

# ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СЛУЧАЯ МУКОВИСЦИДОЗА В СОЧЕТАНИИ С ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У РОДИТЕЛЕЙ С НЕОТЯГОЩЕННЫМ СЕМЕЙНЫМ АНАМНЕЗОМ

## ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) или кистозный фиброз (Cystic Fibrosis, CF) – хроническое генетическое заболевание, которое поражает экзоклеточные железы, отвечающие за производство слизи и пота, а также дыхательную, пищеварительную и репродуктивную системы. МВ представляет собой тяжелое заболевание, обусловленное мутациями в гене CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), и характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования [1].

Классификация МВ по МКБ-11 (ВОЗ, 2002 г.) представлена широким спектром вариаций: классический МВ с панкреатической недостаточностью; классический МВ с ненарушенной функцией поджелудочной железы; атипичный МВ; изолированная обструктивная азооспермия; хронический панкреатит; аллергический бронхолегочный аспергиллез; диссеминированные бронхоэктазы; диффузный панбронхиолит; склерозирующий холангит; неонатальная гипертрипсиногемия. Кроме этого, выделяют основные клинические формы МВ: смешанная (поражение бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта (75–80%)); преимущественно легочная (15–20%); преимущественно кишечная (5%) [2].

В редких случаях МВ может проявляться в виде дефекта свертывания крови, как следствие нарушения всасывания витамина К у пациентов с МВ [3].

МВ особенно распространен среди представителей белой расы, североевропейских народов, латиноамериканцев и американских индейцев [4]. Усредненная частота данного заболевания составляет 1 на 2500 живорожденных детей белой расы [1]. Каждый 25 житель Европы является носителем пораженного гена [5]. Широкое внедрение неонатального скрининга данного заболевания в странах Европы позволило более точно определить частоту МВ среди новорожденных. Так, согласно данным Southern и соавт., частота МВ в Европе составляет 2,9 на 10 000 новорожденных (т. е. 1:3500) [6]. В США живут 30 тыс. людей с МВ. Ежегодно регистрируется около 1 тыс. новых случаев заболевания [4].

Проведенное в 2012 году исследование Scotet и соавт. свидетельствует о постепенном снижении частоты МВ (в период с 1975 года по 2009 приблизительно на 40%). Это явление свя-

зывают с изменением политики в области здравоохранения, внедрением пренатальной диагностики, выявлением носительства мутаций, демографическими факторами (уменьшение размеров семей, популяционное смешение, снижение эндогамии и инбридинга) и т. д. [1].

Ошибка в постановке диагноза оценивается в 4% [4]. Выживаемость больных с МВ в США в среднем составляет 37 лет для женщин и 40 лет для мужчин [7]. Отмечено, что мужчины на 19% имеют более низкий скорректированный риск смертности, чем женщины [7]. В Канаде средняя выживаемость составляет 47,7 лет [8]. По оценкам ученых, средняя выживаемость при МВ в ближайшие годы может достичь 50 лет [9].

Однако увеличение продолжительности жизни больных с МВ выявило другие проблемы, такие как МВ-ассоциированный сахарный диабет и остеопороз. Кроме того, 95–97% мужчин с МВ являются стерильными [4, 10]. Некоторые исследования также свидетельствуют о том, что и гетерозиготные носители мутаций в гене МВ могут иметь отягощенный клинический анамнез. При этом обструктивные заболевания легких, бронхиальная астма, хронические риносинуситы отмечаются чаще, чем в среднем в популяции [11–14].

## ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В большинстве случаев пренатальная диагностика МВ, как правило, предлагается семьям, уже имеющим детей с этим заболеванием. Что касается проспективной пренатальной диагностики МВ в семьях с неотягощенным анамнезом, а также у супружеских пар с установленным статусом гетерозиготного носительства мутаций в гене CFTR, то в мировой литературе она представлена преимущественно спорадическими случаями [15]. Во всех остальных случаях пренатальная диагностика МВ основана на УЗ детекции гиперэхогенности кишечника [16]. И только в отдельных регионах такой подход используется при массовом рутинном пренатальном УЗ скрининге [17, 18].

Гиперэхогенный кишечник плода впервые был описан Lince и соавт. в 1985 г. как самостоятельный эхо-маркер, ассоциируемый с неблагоприятным перинатальным прогнозом [19]. Он является одним из самых известных пренатальных эхографических маркеров врожденных и наследственных заболеваний,



### Н.П. ВЕРОПОТВЕЛЯН

к. мед. н., главный врач  
КУ «Межобластной центр  
медицинской генетики и  
пренатальной диагностики  
им. П.Н. Веропотвеляна ДОС»,  
г. Кривой Рог  
ORCID: 0000-0003-3962-987X

### Ю.С. ПОГУЛЯЙ

биолог отдела молекулярной  
генетики лаборатории медико-  
генетических исследований  
КУ «Межобластной центр  
медицинской генетики и  
пренатальной диагностики  
им. П.Н. Веропотвеляна ДОС»,  
г. Кривой Рог  
ORCID: 0000-0002-9675-520X

### И.В. СУХОВИЦКАЯ

биолог биохимического отдела  
Межобластного центра медицинской  
генетики и пренатальной  
диагностики им. П.Н. Веропотвеляна,  
г. Кривой Рог  
ORCID: 0000-0003-0333-4332

### О.А. БЕРЕЗА

заведующая Центром пренатальной  
УЗ диагностики, сонолог, акушер-  
гинеколог КУ «Черкасский областной  
центр планирования семьи и  
репродукции человека ЧОС»  
ORCID: 0000-0003-1295-5931

### А.М. ПЕЛЫХ

врач-патологоанатом детского  
патологоанатомического  
отделения КУ «Межобластной  
центр медицинской генетики и  
пренатальной диагностики  
им. П.Н. Веропотвеляна ДОС»,  
г. Кривой Рог  
ORCID: 0000-0001-8214-5489

### Контакты:

Веропотвелян Николай Петрович  
КУ «Межобластной центр  
медицинской генетики и  
пренатальной диагностики  
им. П.Н. Веропотвеляна ДОС»  
50000, Кривой Рог,  
пл. Освобождения, 3а  
тел.: + 38 (0564) 92 49 30  
e-mail: genetika@ukrpost.ua

характеризуються високою экзогенністю, схожей з экзогенністю кісток [20].

Повищення экзогенності пояснюється аккумуляцією меконія в тонкому кишечнику плода в строці околo 16 тижнів гестації. По шкалі, запропонованій Slotnick і Abuhamad, виділяють чотири ступені градації экзогенності кишечника: 0 – нормальна, 1 – підвищена экзогенність, незначально уступаюча экзогенності кісткової ткани, 2 – экзогенність, рівна экзогенності кісткової ткани, 3 – экзогенність, перевищуюча экзогенність кісток плода [21]. Однак ця шкала не нашла широкого застосування в клінічній практиці.

Гіперэкзогенний кишечник при рутинному УЗ скринінгу во II триместрі зустрічається у 0,2–1,8% плодів і в більшості випадків зникає до 20 тижнів гестації [22].

Дальніша персистенція картини гіперэкзогенного кишечника може спостерігатися впродовж до кінця третього триместра вагітності і, за рідким виключенням, асоціюється з різними патологічними станами. К ним належать хромосомні аномалії (ХА) (аутосомні трисомії, переважно синдром Дауна, моносомія Х, триплоїдії), які виявляють у 8–15% плодів з гіперэкзогенним кишечником. У анеуплоїдних плодів це пояснюється зменшенням перистальтики кишечника, супроводжуваної підвищенням абсорбції води з меконія, як наслідок зниження активності дигестивних ферментів [22].

Гіперэкзогенний кишечник також може спостерігатися у частині плодів з затримкою розвитку як наслідок ішемії брыжейки [23], при інтраамніальному кровотеченні і заглутуванні плодом елементів крові [24], при хворобі Гіршпрунга, оклюзії кишечника [25–28], маловодії [29], а також при внутрішньотробої інфекції (ВУІ) плода, як наслідок запального процесу або меконіального перитоніта [30, 31]. Згідно опублікованих даних, частота ВУІ при гіперэкзогенному кишечнику у плода варіює від 0 до 10% [32].

Спектр перинатальних інфекцій при цьому частіше за все представлений цитомегаловірусом, герпесом, сифілісом, токсоплазмозом, краснухою і парвовірусом В19. Гіперэкзогенний кишечник спостерігається у 50–75% плодів з МВ [15, 18].

При МВ в результаті дисфункції CFTR протеїна відбувається дегенерація секретів слизи, що підвищує її в'язкість, призводить до обструкції петель кишечника і є причиною меконіального ілеуса.

Начинаючи з 17–18 тижнів вагітності, із шлунково-кишкового тракту плода в амніотичну рідину виділяються певні ферменти, які утворюються в організмі (амінопептидази, кишечна форма щелочної фосфатази і інші). При МВ їх концентрація значально нижче норми, так як слизисті пробки закупорюють просвіт кишечника, перешкоджаючи виділенню його вмісту в амніотичну рідину [33].

Во другому триместрі в амніотичній рідині містяться два основні ізоферменти загальної щелочної фосфатази (ОЩФ), один із яких здатний інгібувати фенілаланін, а інший інгібує гомоаргінін. Соотношення цих ізоферментів постійні між 15 і 21 тижнями вагітності. В випадку МВ у плода при вагітності на-

блюється глибокий дефіцит фенілаланін-інгібуючої форми, яка походить переважно із слизистих кліток кишечника плода. При зниженні показателів ОЩФ в амніотичній рідині ризик МВ у плода оцінюється як 28:1, ложнопозитивний результат – 1% [34].

Чувствителюність зниження показателів іншого ферменту – гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) оцінюється як 78% [35].

Представимо опис власного клінічного випадку пренатальної діагностики МВ в родині з неотягощеним анамнезом.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вагітна Д. (22 роки) була направлена в Межобластний центр медичної генетики і пренатальної діагностики ім. П.Н. Веропотвеляна (г. Кривий Ріг) на консультацію і обстеження із Черкаського обласного медико-генетичного центру з наступним діагнозом: «1-я вагітність, 20 нед., экзогенний кишечник, агенезія жовчного бульбашки?, атрезія ануса?». Соматичний, репродуктивний і родинний анамнез не отягощений; шлюб перший, чоловік (27 років) соматично здоровий, анамнез також не отягощений. До настання вагітності у пацієнтки періодично відзначали клінічні прояви герпетичної інфекції з локалізацією на губах (*herpes labialis*). В 12 тижнів гестації вагітна пройшла за місцем проживання комбінований пренатальний скринінг: копчико-темениний розмір – 52 мм, товщина воротникового простору – 2,3 мм; в лабораторії «Сінзів» були визначені сировоточні біохімічні маркери: PAPP-A – 0,73 МоМ, β-ХГЧ – 0,74 МоМ, комбінований ризик трисомії 21 – 1:2071.

В нашому центрі жінці було проведено розширене УЗІ з використанням УЗ системи експертного класу Voluson – E8 (B15) (General Electric, США-Австрія).

Під прямим контролем ехографії (УЗ сканер R-3 Samsung Medison, Корея) в асептичних умовах операційної було проведено амніоцентез (ігла 20G x 9 см, тип Chiba) з наступним цитогенетичним, біохімічним і молекулярно-генетичним дослідженням.

В зв'язі з тим, що гіперэкзогенний кишечник може асоціюватися з підвищенням ризику МВ, ХА і ВУІ було проведено амніоцентез з метою діагностики МВ, а також пренатальне каріотипування отриманих зразків амніотичної рідини і ПЦР-тест на ВУІ.

Дослідження рівня дигестивних ферментів – ОЩФ і ГГТП – проводилося методом спектрофотометрії (спектрофотометр SOLAR, набори «Філісіт-діагностика», Україна).

Молекулярно-генетичні дослідження включали визначення мутацій ΔF508, dele21kb в гені CFTR і виявлення ділянок ДНК гомологічних *Cytomegalovirus*, *Herpes simple virus* 1–2 типу, *Toxoplasma gondii*. Виділення ДНК проводилося із 1,5 мл амніотичної рідини з використанням наборів PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogene, США). Ампліфікація проводилася з використанням наборів TaqMan SNP genotyping assays (Life technologies, США) і *Cytomegalovirus*, *Herpes simple virus* I, II, *Toxoplasma gondii* («ДНК-технологія», Росія) з детекцією результатів в режимі реального часу на приладі IQ5 (BioRad, США).

Кариотипирование амниоцитов проводилось согласно методическим рекомендациям [40] с использованием среды Amnio MAX (Gibco, США). Для анализа использовали GTG-метод дифференциальной окраски.

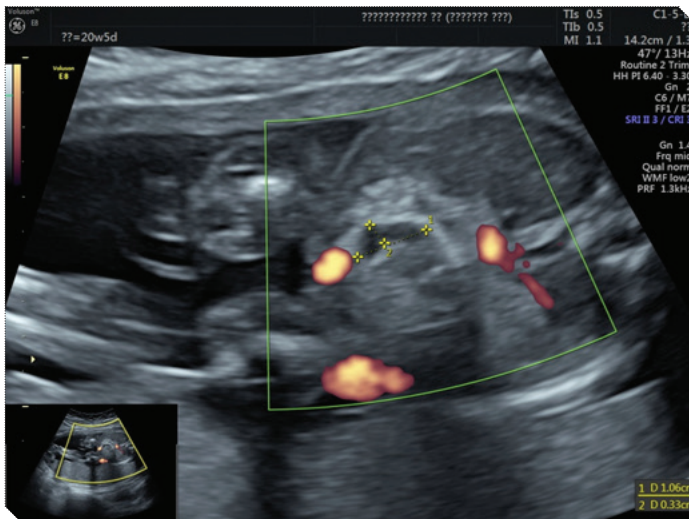
**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

При УЗИ у плода по биопараметрам, соответствующим гестационному возрасту 20 нед., визуализировался гиперэхогенный кишечник (рис. 1), желчный пузырь 10,6 x 3,3 мм с экзогенными стенками определялся в типичном месте (рис. 2); плацента была локализована по задней стенке, толщина 26 мм, структура гомогенная, без особенностей, амниотический индекс – 123. Какие-либо морфологические аномалии развития плода и другие дополнительные эхо-маркеры ХА и ВУИ обнаружены не были.



**Рисунок 1.** Эхограмма брюшной полости плода с гиперэхогенным кишечником в сроке 20 нед. гестации

Аксиальная плоскость сканирования



**Рисунок 2.** Эхограмма брюшной полости плода с нормально расположенным желчным пузырем с фрагментами гиперэхогенного кишечника

Аксиальная плоскость сканирования

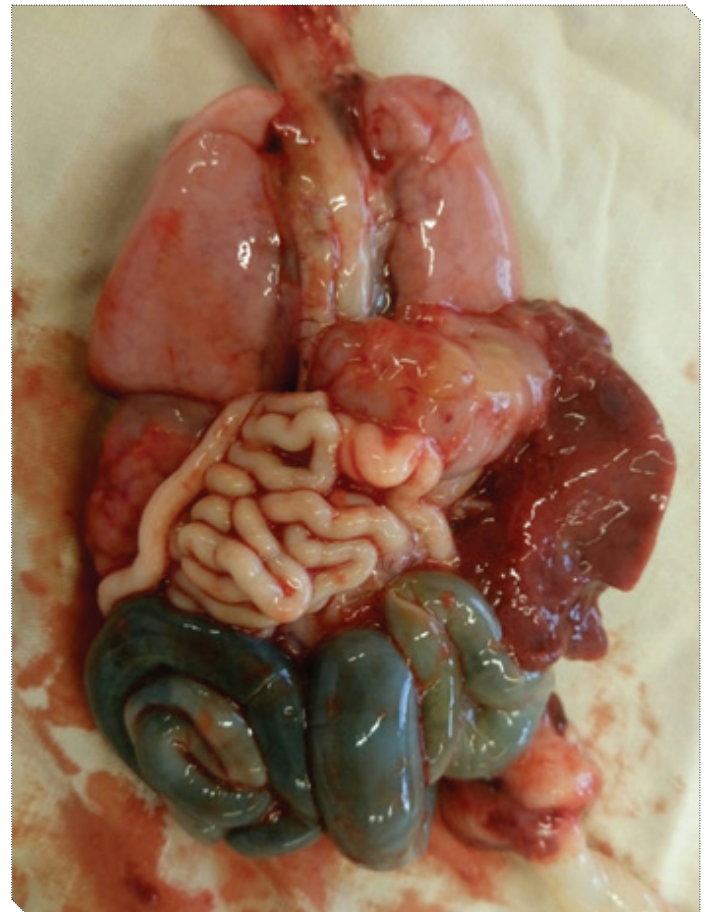
Гемодинамические показатели артериального маточно-плацентарного (систола-диастолическое отношение (СДО) 4,0; пульсационный индекс (ПИ) 1,6; индекс резистентности

(IP) 0,7) и плодово-плацентарного кровотока (СДО 4,29; ПИ 1,3; IP 0,77) при доплерометрии были в пределах 95 процентов нормативных значений для своего гестационного срока.

При биохимическом исследовании дигестивных ферментов в околоплодных водах были получены следующие результаты: ОЩФ – 5 МЕ/л (нормативные показатели 14–58 МЕ/л), ГГТП – 63 МЕ/л (нормативные показатели 100–580 МЕ/л) [35], что при отсутствии агенезии биллиарных протоков у плода является характерным для МВ, но может наблюдаться и при ХА [37, 38].

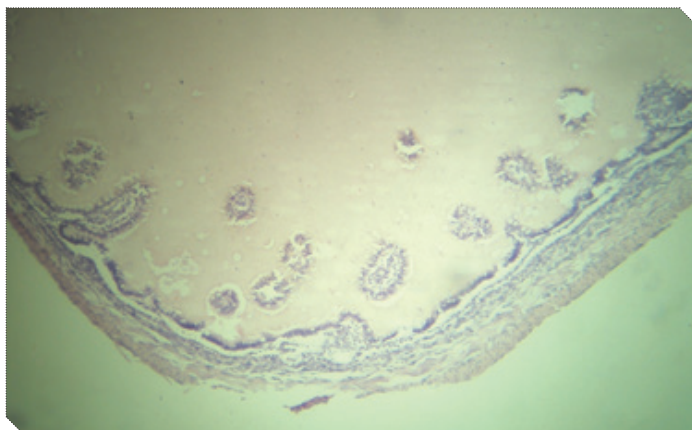
Проведенное молекулярно-генетическое исследование образца амниотической жидкости показало наличие у плода мажорной мутации ΔF508 в гене CFTR в гомозиготном состоянии и наличие участков ДНК гомологичных *Herpes simple virus I, II*, а последующее обследование обоих родителей подтвердило у них гетерозиготное носительство данной мутации. Кариотип плода – 46, XX.

Учитывая неблагоприятный морбидный прогноз, по желанию семьи плод с МВ был элиминирован на 22 нед. беременности. При аутопсии у плода женского пола, массой 400 г, длиной 19 см отмечены характерные проявления МВ (рис. 3), что было верифицировано при патогистологическом исследовании (рис. 4–6). Учитывая высокий рекуррентный риск МВ, семье было рекомендовано обязательное проведение пренатальной диагностики при последующих беременностях.



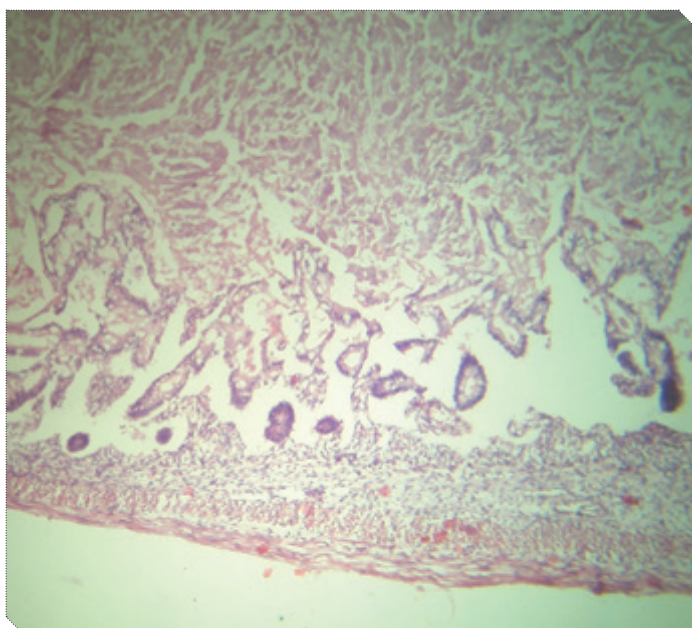
**Рисунок 3.** Аутопсия абортрованного плода с МВ в сроке 21 нед. гестации

Извлечен комплекс внутренних органов, петли толстого кишечника темно-зеленого цвета



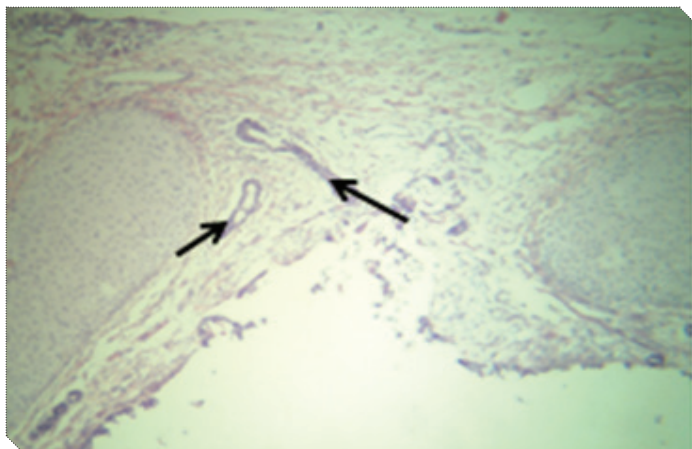
**Рисунок 4.** Гистологический препарат тонкого кишечника: кистозное расширение просвета тонкой кишки, формирование мекониального илеуса

Микрофотография, окрашивание гематоксилин-эозином, увеличение x 100



**Рисунок 5.** Гистологический препарат толстого кишечника: просвет толстой кишки заполнен мекониальными массами повышенной плотности

Микрофотография, окрашивание гематоксилин-эозином, увеличение x 100



**Рисунок 6.** Гистологический препарат крупного бронха: кистозное расширение бронхиальной железы (начало формирования кистозной болезни легких)

Микрофотография, окрашивание гематоксилин-эозином, увеличение x 100

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В нашем наблюдении у зуплоидного плода с гиперэхогенным кишечником при наличии желчного пузыря уровень экскреции указанных дигестивных энзимов в амниотической жидкости был значительно ниже референтных значений для своего гестационного срока, что указывало на высокую вероятность МВ и послужило основанием для проведения ДНК-диагностики мажорных мутаций МВ. Известно, что в 75% случаев причиной МВ является мутация гена CFTR  $\Delta F508$ . Если эта мутация не встречается у обоих родителей, риск кистозного фиброза у плода достаточно низкий – 1:4000. В тех случаях, когда оба родителя являются носителями мутации, риск развития кистозного фиброза у плода составляет 1:20.

Согласно результатам проведенных исследований, в случаях гиперэхогенного кишечника у плода частота МВ составляет в среднем от 4% (0,8–13,3%). Полученные разными исследователями данные свидетельствуют, что обнаружение гиперэхогенного кишечника можно считать основанием для отнесения пациентки в группу риска по рождению ребенка с МВ, поскольку общий популяционный риск составляет 0,1–0,2%, а при гиперэхогенном кишечнике – 4%. Кроме того, частота МВ у плодов с гиперэхогенным кишечником зависит от популяции. Так, в популяции высокого риска, когда оба родителя являются носителями гена МВ, частота кистозного фиброза у плодов с гиперэхогенным кишечником достигает 40% по сравнению с популяцией низкого риска, где она составляет 1% [20].

В этой связи представляют интерес результаты одного масштабного исследования, проведенного во Франции [39]. Ретроспективный анализ, проведенный за 10-летний период по результатам рутинного УЗ скрининга 346 554 беременностей в 22 нед. и последующим молекулярно-генетическим тестированием МВ в провинции Бретань с населением 2,8 млн. человек (преимущественно кельтского происхождения) показал, что у 142 плодов (10,04%) был обнаружен гиперэхогенный кишечник [39]. Во всех этих случаях была проведена пренатальная молекулярно-генетическая диагностика МВ. На первом этапе проводился молекулярно-генетический анализ трех экзонов (7, 10, 11) гена CFTR, что позволило идентифицировать 87% мутаций, которые встречаются в популяции этого региона. В случае отсутствия мутаций в этих экзонах дополнительно анализировались 3, 4, 13, 14a, 14b, 17b, 19, 20 и 21 экзоны, что позволило выявить 98% мутаций. Во всех случаях одновременно проводилось кариотипирование плодов и ПЦР-тесты на распространенные ВУИ.

У 14 (9,85%) из 142 плодов были обнаружены мутации гена CFTR, частота которых составила 1:294, что оказалось в 10 раз выше, чем частота МВ во всей популяции этого региона – 1:2987. 12 плодов оказались гомозиготами по одной из мажорных мутаций; 2 плода оказались носителями мутации  $\Delta F508$  и другой редкой мутации. 10 из 14 этих плодов были элиминированы по желанию родителей.

У 11 (7,7%) из 142 плодов с гиперэхогенным кишечником пренатально выявлено гетерозиготное носительство одного мутантного аллеля гена CFTR. Частота носительства составила 1/13 плодов против 1/28 в популяции.

Из 128 плодов с гиперэхогенным кишечником, не имеющих МВ, у 6 были выявлены ХА, у 4 – ВУИ (цитомегаловирус и токсоплазмоз), и у 1 – тетрада Фалло. В 8 случаях беременность была прервана и в 9 случаях закончилась антенатальной гибелью плода. Остальные беременности завершились рождением доношенных новорожденных, ни у одного из которых при проведении неонатального скрининга не был выявлен МВ.

**ВЫВОДЫ**

Как свидетельствуют данные литературы и наш собственный опыт, даже при отсутствии сочетанных аномалий развития все случаи пренатальной детекции гиперэхогенного кишечника являются основанием для проведения комплексного обследования плода. Кроме пренатального кариотипирования и проведения ПЦР-тестов на распро-

страненные ВУИ, мы считаем целесообразным определение дигестивных энзимов в амниотической жидкости, снижение которых у эуплоидных плодов (при отсутствии других вышеупомянутых патологических состояний) указывает на высокую вероятность МВ и предполагает проведение молекулярно-генетической диагностики.

В случае отсутствия мажорных мутаций МВ низкие значения ОЩФ и ГТПП в околоплодных водах являются показанием для расширенного ДНК-анализа более редких мутаций в гене CFTR. В то же время нормальные показатели экскреции дигестивных ферментов указывают на отсутствие необходимости выполнения дорогостоящих молекулярно-генетических исследований и повышают вероятность благоприятного исхода беременности при изолированном гиперэхогенном кишечнике у плода.

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Scotet, V., Duguéperoux, I., Saliou, P., et al. "Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis: a 35-year observational study in Brittany, France." *Orphanet J Rare Dis* 7 (2012): 14.
- Сенаторова, А.С., Черненко Л.Н., Муратов Г.Р. и др. Типичные и атипичные формы муковисцидоза у детей / А.С. Сенаторова, Л.Н. Черненко, Г.Р. Муратов и др. // Дитячий лікар. – 2014. – №2 (31). – С. 10–18.
- Senatorova, A.S., Chemenko, L.N., Muratov, G.R., et al. "Typical and atypical forms of cystic fibrosis in children." *Children's doctor* 2.31 (2014): 10–8.
- Reaves, J., Wallace, G. "Unexplained bruising: weighing the pros and cons of possible causes." *Consultant for Pediatricians* 9 (2010): 201–2.
- Ferreira, L.M. Cystic Fibrosis Statistics. Available from: [https://cysticfibrosisnewstoday.com/cystic-fibrosis-statistics], last accessed Feb 10, 2018.
- Massie, J., Delatycki, M.B. "Cystic fibrosis carrier screening." *Paediatric Respiratory Reviews* 14.4 (2013): 270–5.
- Southern, K.W., Munck, A., Pollitt, R., et al. "A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe." *J Cyst Fibros* 6 (2007): 57–65.
- MacKenzie, T., Gifford, A.H., Sabadosa, K.A., et al. "Longevity of patients with cystic fibrosis in 2000 to 2010 and beyond: survival analysis of the cystic fibrosis foundation patient registry." *Annals of Internal Medicine* 161.4 (2014): 233–41.
- Canadian Cystic Fibrosis Foundation. Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report (2007).
- Dodge, J.A., Lewis, P.A., Stanton, M., Wilsher, J. "Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003." *Eur Respir J* 29 (2007): 522–6.
- McCallum, T.J., Milunsky, J.M., Cunningham, D.L., et al. "Fertility in men with cystic fibrosis: an update on current surgical practices and outcomes." *Chest* 118.4 (2000): 1059–62.
- Nutan, M., Shally, A., Pratihba, D. "Association of CFTR gene mutation with bronchial asthma." *Indian J Med Res* 135.4 (2012): 469–78.
- Dahl, M., Borge, G., Lange, P., Tybjaerg-Hansen, A. "Fifteen-year follow-up of pulmonary function in individuals heterozygous for the cystic fibrosis phenylalanine-508 deletion." *Allergy Clin Immunol* 107 (2001): 818–23.
- Dahl, M., Tybjaerg-Hansen, A., Lange, P., Nordestgaard, B.G. "DeltaF508 heterozygosity in cystic fibrosis and susceptibility to asthma." *Lancet* 351 (1998): 1911–3.
- Wang, X., Kim, J., McWilliams, R. "Increased prevalence of chronic rhinosinusitis in carriers of a cystic fibrosis mutation." *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131 (2005): 237–40.
- Boue, A., Muller, F., Nezelof, C., et al. "Prenatal diagnosis in 200 pregnancies with a 1-in-4 risk of cystic fibrosis." *Hum Genet* 74 (1986): 288–97.
- Berlin, B.M., Norton, M.E., Sugarman, E.A., et al. "Cystic fibrosis and chromosome abnormalities associated with echogenic fetal bowel." *Obstet Gynecol* 94 (1999): 135–8.
- Simon-Bouy, B., Satre, V., Ferec, C.M.C., et al. "Hyperechogenic fetal bowel: a large French collaborative study of 682 cases." *Am J Med Genet* 121A (2003): 209–13.
- Muller, F., Dommergues, M., Simon-Bouy, B., et al. "Cystic fibrosis screening: a fetus with hyperechogenic bowel may be the index case." *J Med Genet* 35 (1998): 657–60.
- Lince, D.M., Pretorius, D.H., Manco-Johnson, D., Clewell, W.H. "The clinical significance of increased echogenicity in the fetal abdomen." *Am J Roentgenol* 145 (1985): 683–6.
- Медведев, М.В. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз. 2е изд. переп. – М.: Пеал Тайм, 2009. – 384 с.
- Medvedev, M.V. Prenatal echography. Differential diagnosis and prognosis. 2nd ed. rev. Moscow. Real Time (2009): 384 p.
- Slotnick, R.N., Abuhamad, A.Z. "Prognostic implications of fetal echogenic bowel." *Lancet* 347 (1996): 85–7.
- Oronzo, M. "Hyperechogenic fetal bowel: an ultrasonographic marker for adverse fetal and neonatal outcome?" *J Prenat Med* 5.1 (2011): 9–13.
- Bromley, B., Doubilet, P., Frigoletto, F.D., et al. "Is fetal hyperechogenic bowel on fetal sonogram an indication for amniocentesis?" *Obstet Gynecol* 83 (1994): 647–51.
- Sepulveda, W., Reid, R., Nicolaidis, P., et al. "Second-trimester echogenic bowel and intraamniotic bleeding: association between fetal bowel echogenicity and amniotic fluid spectrophotometry at 410 nm." *Am J Obstet Gynecol* 174 (1996): 839–42.
- Yaron, Y., Hassan, S., Geva, E., et al. "Evaluation of fetal echogenic bowel in the second trimester." *Fetal Diagn Ther* 14 (1999): 176–80.
- Ghose, I., Mason, G.C., Martinez, D., et al. "Hyperechogenic fetal bowel: a prospective analysis of sixty consecutive cases." *Br J Obstet Gynaecol* 107 (2000): 426–29.
- Blott, M., Greenough, A., Gamsu, H.R., et al. "Antenatal factors associated with obstruction of the gastrointestinal tract by meconium." *BMJ* 296.6617 (1988): 250.
- Skoll, A.M., Marquette, G.P., Hamilton, E.F. "Prenatal ultrasonic diagnosis of multiple bowel atresias." *Am J Obstet Gynecol* 156 (1987): 472–3.
- Muller, F., Dommergues, M., Aubry, M.C., et al. "Hyperechogenic fetal bowel: an Ultrasonographic marker for adverse fetal and neonatal outcome." *Am J Obstet Gynecol* 173 (1995): 508–13.
- Dechelotte, P.J., Mulliez, N.M., Bouvier, R.J., et al. "Pseudo-meconium ileus due to cy-tomegalovirus infection: a report of three cases." *Pediatr Pathol* 12 (1992): 73–82.
- Forouzan, I. "Fetal abdominal echogenic mass: an early sign of intrauterine cytomegalovirus infection." *Obstet Gynecol* 80 (1992): 535–7.
- Sepulveda, W., Sebire, N.J. "Fetal echogenic bowel: a complex scenario." *Ultrasound Obstet Gynecol* 16 (2000): 510–4.
- Муковисцидоз. Причины, симптомы, диагностика и эффективное лечение. Онлайн-ресурс Polimed.com. Cystic fibrosis. Causes, symptoms, diagnosis and effective treatment. Available from: [http://www.polimed.com/articles-mukoviscidoz-01.html], last accessed Feb 10, 2018.
- Brock, D.J. "Amniotic fluid alkaline phosphatase isoenzymes in early prenatal diagnosis of cystic fibrosis." *Lancet* 2.2.8356 (1983): 941–3.
- Brock, D.J., Bedgood, D., Hayward, C. "Cite as Prenatal diagnosis of cystic fibrosis by assay of amniotic fluid microvillar enzymes." *Human Genetics* 65.3 (1984): 248–51.
- Веропотвелян, Н.П. Нормативные значения экскреции общей щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтрансферазы в амниотической жидкости у эуплоидных плодов во II триместре беременности / Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко, И.В. Мышпылькина, Л.А. Кодунов // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2015. – №2 (36). – С. 23.
- Veropotvelyan, N.P., Bondarenko, A.A., Myshpylka, I.V., Kodunov, L.A. "Normative values of excretion of total alkaline phosphatase and gamma-glutamyltransferase in the amniotic fluid in euploid fetuses in the II trimester of pregnancy." *Collection of scientific works of the Association of obstetricians-gynecologists of Ukraine* 2.36 (2015): 23.
- Веропотвелян, М.П. Показники екскреції дигестивних ферментів в амніотичній рідині у плодів з поширеними хромосомними трисоміями / М.П. Веропотвелян, Л.О. Кодунов, А.О. Бондаренко та ін. // Матеріали IV з'їзду медичних генетиків України з міжнародною участю, 9–11 жовтня 2008 р., Львів. – С. 24–25.
- Veropotvelyan, M.P., Kodunov, L.O., Bondarenko, A.O., et al. "Indicators of digestive enzymes excretion in amniotic fluid in fetuses with common chromosomal trisomy." *Materials of the IV Congress of Medical Geneticists of Ukraine with international participation (Lviv, Oct 9–11, 2008)*: 24–5.
- Веропотвелян, Н.П. Уровень екскреції общей щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтрансферазы в амниотической жидкости у плодов с хромосомными анеуплоидиями и нормальным кариотипом / Н.П. Веропотвелян, Л.А. Кодунов, Е.Е. Мазурак и др. // Матеріали міжнародної конференції «Плід як частина родини», 6–8 червня 2009 р. – С. 131–132.
- Veropotvelyan, N.P., Kodunov, L.A., Mazurak, E.E., et al. "Level of excretion of total alkaline phosphatase and gammaglutyltransferase in amniotic fluid in fruits with chromosomal aneuploidy and normal karyotype." *Materials of the international conference "Fetus as a part of the family" (June 6–8, 2009)*: 131–2.
- Scotet, V., De Braekeleer, M., Audruzet, M.-P. "Prenatal detection of cystic fibrosis by ultrasonography: a retrospective study of more than 346 000 pregnancies." *J Med Genet* 39 (2002): 443–8.
- Гулеюк, Н.Л. Методи культивування амніоцитів: метод. рек. / Н.Л. Гулеюк, Д.В. Заставна, О.З. Гнатейко, Г.М. Безкоровайна. – Київ, 2005. – 18 с.
- Guleyuk, N.L., Zastavna, D.V., Hnatyeko, O.Z., Bezkorovaina, G.M. *Methods of cultivation of amniocytes: methodical recommendations*. Kyiv (2005): 18 p.

## ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА СЛУЧАЯ МУКОВІСЦИДОЗА В СОЧЕТАННІ С ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У РОДИТЕЛЕЙ С НЕОТЯГОЩЕННЫМ СЕМЕЙНЫМ АНАМНЕЗОМ

**Н.П. Веропотвелян**, к. мед. н., глав. врач КУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики им. П.Н. Веропотвеляна ДОС», г. Кривой Рог  
**Ю.С. Погуляй**, биолог отдела молекулярной генетики лаборатории медико-генетических исследований КУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики им. П.Н. Веропотвеляна ДОС», г. Кривой Рог  
**И.В. Суховицкая**, биолог биохимического отдела лаборатории медико-генетических исследований КУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики им. П.Н. Веропотвеляна ДОС», г. Кривой Рог  
**О.А. Береза**, заведующая Центром пренатальной УЗ диагностики, сонолог, акушер-гинеколог КУ «Черкасский областной центр планирования семьи и репродукции человека ЧОС»  
**А.М. Пельих**, врач-патологоанатом детского патологоанатомического отделения КУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики им. П.Н. Веропотвеляна ДОС», г. Кривой Рог

Муковисцидоз (МВ) – хроническое генетическое заболевание, которое поражает экзокреаторные железы, отвечающие за производство слизи и пота, а также дыхательную, пищеварительную и репродуктивную системы. В статье изложена краткая характеристика МВ, освещены особенности внутриутробных проявлений и дифференциальная диагностика с другими состояниями.

В большинстве случаев пренатальная диагностика МВ предлагается семье, уже имеющей детей с этим заболеванием. Что касается проспективной пренатальной диагностики МВ в семьях с неотягощенным анамнезом, а также у супружеских пар с установленным статусом гетерозиготного носительства мутаций в гене CFTR, то в мировой литературе она представлена преимущественно спорадическими случаями. Во всех остальных случаях пренатальная диагностика МВ основана на ультразвуковой детекции гиперэхогенности кишечника. Гиперэхогенный кишечник наблюдается у 50–75% плодов с МВ. Частота внутриутробного инфицирования при гиперэхогенном кишечнике у плода варьирует от 0 до 10%. Спектр перинатальных инфекций при этом чаще всего представлен цитомегаловирусом, герпесом, сифилисом, токсоплазмозом, краснухой и парвовирусом В19. В амниотической жидкости во втором триместре содержится два основных фермента (щелочная фосфатаза и гамма-глутамилтранспептидаза), снижение уровня которых является надежным маркером МВ.

В работе представлен клинический случай пренатальной диагностики МВ в сочетании с внутриутробным инфицированием вирусом простого герпеса в 20 недель беременности у плода с гиперэхогенным кишечником в семье с неотягощенным анамнезом. При исследовании амниотической жидкости выявлено снижение показателей щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтранспептидазы, мутация CFTR delF508 в гомозиготном состоянии и участки ДНК, гомологичные вирусу простого герпеса I, II у плода с нормальным кариотипом. Учитывая неблагоприятный морбидный прогноз, по желанию семьи плод с МВ был элиминирован на 22 неделе беременности. При аутопсии у плода женского пола отмечены характерные проявления МВ. Последующее обследование обоих родителей подтвердило у них гетерозиготное носительство данной мутации. Семье рекомендовано обязательное проведение пренатальной диагностики при последующих беременностях.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, гиперэхогенный кишечник плода, внутриутробное инфицирование, инвазивная пренатальная диагностика, пищеварительные ферменты в амниотической жидкости.

## ПРЕНАТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ВИПАДКУ МУКОВІСЦИДОЗУ В ПОСДНАННІ З ГЕРПЕТИЧНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ У БАТЬКІВ ІЗ НЕОБТЯЖЕНИМ СІМЕЙНИМ АНАМНЕЗОМ

**М.П. Веропотвелян**, к. мед. н., голов. лікар КУ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики ім. П.М. Веропотвеляна ДОР», м. Кривий Ріг  
**Ю.С. Погуляй**, біолог відділу молекулярної генетики лабораторії медико-генетичних досліджень КУ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики ім. П.М. Веропотвеляна ДОР», м. Кривий Ріг  
**І.В. Суховицька**, біолог біохімічного відділу лабораторії медико-генетичних досліджень КУ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики ім. П.М. Веропотвеляна ДОР», м. Кривий Ріг  
**О.А. Береза**, завідувачка Центром пренатальної УЗ діагностики, сонолог, акушер-гінеколог КЗ «Черкаський обласний центр планування сім'ї та репродукції людини ЧОР»  
**О.М. Пелих**, лікар-патологоанатом дитячого патологоанатомічного відділення КУ «Міжобласний центр медичної генетики і пренатальної діагностики ім. П.М. Веропотвеляна ДОР», м. Кривий Ріг

Муковісцидоз (МВ) – хронічне генетичне захворювання, яке вражає екзокреаторні залози, що відповідають за виробництво слизу та поту, а також дихальну, травну та репродуктивну системи. В статті викладена коротка характеристика цього захворювання, освітлені особливості внутрішньоутробних проявів і диференційна діагностика з іншими станами.

В більшості випадків пренатальна діагностика МВ пропонується сім'ї, яка вже має дітей з цим захворюванням. Що стосується проспективної пренатальної діагностики МВ в родині з неотяженим анамнезом, а також у подружніх пар з встановленим статусом гетерозиготного носійства мутацій в гені CFTR, то в світовій літературі вона представлена переважно спорадичними випадками. В усіх інших випадках пренатальна діагностика МВ базується на ультразвуковій детекції гіперехогенності кишечника. Гіперехогенний кишечник спостерігається у 50–75% плодів із МВ. Частота внутрішньоутробного інфікування при гіперехогенному кишечнику в плода варіює від 0 до 10%. Спектр перинатальних інфекцій при цьому найчастіше представлений цитомегаловірусом, герпесом, сифілісом, токсоплазмозом, краснухою і парвовірусом В19. В амніотичній рідині в другому триместрі міститься два основних ферменти (лужна фосфатаза і гамма-глутамілтранспептидаза), зниження рівня яких є надійним маркером МВ.

В роботі представлений клінічний випадок пренатальної діагностики МВ у поєднанні з внутрішньоутробним інфікуванням вірусом простого герпесу в 20 тижнів вагітності в плода з гіперехогенним кишечником у родині з неотяженим анамнезом. При дослідженні амніотичної рідини виявлено зниження рівнів лужної фосфатази і гамма-глутамілтранспептидази, мутація delF508 CFTR в гомозиготному стані та ділянки ДНК, гомологічні вірусу простого герпесу I, II у плода з нормальним кариотипом. Враховуючи несприятливий морбідний прогноз, за бажанням родини плід з МВ був елімінований на 22 тижні вагітності. При аутопії в плода жіночої статі відмічені характерні прояви МВ. Наступне обстеження обох батьків підтвердило в них гетерозиготне носійство даної мутації. Сім'ї рекомендовано обов'язкове проведення пренатальної діагностики при наступних вагітностях.

**Ключові слова:** муковісцидоз, гіперехогенний кишечник плода, внутрішньоутробне інфікування, інвазивна пренатальна діагностика, пищеварительні ферменти в амніотичній рідині.

## PRENATAL DIAGNOSIS OF CYSTIC FIBROSIS IN COMBINATION WITH HERPETIC INFECTION IN PARENTS WITH UNCOMPENSATED FAMILY HISTORY

**M.P. Veropotvelyan**, PhD, Chief Physician of the CI "Multiregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis named after P.M. Veropotvelyan DRC", Kryvyi Rih  
**Y.S. Pogulyay**, a biologist at the Department of Molecular Genetics of Medical and Genetic Research Laboratory, CI "Multiregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis named after P.M. Veropotvelyan DRC", Kryvyi Rih  
**I.V. Sukhovitska**, biologist of the Biochemical Department of Medical and Genetic Research Laboratory, CI "Multiregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis named after P.M. Veropotvelyan DRC", Kryvyi Rih  
**O.A. Bereza**, head of the Center for Prenatal Ultrasound Diagnostics, sonologist, obstetrician gynecologist, Cherkassy Regional Center for Family Planning and Human Reproduction CRC  
**O.M. Pelykh**, pathologist of the children's pathoanatomical department, CI "Multiregional Center of Medical Genetics and Prenatal Diagnosis named after P.M. Veropotvelyan DRC", Kryvyi Rih

Cystic fibrosis (CF) is a chronic genetic disorder that affects the exocrine glands responsible for the production of mucus and sweat; as well as respiratory, digestive and reproductive systems. The article describes a brief description of this disease, the features of intrauterine manifestations and differential diagnosis with other conditions.

In most cases, prenatal diagnosis of CF is offered to a family that already has children with CF. Regarding the prospective prenatal diagnosis of CF in families without CF history, as well as in couples with established status of heterozygous carrier of mutations in the CFTR gene, it is presented mainly in sporadic cases. In all other cases, prenatal diagnosis of CF is based on ultrasound detection of increased intestinal echogenicity. The hyperchoegenic intestine is observed in 50–75% fetuses with CF. The incidence of intrauterine infection in fetuses with the hyperchoegenic intestine is varies from 0 to 10%. The spectrum of perinatal infections is more often represented by cytomegalovirus, herpes, syphilis, toxoplasmosis, rubella and parvovirus B19.

The second trimester amniotic fluid contains two main enzymes (alkaline phosphatase and gamma-glutamyltranspeptidase), whose decline of level is a reliable marker for CF. The article presents a clinical case of prenatal diagnosis of CF in combination with intrauterine infection with herpes simplex virus in 20 weeks pregnancy in a fetus with a hyperechoic intestine. When the amniotic fluid was investigated in a fetus with a normal karyotype are revealed decline of alkaline phosphatase and gamma-glutamyltranspeptidase levels, the mutation delF508 CFTR in the homozygous state and the DNA regions homologous HSV I, II types. Taking into account the unfavorable morbid prognosis, the fetus with CF was eliminated for 22 weeks pregnancy at the family's request. At autopsy were found the typical manifestations of CF in the female abortus. The molecular gene study of both parents confirmed the heterozygous carrier state. The family received recommendations on the mandatory prenatal diagnosis in subsequent pregnancies.

**Keywords:** cystic fibrosis, fetal hyperechoic bowel, intrauterine infection, invasive prenatal diagnosis, digestive enzymes in amniotic fluid.