроках с наименьшим риском для здоровья женщины [2].

Впервые о возможности получения биоптата хориона было сообщено в 1968 году при проведении пункции через свод стенки матки эндоскопом, оснащенным биопсийными щипцами [42]. В дальнейшем был предложен трансцервикальный эндоскопический метод, который первоначально был апробирован перед проведением искусственного аборта [29, 37]. Место локализации хориона определяли под контролем эндоскопа, создавали разрежение в тубусе и иссекали хориальную ткань цилиндрическим скальпелем. При использовании этой техники биоптат содержал ворсины хориона только в половине случаев. Кроме того, отмечались значительные трудности в культивировании клеток хориона — число успешных попыток составляло всего около 30 %. Существенные технические проблемы возникали и при трансцервикальном способе получения хорионбиоптатов в связи с необходимостью механического расширения цервикального канала у нерожавших женщин при введении эндоскопа диаметром 7 мм. В 75 % случаев визуализация хориона была существенно затруднена. Попытки получения ворсин хориона с помощью трансцервикальной хорионбиопсии зачастую осложнялись внутриматочной инфекцией, перфорацией плодного пузыря и излитием околоплодной жидкости. Так, в 70-х годах прошлого века, каждая 3–5-я попытка забора плодного материала

в I триместре завершалась прерыванием беременности, что стимулировало временный запрет на проведение этой операции [2].

Сообщение о возможности проведения трансцервикальной аспирации клеток хориона через металлический катетер с целью цитогенетического определения пола плода по половому хроматину [20] стимулировало использование этого метода и для ПД [28]. К сожалению, в связи с высокой частотой осложнений и выраженной контаминацией биоптата материнскими клетками было сделано заключение о том, что «ПД в I триместре в настоящее время невозможна». Таким образом, высокая частота осложнений и технические ограничения не позволили в то время внедрить эти методы с целью ПД.

Повторный интерес к ПД в I триместре возник в начале 1980-х годов. Он был связан с появлением возможности достаточно точной визуализации места локализации хориона в полости матки при ультразвуковом сканировании. В 1978 году В. А. Бахаревым и сотрудниками впервые была осуществлена трансцервикальная щипцовая биопсия ткани хориона [4, 10, 36]. В настоящее время этот метод успешно применяется только в НЦАГП (Москва).

Внедрение трансцервикальной аспирационной биопсии ворсин хориона под ультразвуковым контролем [40], разработка специального катетера [22] привели к значительному повышению эффективности биопсии и снижению количества осложнений. Это способствовало широкому внедрению данного метода во многих перинатальных центрах в 90-х годах XX века [1, 41].

Наиболее удачной методической модификацией биопсии ворсин хориона в I триместре беременности явилось появление и усовершенствование трансабдоминальной аспирационной биопсии [41]. В настоящее время этот метод стал основным в ПД I триместра беременности [16, 39].

Разработаны и широко применяются два варианта трансабдоминальной хорионбиопсии. Одноигольная методика выполняется в НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН с помощью иглы с мандреном для биопсии диаметром 18G длиной 150–200 мм (Mediplast, Швеция; Inter.V, США). При ее выполнении используются ультразвуковые датчики, оснащенные пункционными адаптерами. Траектория движения выбирается с помощью пункционной трассы на экране монитора ультразвукового сканера таким образом, чтобы игла проходила через ткань хориона параллельно хориальной оболочке. Необходимо тщательно следить, чтобы в начале пункции не повредить петлю кишечника или стенку мочевого пузыря. Игла должна погружаться в ткань хориона на мак-

симально возможную глубину, оставаясь при этом расположенной параллельно хориальной оболочке, чтобы избежать ее случайного повреждения. Убедившись в правильном расположении иглы, из нее извлекают мандрен и присоединяют шприц с 5 мл питательной среды, закрепленный в специальном холдере (держателе). Постоянно производя аспирацию, в толще хориона выполняют несколько возвратно-поступательных движений. Извлечение иглы также сопровождается процессом аспирации. Такая «вакуумная» техника хорионбиопсии необходима для получения такого количества материала, которое достаточно для лабораторных, прежде всего, цитогенетических исследований.

Успешность аспирации ворсин хориона, то есть количество ворсин, достаточное для последующей лабораторной диагностики, определяют врачи лаборанты-цитогенетики, присутствующие при манипуляции. Они исследуют содержимое шприца визуальным способом в проходящем свете и под контролем бинокулярной лупы в чашках Петри с питательной средой отбирают ворсинки хориона. Количество аспирированных ворсин оценивают с помощью стандартных таблиц. Для стабильного проведения цитогенетических исследований требуется не менее 5 мг ворсин, а для молекулярно-генетического исследования может быть достаточно около 1 мг [7, 11].

Вторая модификация трансабдоминальной хорионбиопсии, так называемая двухигольная методика, в настоящее время менее распространена и применяется только в некоторых зарубежных перинатальных центрах. При ее выполнении используется две иглы: проводниковая (наружная) тонкостенная игла 18G или иглы для спинномозговой пункции диаметром 16G длиной 100–150 мм и биопсийная (внутренняя) игла диаметром 20G длиной 150–200 мм. Игла большего диаметра используется как троакар, который вводится в миометрий, а более тонкая и длинная погружается непосредственно в толщу хориона. Затем из нее извлекают мандрен и присоединяют шприц с питательной средой. В дальнейшем аспирация осуществляется вышеописанным способом. При этом варианте существует возможность повторной аспирации без дополнительного прокола передней брюшной стенки. По нашему опыту одноигольная техника занимает меньше времени, менее дискомфортна для пациентки и при достаточном навыке оператора обеспечивает получение необходимого для лабораторных исследований количества биоптата.

Если при первой попытке получено недостаточное количество материала, то процедуру можно повторить без дополнительного риска [17]. Угроза прерывания беременности достоверно возрастает при проведении более двух попыток

и может достигать 10 %, если выполняется третья попытка [34, 62]. Она должна предприниматься только в том случае, если имеется полная уверенность в необходимости получения нужного объема материала. Прежде чем решиться на третью попытку, необходимо еще раз оценить анатомическую картину, добиться полной релаксации миометрия и найти возможность альтернативного предыдущим попыткам оперативного доступа. В НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, так же как и в большинстве перинатальных центров, трансабдоминальная биопсия ворсин хориона успешно выполняется с первой попытки в 96–99 % случаев. В настоящее время ее эффективность приближается к 100 %. Эффективность хорионбиопсии возрастает пропорционально опыту врача, выполняющего внутриматочное вмешательство. Так, при выполнении первых 200 вмешательств ворсины хориона были получены с первой попытки в 80 % случаев, но в последующем этот показатель возрастал до 96–99 % [6].

В начале 1990-х годов появились единичные сообщения, что хорионбиопсия в I триместре может сочетаться с увеличением частоты изолированных аномалий развития плода [38, 57]. Так, было описано повышение частоты поперечных редукций конечностей и оромандибулярных гипогенезий [21]. Отмечено увеличение частоты подобных нарушений после хорионбиопсий, выполненных в период с 8-й по 9-ю недели беременности. Известно, что формирование конечностей завершается к 56-му дню развития плода. Высказано предположение, что возможной причиной пороков развития конечностей у плодов, перенесших хорионбиопсию до 9,5 недель беременности, могли быть нарушения кровообращения у плода после оперативного вмешательства. В настоящее время считается, что риск развития аномалий конечностей практически отсутствует, если инвазивное вмешательство проводится после 70-го дня беременности (от первого дня последнего менструального цикла) [21, 25, 38, 57].

Во время трансцервикальной хорионбиопсии неизбежен контакт с микрофлорой, и вследствие нарушения цервикального барьера при прохождении катетера существует возможность инфицирования полости матки и последующее развитие хориоамнионита. В многочисленных исследованиях, однако, показано отсутствие связи между влажной микрофлорой, ее высевам с аспирационного катетера и осложнениями беременности [25]. Риск развития хориоамнионита после трансцервикальной хорионбиопсии составляет 0,1–0,3 % и не отличается от популяционного [51]. В случае трансабдоминальной хорионбиопсии применение одноразовых игл практически полностью исключает возможность инфицирова-

ния хориона, однако при повторной пункции все же рекомендуется использовать новую иглу.

Нарушения целостности плодного пузыря чаще встречаются при трансцервикальной хорионбиопсии. Обычно они сопровождаются видимым подтеканием околоплодной жидкости. Однако при достаточном опыте врача акушера-гинеколога нарушение целостности плодного пузыря происходит очень редко, менее чем в 0,3 % случаев, а при трансабдоминальной хорионбиопсии практически не встречается. Появление кровянистых выделений из половых путей — нередкое явление при трансцервикальной хорионбиопсии. Оно встречается почти у 30 % пациенток, однако серьезные кровотечения с образованием ретрохориальных гематом бывают редко [13]. При трансабдоминальном доступе кровотечения из половых путей после операции отмечаются в единичных случаях.

Известно, что серьезную проблему для кариотипирования плода по клеткам хориона представляет хромосомный мозаицизм. Одним из источников мозаицизма могут быть клетки материнских тканей (эндометрия), отсасываемые шприцом вместе с ворсинками хориона. При строгом соблюдении методики биопсии возможность аспирации и попадания клеток материнского происхождения в препараты составляет 0,1–1,3 %. Контаминация более вероятна при использовании трансцервикального метода.

Учитывая повышение риска Rh-изоиммунизации при повреждении плацентарного барьера во время хорионбиопсии, женщинам с Rh(–) с целью профилактики после вмешательства показано введение антирезусного гамма-глобулина [44]. В случаях необходимости выполнения инвазивной пренатальной диагностики у изоиммунизированных беременных женщин целесообразно отдавать предпочтение менее травматичному кордоцентезу. В НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН разработан и широко применяется специальный алгоритм инвазивной ПД у беременных с Rh(–) принадлежностью крови [9, 12].

Введение в клиническую практику биохимического и ультразвукового скринингов врожденных и наследственных заболеваний плода выявило актуальность пренатального кариотипирования во II триместре беременности. С целью получения клеток плодового происхождения на этом сроке первым применили **амниоцентез** [35, 43, 50, 59]. В настоящее время это самый распространенный вариант инвазивного вмешательства, который широко применяется в зарубежных перинатальных центрах с целью кариотипирования плода. Этот метод не свободен, однако, от ряда существенных ограничений. Во-первых, они касаются длительности культивирования амнио-

цитов (до 28 дней), что может быть сопряжено с поздним прерыванием беременности в случае подтверждения диагноза [48]. Во-вторых, необходимость длительного ожидания ответа может быть причиной психоэмоциональных расстройств у беременной [58]. Применение ускоренного прямого метода приготовления хромосомных препаратов из биоптатов ворсин хориона позволяет с успехом использовать метод трансабдоминальной биопсии как в I, так и во II триместрах беременности. Методика и практические аспекты применения плацентобиопсии практически идентичны таковым при хорионбиопсии.

Кордоцентез (КЦ) — внутриматочная пункция сосудов пуповины для получения крови плода во время беременности и ее исследования для ПД врожденных и наследственных заболеваний плода и оценки его функционального состояния. Впервые исследование крови плода до его рождения было выполнено Saling (1960) [55]. Пробы крови получали из кожных покровов головки плода после отхождения околоплодных вод в родах. Основной целью забора крови плода в родах была оценка состояния его кислотно-основного равновесия. В последующем этот метод стал общепризнанным и рекомендован при ведении родов у женщин в случае подозрения на развитие гипоксии плода.

Попытки получения крови плода во время беременности были предприняты еще в середине 70-х годов прошлого века. Так в 1974 году Y. W. Kan et al. [24] сообщили о возможности проведения ПД гемоглобинопатий при исследовании крови плода, извлеченной с помощью множественных пункций плацентарной ткани. Однако таким образом практически невозможно извлечь кровь плода без примеси материнской крови [46], что не позволяло использовать ее для пренатальной диагностики большинства наследственных заболеваний плода. При этом в связи с развитием кровотечений и возникновением маточной активности частота гибели плодов достигала 10 %.

В дальнейшем, для извлечения крови плода была предложена фетоскопия, позволяющая осуществлять оптическую визуализацию сосудов плода в полости матки. При фетоскопии проводилась пункция сосудов плодовой поверхности плаценты [31] или непосредственно сосудов пуповины [53]. Эти методики позволяли извлекать кровь плода без примесей околоплодной жидкости и/или крови матери, однако они имели существенные технические ограничения. Так, использование операционных фетоскопов связано со значительной травмой матки и, вследствие этого, с существенным увеличением частоты прерываний беременности непосредственно после операции — до 5–8 % [33]. Кроме того, данное вмешательство

невозможно при расположении плаценты по передней стенке матки, при уменьшении количества амниотической жидкости, а также требует стационарных условий и применения анестезии.

Эти недостатки фетоскопии привели к ее полному забвению после появления альтернативной методики получения крови плода путем пункции вены пуповины под ультразвуковым контролем [19]. Существуют несколько технически различных вариантов забора крови плода с помощью КЦ. Исторически более ранней является трансабдоминальная трансплацентарная пункция сосудов пуповины в области ее «корня» методом free hand (свободной руки). Методика заключается в пункции сосуда пуповины достаточно «толстыми» иглами — 18–20G, что является определенным недостатком, так как при этом увеличивается риск кровотечения из места пункции. Ее другим существенным недостатком является необходимость латеральных движений иглой при выборе оптимальной плоскости для выполнения пункции сосуда, что увеличивает травматичность вмешательства [32, 54].

В настоящее время КЦ под ультразвуковым контролем является амбулаторной процедурой, не требующей премедикации и анестезии. Соблюдение правил асептики и антисептики относительно для всех внутриматочных вмешательств. Методика выполнения вмешательства зависит от опыта и выбора врача. Она может включать технику «свободной руки» или использование пункционного адаптера к ультразвуковому датчику с трассой продвижения иглы на экране монитора ультразвукового сканера. Возможно использование одно- или двухигольного метода. Предпочтительна пункция вены пуповины, в связи с меньшим количеством осложнений со стороны плода по сравнению с аспирацией крови плода из артерий. Пункция вены пуповины может проводиться в месте выхода ее из плаценты, на свободном участке петель пуповины вблизи места вхождения вены пуповины в брюшную полость плода или на ее внутривисцеральной части. В зависимости от взаиморасположения плаценты, петель пуповины и плода прохождение иглы к пунктируемому сосуду может осуществляться трансамниотально, трансплацентарно или трансплацентарно-трансамниотально [5].

По нашим данным, предпочтительным является использование пункционного адаптера, двухигольного метода и трансамниотального доступа к вене пуповины на любом доступном ее участке. После соответствующей обработки передней брюшной стенки проводят детальное ультразвуковое исследование. Определяют место пункции таким образом, чтобы траектория движения иглы

по возможности не проходила через плацентарную ткань, не затрагивала тело плода, а вена являлась близлежащим к датчику сосудом пуповины. Метод предусматривает использование двух игл. Первой иглой (18–20G, длиной 100–150 мм) через пункционный адаптер выполняют амниоцентез. После извлечения мандрена шприцем аспирируют небольшой объем околоплодной жидкости для последующего анализа (при необходимости). Через просвет первой иглы в амниотическую полость вводят вторую иглу (22–25G, длиной 150–200 мм) для непосредственного выполнения пункции вены пуповины. Конец иглы подводят к вене в проекции ее наибольшего диаметра и коротким, но резким движением осуществляют пункцию сосуда с введением конца иглы в его просвет. Расположение конца иглы в сосуде необходимо контролировать визуально. При расположении иглы в пупочной вене к ней подсоединяют гепаринизированный шприц объемом 1–2 мл. В зависимости от показаний к КЦ и от срока беременности извлекают 1–3 мл крови, после чего иглы медленно удаляют из полости матки. Успешность получения крови плода с первой попытки при проведении КЦ составляет 95–99 % [5, 6].

Использование биопсийных адаптеров для игл снижает риск травматизации пуповины или смещения иглы во время взятия образца крови [52]. Однако следует учитывать, что ограничение латеральной подвижности пунктированной петли пуповины в этом случае может затруднять выполнение вмешательства, если возникает необходимость изменить положение иглы. В этих случаях иглу из пункционного адаптера можно отсоединить и продолжить процедуру.

Контроль качества образца крови, полученного при инвазивном вмешательстве, является важным этапом процедуры КЦ. Контаминация его кровью матери и амниотической жидкостью может снизить диагностическую ценность КЦ. Для дифференцирования плодовой и материнской крови предложено несколько тестов [11]. В НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН применяют следующий тест. В пробирку, содержащую 5 мл дистиллированной воды, добавляют непосредственно перед употреблением 1 мл 0,25N NaOH. Затем добавляют 0,05 мл (1–2 капли) крови. Перемешивают содержимое пробирки покачиванием в течение 1 минуты. Переход цвета от розового до темного зелено-коричневого свидетельствует о присутствии в образце крови матери. Ярко-розовый цвет указывает на отсутствие контаминации.

Диагностические возможности исследования крови плода определяют и основные показания

для КЦ. К ним относятся: кариотипирование плода и диагностика моногенных заболеваний. Прямой анализ факторов свертывающей системы крови при гемофилии А и В и гемоглобина плода при β -талассемии долгое время были единственными методами ПД [63]. Однако в связи с быстрым прогрессом молекулярно-генетических методов, получение крови плода с помощью КЦ только для диагностики моногенных болезней в настоящее время представляет скорее исторический интерес. Возможность быстрого кариотипирования при культивировании лимфоцитов крови плода делают КЦ процедурой выбора для лабораторной диагностики врожденных и наследственных заболеваний при выявлении нарушений развития плода во второй половине беременности или при позднем обращении женщин. Другим, наиболее частым показанием для выполнения КЦ, является диагностика гемолитической болезни плода, возникающей вследствие резус-изоиммунизации матери. Величина титра Rh-антител в крови беременной женщины и исследование оптической плотности околоплодной жидкости не дают точной прогностической информации о состоянии плода [63]. КЦ и последующее исследование крови плода, извлеченной из вены пуповины, являются методом выбора при диагностике и оценке степени тяжести гемолитической болезни. Переливание крови плоду при помощи КЦ позволяет проводить лечение тяжелых форм этого заболевания [6, 19].

Адекватная оценка состояния плода при осложненном течении беременности является одной из основных задач перинатальной медицины. Раннее появление тяжелых форм задержки развития плода, особенно сопровождающихся маловодием, даже при отсутствии пороков развития, нередко связано с наличием у него хромосомной патологии, риск которой, по некоторым данным, составляет 6–16 % [54, 63]. Существенный научный и практический интерес представляет исследование крови, извлеченной при КЦ, для оценки степени нарушения кислотно-основного, биохимического и гормонального состояния плода при осложненном течении беременности. Выяснение клинического значения исследования крови плода актуально и при других осложнениях течения беременности, например, при сахарном диабете у матери.

Риск осложнений при выполнении КЦ минимален, однако его не следует недооценивать. Так, при наличии нарушений развития плода риск КЦ становится существенно выше. По данным литературы, при оценке частоты осложнений КЦ в зависимости от показаний к его проведению, частота прерывания беременности в течение двух недель после операции существенно варьиру-

ет. Она составляла 1,3 %, если выполнялась при неосложненном течении беременности; 6,6 % — в связи с выявлением у плода пороков развития; 13,8 % — в связи с задержкой развития плода и 25 % — в связи с неиммунным отеком у плода [23]. Эти данные согласуются с результатами исследований, проведенных в НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН [8]. Показано также, что частота осложнений не связана с наличием у беременных женщин локального напряжения миометрия, миоматозных узлов, рубца на матке после операции кесарева сечения и невынашивания беременности в анамнезе. Кроме того, риск осложнений после инвазивных вмешательств не различался при их выполнении как в стационарных, так и в амбулаторных условиях [6].

Безусловно, важное значение имеют метод, с помощью которого проводился забор крови плода, и срок беременности на момент вмешательства. По данным литературы, пункция внутривенной части вены пуповины или кардиоцентез чаще осложняется повышением до 6,2 % риска антенатальной гибели плода [14]. КЦ обычно выполняется после 20 недель беременности, но его проведение в более ранние сроки не сопряжено с достоверным повышением риска прерывания беременности [61].

Кровотечения из места пункции сосуда пуповины после извлечения иглы отмечаются достаточно часто, приблизительно в 40 % случаев. Из них только в 4–20 % случаев кровотечение имеет длительность свыше 60 секунд. При пункции артерии пуповины частота, интенсивность и длительность кровотечений существенно больше, чем при пункции вены пуповины. Увеличение длительности и частоты кровотечений отмечено при использовании пункционных игл диаметром больше чем 22G, а также при тромбоцитопении у плода. При трансплацентарно-трансамниоальном кордоцентезе в 40 % случаев могут наблюдаться кровотечения в амниотическую полость из плодовой части плаценты. Обычно источником кровотечения являются межворсинчатые пространства плаценты, содержащие кровь матери. Несмотря на высокую тромбопластическую активность околоплодной жидкости, во избежание серьезных кровотечений при использовании трансплацентарного доступа необходимо исключить прохождение пункционной иглы через участки расширения межворсинчатого пространства и краевые синусы плаценты. Кровотечения из места пункции стенки матки при трансамниоальном доступе обычно не наблюдаются [23].

При ультразвуковом исследовании образования гематом в месте пункции пуповины в большинстве случаев не определяется. Однако при исследовании пуповины у плодов, родоразрешен-

ных в течение 48 часов после КЦ, в 17 % случаев обнаружены незначительные гематомы, которые не проявляли себя клинически при кардиотокографическом и доплерометрическом наблюдении. Образование больших гематом в месте пункции описано в единичных случаях [45].

Более чем в 40 % случаев после КЦ в крови у беременных женщин определяется повышение уровня альфа-фетопротеина, что говорит о развитии плодово-материнских микрогемотрансфузий, которые могут привести к изоиммунизации. При трансплацентарном доступе вероятность микрогемотрансфузий в 3–4 раза выше. Профилактика изоиммунизации является обязательной [48].

Хориоамнионит — одна из основных причин перинатальной смертности после КЦ, встречается приблизительно в 1 % случаев. Описаны случаи гибели плодов, в тканях которых после КЦ обнаруживали стрептококк группы В, коринебактерии и др. В некоторых перинатальных центрах при проведении КЦ профилактически назначают применение антибиотиков [23, 27].

КЦ не вызывает достоверного увеличения числа преждевременных родов. В группе женщин, подвергшихся вмешательству, частота преждевременных родов соответствует популяционной и составляет 5–6 %. В 7 % случаев непосредственно после КЦ отмечается повышение тонуса матки, которое может потребовать корректирующей терапии. Отслойка плаценты является очень редким осложнением КЦ. Она встречается в 0,1–0,3 % случаев, обычно как позднее осложнение, непосредственно не связанное с операцией [23].

Самопроизвольно проходящая кратковременная брадикардия у плода, возникающая сразу после КЦ, встречается сравнительно часто (3–12 %). Выраженная брадикардия чаще имеет место при исходно нарушенном состоянии плода при осложненном течении беременности: задержке развития плода, наличии у него выраженной анемии и нарушения кислотно-основного состояния крови.

Даже при наименее травматичном трансамниоальном подходе к пуповине КЦ связан с неизбежным повреждением стенки матки и эндотелия сосудов пуповины. В экспериментах на овцах показано, что при повреждении эндотелия сосудов пуповины происходит высвобождение определенного количества вазоактивных веществ, которые играют заметную роль в регуляции фетоплацентарного кровообращения [15]. Эндотелий является источником широкого спектра вазоактивных веществ, к которым, в частности, относятся простагландины, эндотелиальный релаксирующий фактор (NO), эндотелины. При этом взаимодействие вазорелаксирующих и вазоконстрикторных агентов поддерживает оптимальный тонус

сосудов фетоплацентарной системы [3]. Одним из основных вазоактивных веществ, влияющих на тонус гладкомышечной мускулатуры сосудов, является оксид азота, выделение которого приводит к релаксации сосудов и уменьшению периферического сосудистого сопротивления [18]. Механизм высвобождения оксида азота при травме эндотелия еще до конца не изучен.

Считается, что при повреждении сосудистой стенки происходит активизация фермента эндотелиальной NO-синтазы, запускающей механизм высвобождения оксида азота [60]. Клинические исследования гемодинамики плода в ответ на инвазивные вмешательства показали, что после выполнения КЦ происходит снижение сосудистой резистентности кровотоку в сосудах плаценты. Это проявляется в уменьшении доплерометрических индексов [30]. Вместе с тем, при травматизации эндотелия вены пуповины происходит значительное выделение мощного вазоконстриктора — эндотелина [49]. Действуя как Ca^{2+} -мобилизирующий агент, эндотелин способен приводить к сокращению сосудов плодово-плацентарной системы, при этом по мощности воздействия на фетальные сосуды он в 30 раз превосходит ангиотензин II.

Таким образом, КЦ не следует рассматривать как простое и совершенно безопасное инвазивное вмешательство. К этой операции следует прибегать в том случае, когда другие возможности получения плодного материала уже исчерпаны. Нам представляется малооправданным предпочтение КЦ для кариотипирования плода перед другими инвазивными вмешательствами, которое наблюдается в некоторых отечественных центрах ПД.

Важно напомнить, что забор крови плода в целях ПД является хирургической операцией, которая должна проводиться высококвалифицированными специалистами. Хирург должен иметь значительный опыт ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии, а также опыт выполнения других манипуляций, связанных с ПД. После приобретения определенных навыков хирург допускается к проведению операции КЦ под контролем более опытного врача и предпочтительно у пациенток, которым планируется прерывание беременности по медицинским показаниям во II триместре беременности [32]. Недостаточный практический опыт приводит к увеличению частоты прерываний беременности [47]. Наш опыт работы подтверждает это положение. Выполняемые нерегулярно, от случая к случаю, такие процедуры могут представить определенный риск для здоровья пациентки, и величина этого риска пропорциональна опыту и квалификации оперирующего акушера-гинеколога.

Представляется целесообразным затронуть также вопрос о некоторых организационно-методичес-

ких аспектах применения инвазивных внутриматочных вмешательств. Являясь неотъемлемой частью ПД наследственных и врожденных болезней, данное клиническое направление всегда находится в зависимости от общих алгоритмов ПД и применяемых в каждом перинатальном центре или стране лабораторных технологий. Например, во Франции, как и в большинстве зарубежных стран, абсолютное большинство инвазивных вмешательств с целью ПД составляет амниоцентез, что связано с широким использованием методики культивирования амниоцитов. В то же время, в нашей стране и в странах ближнего зарубежья удельный вес амниоцентеза среди других инвазивных вмешательств не высок. Доминирующими инвазивными методами в России остаются хорионбиопсия и плацентобиопсия. В последнее время в ряде диагностических центров отмечается явная тенденция к более широкому использованию кордоцентеза. По нашему мнению, такое увлечение, скорее всего, отражает слабую организацию цитогенетической службы в соответствующих центрах и недостатки в организации медико-генетической службы [9].

Совершенствование и внедрение новых методов обследования, распространение алгоритмов ПД в масштабах города, региона или страны также влияют на структуру и динамику различных типов инвазивных процедур. Как следует из рисунка и таблицы, введение в Санкт-Петербурге в конце 2001 года биохимического скрининга всех беременных II триместра, утверждение новых региональных нормативных документов по ПД [12] и, наконец, смещение приоритетов последних лет в пользу ПД на более ранних сроках беременности оказывают существенное влияние на динамику и методы инвазивной диагностики.

Вместе с тем, независимо от этих особенностей, важно помнить о неукоснительном соблю-

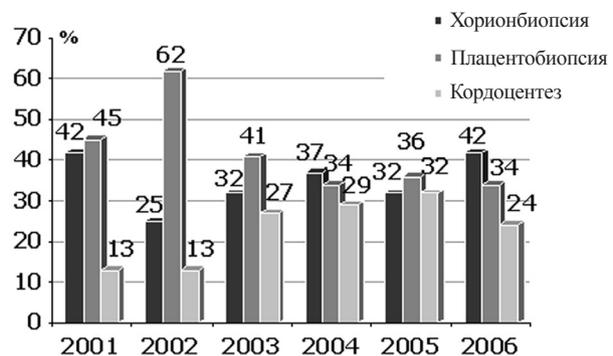


Рис. Динамика и вид инвазивных вмешательств, проведенных в НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН с целью пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней (2001–2006 годы)

Таблица

Количество и вид инвазивных вмешательств, проведенных в НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН с целью пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней (2001–2006 годы)

Вид вмешательства	Абсолютное число инвазивных вмешательств за указанный период						Всего	
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Абсолютное число	%
Хорионбиопсия	271	205	251	371	285	319	1702	34
Плацентобиопсия	292	501	416	342	325	263	2139	43
Кордоцентез	82	106	231	290	286	188	1183	23
Всего	645	812	898	1003	896	770	5024	100
% осложнений	0,32	0,33	0,35	0,49	0,31	0,39	—	—

дении основных рекомендаций Европейской ассоциации перинатальной медицины, которыми должен руководствоваться врач, выполняющий инвазивные вмешательства с целью получения плодного материала [9, 48].

Литература

1. *Бахарев В. А.* Пренатальная диагностика / Бахарев В. А. // Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей: путеводитель по клинической генетике. — М.: Триада-Х, 2004. — С. 351–406.
2. *Бочков Н. П.* Клиническая генетика / Бочков Н. П. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 475 с.
3. *Громыко Г. Л.* Современные представления о механизме регуляции кровообращения в плаценте при физиологической и осложненной беременности / Громыко Г. Л., Шпаков А. О. // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. — 1995. — № 4. — С. 35–41.
4. *Кази З.* Пренатальная диагностика пола плода и некоторых моногенных заболеваний в первом триместре беременности с помощью биопсии хориона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1979. — 19 с.
5. *Михайлов А. В.* Внутриматочные вмешательства под ультразвуковым контролем во время беременности / Михайлов А. В. // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Т. 2 / Ред. В. В. Митьков, М. В. Медведев. — М.: Видар, 1996. — С. 280–302.
6. *Михайлов А. В.* Клинико-патолофизиологические аспекты внутриматочных вмешательств в целях диагностики и лечения врожденных и наследственных заболеваний плода: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1999. — 39 с.
7. Наследственные болезни / Баранов В. С., Горбунова В. Н., Вахарловский В. Г. [и др.] // Медицинская лабораторная диагностика. Т. 3. — СПб.: Интермедика, 1997. — С. 203–227.
8. Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы: метод. пособие / Кузнецова Т. В., Вахарловский В. Г., Баранов В. С. [и др.]. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. — 64 с.
9. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Ред. Э. К. Айламазян, В. С. Баранов. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 416 с.
10. *Розовский В. С.* Определение пола плода в первом триместре беременности / Розовский В. С., Кази З., Бахарев В. А. // Акуш. и гин. — 1980. — № 8. — С. 35–37.
11. Цитогенетические методы / Кузнецова Т. В., Логинова Ю. А., Чиряева О. Г. [и др.] // Медицинская лабораторная диагностика. Т. 2. — СПб.: Интермедика, 1999. — С. 551.
12. Частота, диагностика, профилактика наследственных болезней и врожденных пороков развития в Санкт-Петербурге / Баранов В. С., Романенко О. П., Симаходский А. С. [и др.]; Ред. И. А. Красильников. — СПб., 2004. — 128 с.
13. *Brambati B.* Chorion villus sampling: an analysis of the obstetrics experience of 1000 cases / Brambati B., Oldrin A., Ferrazzi E., Lanzani A. // Prenatal Diagn. — 1987. — Vol. 7. — P. 157–169.
14. Cardiocentesis: An alternative method of fetal blood sampling for the prenatal diagnosis of hemoglobinopathies / Antsaklis A. L., Papantoniou N. E., Mesogilitis S. A. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 79. — P. 630.
15. *Chang J.-M.* Effect of endothelium-derived relaxing factor inhibition on the umbilical circulation in fetal lamb in utero / Chang J.-M., Roman C., Heymann M. A. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 166. — P. 727–734.
16. Chorionic villus sampling and placental biopsy / Holzgreve W., Miny P. // High Risk Pregnancy / Eds. D. K. James, P. J. Steer, C. P. Weiner, B. Gonik. — London, 1996. — P. 635–643.
17. Chorionic villus sampling: Quality control-m-A continuous improvement model / Boehm F. H., Salyer S. L., Dev V. G. [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1993. — Vol. 168. — P. 1766–1777.
18. *Collier J.* Physiological importance of nitric oxide an endogenous nitrovasodilator / Collier J., Vallance P. // Br. J. Med. — 1991. — Vol. 302. — P. 1289–1290.
19. *Daffos F.* Fetal blood sampling via the umbilical cord using a needle guided by ultrasound. Report of 66 cases / Daffos F., Capella-Pavlovsky M., Forestier F. // Prenat. Diagn. — 1983. — Vol. 3. — P. 271–277.
20. Department of Obstetrics and Gynecology, Tietung Hospital of Anshan Iron and Steel Co. Anshan, China. Fetal sex prediction by sex chromatin of chorion cells sampling during early pregnancy // Chinese Medical J. — 1975. — Vol. 1. — P. 117–126.
21. *Dolk H.* Chorionic villus sampling and limb abnormalities / Dolk H., Bernard F., Leshat M. F. // Lancet. — 1992. — Vol. 339. — P. 876–877.

22. Efficient direct chromosome analyses and enzyme determinations from chorionic villi samples in first trimester of pregnancy / Simoni G., Brambati B., Danesino C. [et al.] // *Hum. Genet.* — 1983. — Vol. 63. — P. 349–357.
23. Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication / Maxwell D. J., Johnson P., Hurley P. [et al.] // *Br. J. Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 98. — P. 892.
24. Fetal blood sampling in utero / Kan Y. W., Valenti C., Guidotti R. [et al.] // *Lancet.* — 1974. — Vol. i. — P. 79–80.
25. *Froster U. G.* Limb defects and chorionic villus sampling: Results from an international registry. 1992–1994 / Froster U. G., Jackson L. // *Lancet.* — 1996. — Vol. 347. — P. 489.
26. *Garden A. S.* Chorion villus sampling / Garden A. S., Reid G., Benzie R. J. // *Lancet.* — 1985. — Vol. 325. — P. 1270.
27. *Giovangrandi Y.* Fetal infection / Giovangrandi Y., Weiner C. P., Smoleniec J., Brettes J. P. // *High risk pregnancy* / Eds. D. K. James, P. J. Steer, C. P. Weiner, B. Gonik. — London, 1996. — P. 841–870.
28. *Goldberg M. F.* First trimester prenatal diagnosis using endocervical lavage: a negative evaluation / Goldberg M. F., Chen A., Ahn Y. W., Reidy J. A. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1980. — Vol. 138. — P. 436–439.
29. *Hahnemann N.* Genetics diagnosis in the embryo by means biopsy from extra embryonic membranes / Hahnemann N., Mohr J. // *Bull. Europ. Soc. Hum. Genet.* — 1968. — Vol. 2. — P. 29–32.
30. *Hecher K.* The effect of cordocentesis on umbilical and middle cerebral artery blood flow velocity waveforms / Hecher K., Spensor R., Szalay S. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* — 1993. — Vol. 100. — P. 828–831.
31. *Hobbins J. C.* In utero diagnosis of hemoglobinopathies: technic for obtaining fetal blood / Hobbins J. C., Mahoney M. // *New Engl. J. Med.* — 1974. — Vol. 290. — P. 1065–1067.
32. Instructional model for percutaneous fetal umbilical blood sampling / Angel J. L., O'Brien W. F., Michelson J. A. [et al.] // *Obstet. Gynecol.* — 1989. — Vol. 73. — P. 669.
33. International fetoscopic group. The status of fetoscopy and fetal tissue sampling // *Prenat. Diagn.* — 1984. — Vol. 4. — P. 79–81.
34. *Jackson L. G.* Risks of chorionic villus sampling / Jackson L. G., Wapner R. J. // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1987. — Vol. 1. — P. 513.
35. *Jacobson C. B.* Intrauterine diagnosis and management of genetic defects / Jacobson C. B., Barter R. N. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1967. — Vol. 99. — P. 795–807.
36. *Kazy Z.* Chorion biopsy in early pregnancy: a method for early prenatal diagnosis for inherited disorders / Kazy Z., Rozovsky I. S., Bakharev V. A. // *Prenat. Diagn.* — 1982. — Vol. 2. — P. 39–45.
37. *Kullander S.* Fetal chromosome analysis after transcervical placental biopsies during early pregnancy / Kullander S., Sandahl B. // *Obstet. Gynecol. Scand.* — 1973. — Vol. 52. — P. 355–359.
38. Limb abnormalities and chorion villus sampling [Letter] / Firth H. V., Boyd P. A., Chamberline P. [et al.] // *Lancet.* — 1991. — Vol. 338. — P. 51.
39. *Lyndon M. H.* Invasive ultrasound principles (OB/GYN) / Lyndon M. H. // *Diagnostic ultrasound* / Eds. J. P. McCrahan, B. B. Goldberg. — Philadelphia, 1997. — P. 77–106.
40. Method of sampling chorionic villi in first trimester of pregnancy under guidance of real time ultrasound / Ward R. H. T., Model B., Petrou M. [et al.] // *Brit. Med. J.* — 1983. — Vol. 286. — P. 1542–1544.
41. Methods of chorionic villus sampling / Brambati B., Oldrini A. // *Chorionic villus sampling* / Ed. Brambati B. — N.-Y.: Livingstone, 1986. — P. 73–97.
42. *Mohr J.* Fetal genetics diagnosis: development of techniques for early sampling of fetal cells / Mohr J. // *Acta Patholog. Microbiolog. Scand.* — 1968. — Vol. 73. — P. 73–77.
43. *Nadler H.* Antenatal detection of hereditary disorders / Nadler H. // *Pediatrics.* — 1968. — Vol. 42. — P. 912–918.
44. *Nicolaidis K. H.* Comparison of chorion villus sampling and early amniocentesis for karyotyping in 1492 singleton pregnancies / Nicolaidis K. H., Brizot M. L., Patel F., Snijders R. J. M. // *Fetal Diagn. Ther.* — 1996. — Vol. 11. — P. 9–15.
45. Percutaneous fetal umbilical blood sampling: Procedure safety and normal fetal hematologic indices / Ludomirsky A., Weiner S., Ashmead G. G. [et al.] // *Am. J. Perinatol.* — 1988. — Vol. 5. — P. 264.
46. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies: a review of 15 cases / Alter B., Modell B., Fairweather D. [et al.] // *New Engl. J. Med.* — 1976. — Vol. 295. — P. 1437–1439.
47. Pure fetal blood samples obtained by cordocentesis: technical aspects of 322 cases / Boulot P., Deschamps F., Lefort G. [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1990. — Vol. 10. — P. 93–98.
48. Recommendations and protocols for prenatal diagnosis / Eds. Carrera J. M., Di Renzo G. C. — Barcelona, 1993. — P. 31–42.
49. Release of vasoactive agents during cordocentesis: differences between normal grown and grown-retarded fetuse / Rizzo G., Capponi A., Rinaldo D. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1996. — Vol. 175. — P. 563–570.
50. *Riis P.* Antenatal determination of foetal sex in prevention of hereditary disease / Riis P., Fuchs F. // *Lancet.* — 1960. — Vol. II. — P. 180–182.
51. Risk evaluation of CVS / Kuliev A. M., Modell B., Jackson L. [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1993. — Vol. 13. — P. 197–209.
52. Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion / Weiner C. P., Wenstrom K. D., Sipes S. L. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 165. — P. 1020.
53. *Rodeck C. H.* Sampling pure fetal blood by fetoscopy in second trimester of pregnancy / Rodeck C. H., Campbell S. // *Br. Med. J.* — 1978. — Vol. 2. — P. 728–730.
54. *Rote N. S.* Fetal blood sampling before labor / Rote N. S. // *High risk pregnancy* / Eds. D. K. James, P. J. Steer, C. P. Weiner, B. Gonik. — London, 1996. — P. 735–744.
55. *Rote N. S.* Pathophysiology of Rh-immunisation / Rote N. S. // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 1982. — Vol. 25. — P. 243–253.
56. *Seer D. M.* Diagnosis of fetal sex in a sex linked hereditary disorders / Seer D. M., Margolis E. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1964. — Vol. 88. — P. 230–232.

57. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56–66 days gestation / Firth H. V., Boyd P. A., Chamberline P. [et al.] // *Lancet*. — 1991. — Vol. 337. — P. 762–763.
58. *Statham H.* Serum screening for Down's syndrome: some women's experiences / Statham H., Green J. // *Br. Med. J.* — 1993. — Vol. 307. — P. 174.
59. *Steele M. W.* Chromosome analysis of human amniotic fluid cells / Steele M. W., Breg W. T. // *Lancet*. — 1966. — Vol. I. — P. 383–385.
60. The endovascular contractile system in human placenta. Morphological and immunocytochemical investigation / Graf R., Langer J. U., Schonfelder G. [et al.] // *Anat. Embriol. Berl.* — 1994. — Vol. 190. — P. 561–568.
61. The risk of early cordocentesis (12–21 weeks): Analysis of 500 procedures / Orlandi F., Damiani G., Jakil C. [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1990. — Vol. 10. — P. 425.
62. The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities / Rhoads G. G., Jackson I. G., Schlesselman S. E. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 320. — P. 609–619.
63. *Weiner C. P.* Fetal hemolytic disease / Weiner C. P. // *High risk pregnancy* / Eds. D. K. James, P. J. Steer, C. P. Weiner, B. Gonik. — London, 1996. — P. 783–801.

INVASIVE MANIPULATIONS IN PRENATAL DIAGNOSIS FOR INHERITED DISEASES

Koroteev A. L.

■ **Summary:** Invasive manipulations are among most important stages of prenatal diagnostics. Invasive manipulations are performed under direct ultrasound control and aim getting material for laboratory study. Historical and own experience of invasive procedures — amniocentesis, chorionic villi sampling (CVS), placentocentesis and cordocentesis — are discussed. The examples of invasive manipulations influence on health of both mother and fetus are given. Guidelines on timing and techniques are suggested to decrease a risk and increase efficiency of prenatal diagnosis.

■ **Key words:** invasive procedures; amniocentesis; chorionbiopsy; placentobiopsy; cordocentesis