

УДК 618.293-07:616.15-07-097.34

## НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА РЕЗУС-ФАКТОРА И ПОЛА ПЛОДА ПО КРОВИ БЕРЕМЕННОЙ

Мельников В.А., Маркелова А.Н., Тороповский А.Н., Тюмина О.В., Стулова С.В.

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет

Минздравообразования России», Самара;

ГБУЗСО «Клинический центр клеточных технологий», Самара, e-mail: markelova-an@mail.ru

Диагностика резус-фактора и пола плода ранее вызывала затруднения и была возможна с 20 недели беременности путем амниоцентеза или кордоцентеза. Что достаточно опасно как для матери, так и для плода. Были проведены научные исследования с помощью новых диагностических наборов для идентификации гена резус-фактора (RHD) и Y-хромосомы в крови матери «ДНК-резус ребенка» и «ДНК-пол ребенка производства ООО «Ген-технология» (Россия). И была доказана возможность использования их для неинвазивной диагностики резус-фактора и пола плода на ранних сроках беременности. А также на основании этого предложен новый план ведения женщин с резус-отрицательной кровью и женщин, в чьих семьях прослеживаются заболевания, сцепленные с полом.

**Ключевые слова:** резус-фактор, пол плода, неинвазивная диагностика

## NON-INVASIVE DIAGNOSTICS OF THE RH FACTOR AND SEX OF THE FETUS BY BLOOD OF PREGNANT WOMAN

Melnikov V.A., Markelova A.N., Toropovskij A.N., Tjumina O.V., Stulova S.V.

SEE HPE «Samara State Medical University of Minzdravotspazvitiya Russia», Samara;

GBUZSO «Clinical center of cellular technologies», Samara, e-mail: markelova-an@mail.ru

Before diagnosis of the Rh factor and sex of the fetus was troublesome. It was previously been possible with the 20 weeks of pregnancy by amniocentesis or cordocentesis. It is dangerous for both mother and fetus. Scientific researches were carried out with new diagnostic kits for the identification of the Rh factor gene (RHD) and the Y chromosome in maternal blood «DNA rhesus baby» and «DNA-child's sex», produced by «gene technology» (Russia). As a result the possibility of using them for non-invasive diagnosis of the Rh factor and sex of the fetus in early pregnancy was proved. Basing on it a new plan of keeping women with Rh-negative blood, and women, whose families traced the disease connected with sex.

**Keywords:** Rh factor, sex of fetal, non-invasive diagnosis

Одним из основных направлений деятельности современной медицины является снижение перинатальной смертности и перинатальной заболеваемости. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБПиН), а также заболевания, сцепленные с полом, влияют на оба эти показателя.

**Цель исследования** – оценить методы неинвазивной диагностики резус-фактора и пола плода по крови беременной женщины.

Несовместимость по резус-фактору – одна из самых частых причин ГБПиН. Когда отец гетерозиготен по гену RHD, а мать резус-отрицательна, в 50% случаев ребенок будет резус-положительным, в 50% – резус-отрицательным. Тем не менее в настоящее время беременность у женщины с резус-отрицательной кровью от мужчины с резус-положительной кровью ведется как беременность плодом с резус-положительной кровью. Пренатальная диагностика RHD-статуса в этих случаях имеет исключительную важность, потому что при выявлении отрицательного резус-фактора плода дальнейшие анализы по определению титра антител и процедуры становятся ненужными. Кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Самарского государственного медицинско-

го университета и Клиническим центром клеточных технологий проводятся научные исследования по разработке и внедрению в медицинскую практику нового метода ведения беременных с резус-отрицательной кровью, основанного на неинвазивной диагностике резус-фактора плода по крови беременной женщины с использованием новых диагностических наборов для идентификации гена резус-фактора (RHD) плода в крови матери «ДНК-резус ребенка» производства ООО «Гентехнология» (Россия). Ранее резус-фактор плода определяли лишь с помощью биопсии хориона, амниоцентеза или кордоцентеза, которые являются инвазивными процедурами и могут вызвать серьезные осложнения, а также привести к повышению риска сенсбилизации матери.

Для определения резус-фактора плода мы использовали фетальную ДНК из плазмы крови беременной резус-отрицательной женщины. Были использованы образцы крови ста беременных резус-отрицательных женщин объемом 5 мл. Двадцать женщин были в I триместре беременности (7–12 недель), тридцать восемь во II триместре (13–24 недели) и 42 в III триместре (25–40 недель). В каждом случае женщины подписывали ин-

формированное согласие. Все 100 женщин, вступившие в исследование, были резус-отрицательные по результатам серологического анализа. Для 60 из них стал известен резус-фактор рожденного ребенка. Резус-фактор рожденных детей оценивался серологическим методом в роддоме.

ДНК-анализ 37 образцов указал на положительный резус-фактор плода, в 23 случаях был установлен отрицательный резус-фактор. Результаты анализа были подтверждены анализом крови детей после их рождения. В одном случае результат анализа не совпал (при отрицательном резус-факторе по данным тест-системы фактический резус-фактор оказался резус-положительным). Следует отметить, что срок беременности для этой пациентки составил 9 недель, в то время, как минимальным сроком, гарантирующим правильность результатов анализа, является срок 10 недель. Следовательно, данный результат не может использоваться при оценке аналитических характеристик тест-системы. Таким образом, чувствительность и специфичность применяемого метода диагностики составили 100%.

Актуальность внедрения данной инновационной методики по раннему определению резус-фактора плода у резус-отрицательных беременных очевидна, так как позволяет распределить женщин с резус-отрицательной кровью на две группы. Те женщины, чей плод резус-отрицательный, ведутся и родоразрешаются по стандартному плану, им нет необходимости в динамике определять титр антител, а также вводить с профилактической целью дорогостоящий антирезус-иммуноглобулин. Тем женщинам, чей плод резус-положительный, уделяется пристальное внимание в женских консультациях и родильных домах в связи с опасностью возникновения ГБПиН.

Кроме определения резус-фактора плода, стало возможным определять и пол будущего ребенка на ранних сроках беременности (начиная с 7 недели). Что имеет особое значение для семей один из родителей в которых имеет заболевания, сцепленные с полом. Гемофилия А и В, синдром Гунтера, болезнь Фабри, миодистрофия Дюшенна/Беккера – вот лишь некоторые из таких заболеваний.

Определение пола проводилось с использованием новых диагностических наборов «ДНК-пол ребенка» производства ООО «Гентехнология» (Россия). Проводилась оценка фетальной ДНК из плазмы крови беременной женщины. Были использованы образцы крови 68 беременных женщин объемом 7 мл. 57 женщин уже родили здоровых детей (30 мальчиков, 24 девочки) и можно оценить результаты исследования.

ДНК-анализ 30 образцов этих женщин указал на плод мужского пола, 24 – на плод женского пола. Таким образом, чувствительность и специфичность применяемого метода диагностики составили 100%.

Из результатов исследования видно, что неинвазивное определение пола плода по крови матери на ранних сроках беременности – хорошая альтернатива амниоцентеза и кордоцентеза.

Анализируя данные научных исследований, можно сделать выводы:

– новые диагностические наборы для идентификации гена резус-фактора (RHD) «ДНК-резус ребенка» производства ООО «Ген-технология» можно рекомендовать для внедрения в медицинскую практику акушер-гинекологов для ранней неинвазивной диагностики резус-фактора плода по крови беременной женщины.

– новые диагностические наборы для идентификации Y-хромосомы в крови матери «ДНК-пол ребенка» производства ООО «Ген-технология» можно рекомендовать для внедрения в медицинскую практику акушер-гинекологов для ранней неинвазивной диагностики пола плода по крови беременной женщины.

#### Список литературы

1. Современные методы диагностики, лечения гемолитической болезни плода и новорожденного при резус-сенсибилизации: пособие для врачей / Г.М. Савельева, М.А. Курцер, О.Б. Панина, Л.Г. Сичинава, Р.И. Шалина, П.А. Клименко, А.Г. Коноплянников и др. – М.: Изд-во МЗ РФ, 2004. – 28 с.
2. Daniels G., Hadley A., Soothill P. Blood group antibodies in haemolytic disease of the fetus and newborn // *Alloimmune disorders of pregnancy*. University Press. – 2002. – P. 21–40.
3. Lee A.I., Kaufman R.M. Transfusion medicine and the pregnant patient // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2011. – Vol. 25, Issue 2. – P. 393–413.
4. Lo Y.M., Hjelm N.M., Fidler C. et al. Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma // *N Engl J Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 1734–1738.
5. Moise K.J. Diagnosing Hemolytic disease of the fetus-time to put the needles away // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 192–194.
6. Prenatal determination of fetal RhD in maternal plasma: two-years experience of routine clinical use / J.M. Minon, J.P. Schaaps, M.C. Retz et al. // *J. Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. – 2005. – Vol. 34. – P. 448–453.
7. Routine fetal RHD genotyping with maternal plasma: a four-year experience in Belgium / J.M. Minon, C.H. Gerard, J.M. Senterre et. al. // *Transfusion.* – 2008. – P. 373–381.

#### Рецензенты:

Линева О.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ГОУ «Самарский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», г. Самара;

Шляпников М.Е., д.м.н., доцент, врач ММУ ГКБ №3, г. Самара.

Работа поступила в редакцию 01.08.2011.