

კონსტანტინე ხარაბაძე, ზაზა ბოხუა
 არაინვაზიური პრენატალური ტესტის (NIPT) მნიშვნელობა და როლი
 პრენატალური მეთვალყურეობის სისტემაში
 თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; შპს „იმედის კლინიკა“;
 თბილისი, საქართველო

Doi: <https://doi.org/10.52340/jecm.2025.06.10>

KONSTANTINE KHARABADZE, ZAZA BOKHUA
 THE IMPORTANCE AND ROLE OF NON-INVASIVE PRENATAL TESTING (NIPT)
 IN THE PRENATAL SURVEILLANCE SYSTEM

Tbilisi State Medical University; LLC “Imedi Clinic”; Tbilisi, Georgia

SUMMARY

The issues regarding the practical application of cf DNA testing are discussed. cf DNA is mainly used for screening chromosomal and monogenic aberrations. The advantages of cf DNA testing compared with combined screening (biochemical markers + ultrasound) should be noted, including detection rate, frequency of false-positive results, and positive predictive value. The benefits of amniocentesis compared with chorionic villus sampling (CVS) in cases of confined placental mosaicism (CPM) are demonstrated. The importance of chromosomal microarray analysis (CMA) in detecting microdeletions and microduplications, as well as in the genetic evaluation of abortuses and stillbirths, is emphasized.

Additionally, the application of cf DNA testing in cases of congenital adrenal hyperplasia (CAH), autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked disorders, as well as for the determination of the fetal RhD genotype, is presented.

Keywords: NIPT, CVS, CPM, CMA, prenatal testing

შედარებით ხშირი ფეტალური ანეუპლოიდიების (21-ე, მე-18, მე-13 ქრომოსომული წყვილების მიხედვით ტრისომია, სასქესო ქრომოსომების მიხედვით მონოსომია/ტრისომია) პრენატალური სკრინინგი თანამედროვე პირობებში შეიძლება განხორციელდეს დედის სისხლში ნაყოფის დნმ თანმიმდევრობების გამოყენებით. ეს შესაძლებელია, რადგანაც ფეტო-პლაცენტარული კომპლექსის შემადგენელი ნაყოფის უჯრედგარე დნმ (cf DNA) შეიძლება აღმოჩენილ იქნას ორსულის სისხლში ორსულობის 5კვ. ვადიდან და სრულად ელიმინირდება დედის სისხლიდან მშობიარობის შემდეგ მალევე.

cf DNA-ის სკრინინგი კლინიკურ პრაქტიკაში დაიწერა 2011 წლიდან. მისი საშუალებით ხდება დაუნის სინდრომის (21+) 99%-ის და ედვარდსის (18+), პატაუს (13+) სინდრომების 98%-99%-ის გამოვლინება.

cf DNA-ის ქართული დეფინიცია არ არის უნიფიცირებული. ამ კუთხით განიხილება 3 შესაძლო ვარიანტი: უჯრედგარე დნმ-ტესტი; არაუჯრედოვანი დნმ-ტესტი და არაინვაზიური პრენატალური ტესტი (NIPT). უჯრედგარე დნმ (cf DNA) პროდუცირდება როგორც დედის, ასევე ფეტო-პლაცენტარული კომპლექსის მიერ. დედისეული წარმოშობის cf DNA-ის ძირითად წყაროს წარმოადგენს დედის ჰემოპოეზური უჯრედები. „ფეტალური“ cf DNA-ის პირველად წყაროს წარმოადგენს პლაცენტური სინციტიოტროფობლასტური უჯრედების აპოპტოზი [23,24]. დამატებით წყაროდ განიხილება ნაყოფის სისხლის მიმოქცევაში არსებული ერითრობლასტების აპოპტოზი, რომლის შედეგად წარმოქმნილი cf DNA პლაცენტის გზით ხვდება დედის სისხლში [14,23,28]. ნაყოფი და პლაცენტა პრინციპში გენეტიკურად იდენტურია, თუმცა განსხვავებებიც შეიძლება გამოვლინდეს, რაც წარმოადგენს cf DNA-ის ცრუ-დადებითი და ცრუ-უარყოფითი შედეგების მნიშვნელოვან მიზეზს.

cf DNA-ის დედისეული და ფეტალური ნიმუშები განსხვავდება სიგრძის მიხედვით, კერძოდ დედისეული ფრაგმენტები ოდნავ გრძელია (დედისეული ფრაგმენტები უპირატესად შეიცავს ნუკლეოტიდების 166 წყვილს, მაშინ როცა ფეტალური ფრაგმენტები -142 წყვილს) [6]. ფეტალურ ფრაქციაზე მოდის დედის სისხლში მოცირკულირე cf DNA-ის 10-დან 20 პროცენტამდე I და II ტრიმესტრებში [20]. ფეტო-პლაცენტარული cf DNA-ის აღმოჩენა დედის სისხლში შესაძლებელია ორსულობის მე-5 კვირიდან და თითქმის ყოველთვის - მე-9 კვირიდან [11]. ორსულობის 10 კვირიდან 20 კვირამდე მისი შეფარდებითი კონცენტრაცია იზრდება ზომიერად (0,1%-კვირაში), ხოლო შემდეგ მატულობს სწრაფად (1% კვირაში) დროული ორსულობის ვადამდე [25]. ფეტალური ფრაქციის სრული ელიმინაცია ხდება მშობიარობიდან 2 დღის განმავლობაში [15]. სანდო სკრინინგული შედეგების მისაღებად საჭიროა სისხლში ფეტო-პლაცენტარული cf DNA-ის ადექვატური რაოდენობის არსებობა. **ფეტალური ფრაქციის სიმცირის მიზეზები (კრიტიკული შემცირება გულისხმობს შემცველობას $< 3,5\%$):**

- ორსულობის ადრეული ვადა (უმჯობესია დაცდა სულ მცირე 9-10კვ. ორსულობამდე)
- ნიმუშის არასაკმარისი შეგროვება/დამუშავება
- დედის გაზრდილი BMI [5]
- დედის მიერ დაბალმოლეკულური ჰეპარინის გამოყენება ორს. 20 კვირამდე [10]
- ჩასახვა IVF-ის პირობებში [13]

ნაყოფის ანეუპლოიდიის სკრინინგული ტესტების შესაფასებლად გამოიყენება: გამოვლინების მაჩვენებელი (Detection rate – DR; ანუ მგრძნობელობა) და ცრუ-დადებითი მაჩვენებელი (False-positive rate – FPR; ანუ სპეციფიურობა).

cf DNA წარმოადგენს ყველაზე მგრძნობიარე სკრინინგ-ტესტს გავრცელებულ ტრისომიებთან მიმართებით: ტრისომია 21-DR=99,5%, FPR=0,05%; ტრისომია 18-DR=97,7%, FPR=0,04%; ტრისომია 13-DR=96,1%; FPR=0,06%. სხენებული 3 ქრომოსომული წყვილის ტრისომიაზე (21, 18, 13) მოდის პრენატალურად გამოვლენილი ქრომოსომოპათიების 71% [21].

cf DNA ტესტის ცრუ-დადებითი შედეგების (FPR) მიზეზები:

- შეზღუდული პლაცენტარული მოზაიციზმი (CPM). ამ შემთხვევებში cf DNA ტესტი ანალიტიკურად სწორია, მაგრამ კლინიკურად არასწორია
- ერთ-ერთი ტყუპისცალის სიკვდილი (როდესაც ეს უკანასკნელი იყო ანეუპლოიდიის მატარებელი)
- დედის მოზაიციზმი
- დედის კიბო და სხვა ნეოპლაზიები (ფიბროიდები) (ამგვარ ორსულებში სუმარული cf DNA წარმოდგენილ იქნება 3 კომპონენტით; ნაყოფის cf DNA, დედის cf DNA და სიმსივნური cf DNA)
- დედის ღნმ-ასლების რაოდენობრივი ვარიაციები (მატების ტენდენცია, გამოვლენილი მიკროდუპლიკაციების სახით)

cf DNA ტესტის ცრუ-უარყოფითი შედეგების (FNR) მიზეზები:

- შეზღუდული პლაცენტარული მოზაიციზმი (CPM). როგორც აღნიშნული იყო, დედის ცირკულაციაში ფეტალური cf DNA-ის პირველად წყაროს წარმოადგენს პლაცენტური უჯრედები (სინციტიოტროფობლასტი), რომელიც შეიძლება იყოს დისკორდანტული ნაყოფის ქსოვილებთან. შესაძლებელია, რომ ნაყოფი იყოს ანეუპლოიდური, ხოლო პლაცენტური უჯრედების კარიოტიპი კი - ნორმალური. ამგვარ შემთხვევებში cf DNA ტესტი ანალიტიკურად სწორია, თუმცა კლინიკურად არამართებულია (რადგანაც ნაყოფი ანეუპლოიდიის მატარებელია). ამგვარი დისკორდანტობა უფრო მეტად დამახასიათებელია ტრისომია 13 და ტრისომია 18-სთვის და ნაკლებად ტრისომია 21-სთვის. შეზღუდული პლაცენტარული

მოზაიციზმის (CPM)-ს დროს ქორიოცენტეზი (CVS) არ იძლევა ზუსტ პასუხს ნაყოფის კარიოტიპის შესახებ. მსგავს შემთხვევებში ნაყოფის ჭეშმარიტი კარიოტიპის დასაზუსტებლად აუცილებელია ამნიოცენტეზის ჩატარება, ამნიოციტების შემდგომი G-ბენდირებით, ან მიკრომატრიცული ანალიზით.

- ზომიერად შემცირებული ფეტალური ფრაქცია.
- დედისეული დნმ-ასლების რაოდენობრივი ვარიაციები. კერძოდ, დედის ქრომოსომულმა დუბლიკაციებმა შეიძლება გამოიწვიოს ცრუ-დადებითი შედეგები, მაშინ როცა დედის ქრომოსომული დელეცია გამოიწვევს ცრუ-უარყოფითი მაჩვენებლის დაფიქსირებას.

შეზღუდული პლაცენტური მოზაიციზმის (CPM)-ის დროს ქორიოცენტეზი (CVS) არ იძლევა ზუსტ პასუხს ნაყოფის კარიოტიპის შესახებ. მსგავს შემთხვევებში ნაყოფის ჭეშმარიტი კარიოტიპის დასაზუსტებლად აუცილებელია ამნიოცენტეზის ჩატარება, ამნიოციტების შემდგომი G-ბენდირებით, ან მიკრომატრიცული ანალიზით.

განსხვავებები სკრინინგულ ტესტებსა და დიაგნოსტიკურ ტესტებს შორის

ორსულს უნდა ესმოდეს თითოეული მიდგომის მიზნები, შეზღუდვები, ურთიერთგანსხვავებები. სკრინინგ-ტესტები გამოავლენს სპეციფიური ფეტალური ანეუპლოიდიების მიხედვით მაღალი და დაბალი რისკის ორსულებს. დიაგნოსტიკური ტესტები ავლენს, ან გამორიცხავს ნაყოფის ქრომოსომულ ანომალიებს. cf DNA სკრინინგ-ტესტი მოწოდებულია 21-ე, მე-18, მე-13 ქრომოსომის მიხედვით ტრისომიის და სასქესო ქრომოსომების მიხედვით ანეუპლოიდიების დასადგენად. იგი ვერ ახდენს სხვა ანეუპლოიდიების და გენეტიკური დარღვევების დეტექციას. მისთვის დამახასიათებელია ცრუ-დადებითი და ცრუ-უარყოფითი შედეგები. დიაგნოსტიკური პროცედურის დროს, როგორცაა ამნიოცენტეზი, ხდება ფეტალური უჯრედების მიღება, ხოლო შემდგომი კარიოტიპირების, ან მიკრომატრიცული ანალიზის მეშვეობით შესაძლებელი ხდება ყველა ანეუპლოიდიის დიაგნოსტიკა.

დიაგნოსტიკური პროცედურების საშუალებით შესაძლებელი ხდება:

- სრული და პარციალური ტრისომიების დიფერენცირება.
- მოზაიციზმის, მიკროდელეციების/მიკროდუბლიკაციების დეტექცია (მხოლოდ მიკრომატრიცული ტესტების მეშვეობით).
- ამნიონური სითხის AFP-ს, აცეტილქოლინესტერაზის შეფასებით ნაყოფის ნერვული მილის ღია დეფექტების დეტექცია.

პაციენტებს, რომელთაც სურთ თავიანთი ნაყოფის შესახებ მაქსიმალური გენეტიკური ინფორმაციის მიღება უნდა განიხილონ სხვადასხვა ინვაზიური პროცედურების (ქორიოცენტეზი, ამნიოცენტეზი) წარმოების შესაძლებლობა, მასალის შემდგომი დიაგნოსტიკურ-გენეტიკური ტესტირებით ქრომოსომული მიკრომატრიცული ანალიზის გზით. თუ უბე-ით დადგენილია ერთი ან მეტი სტრუქტურული ანომალია, უმჯობესია ამნიოციტების მიკრომატრიცული ტესტის ჩატარება [7]. პაციენტს უნდა ესმოდეს, რომ ჩატარებულმა პრენატალურმა სკრინინგმა შეიძლება აღძრას ეჭვი სხვა პათოლოგიურ მდგომარეობებთან დაკავშირებით, რომლებიც იმყოფება ანეუპლოიდიების მიღმა. ესენია: დედის სასქესო ქრომოსომების მიხედვით ანეუპლოიდია, მოზაიციზმი, მალიგნიზაცია.

cf DNA ტესტის შემდგომი ქმედებები (Post-test follow-up):

- სკრინინგის დადებითი შედეგებით (მაღალი რისკის): პაციენტს უნდა შეეთავაზოს დიაგნოსტიკურ-გენეტიკური ტესტირების ინვაზიური პროცედურები ნაყოფის კარიოტიპის დასადასტურებლად. სადაო რჩება საკითხი ორსულობის ადრეულ ვადაზე cf DNA – პოზიტიური შედეგი მყისვე უნდა დადასტურდეს ქორიონის ბუსუსების კარიოტიპირებით (ქორიოცენტეზი),

თუ სჯობს გადავადება ≥ 15 კვირამდე, როდესაც შესაძლებელია ამნიოცენტეზის განხორციელება. მეორე მოსაზრების მხარდამჭერთა აზრით, ამნიოციტების ანალიზი არის უფრო ზუსტი, რადგანაც ამნიოციტები უფრო რეპრეზენტატიულია ფეტალური გენოტიპის, ვიდრე პლაცენტარული უჯრედები [9,12].

- სკრინინგის უარყოფითი შედეგებით (დაბალი რისკის): ამ დროს ნაყოფს აქვს ანეუპლოიდიის შემცირებული რისკი საკვლევი ქრომოსომების მიხედვით, თუმცა ეს არ გამოირიცხავს იმის შესაძლებლობას, რომ ნაყოფს აქვს ქრომოსომული აბერაციები, რომლებიც არ არის მოცული სკრინინგ-ტესტებით, მაგრამ მათი დეტექცია ძალუძს დიაგნოსტიკურ ტესტებს. პაციენტებისთვის სკრინინგის უარყოფითი შედეგებით, როგორც წესი არ ხდება ინვაზიური პროცედურების შეთავაზება დიაგნოსტიკურ-გენეტიკური ტესტირების მიზნით. თუმცა, თუ ამ კონტინგენტში დამატებით აღინიშნა ნაყოფის სტრუქტურული ანომალიის უბგ-ნიშნები, მაშინ ეძლევა რეკომენდაცია ინვაზიური პროცედურების ჩატარების შესახებ.

წარუმატებელი ტესტის (საეჭვო შედეგის მიღების/შედეგის არარსებობის) შემთხვევაში განიხილება 3 შესაძლო ვარიანტი:

- cf DNA - ტესტის განმეორება 7 დღის შემდეგ. ეს ვარიანტი არის წარმატებული დაახლოებით 60%-დან 80%-ში [3].
- ინვაზიური პროცედურის (ქორიონის ბუსუსების კვლევა, ამნიოცენტეზი) შეთავაზება დიაგნოსტიკური ტესტირებისთვის (კარიოტიპირება/მიკრომატრიცული ანალიზი). სავარაუდოდ ეს არის საუკეთესო ვარიანტი იმ შემთხვევებში, როცა ორსულობა cf DNA ტესტირებამდე განეკუთვნებოდა ანეუპლოიდიის მიხედვით მაღალი რისკის ჯგუფს (მაგ.: დედის მაღალი ასაკი, აბნორმალური უბგ-მონაცემები). ACOG-ის მონაცემებით წარუმატებელი ტესტირება ასოცირებულია ჭეშმარიტი ანეუპლოიდიების მომატებულ რისკთან. ამიტომ იგი საჭიროებს დამატებით გენეტიკურ კონსულტაციას, სრულყოფილი უბგ-კვლევის და დიაგნოსტიკური ტესტების შეთავაზებას [2].
- ზოგიერთი პროგრამის მიერ შემოთავაზებულია შრატის ბიომარკერების განსაზღვრა უბგ-სკრინინგთან კომბინაციაში, შედარებით დაბალი რისკის ჯგუფებში. პაციენტებს, სკრინინგის დადებითი მონაცემებით, შემდგომ სთავაზობენ cf DNA ტესტირებას. თუმცა, პაციენტებს უნდა განემარტოთ, რომ სტანდარტული შრატის ბიომარკერი/უბგ წარმოადგენს ნაკლებად მგრძნობიარე ტესტს cf DNA სკრინინგთან შედარებით.

შრატის ბიომარკერების სკრინინგით ვერ იდენტიფიცირდება მე-18 ქრომოსომის ცალკეული და მე-13 ქრომოსომის ტრისომიის უმეტესი შემთხვევები. ხსენებული ქრომოსომული აბერაციები ასოცირებულია მრავლობით სტრუქტურულ ანომალიებთან, რომელთა გამოვლინება უმეტესწილად ხდება მეორე ტრიმესტრში ჩატარებული უბგ-კვლევის მეშვეობით.

პაციენტებს, რომლებსაც ჩაუტარდათ cf DNA სკრინინგი მე-2 ტრიმესტრში უნდა შევთავაზოთ დამატებითი უბგ-სკრინინგი და/ან დედის შრატის AFP-სკრინინგი, ნაყოფის სტრუქტურული ანომალიების გამოვლინების (ნერვული მილის ღია დეფექტების ჩათვლით) მიზნით [2].

ბიოქიმიური მარკერების განსაზღვრა დედის სისხლის შრატში (PAPP-A და β -hCG) და nuchal translucency-ს (NT) უბგ შეფასება ორსულობის I ტრიმესტრში (11კვ - 14კვ) დღესდღეობით წარმოადგენს საქართველოში პრენატალური გენეტიკური სკრინინგის უმთავრეს მეთოდებს. ამის დასტურია შესაბამისი ეროვნული გაიდლაინის და პროტოკოლის გენეტიკური სკრინინგის რუბრიკის შინაარსი. თუმცა, მოწინავე კლინიკური გამოცდილების მიხედვით, ბიოქიმიური მარკერების განსაზღვრა „კისრის ნაოჭის“ უბგ შეფასებასთან კომბინაციაში არის ალტერნატიული,

დღესდღეობით ნაკლებად გავრცელებული მეთოდი, როგორც დაუნის სინდრომის, ასევე ედვარდსის (18+) და პატაუს (13+) სკრინინგის მიზნით.

შრატის ბიოქიმიური და უბგ-სკრინინგ ტესტები კვლავაც გამოიყენება პაციენტების მიერ, რომელთაც აქვთ გეოგრაფიული, თუ ფინანსური წვდომის ბარიერები cf DNA - სკრინინგის მიმართ. კომბინირებული სკრინინგ-ტესტები გამოიყენება ნაყოფის ნერვული მილის ღია დეფექტების რისკის დასადგენად, რაც შეუძლებელია cf DNA-ის დროს.

ერთ-ერთი სოლიდური ლიტერატურული წყაროს მიხედვით, 15000 ორსულს ჩაუტარდა სკრინინგი ანეუპლოიდიამდე ორსულობის 10-დან 14 კვ. ფარგლებში, 35 სამედიცინო ცენტრში. თითოეულ ორსულთან ხდებოდა სისხლში ბიოქიმიური მარკერების სკრინინგი (NT-ს უბგ კვლევასთან კომბინაციაში) და ამავდროულად cf DNA-ს სკრინინგი [19]. cf DNA სკრინინგი აღმოჩნდა უფრო მგრძნობიარე დაუნის სინდრომის გამოვლინების მხრივ ($38/38=100\%$). ბიოქიმიური მარკერების მგრძნობელობა შეადგენდა $30/38=78,9\%$. ცრუ-დადებითი პასუხების სიხშირე cf DNA-ის დროს უდრიდა $0,06\%$ -ს, ხოლო ბიოქიმიური მარკერების გამოყენებისას - $5,4\%$ -ს. დადებითი პროგნოზირებადი ღირებულებაც აღმოჩნდა უფრო მაღალი cf DNA-ს დროს, ვიდრე ბიოქიმიური მარკერების შემთხვევაში (შესაბამისად $80,9\%$ და $3,4\%$) [27]. ACOG მხარს უჭერს cf DNA-ს, როგორც სკრინინგ-ტესტის გამოყენებას ყველა ორსულში [2].

დიაგნოსტიკური ტესტირება.

I ტრიმესტრში ხორციელდება ქრომოცენტები (CVS). საბოლოო შედეგები მიიღება 7-10 დღეში. თუმცა, იმ შემთხვევებში, როდესაც cf DNA-ტესტირების შედეგად შეიძლება ვივარაუდოთ შეზღუდული პლაცენტარული მოზაიციზმის (CPM) არსებობა, CVS არ წარმოადგენს სასურველ არჩევანს. II ტრიმესტრში წარმოებს ამნიოცენტები, ნაყოფის უჯრედების (ამნიოციტების) მიღებით და შემდგომი კარიოტიპირებით. საბოლოო შედეგები მიიღება 8-14 დღეში. ქრომოსომული მიკრომატრიცული ანალიზით (CMA) ხდება უფრო მეტი და ნატიფი ქრომოსომული აბერაციის დადგენა, ვიდრე სტანდარტული კარიოტიპირების (G-ბენდირების) დროს; თუმცა, CMA-ით ვერ ხდება ბალანსირებული ქრომოსომული აბერაციების გამოვლინება. CMA იძლევა დნმ-ის ასლების ნაკლები რაოდენობრივი ვარიაციების გამოვლინების შესაძლებლობას (მიკროდელეციები და მიკროდუპლიკაციები). ამავე დროს, CMA უფრო ინფორმატიულია აბორტუსების, მკვდრადშობილების გენეტიკური გამოკვლევის პროცესში. CMA არის უფრო ძვირადღირებული, ვიდრე ჩვეულებრივი კარიოტიპირება (G-ბენდირება). CMA-ის მიზნობრივი გამოყენების ჩვენებებია: ა) აუხსნელი ხასიათის განვითარების შეფერხება; ბ) Autism spectrum disorder (ASD); გ) თანდაყოლილი ანომალიები (birth defects); დ) მკვდრადშობადობა, ან ჩვეული აბორტი; ე) ზოგიერთი ავთვისებიანი სიმსივნის შეფასება (მაგ. ჰემატოლოგიური ავთვისებიანი სიმსივნეები).

ზოგიერთი კლინიკისტი მხარს უჭერს ქრომოსომულ მიკრომატრიცულ ანალიზს (CMA), როგორც პირველი რიგის დიაგნოსტიკურ ტესტს [8].

დღესდღეობით შედარებით გავრცელებული მიკროდელეციების/ მიკროდუპლიკაციების ჩამონათვალს განეკუთვნება: 22q11.2 მიკროდელეციის სინდრომი; Angelman-ის სინდრომი; „კატის კნავილის“ სინდრომი; 1p36 დელეციის სინდრომი და პრადერ-ვილის სინდრომი.

ნაყოფის ანეუპლოიდიასთან ასოცირებული უბგ-მონაცემები

I ტრიმესტრში: NT (კისრის „საყელოს“ სისქე); ნაყოფის ლიმფანგიექტაზია; ცისტური ჰიდრომა; საუღლე ლიმფური ჰარკები; ცხვირის ძვლის არარსებობა; Megacystis; ზრდის შეფერხება; პოლოპროზენცეფალია; მუცლის კედლის დეფექტები; პათოლოგიური ნაკადი ვენურ სადინარში; სამკარიანი რეგურგიტაცია.

II ტრიმესტრში: ქოროიდეული წნულის ცისტები; ჭიპლარის 1 არტერია; საშარდე ტრაქტის დილატაცია; ოდნავ დამოკლებული ბარძაყის ძვლები; ჰიპერექოგენური ნაწლავი; სქელი კისრის ნაოჭი; ცხვირის ძვლის არარსებობა; მსუბუქი და ზომიერი ვენტრიკულომეგალია; ზრდის შეფერხება; აბერანტული მარჯვენა ლავინქვემა არტერია.

მოგვყავს რაოდენობრივი და სტრუქტურული ქრომოსომოპათიების რამდენიმე მნიშვნელოვანი წარმომადგენლისთვის დამახასიათებელი მოკლე ეპიდემიოლოგიურ-გენეტიკური მონაცემები:

- დაუნის სინდრომი (21+). სიხშირე - 1/714 ცოცხლადშობილზე. განარჩევენ 3 ციტოგენეტიკურ ვარიანტს: ა) სრული ტრისომია 21-ე წყვილის მიხედვით (47, +21). შეადგენს $\approx 95\%$ -ს; ბ) პარციალური ტრისომია 21-ს გრძელი მხრის მიხედვით. როგორც წესი ის წარმოადგენს რომელიმე მშობელში არსებული რობერტსონული ტრანსლოკაციის (უბნების ურთიერთგაცვლა უხშირესად მე-14 და 21-ე ქრომოსომებს შორის) შედეგს. იგი შეადგენს 3-4%-ს. გ) მოზაიციზმი (47, +21/46) - 1-2%.
- ედვარდსის სინდრომი (18+). სიხშირე - 1/5500 ცოცხლადშობილზე. განარჩევენ 3 ციტოგენეტიკურ ვარიანტს: ა) სრული ტრისომია (47, +18) $\approx 90\%$; ბ) პარციალური ტრისომია (ტრანსლოკაციის შედეგი); გ) მოზაიციზმი (47, +18/46). ედვარდსის სინდრომი ვლინდება მრავლობითი განვითარების თანდაყოლილი მანკებით.
- პატაუს სინდრომი (13+). განარჩევენ 3 ციტოგენეტიკურ ვარიანტს: ა) სრული ტრისომია; ბ) პარციალური ტრისომია (არაბალანსირებული რობერტსონული ტრანსლოკაცია); გ) მოზაიციზმი. პატაუს სინდრომი ვლინდება მრავლობითი განვითარების თანდაყოლილი მანკებით.
- მე-8 ქრომოსომის მიხედვით სრული ტრისომია აღინიშნება ორსულობების 0,1%-ში და როგორც წესი ლეტალურია [22]. ცოცხლადშობილებში 8+ თითქმის ყოველთვის წარმოდგენილია მოზაიციზმით (47, +8/46). ცოცხლადშობილებში 8+ მოზაიკური ფორმების სიხშირე შეადგენს 1/25.000-დან 1/50.000-მდე.
- მე-9 ქრომოსომის მიხედვით სრული ტრისომია ფიქსირდება ყველა ჩასახვათა 0,1%-ში და თითქმის ყოველთვის მთავრდება პრენატალური ლეტალობით [16]. ცოცხლადშობილების უმრავლესობას აქვს მოზაიციზმი. ფენოტიპური დარღვევები არის მსგავსი სრული ტრისომიის და მოზაიციზმის დროს.
- ტრიპლოიდიის სინდრომი. გვხვდება კლინიკურად დიაგნოსტირებულ ორსულობათა 1-3%-ში. შეადგენს სპონტანური აბორტების 20%-ს [17]. ცოცხლადშობილებში გვხვდება 1/10.000-დან 1/50.000-მდე. დიანდრიკ ფორმა გულისხმობს მამისეულ ექსტრა-ჰაპლოიდური კომპლექტის არსებობას, დიგინიკ ფორმა კი - დედისეული ექსტრა-ჰაპლოიდური კომპლექტის არსებობას. დიანდრიკ/დიგინიკ=90%/10%. არასრული ბუტენამქერის სურათი უფრო მეტადაა დამახასიათებელი დიანდრიკ ტრიპლოიდიისათვის.
- სტრუქტურული აბერაციები გულისხმობს: დელეციებს, დუპლიკაციებს, ტრანსლოკაციებს, ინვერსიებს. აუტოსომური დელეციების სიხშირე - 1/7.000 ცოცხლადშობილზე. აუტოსომური დუპლიკაციების სიხშირე უცნობია.
- 5p დელეციის სინდრომი („კატის კნავილის“ სინდრომი). სიხშირე - 1/45.000 ცოცხლადშობილზე [18]. დაახლოებით 85% გამოწვეულია მე-5 ქრომოსომის მოკლე მხრის პარციალური დელეციით, რომელიც აღმოცენებულია de novo. დელეციის შემცველი ქრომოსომა არის მამისეული წარმოშობის 80%-ში. დანარჩენი შემთხვევები არის ერთ-ერთ მშობელში არსებული ტრანსლოკაციისგან (რომელიც შეიცავს 5p-ს) წარმოებული.

- 18q-დელეციები. სიხშირე - 1/55.000 ცოცხლადშობილზე [26]. 94% არის de novo შემთხვევები, დანარჩენი კი - მშობლის ბალანსირებული ტრანსლოკაციის შედეგი. დელეციის ლოკალიზაციის მიხედვით განარჩევენ 2 ჯგუფს: ა) პროქსიმალური 18q - (18q11.2 - q21.1) - შეიცავს ინტერსტიციალურ დელეციას - უბანს 80 გენით. ბ) დისტალური 18q - (18q21.1 - q23) - შეიცავს ინტერსტიციალურ, ან ტერმინალურ დელეციას - უბანს 103 გენით. დისტალური დელეციების 83% მოდის ტერმინალურ დელეციებზე.

cf DNA სკრინინგის გამოყენება მონოგენური დარღვევების დროს

დაახლოებით 2300 მონოგენური დარღვევისთვის გამოვლენილია მოლეკულური მიზეზი. საყურადღებო ლიტერატურული წყაროს მიხედვით, უბგ-ით ვიზუალიზირებული საექვო სტრუქტურული ანომალიების მქონე 876 ნაყოფის გაფართოებულმა cf DNA სკრინინგმა გამოავლინა 55 ანეუპლოიდიის, 6 მიკროდელეციის და 37 მონოგენური პათოლოგიის შემთხვევა, რითაც მიღწეულ იქნა გენეტიკური დარღვევების დეტექციის ზრდა 60,7%-ით.

აღწერილია cf DNA-სკრინინგის გამოყენება სქესთან შეჭიდული დარღვევების (დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია), აუტოსომურ-დომინანტური (აქონდროპლაზია) და აუტოსომურ-რეცესიული (ცისტური ფიბროზი) პათოლოგიების შემთხვევებში [1,29]. აუტოსომურ-დომინანტური (AD) დარღვევები ნაყოფში შეიძლება გამოწვეულ იქნას ახლად აღმოცენებული (de novo) გენური მუტაციებით, ან მშობლების მიერ მატარებელი მუტაციების დამემკვიდრებადი (სეგრეგაციული) ფორმებით. ორივე ვარიანტის გამოვლინება არის შესაძლებელი cf DNA-ტესტირებით. უფრო მეტად აღწერილი და შესწავლილია ახლად აღმოცენებული აუტოსომურ-დომინანტური გენური მუტაციები, რომლებიც ასოცირებულია ჩონჩხის დისპლაზიასთან [4] და კრანოსინოსტოზთან. მშობელთა გენოტიპი ნორმალურია.

დამემკვიდრებადი (სეგრეგაციული) AD დარღვევების დროს პათოლოგიური ნიშნის მამისგან დამემკვიდრება ჩაითვლება უფრო სარწმუნოდ, რადგანაც აღნიშნული პათოლოგიური ვარიანტი ფიგურირებს ნაყოფში და არა დედაში. აქედან გამომდინარე, ნაყოფის cf DNA გამიჯვნა დედისგან უფრო გაადვილებულია.

თუ RhD პოზიტიური მამა არის ჰეტეროზიგოტური ($\approx 40\%$) საჭიროა ნაყოფის RhD-ტიპის დადგენა. ნაყოფის RhD გენოტიპი ისაზღვრება დედის პლაზმაში cf DNA-ტესტირების საშუალებით ორსულობის 10კვ. შემდგომ. ხსენებული კვლევის სარგებლიანობა გამოიხატება შემდეგში: ა) ნაყოფის RhD სტატუსის განსაზღვრის მიზნით ამნიოცენტეზის ჩატარების მნიშვნელოვანი შემცირება; ბ) არაალოიმიზირებული ორსულობისას, როდესაც როგორც ორსული, ასევე ნაყოფი არის RhD-ნეგატიური, ორსულს აღარ უკეთდება ანტი-D იმუნოგლობულინი (ალოიმიზაციის პრევენციის მიზნით) [4].

cf DNA - სკრინინგი საკმაოდ ფასეულია სქესთან შეჭიდული დარღვევების გამოსავლენად. თანდაყოლილი ადრენალური ჰიპერპლაზიის (CAH) მქონე მდედრობითი სქესის ნაყოფს (46,xx) ვირილიზაცია ეწყება 9 კვირის ვადიდან, ანუ რამდენიმე კვირით ადრე, ვიდრე უბგ-ით ზუსტად შეფასდება ნაყოფის სქესი. ორსულთან დექსამეტაზონით ადრეული მკურნალობის დაწყებამ შეიძლება შეამციროს ვირილიზაციის პროცესი. ოჯახებში, სადაც ორივე მშობელი არის CAH-ის რეცესიული გენის მატარებელი, ნაყოფის სქესის ადრეული განსაზღვრა საშუალებას გვაძლევს ადრეულად იქნას დაწყებული დექსამეტაზონით მაკორეგირებელი მკურნალობა 46,xx-ის მქონე ნაყოფებში [29].

ნაყოფის სქესის განსაზღვრა მნიშვნელოვანია აგრეთვე ოჯახებში, ცნობილი x-შეჭიდული დარღვევებით (მაგ.: ჰემოფილია და დიუშენის კუნთოვანი დისტროფია); სახელდობრ, პროგნოზირებულ მამრობითი სქესის ნაყოფებს აქვთ x-შეჭიდული დაავადებების ფენოტიპურად გამომჟღავნების 50%-იანი (!) რისკი.

დასკვნები:

- არაინვაზიური პრენატალური ტესტირება (NIPT), ანუ იგივე - უჭრედგარე ღნმ ტესტირება (cf DNA testing) წარმოადგენს გავრცელებული ქრომოსომოპათიების გამოვლინების მაღალეფექტურ სკრინინგულ მეთოდს.
- cf DNA - ტესტირებას ახასიათებს რიგი უპირატესობები კომბინირებული (ბიოქიმიური მარკერები + უბგ) სკრინინგთან შედარებით (გამოვლინების სიხშირე; ცრუ-დადებითი პასუხების სიხშირე; დადებითი პროგნოზირებადი ღირებულება).
- შეზღუდული პლაცენტარული მოზაიციზმის (CPM) დროს ქორიოცენტები (CVS) არ იძლევა ზუსტ პასუხს ნაყოფის კარიოტიპის შესახებ. მსგავს შემთხვევებში ნაყოფის ჭეშმარიტი კარიოტიპის დასაზუსტებლად აუცილებელია ამნიოცენტების ჩატარება, ამნიოციტების შემდგომი G-ბენდირებით, ან მიკრომატრიცული ანალიზით.
- ქრომოსომული მიკრომატრიცული ანალიზით (CMA) ხდება უფრო მეტი და ნატიფი ქრომოსომული აბერაციის დადგენა, ვიდრე სტანდარტული კარიოტიპირების (G-ბენდირების) დროს. CMA იძლევა მიკროდელეციების და მიკროდუპლიკაციების გამოვლინების შესაძლებლობას. ამავე დროს CMA უფრო ინფორმატიულია აბორტუსების, მკვლადშობილების გენეტიკური გამოვლინების პროცესში.
- მკვლადშობადობის და ნეონატალური სიკვდილის ყველა შემთხვევა უნდა იქნას გამოკვლეული (ფენოტიპის სრული აღწერილობა; ციტოგენეტიკური ანალიზი; პათომორფოლოგიური გამოკვლევა), რათა მშობლებს მიენდოთ ინფორმაცია ზუსტი დიაგნოზის, სიკვდილის მიზეზის და მომავალი ორსულობის დროს განმეორების რისკის შესახებ.

References:

1. Allen S., Young E., et al. Noninvasive prenatal diagnosis for single gene disorders. „Curr. Opin. Obstet. Gynecol.“, 2017; 29:73.
2. American College of obstetricians and Gynecologists committee on Practice Bulletins-Obstetrics, Committee on Genetics, Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG practice Bulletin, Number 226. „Obstetrics Gynecology“, 2020; 136:e48.
3. Benn P., Valenti E., et al. Factors associated with informative redraw after an initial no result in noninvasive prenatal testing. „Obstetrics Gynecology“, 2018; 132:428.
4. Bills VL., Soothill PW. Fetal blood grouping using cell free DNA-an improved service for RhD negative pregnant women. „Transfus. Apher. CSI.“, 2014; 50:148.
5. Canick JA., Palomaki GE., et al. The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. „Prenatal Diagnosis“, 2013; 33:667.
6. Chiu RWK., LO YMD. Cell-free fetal DNA coming in all sizes and shapes. „Prenatal Diagnosis“, 2021; 41:1193.
7. Committee on Genetics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 682: Microarrays and Next-Generation Sequencing Technology: The Use of Advanced Genetic Diagnostic Tools in Obstetrics and Gynecology. „Obstetrics Gynecology“, 2016; 128:e262. Reaffirmed 2019.
8. Fiorentino F., Napolitano S., et al. Chromosomal microarray analysis as a first-line test in pregnancies with a priori low risk for the detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. „European journal of Human Genetics“, 2013; 21:725.
9. Grati FR., Bajaj K., et al. The type of fetoplacental aneuploidy detected by cf DNA testing may influence the choice of confirmatory diagnostic procedure. „Prenatal Diagnosis“, 2015; 35:994.
10. Gromminger S., Erkan S., et al. The influence of low molecular weight heparin medication on plasma DNA in pregnant women. „Prenatal Diagnosis“, 2015; 35:1155.
11. Guibert J., et al. Kinetics of SRY gene appearance in maternal serum: Detection by real time PCR in early pregnancy after assisted reproductive technique. „Human Reproductology“, 2003; 18:1733.

12. Kalousek DK., Howard-Peebles PN., et al. Confirmation of CVS mosaicism in term placentae and high frequency of intrauterine growth retardation associated with confined placental mosaicism. „Prenatal Diagnosis“, 1991; 11:743.
13. Lee TJ., Rolnik DL., et al. Cell-free fetal DNA testing in singleton IVF conceptions. „Human Reproductology“, 2018; 33:572.
14. Lo YM., Lo ES., et al. Two-way cell traffic between mother and fetus: biologic and clinical implications. „Blood“, 1996; 88:4390.
15. Lo YM., Zhang j., et al. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. „American journal of Human genetics“, 1999; 64:218.
16. Machin G.A., Crolla J.A. Chromosome constitution of 500 infants dying during the perinatal period. With an appendix concerning other genetic disorders among these infants. „Humangenetic“, 1974; 23:183.
17. McWeeney DT., Manne S., et al. Pregnancy complicated by triploidy: a comparison of the three Karyotypes. „Am. J. Perinatal“. 2009; 26:641.
18. Niebuhr E., The Cri du Chat syndrome: epidemiology, cytogenetics and clinical features. „Hum. Genet“, 1978; 44:227.
19. Norton ME., Jacobsson B., et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. „New England j. of Medicine“, 2015; 372:1589.
20. Palomaki G.E., Kriza EM., et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. „Genet. Med.“, 2011; 13:913.
21. Ravitsky V., Roy MC., et al. The emergency and Global Speed of Noninvasive Prenatal Testing. „Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.“, 2021; 22:309.
22. Riccardi VM. Trisomy 8: an international study of 70 patients. „Birth Defects Orig. Artic. Ser.“, 1977; 13:171.
23. Sekizawa A., Samura O., et al. Apoptosis in fetal nucleated erythrocytes circulating in maternal blood. „Prenat. Diagnosis“, 2000; 20:886.
24. Tjoa ML., Cindrova-Daviev T., et al. Trophoblastic oxidative stress and the release of cell-free fetoplacental DNA. „Am. J. Pathology.“, 2006; 169:400.
25. Wang E., Bateu A., et al. Gestational age and maternal weight effects on fetal cell-free DNA in maternal plasma. „Prenatal Diagnosis“, 2013; 33:662.
26. Wellesley D., Dolk H., et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. „Eur. J. Hum. Genet.“, 2012; 20:521.
27. Shang H., Gao Y., et al. Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146,958 pregnancies. „Ultrasound in Obstetrics Gynecology.“, 2015; 45:530.
28. Zhong XY., Holzgreve W., et al. Cell-free fetal DNA in the maternal circulation does not stem from the transplacental passage of fetal erythroblasts. „Molecular Human Reproductology.“, 2002; 8:864.
29. Zhong LP W., Chiu RWK. The next Frontier in Noninvasive Prenatal Diagnostics: Cell-free Fetal DNA Analysis for Monogenic Disease Assessment. „Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.“, 2022; 23:413.

კონსტანტინე ხარაბაძე, ზაზა ბოხუა

არაინვაზიური პრენატალური ტესტის (NIPT) მნიშვნელობა და როლი

პრენატალური მეთვალყურეობის სისტემაში

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი; შ.პ.ს. „იმედის კლინიკა“;

თბილისი, საქართველო

რეზიუმე

ნაშრომში განხილულია არაინვაზიური პრენატალური ტესტის (NIPT), იგივე უჯრედგარე დნმ-ტესტირების (cf DNA testing) პრაქტიკულ გამოყენებასთან დაკავშირებული საკითხები. cf DNA უმთავრესად გამოიყენება ქრომოსომული და მონოგენური აბერაციების სკრინინგისთვის. აღსანიშნავია მისი უპირატესობები კომბინირებულ (ბიოქიმიური მარკერები + უბგ) სკრინინგთან

შედარებით (გამოყენების სიხშირე; ცრუ-დადებითი პასუხების სიხშირე; დადებითი პროგნოზირებადი ღირებულება). ნაჩვენებია ამნიოცენტეზის გამოყენების უპირატესობა ქორიოცენტეზთან შედარებით შეზღუდული პლაცენტარული მოზაიციზმის (CPM) არსებობისას. ხაზგასმულია ქრომოსომული მიკრომატრიცული ანალიზის (CMA) მნიშვნელობა მიკროდელეციების/მიკროდუპლიკაციების დეტექციაში, ასევე აბორტების და მკვდრადშობილების გენეტიკური კვლევის პროცესში. ნაჩვენებია cf DNA ტესტის გამოყენება აუტოსომურ-დომინანტური, აუტოსომურ-რეცესიური, X-შეჭიდული დარღვევების, CAH-ის დროს; აგრეთვე ნაყოფის RhD-გენოტიპის განსაზღვრის მიზნით.

