

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14 и 43/14), министерот за здравство донесе

**У П А Т С Т В О**  
**ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ЗА**  
**СКРИНИНГ ЗА ФЕТАЛНИ ХРОМОЗОМСКИ АБНОРМАЛНОСТИ**

**Член 1**

Со ова упатство се пропишува постапката за скрининг за фетални хромозомски абнормалности.

**Член 2**

Начинот на постапката за скрининг за фетални хромозомски абнормалности е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

**Член 3**

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на скрининг за фетални хромозомски абнормалности, по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот, може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на постапката, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

**Член 4**

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на неговото донесување.

Бр. 07-2863/1  
12 март 2014 година  
Скопје

**МИНИСТЕР**  
**Никола Годоров**

---

## СКРИНИНГ ЗА ФЕТАЛНИ ХРОМОЗОМСКИ АБНОРМАЛНОСТИ

МЗД Упатства  
11.08.2010

- Основи
- Скрининг методи
- Близначка (гемеларна) бременост
- Фетални хромозомски испитувања
- Абнормални резултати и понатамошни испитувања
- Идни можности
- Поврзани студии
- Референци

### ОСНОВИ

- Секоја бременост носи мал ризик од фетални хромозомски аномалии.
- Инциденцата на трисомија 21, која е причина за Даунов синдром, е помалку од 1/1000 ако мајката има под 30 години, а повеќе од 1/1000 ако мајката е на возраст над 40 години.
- На повозрасните бремени жени (35-40год.) треба да им биде понудена хорион биопсија или амниоцентеза за скрининг на фетални хромозомски аномалии<sup>1</sup>.
- Дауновиот синдром и другите хромозомски аномалии можат да бидат испитувани кај секоја жена на која било возраст, врз база на возраста, серумските маркери и минорни абнормалности на фетусот, детектирани при ултразвучен преглед.
  - Една можна варијанта за скрининг на хромозомски аномалии е да се употреби комбиниран скрининг во рана бременост (серум маркери од 8-11-та гестациска недела и мерење на нухална транслуценца како дел од рутински ултразвучен преглед од 11-12-та гестациска недела) или алтернативно со серум од мајката од 14-та или 15-та гестациска недела.
- Запомнете дека скринингот е доброволен и бремената жена може да реши дали сака фетални дијагностички испитувања откако ќе бидат дадени информации за сигурноста, ризиците, времето потребно за испитувањата и методите на известување.

### СКРИНИНГ МЕТОДИ

#### *Ран биохемиски скрининг*

- За вереме на првиот триместар (8-13 гестациски недели) ризикот за хромозомски аномалии се одредува со мерење на серумската концентрација на плазма протеинот А, асоциран со бременост (РАРР-А) и  $\beta$ -НСГ. Во случаи на Даунов синдром концентрацијата на РАРР е пониска од нормалната, а на  $\beta$ -НСГ е повисока.

#### *Нухална транслуценца*

- Зголемена нухална транслуценца, детектирана на ултразвучен преглед помеѓу 10-та и 13-та гестациска недела, значи зголемен ризик од хромозомски аномалии.
- Нухалната транслуценца е обично транзиторна, но во одредени случаи зголемувањето води кон спонтан абортус, независно од хромозомската состојба на плодот.
- Исто така, забележано е дека во овие бремености е малку зголемен ризикот од конгенитални срцеви дефекти ( 5-10 %).

<sup>1</sup> Според препораките на Fetal Medicine Foundation, прифатени во Република Македонија, инвазивна пренатална дијагностика е императив само кај пациентки на возраст од 40 и над 40 години, заради ниската сензитивност на биохемискиот скрининг кај оваа возрасна категорија.

### **Комбиниран ултразвук и биохемиски скрининг**

- Комбинираниот ултразвучен преглед и биохемискиот скрининг се состои од мерење на PAPP-A и слободен  $\beta$ -HCG за време на првиот триместар од бременоста.
- Евалуацијата вклучува мерење на нухална транслуценца (мм), големина на фетусот (CRL) и возраст на мајката.
- Врз база на горенаведените податоци, компјутерот ќе ја пресмета статистичката веројатност за трисомија 21.

### **Биохемиски скрининг во вториот триместар**

- За време на вториот триместар (15-17-та гестациска недела) евалуацијата на ризикот се базира на мерење на концентрацијата на  $\beta$ -HCG, фетален алфа фетопротеин и инхибин А (с# уште не се спроведува во секоја држава).
- Во случаи на Даунов синдром, концентрацијата на  $\beta$ -HCG е повисока од нормалната, а на АФП е пониска.
- Доколу се земе предвид возраста на мајката, овој метод на скрининг ќе ја идентификува групата на мајки (5% од сите трудници) со покачен ризик за фетална трисомија 21. Понатамошните хромозомски испитувања во рамките на групата, идентификуваат околу 60% од сите случаи на трисомија 21. (нпп А)
- Зголемена концентрација на серумски АФП помага да се идентификуваат (препознаат) фетуси кои можеби имаат:
  - Дефект на невралната туба или гастрошиза.
  - Конгенитална нефроза.
  - Други извесни структурни аномалии.

### **Ултразвучен скрининг за фетални аномалии**

- Ако кај фетусот се детектираат структурни аномалии, потребни се хромозомски испитувања, дури и кога најмало отстапување (абнормалност) може да укаже на хромозомски дефект.
- Мали наоди (отстапки) кои сугерираат хромозомски дефект се циста на хорионидниот плексус, пиелектазија, хиперехогени фетални црева, хигром во нухалната регија, фетален хидропс, нухална транслуценца и отсуство на носна коска за време на првиот триместар<sup>2</sup>.

## **БЛИЗНАЧКА БРЕМЕНОСТ**

- Кај близначка бременост при ултразвучен преглед треба да се одреди дали бременоста е монохорионска или бихорионска.
- Важно е да се детерминира, бидејќи монохорионската бременост исто е монозиготна, додека 90% од сите бихорионски бремености се дизиготни.
- Кај дизиготна бременост се дуплира ризикот за трисомија, додека кај монозиготна бременост, возраста на мајката како ризик е иста како и кај единечна бременост, но и двата плода или имаат нормални или абнормални хромозоми.
- Концентрациите на тестовите од крв, земени за скрининг во текот на вториот триместар, ќе бидат дуплирани. Поради тоа, близначкиот карактер на бременост треба да се земе предвид при пресметувањето на ризикот. Во пракса, дефинитивна стратификација на ризикот не е можна, но сепак е можна категоризација на близначката бременост во ризична и неризична група.
- Мерење на нухална транслуценца треба да се направи за време на бременоста.

## **ФЕТАЛНИ ХРОМОЗОМСКИ ИСПИТУВАЊА**

- Феталните хромозомски испитувања се многу веродостојни, во преку 99% од случаите се конечни.
- Дискрепанцата е како резултат на наодот на таканаречен мозаицизам, каде примероците покажуваат клетки и со нормални и со абнормални хромозоми.

<sup>2</sup> Секој од споменатите т.н „soft“ маркери носи различно ниво на ризик и асоцијација со хромозомски аберации, на што треба да се обрне внимание при советувањето на родителите.

- Доколку се испитуваат само трисомии и абнормалности на секс хромозомите, наместо целосни хромозомски анализи тоа треба да се земе во предвид при советувањето на родителите.
- Ризикот од губиток на бременоста (абортус) по извршена амниоцентеза е 0.5 %, а по хорион биопсија е 0.5-1 %. (ннп А)

#### **Хорион биопсија**

- Хорион биопсија може да се врши по 10-та гестациска недела. Се зема трансабдоминално примерок со игла. Иглата се пласира под контрола на ултразвук во хорионот, се повлекува мало парче од плацентарното ткиво во шприцот.
- Во многу случаи примерокот ќе обезбеди клетки во фаза на делба за околу 1 недела и обоените хромозоми може да се набљудуваат под микроскоп.
- Ако е ова неуспешно, примерокот ќе се засади на култура и резултатот ќе биде готов за 3-4 недели.
- Резултатот за трисомија со PCR<sup>3</sup> метод може да биде готов за една недела.

#### **Амниоцентеза**

- Амниоцентезата обично се врши помеѓу 15- 16-та гестациска недела<sup>4</sup>. Примерок од плодова вода (амнионска течност) се зема трансабдоминално со игла. Процедурата се врши под контрола на ултразвук, за да се гледа движењето на иглата во кавумот на утерусот. Амнионската течност секогаш содржи фетални клетки кои се култивираат за хромозомски испитувања. Резултатите се готови за 2-3 недели.
- Во склоп на хромозомските испитувања, концентрацијата на АФП обично се испитува во примероците. Концентрацијата на АФП може да биде зголемена доколку фетусот има структурни аномалии (различни дефекти во затворање, како дефект на неврална туба-спина бифида) или конгенитална нефроза.

#### **Индикации за хромозомски испитувања**

- Возраст на трудницата > 40 години.
- Мали фетални нарушувања, откриени во текот на ултразвучниот преглед.<sup>5</sup>
  - Нухална транслуценца над 95<sup>та</sup> перцентила.
  - Циста на plexus chorioideus.
  - Пиелектазија.
  - Хиперехогени фетални црева.
  - ИУГР.
- Резултат кој сугерира зголемен ризик од биохемиски маркери или комбиниран ултразвучен преглед со биохемиски маркери.
- Дефект во структурата на плодот, идентификуван за време на ултразвучен преглед, на пример, умбиликална хернија, pes equinovagus или срцеви аномалии.
- Еден од родителите, или претходно дете со дијагностициран хромозомски дефект.

### **АБНОРМАЛНИ РЕЗУЛТАТИ И ПОНАТАМОШНИ МЕРКИ**

- Ако резултатите од хромозомските испитувања се абнормални, на родителите треба да им се понуди генетско советување. Тоа обезбедува родителите целосно да го разберат значењето на резултатите и подготвеност за носење на понатамошни одлуки.
- Ако родителите сакаат, можат да побараат прекин на бременоста, зависно од карактерот на развојното нарушување или аномалијата, до 24<sup>та</sup> гестациска недела.

<sup>3</sup> PCR - Polymerase Chain Reaction.

<sup>4</sup> Во РМ се практикува изведување на амниоцентеза по навршени полни 16 гестациски недели.

<sup>5</sup> Секој од споменатите т.н „soft“ маркери носи различно ниво на ризик и асоцијација со хромозомски аберации и како изолиран маркер не е секогаш индикација за хромозомско испитување, на што треба да се обрне внимание при советувањето на родителите. Види упатство за Ултразвучен преглед во бременост.

- Ако родителите решат бременоста да продолжи, понатамошното следење (мониторирање) на бременоста, самото породување и грижата за новороденото, треба да бидат оптимално организирани.
- Ако бременоста се прекине поради развоен дефект, точната природа на дефектот треба да се утврди со преглед на фетусот (визуелна инспекција, фотографирање, хромозомски испитувања-пост мортем). На овој начин на родителите може да им се даде информација во текот на генетското советување, што ќе укаже на ризикот од повторување и за соодветно фетално испитување за време на следните бремености.

### МОЖНОСТИ ВО ИДНИНА

- Можни алтернативи во иднина за скрининг на хромозомски аномалии вклучуваат:
  - Молекуларен кариотип во замена на конвенционалните хромозомски анализи.
  - Ултразвучни наоди, како промени во протокот низ дуктус веносус и срцевата фреквенција во рана бременост.
  - Фетални клетки и ДНА во мајчина циркулација.

### РЕФЕРЕНЦИ

1. Hiippala A, Eronen M, Taipale P, Salonen R, Hiilesmaa V. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 Jul; 18(1):18-22. [PubMed](#)
2. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM, SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess* 2003; 7(11):1-77. [PubMed](#)
3. Heinonen S, Ryyänen M, Kirkinen P, Penttilä I, Syrjänen K, Seppälä M, Saarikoski S. Prenatal screening for congenital nephrosis in east Finland: results and impact on the birth prevalence of the disease. *Prenat Diagn* 1996 Mar; 16(3):207-13. [PubMed](#)
4. O'Brien JE, Dvorin E, Yaron Y, Ayoub M, Johnson MP, Hume RF Jr, Evans MI. Differential increases in AFP, hCG, and uE3 in twin pregnancies: impact on attempts to quantify Down syndrome screening calculations. *Am J Med Genet* 1997 Dec 12; 73(2):109-12. [PubMed](#)

Автор: Riitta Salonen and Pekka Taipale

Article ID: ebm00563 (026.004)

© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

1. **EBM-Guidelines, 11.08.2010,**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до август 2015 година.**