

SÜNNIEELSE DIAGNOSTIKA JUHEND:
LOOTE KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURIMINE JA
GENEETILISTE HAIGUSTE DIAGNOOSIMINE.
LOOTE ULTRAHELIUURINGUD

Juhendi koostajad: Konstantin Ridnõi, Eva-Liina Süüden, Ele Hanson, Ksenia Buts, Edikai Arulaane, Rebeca Saral, Liina Rajasalu, Anna Kostjutšenko, Kai Haldre, Tiia Reimand, Kai Muru ja prof. Kristina Rull

Juhendi on kooskõlastanud:

- Eesti Naistearstide Selts
- Eesti Ämmaemandate Ühing
- Eesti Meditsiinigeneetika Selts
- Eesti Radioloogia Ühing
- Eesti Perinatoloogia Selts

Juhendi eesmärgiks on tagada kõigile rasedatele ühtsetele põhimõtetele ja tõenduspõhiste teadmisele toetuv loote kromosoomhaiguste sõeluurimine ja pärilike haiguste diagnoosimine ning loote ultraheliuuringud Eestis.

Juhend on soovitusliku iseloomuga ja selle järgimine tagab rasedatele tervishoiuteenuse ühtsed põhimõtted, kuid ei vabasta tervishoiutöötajat vastutusest võimalike jälgimis- või ravivigade eest.

Käesolev juhend asendab Eesti Naistearstide Seltsi juhatuse poolt kinnitatud „Sünnieelse diagnostika juhendi“ versiooni 4.

SISUKORD

LÜHENDID	5
MÕISTED	6
SISSEJUHATUS	8
1. EETIKA JA NÕUSTAMINE	9
2. KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURING JA DIAGNOOSIMINE.....	13
2.1. KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURING	13
2.1.1. SÕELUURINGU PÕHIMÕTTED	13
2.1.2. KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURINGUTE AJALUGU EESTIS	13
2.1.3. KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURINGU MEETODID.....	14
2.1.4. LOOTE PÄRITOLU EHK PLATSENTAARSE RAKUVABA DNA ANALÜÜS RASEDA VEREST ehk MITTEINVASIIVNE SÜNNIEELNE TESTIMINE (NIPT, <i>non-invasive prenatal testing</i>).....	16
2.2. INVASIIVSED PROTSEDUURID SÜNNIEELSE DIAGNOSTIKAS.....	21
2.2.1. KOORIONIBIOPSIA.....	21
2.2.2. DIAGNOSTILINE AMNIOTSENTEES	22
2.2.3. KORDOTSENTEES	23
2.2.4. INVASIIVSETE PROTSEDUURIDE PRAKTILISED ASPEKTID	24
2.2.5. INVASIIVSETE PROTSEDUURIDE ÕPPIMINE JA AUDITEERIMINE.....	25
2.3. SÜNNIEELSED GENEETILISTE HAIGUSTE DIAGNOSTILISED UURINGUD	29
2.3.1. KLASSIKALINE KROMOSOOMIANALÜÜS.....	29
2.3.2. FISH-ANALÜÜS	29
2.3.3. SUBMIKROSKOOPILINE KROMOSOOMIANALÜÜS	30
2.3.4. MONOGEENSETE HAIGUSTE SÜNNIEELNE DIAGNOOSIMINE	31
2.4 SÕELUURINGUTE ERIPÄRA MITMIKUTE KORRAL.....	34
3. IMPLANTATSIOONIEELNE DIAGNOSTIKA.....	36
4. LOOTE ULTRAHELIUURINGUD.....	38
4.1. VARASRASEDUSE ULTRAHELIDIAGNOSTIKA	39
4.1.1. RASEDUSE KESTUSE KORREKTNE MÄÄRAMINE JA SÜNNITUSE TÄHTAJA ARVUTAMINE	39
4.1.2. PEETUNUD RASEDUSE DIAGNOOSIMISE KRITERIUMID RASEDUSE 1. TRIMESTRIL	41
4.2. I TRIMESTRI ULTRAHELISÕELUURING	42
4.2.1. I TRIMESTRI UHLTRAHELISÕELUURINGU EESMÄRGID JA LÄBIVIIMINE	42
4.2.2. I TRIMESTRI ULTRAHELI UURINGUL VISUALISEERITAVAD STRUKTUURID	43
4.2.3. KOKKULEPELINE EESTI I TRIMESTRI ULTRAHELI UURINGU PROTOKOLL.....	45
4.2.4 I TRIMESTRI SONOGRAAFILISED MARKERID KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURINGUS	51
4.2.4.1.NT (nuchal translucency)	51
4.2.4.2. Loote ninaluu.....	52
4.2.4.3.Trikuspitaalklapi verevool.....	53
4.2.4.4.Venoosjuba pulsatiilsusindeks.....	54
4.3. II TRIMESTRI ULTRAHELISÕELUURING	55

4.3.1. NÕUDED II TRIMESTRI ULTRAHELIUURINGULE	56
4.3.2. II TRIMESTRI ULTRAHELIUURINGU TÕÖPROTOKOLL	56
4.3.2.1. Loote biomeetria.....	56
4.3.2.2. Loote anatoomilised struktuurid	59
4.3.2.5. Nabaväädi kinnituskoha hindamine.....	69
4.3.2.6. Lootevee hulk	69
4.3.4.7. Verevoolu hindamine	70
4.4. UH UURING MITMIKRASEDUSE KORRAL	70
4.5. EMAKAKAELA HINDAMINE	70
4.5.1. Näidustused emakakaela hindamiseks.....	70
4.5.2. Mõõtmise tehnika	70
4.6. LOOTE EHHOKARDIOGRAAFIA	72
4.6.1. LOOTE EHHOKARDIOGRAAFIA NÄIDUSTUSED	73
4.6.2 NÕUDED LOOTE EHHOKARDIOGRAAFIALE	75
4.6.3. TEGUTSEMINE LOOTE SÜDAMERIKKE KORRAL.....	75
LISAD.....	78
LISA 1 NIPT-eele patsiendi infomaterjal.....	78
LISA2 Информация о NIPT для пациентов	81

LÜHENDID

AC (<i>abdominal circumference</i>)	kõhu ümbermõõt
AC (<i>amniocentesis</i>)	amniotsentees, lootevee võtmine
BPD (<i>biparietal diameter</i>)	biparietaalne diameeter
cffDNA (<i>cell-free fetal DNA</i>)	loote rakuvaba DNA
CMA (<i>chromosomal microarray analysis</i>)	submikroskoopiline kromosoomianalüüs
CRL (<i>crown-rump length</i>)	loote keha pikkus
DR (<i>detection rate</i>)	avastamismäär
DS	Downi sündroom (trisoomia 21)
EFW (<i>estimated fetal weight</i>), OLM	loote oletatav kaal
ES	Edwardsi sündroom (trisoomia 18)
FL (<i>femoral length</i>)	reieluu diafüüsi pikkus
FMF (<i>Fetal Medicine Foundation</i>)	Lootemeditsiini Sihtasutus
FPR (<i>false positive rate</i>)	valepositiivsuse määr
fβ-hCG	koorigonadotropiini vaba beeta-alatühik
HC (<i>head circumference</i>)	pea ümbermõõt
KB (<i>chorionic biopsy</i>)	koorionibiopsia
KS	kombineeritud sõeluuring
MoM (<i>multiple of medians</i>)	mediaanide kordne
MPSS (<i>massively parallel shotgun sequencing</i>)	massiivselt paralleelne sekveneerimine
NB (<i>nasal bone</i>)	ninaluu
NF (<i>nuchal fold</i>)	kuklavolt
NIPT (<i>noninvasive prenatal testing</i>)	mitteinvasiivne sünnieelne testimine
NGS (<i>next generation sequencing</i>)	järgmise põlvkonna sekveneerimine
NT (<i>nuchal translucency</i>)	kuklapiirkonna läbikumavus
OFD (<i>occipitofrontal diameter</i>)	oksiptofrontaalne mõõt
OST	oletatav sünnituse tähtaeg
PAPP-A	rasedusega seotud plasmaproteiin A
PGT (<i>preimplantation genetic testing</i>)	implantatsioonieelne geneetiline testimine
PIV (<i>pulsatility index for veins</i>)	venoosse pulsatiivsuse indeks
PLGF (<i>placenta growth factor</i>)	platsentaarne kasvufaktor
SED	sünnieelne diagnostika
SNP (<i>single-nucleotide polymorphism</i>)	üksiknukleotiidne polümorfism
t-MPS (<i>targeted massively parallel sequencing</i>)	sihtmärgistatud massiivselt paralleelne sekveneerimine
T13 (<i>trisomy 13</i>)	13. kromosoomi trisoomia e Patau sündroom
T18 (<i>trisomy 18</i>)	18. kromosoomi trisoomia e Edwardsi sündroom
T21 (<i>trisomy 21</i>)	21. kromosoomi trisoomia e Downi sündroom
UH	ultraheli
FISH	<i>in situ</i> fluorestsentshübriidimine

MÕISTED

- ALARA-printsiiip** (*As Low As Reasonably Achievable*) – väikseima võimaliku aparatuurivõimsuse põhimõtte diagnostilise info saamiseks.
- Amniotsentees** – protseduur amnionivedeliku saamiseks rasedalt naiselt. Võimalike haiguste diagnoosimiseks määratakse vedeliku keemiline koostis ja seal olevate rakkude kultiveerimisel karüotüübi anomaaliad (nt trisoomiad).
- Aneuploidsus** – organism või rakk, mille kromosoomistik ei korda täpselt genoomi haploidset kromosoomiarvu. Hüperploiididel on see suurem ($nt\ 2n + 1$), hüpoploiididel aga väiksem ($nt\ 2n - 1$). Mõistet kasutatakse ka juhul, kui kromosoomi mingi osa on duplitseerunud või puudujäägiga.
- Avastamismäär ehk testi tundlikkus** (*detection rate, DR*) – kromosoomhaigusega loodete protsent, mis on avastatud mingit sõlteltesti (või sõlteltestide kombinatsiooni) kasutades.
- Downi sündroom** – inimese 21. kromosoomi trisoomiast tingitud patoloogia.
- Edwardsi sündroom** – inimese 18. kromosoomi trisoomiast tingitud patoloogia.
- Geen** – spetsiifilise bioloogilise funktsiooniga geneetiline determinant, pärilikkuse üksus, mis asub kromosoomi kindlas punktis (lookuses). DNA segment, mis kodeerib kindlat RNAd (mRNA, rRNA, tRNA) ja mRNA kaudu kindlat polüpeptiidi.
- Geneetiline haigus** – haigus, mis on täielikult või osaliselt põhjustatud DNA järjestuse muutustest: mutatsioonist ühes geenis (monogeenne häire), mutatsioonidest mitmes geenis (multifaktoriaalne pärilik häire), geenimutatsioonide ja keskkonnategurite kombinatsioonist või muutustest kromosoomides (kromosoomhaigus, kus muutused on kromosoomide arvus või struktuuris).
- Geenikiip** – väike silikoonplaat või muu tahke kandja, mis sisaldab oma pinnal kindla muustrina (mikroreastusena) suurt hulka sünteetilisi oligonukleotiidseid või cDNA-proove hübriidimiseks uuritava DNAGA.
- In situ fluorestsentshübriidimine (FISH)** – otse kromosoomipreparaadil hübriidimine fluorestsereuva ainega märgistatud DNA- või RNA-proovidega.
- Invasiivne sünnieelne diagnostika** – meetod, mille puhul kasutatakse uuringuks invasiivsel meetodil (amniotsentees, koorionibiopsia ja kordotsentees) saadud lootematerjali. See võimaldab anda geneetilise haiguse või loote vääramendi riskiga rasedale teavet nimetatud haiguse või vääramendi olemasolu välistamiseks või kinnitamiseks lootel.
- Karüotüüp** – raku või indiviidi kromosoomistik. Kromosoomi kujutised korrastatakse järjekorda nende pikkuse ja tsentromeeri asukoha järgi. Väljendatakse ka kromosoomide koostise valemiga, nt 47,XX,+21 tähistab tüdruku 21. kromosoomi trisoomiat (Downi sündroom).
- Kombineeritud sõlteltest** – I trimestri sõlteltest, mille puhul saadakse riskihinnang, võttes kokku UH-uuringu (NT) ja I trimestri seerumiskriiningu tulemused.
- Koorionibiopsia** – protseduur loote koorionirakkude võtmiseks platsenta piirkonnast meditsiinilisel eesmärgil, et testida geneetiliselt loote rakke.
- Kromosoomianomaalia ehk kromosoomaberratsioon** – kromosoomide ebanormaalne struktuur või nende arvu muutus rakus. Näiteks kromosoomsed deletsioonid, duplikatsioonid, inversioonid, translokatsioonid, aneuploidsus, polüploidsus jt.
- Kromosoomid** – eukarüootsetes rakkudes mitoosi või meioosi ajal valgusmikroskoobis nähtavad valkudega kondenseerunud DNA-molekulid (nukleoproteiinsed keppjad kehakesed). Kromosoomide arv rakkudes on liigispetsiifiline. Geenid ja mittekodeerivad järjestused paiknevad kromosoomis lineaarselt ja kindlas järjestuses.
- NT** (*nuchal translucency*) – kuklapiirkonna poolläbipaistvus, läbikumavus. 10.–14. rasedusnädalani koguneb kõikidel loodetel kuklapiirkonna naha alla mõningal hulgal

vedelikku, mis on ultraheliuuringul hästi nähtav ja mõõdetav. Eesti keeles kasutuses olevale terminile „kuklavolt” vastab inglise keeles termin „*nuchal fold*“ (NF), mis tähistab morfoloogiliselt teist mõistet.

Patau sündroom – inimese 13. kromosoomi trisoomiast tingitud patoloogia.

Positiivne ennustusväärtus – kinnitatud anomaaliate osakaal kõikidest positiivsetest sõeltesti vastustest.

Sõeluuring (skriining) – test, mille eesmärk on kõikide rasedate hulgast välja selgitada riskirühm, kellel on suur risk sünnitada kromosoomhaiguse või kaasasündinud väärarendiga last. Sõeluuring ei ole diagnostiline uuring.

Sünnieelne diagnostika (SED) – loote või embrüo geneetiliste haiguste spetsiifiliste ja üldiste aspektide hindamiseks tehtavad uuringud ehk testid.

Trisoomia – isikul ühe liigse kromosoomi esinemine (normaalselt on inimese somaatilistes rakkudes 46 kromosoomi, mis on paarides, s.t 23 paari kromosoomi, trisoomia korral on 47 kromosoomi ehk siis ühe paari asemel on kolm kromosoomi).

Valepositiivsuse määr (*false positive rate*, FPR) – positiivsete sõeltestide protsent, mil lootel on diagnostilisel uuringul leitud normaalne loote karüotüüp.

SISSEJUHATUS

Sünnieelne diagnostika hõlmab uuringuid, mille eesmärk on avastada kõrvalekaldeid loote arengus, sh arengurikked, kasvuhäired, kromosoomhaigused või geneetilised haigused. Sünnieelses diagnostikas kasutusel olevad meetodid jagunevad sõeltestideks ja diagnostilisteks testideks (1).

Sõeluuringute hulka kuuluvad I trimestri kombineeritud sõeltest, mis sisaldab ema vereseerumist biokeemiliste markerite määramist ja ultraheli uuringut, ning ema vereplasmas ringleva platsentast pärineva rakuvaba DNA määramisel põhinev testimine ehk NIPT (*non-invasive prenatal testing*). Platsenta ja loote DNA on enamikul juhtudel identsed, mistõttu sageli nimetatakse testi loote rakuvaba DNA testiks (cffDNA, *cell-free fetal DNA*).

Diagnostiliste testide eesmärk on kinnitada või välistada kromosoomianomaalia või geneetiline haigus lootel. Diagnostiline test tehakse, kui sõeltestil leitakse hälbeline tulemus, kui perekonnas esineb teadaolev geneetiline haigus või kui mõnel muul põhjusel on tekkinud kahtlus loote kromosoom- või geenihaigusele. Bioloogilise (uuritava) materjali saamiseks on vajalik teostada invasiivne protseduur: koorionibiopsia, amniotsentees või kordotsentees. Diagnostilise testi meetodi valiku määrab diagnoosi hüpotees.

Lisaks geneetiliste haiguste testimisele käsitletakse juhendis põhjalikult lootele raseduse jooksul tehtavaid ultraheliuuringuid, loote ehokardiograafiat ning emakakaela pikkuse mõõtmist enneaegse sünnituse riski hindamiseks.

Juhend annab lühiülevaate embrüo implantatsioonieelsete uuringute kohta kehavälise viljastamise protsessis. Implantatsioonieelset geneetilist testimist käsitleb eraldi juhend.

1. EETIKA JA NÕUSTAMINE

Viimase 20 aasta jooksul on sünnieelses diagnostikas toimunud märgatav areng. Innovatsioon on tervishoiuteenuste arengu üks alustalasid. Uute meetodite igapäevasesse kliinilisse praktikasse juurutamise lahutamatuks osaks on vastavad kliinilised uuringud. Enne uute meetodite kasutuselevõttu igapäevases kliinilises praktikas peab olema toimunud nende meetodite tõhususe ja ohutuse hindamine, kaaluma peab uuringuandmete piisavust üldistuste tegemiseks, tehnilise kompetentsuse saavutamiseks vajalikku õppimiskõverat. Ilma sellise informatsioonita ei saa patsient anda informeeritud nõusolekut. Innovaatiliste meetodite juurutamisele peab järgnema edasine andmete kogumine nende tõhususe, ohutuse ja optimaalse rakendamise kohta (2, 3). Diagnostika- ja ravijuhiste loomine ja patsientide nõustamine põhineb teaduskirjandusel ning ei tohi olla mõjutatud vastavaid tooteid ning teenuseid pakkuvate äriühingute huvist (4). Inimgeneetika kiire areng (kogu eksoomi sekveneerimine, haigustega seotud geenide ning polümorfismide tuvastamine, proteoomika ja epigeneetika, mis määravad nende geenide ekspressiooni jm) ning teadusinformatsiooni plahvatuslik kasv tingivad, et sünnieelse diagnostikaga tegelevatele spetsialistidele on tagatud pidev teadmiste uuendamise võimalus. Vastavad eetikajuhised ning seadusandlus peaks kohanduma jooksvalt vastavalt uuele informatsioonile (4).

Nõustamise puhul tuleb lähtuda järgmistest põhimõtetest.

1. Loote haiguste avastamiseks ja diagnoosimiseks võimaluste loomise eesmärk on tagada naiste õigus reproduktiivsele autonoomiale (valikutele). Kõrvalekallete leidmise korral on õigus oma raseduse suhtes otsustada vaid naisel endal, keegi ei tohi sundida või survestada naist tema otsustusvabaduses (4).
2. Alla 18-aastaste patsientide puhul tuleb esiplaanile seada patsiendi huvid, austada patsiendi konfidentsiaalsust ja enesemääramisõigust ning arvestada noore patsiendi küpsust toimuvast arusaamisest. Soovitus on võimalusel kaasata perekonnaliikmed, samas ei saa see olla kohustuseks või tingimuseks abi osutamisel vastavalt noore enda soovile (4).
3. Informeeritud nõusolek sisaldab informatsiooni edastamist ja suhtlemist patsiendiga viisil, millest patsient on võimeline aru saama (4, 5).
4. Nõustaja kohus on kindlaks teha, et enne testimist mõistab naine, millist informatsiooni planeeritav uuring või test talle annab ja mis on selle piirangud (4, 6).
5. Kõik otsused, mis puudutavad sünnieelset testimist, tuleb dokumenteerida.
6. Kui sünnieelseks diagnostikaks kasutatakse ülegenoomseid uuringumeetodeid, tuleb informeeritud nõusolek uuringuks küsida ka sündiva lapse isalt (kui vähegi võimalik), sest saadav informatsioon lootematerjali kohta võib sisaldada tundlikke andmeid tulevase isa pärilike haiguste kohta (7).
7. Sünnieelsete testide tulemused on konfidentsiaalsed – on vaid naise enda otsus, kas ja kellega ta soovib neid jagada (4).
8. Täiskasvanuna avalduda võivate haiguste riski hindamine embrüol või lootel on vaid siis eetilise, kui on olemas vastava haiguse või seisundi preventiivne ravi. Kui seda ei ole, siis tuleb selline testimine edasi lükata, seda teeb inimene ise täiskasvanueas (4, 7, 8). Kui sünnieelse geneetilise testimise tulemusena leitakse täiskasvanueas avalduda võivate haiguste kõrge risk, ei ole selle põhjal raseduse katkestamine aktsepteeritav.

Kromosoomhaiguste sõeltestimine

9. Enne sõeltesti planeerimist peab nõustaja selgitama, milline on testist saadav informatsioon, milliste kromosoomhaiguste riski hinnatakse ning milline on edasine tegevusplaan testi tulemuste saamisel.
10. Kui sõeltestiks kasutatakse NIPTi, tuleb rasedat eraldi teavitada, et loote kromosoomide määramisel ei hinnata haigusi, mis on põhjustatud muutustest geeni(de)s, ning NIPT ei hinda loote väärendite riski. NIPTi tulemusena võidakse raporteerida vastuses juhuleiuna muutused kromosoomides, mille kliiniline tähendus on paljudel juhtudel raskesti ette ennustatav (6, 9).
11. Kui sõeltesti vastus viitab loote kromosoomhaiguse suurenenud tõenäosusele, tuleb järgnev nõustamine korraldada esimesel võimalusel. Tuleb selgitada testi (suurenenud riski) tähendust ning võimalust teha täiendavaid uuringuid ja selgitada sellega kaasnevaid riske.
12. Nõustamisel peab naisele olema antud piisavalt aega küsimuste esitamiseks ja otsuse tegemiseks. Vajaduse korral tuleb pakkuda rasedale psühholoogilist tuge.
13. Rasedale tuleb anda teada, et sõeluuringu negatiivne tulemus ei taga terve lapse sündi.
14. Sõeltesti tegemise õigus on ka juhul, kui rase on juba ette otsustanud, et ta invasiivset protseduuri ei soovi või lootel diagnoositud haiguse korral rasedust ei katkesta (4).

Diagnostilised testid ja ultraheliuuringud

15. Invasiivset protseduuri bioloogilise materjali saamiseks ja selle järgnevaid diagnostilisi teste võib teha ainult raseda nõusolekul.
16. Invasiivne protseduur on lubatav vaid meditsiinilisel näidustusel. Loote soo määramine invasiivse protseduuri ainsa eesmärgina on eetiline vaid meditsiinilistel näidustustel, vältimaks sooga seotud geneetiliste haiguste esinemist lootel (4). Invasiivne protseduur isaduse tuvastamiseks või muul sotsiaalsel põhjusel ei ole aktsepteeritav.
17. Invasiivset diagnostilist protseduuri tuleb rasedale võimaldada ka juhul, kui rase on otsustanud, et loote haiguse leidmisel ta rasedust ei katkesta.
18. Enne invasiivset diagnostilist protseduuri tuleb naiselt küsida, millist informatsiooni ta ei soovi raseduse ajal teada (nt loote sugu, teatud tüüpi väärend) või lähedastele teatada (4). Nõustamisel käsitletud teemad ja raseda otsus tuleb dokumenteerida.
19. Loote ultraheliuuringul leitav kõrvalekalle või väärend tuleb kirjeldada vastavalt juhendile ning pildimaterjal arhiveerida meditsiinilises dokumentatsioonis/pildipangas.
20. Loote ultraheliuuringud on õigustatud vaid meditsiinilisel näidustusel. Mitte-meditsiiniliste ultraheliuuringute eesmärgiks on meelelahutus ja nende teostamine on vastuolus eetiliste põhimõtetega (10, 11).

Raseduse katkestamise või jätkamise otsus

21. Loote arenguhäire, kromosoomhaiguse ja/või geneetiliste haiguse diagnoosimisel tuleb rasedale tagada igakülgne, vajaduse korral multidistsiplinaarne nõustamine. Nõustamisel selgitada diagnoositud arengurikke või geneetilise haiguse olemust, prognoosi, mõju lapse elukvaliteedile, abi võimalusi, võimalusel selle kordumise tõenäosust.
22. Mitmikraseduse korral, kui on leitud ühe loote kromosoomhaigus, tuleb edasistes otsustes arvestada eeskätt terve loote heaolu (4).
23. Nõustamisel peab naisele olema antud piisavalt aega küsimuste esitamiseks ja otsuse tegemiseks. Vajaduse korral tuleb pakkuda rasedale psühholoogilist tuge.
24. Tuginedes „Raseduse katkestamise ja steriliseerimise seadusele“, on lubatud naise soovil rasedust katkestada kauem kui 12 ning vähem kui 22 nädalat kestnud raseduse korral, kui:

- rasedus ohustab raseda tervist;
 - sündival lapsel võib olla raske vaimne või kehaline tervisekahjustus;
 - raseda haigus või tervisega seotud probleem takistab lapse kasvatamist;
 - rase on alla 15-aastane;
 - rase on üle 45-aastane.
25. Enne otsustamist raseduse jätkamise või katkestamise suhtes tuleb koondada vähemalt kolme arsti konsensuslik arvamus (konsiiliumi otsus), kus on dokumenteeritud sünnieelsete uuringute leid, diagnoosid ja loote prognoos. Raseda otsus raseduse jätkamise või katkestamise kohta on vaid tema enda otsus ning seda tuleb aktsepteerida. Otsus tuleb dokumenteerida.
26. Raseduse katkestamise otsus ainult loote soo põhjal ei ole aktsepteeritav (4).
27. Kui loote väärarengu või geneetilise haiguse diagnoosi korral otsustab rase sünnitada, tuleb tagada meditsiiniline abi ja toetus raseduse ajal ning vahetult pärast sünnitust. Raseduse ajal tuleb koostada sünnituse ja vastündinu esmase käsitlemise plaan (4). Vajadusel ja võimalusel kaasata plaani koostamisse lastearst või muu erialaspetsialist, kes hiljem lapsega tegelema hakkab.
28. Kui lootel diagnoositud arengurikke või geneetilise haiguse korral soovib naine raseduse katkestada, siis peab tal olema võimalus soovi korral loodet näha, hoida ja matta. Vajadusel pakkuda psühholoogilist abi, et toetada leinaprotsessi. Soovitav on pakkuda rasedale või perele raseduse katkestamise järel nõustamist, et toimunu läbi arutada, võtta kokku uuringute tulemused, vastata küsimustele. Uut planeeritud rasedust ei tohiks käsitleda kui asendust toimunud kaotusele (4).

Kasutatud kirjandus:

1. ACOG. Practice Bulletin No. 162 Summary: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(5):976-8.
2. ACOG. ACOG Committee Opinion No. 352: Innovative practice: ethical guidelines. *Obstetrics and gynecology*. 2006;108(6):1589-95.
3. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Moving innovation to practice: an Ethics Committee opinion. *Fertility and sterility*. 2021;116(2):331-6.
4. Frank A. Chervenak, McCullough LB. FIGO Ethics and Professionalism Guidelines for Obstetrics and Gynecology. 2020.
5. ACOG. Informed Consent and Shared Decision Making in Obstetrics and Gynecology: ACOG Committee Opinion, Number 819. *Obstetrics and gynecology*. 2021;137(2):e34-e41.
6. Hui L, Ellis K, Mayen D, Pertile MD, Reimers R, Sun L, et al. Position statement from the International Society for Prenatal Diagnosis on the use of non-invasive prenatal testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies. *Prenatal diagnosis*. 2023;43(7):814-28.
7. International Society for Prenatal Diagnosis, Society for Maternal Fetal Medicine, Foundation. PQ. Joint Position Statement from the International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD), the Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM), and the Perinatal Quality Foundation (PQF) on the use of genome-wide sequencing for fetal diagnosis. *Prenatal diagnosis*. 2018;38(1):6-9.
8. Zaami S, Orrico A, Signore F, Cavaliere AF, Mazzi M, Marinelli E. Ethical, Legal and Social Issues (ELSI) Associated with Non-Invasive Prenatal Testing: Reflections on the Evolution of Prenatal Diagnosis and Procreative Choices. *Genes*. 2021;12(2).
9. Dungan JS, Klugman S, Darilek S, Malinowski J, Akkari YMN, Monaghan KG, et al. Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics

- and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2023;25(8):100874.
10. Leung JL, Pang SM. Ethical analysis of non-medical fetal ultrasound. *Nursing ethics*. 2009;16(5):637-46.
 11. De Crespigny L, Douglas T, Wilkinson D, Savulescu J. Risky business: applying risk/benefit analysis consistently in entertainment ultrasound. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;34(6):613-5.

2. KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURING JA DIAGNOOSIMINE

2.1. KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURING

2.1.1. SÕELUURINGU PÕHIMÕTTED

Sõeluuringuid pakutakse üldjuhul tervetele inimestele ning nende eesmärk on leida isikud, kellel on suurem tõenäosus teatud haiguse või seisundi esinemiseks. Seetõttu ei ole sõeluuring mitte ainult üks test, vaid osa diagnostilisest süsteemist, mis hõlmab nii testimist, nõustamist kui ka diagnostilisi uuringuid ja analüüse (1). Sünnieelsete sõeltestide eesmärk on leida rasedad, kellel on suurem tõenäosus, et oodataval lapsel on arengurike või kromosoomhaigus (2).

Sõeluuringuprogrammi edukust hinnatakse nii avastamismäära (DR, protsent kromosoomhaigusega loodetest, kelle haiguse suurenenud tõenäosus tuvastatakse sõeltesti alusel) kui ka valepositiivse tulemuse (FPR, protsent naisi, kellel sõeltesti alusel oli suurem risk kromosoomhaigusega lapse sünniks, kuid sünnieelsetel uuringutel leiti lootel normaalne karüotüüp) alusel (1).

Käesoleva juhendiga sätestatakse, et Eestis on kasutusel sõltuvusskriiningu mudel:

- esmaseks kromosoomhaiguste sõeluuringu protokolliks Eestis on kombineeritud sõeluuring, s.o I trimestril raseda seerumis määratavad markerid koos UH-uuringul määratavate markeritega kalkuleeritakse ühtseks riskihinnanguks ja naine saab vastuse 11. + 2 kuni 14. + 2 rasedusnädalal UH-spetsialisti juures;
- teiseseks kromosoomhaiguste sõeluuringuks sätestatakse Eestis NIPT-analüüs, mida rakendatakse sõltuvusskriiningu mudelina nn vahepealse riskiga rasedatel pärast I trimestri kombineeritud sõeluuringut või kindlaks tehtud näidustuste puhul;
- rasedatele, kes jõuavad arsti, ämmaemanda või pereõe vastuvõtule raseduse I trimestril, tuleb võimaldada I trimestri kombineeritud sõeluuringut;
- kui naine ei jõua rasedusega naistearsti/ämmaemanda vastuvõtule I trimestril, jääb tema ainsaks sõeluuringuks raseduse 20. nädala UH-uuring.

On oluline meeles pidada, et seerumipõhistes kromosoomhaiguste sõeluuringutes hinnatavad markerid ei ole spetsiifilised mitte ainult kromosoomhaiguste suhtes, vaid märgatavad muutused hinnatavates markerites võivad viidata raseduse tüsistuste riskile (nt preeklampsia ja üsasisene kasvupeetus) (3).

2.1.2. KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURINGUTE AJALUGU EESTIS

Eestis alustati sünnieelsete sõeluuringutega 1995. aastal, kui peamiseks riskimarkeriks oli ema vanus. Seega on sünnieelne kromosoomhaiguste sõeluuring olnud kliinilises praktikas kasutusel üle 30 aasta ning see areneb pidevalt eesmärgiga avastada rohkem kromosoomhaigustega looteid ja vähendada mittevajalike invasiivsete protseduuride hulka. Nooremas vanuserühmas (rasedad alla 35 eluaasta) alustati teise trimestri (14.–18. rasedusnädala) seerumskriiningut 1999. aastal (4). Ajavahemikul 2005. aastast kuni 2015. aasta

lõpuni oli Eestis kasutusel järjestikune skriiningmeetod, mille T21 DR oli 88,3% ja valepositiivsus 3,4% (5).

Alates 2016. aastast naise vanus ega II trimestri sõeluuring enam kasutusel ei ole, vaid vastavalt uuele sünnieelse diagnostika juhendile on esimese trimestri kombineeritud sõeluuring Eestis esmane loote kromosoomhaiguste sõeluuring (6). Selle sõeluuringu mudeli efektiivsust on Eestis uuritud 2017.–2018. a 14 566 rasedast koosnevas kohordis. Downi sündroomi DR oli 94,1%, Edwardsi ja Patau sündroomi DR oli 100%, FPR selles uuringus oli 3,1% (7). Nüüdseks on kliinilises kasutuses ka Eestis välja töötatud ja valideeritud NIPTi platvorm NIPTIFY® test (8). Seoses cfDNA määramise võimekusega on alates 2020. aastast lisaks I trimestri kombineeritud sõeluuringule lisandunud ka NIPT-analüüs, mida rakendatakse sõltuvusskriiningu mudelina nn vahepealse riskiga rasedatel pärast I trimestri kombineeritud sõeluuringut.

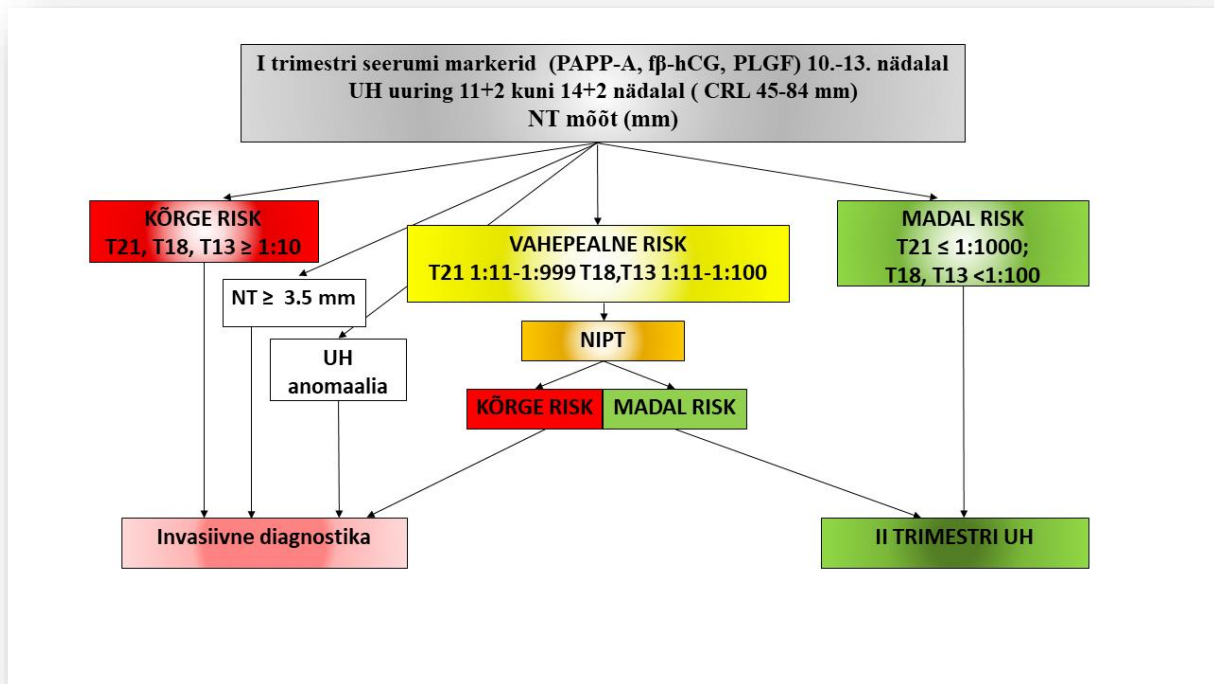
2.1.3. KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURINGU MEETODID

Tööprotokoll 1 - naine tuleb arsti, ämmaemanda või perearsti vastuvõtule enne 14. rasedusnädalat

1. Selgitada kromosoomhaiguste sõeluuringu võimalusi ja piiranguid.
2. Vereanalüüs 10.–11. (13.) rasedusnädalal, kui naine soovib sõeluuringuid. Määratavad vereseerumi markerid on PAPP-A, vaba β -HCG ja PLGF, kui teostatakse ka preeklampsia skriining.
3. UH-uuring, kui loote CRL on 45–84 mm, UH-spetsialisti juures, kellel on FMF-sertifikaat NT vaatamiseks (vt peatükk 3.2.1). Sertifitseeritud spetsialistide nimekiri on avalik ja kättesaadav aadressil <https://fetalmedicine.org/certificates-of-competence>.
4. Riskihinnang kalkuleeritakse, kasutades FMFi poolt heakskiidetud arvutiprogrammi.
5. Võimalikud sõeluuringu tulemused
 - a. **Väike tõenäosus trisoomia esinemiseks lootel (madal risk):** I trimestri sõeluuringu alusel on T21 tõenäosus võrdne või väiksem kui 1 : 1000, T18 või T13 tõenäosus väiksem kui 1 : 100. Lisauuringud pole vajalikud. Järgmine uuring raseduse ajal on II trimestri UH-skriining loote kaasasündinud arengurikete suhtes (vt peatükk 4.3).
 - b. **Vahepealne riskihinnang:** I trimestri sõeluuringu alusel on T21 tõenäosus vahemikus 1 : 11–1 : 999, T18/T13 tõenäosus vahemikus 1 : 11–1 : 100. Rasedale pakutakse täpsustavaks sõeluuringuks NIPTi. Selle näidustusega on NIPT Tervisekassa poolt kompenseeritav ja rasedale tasuta
 - c. **Suurenenud tõenäosus trisoomia esinemiseks lootel (kõrge risk):** I trimestri sõeluuringu alusel on T21/T18/T13 tõenäosus 1 : 10 ja suurem ja/või NT mõõt on 3,5 mm või suurem. On näidustatud sünnieelne invasiivne diagnostika loote kromosoomianalüüsiks.
 - d. Kui T21/T18/T13 tõenäosus on 1 : 100 või suurem, võib rase soovi korral valida kohese invasiivse diagnostika protseduuri loote kromosoomianalüüsiks ja loobuda eelnevast NIPTist.
6. Testijärgne nõustamine
 - a. **Väikese kromosoomhaiguste tõenäosuse korral** nõustatakse rasedat loote kaasasündinud arengurikete UH-skriiningu kohta, mis tehakse II trimestris.
 - b. **Vahepealse riskihinnangu saanud rasedaid** nõustatakse NIPTi olemuse, võimaluste, piirangute ja vastamise viisi kohta.
 - c. **Suurenenud kromosoomhaiguste tõenäosuse korral** nõustatakse rasedaid sünnieelse diagnostika olemuse, võimaluste, riskide ja piirangute kohta. Raseda

soovi korral või vastava näidustuse olemasolul suunatakse rase meditsiinigeneetiku vastuvõtule. Sünnieelse diagnostika peab korraldama spetsialist, kes teeb rasedale UH-uuringu.

Joonis 1. Kromosoomhaiguste sõeluuringu tööprotokoll 1



Lisamärkused:

Juhul, kui T21/18/13 kombineeritud risk on suurem kui 1 : 100 (1:10-1:100), võib naise tema soovil ja arsti otsusel suunata invasiivsele diagnostikale NIPTi asemel.

Kui lootel on NT väärtus vahemikus 3,0 – 3,5 mm, peab lähenema olukorrale individuaalselt. Soovitav on konsultatsioon/suunamine kõrgemasse etappi esimesel võimalusel süvendatud ultraheli uuringu teostamiseks ja edasise diagnostilise plaani koostamiseks.

Invasiivsed protseduurid ja diagnostilised testid eeltoodud näidustusel on Tervisekassa poolt kompenseeritavad.

Kuna kõrge riski puhul on näidustatud invasiivse diagnostiline uuring, ei ole NIPT, kui sekundaarne sõeluuring, Tervisekassa poolt kompenseeritav.

Tööprotokoll 2 - naine tuleb arsti, ämmaemanda või perearsti vastuvõtule esimest korda raseduse suurusel enam kui 14 nädalat; naisele ei ole muul põhjusel tehtud I trimestri kombineeritud sõeluuringut

1. Selgitada sõeluuringu võimalusi II trimestril.
2. Määrata täpne raseduse suurus UH-uuringul. (vt peatükk 4.1.1.).

3. Naine saab teha NIPT-analüüsi, mis sellises olukorras on kõige täpsem kromosoomhaiguste sõeluuring.
Sellisel juhul ei ole NIPT kompenseeritav Tervisekassa poolt, v.a juhtudel, kus NIPT on näidustatud anamneesi alusel (lisa 1).
4. Kromosoomhaiguste riski võib hinnata II trimestri ultraheliuuringul (vt peatükk 4.3.2), kuid trisoomiate avastamismäär on oluliselt madalam kui NIPTi korral.
5. Sünnieelne diagnostika on näidustatud vaid juhtudel, mis on kirjeldatud peatükis 2.3.

2.1.4. LOOTE PÄRITOLU EHK PLATSENTAARSE RAKUVABA DNA ANALÜÜS RASEDA VEREST ehk MITTEINVASIIVNE SÜNNIEELNE TESTIMINE (NIPT, *non-invasive prenatal testing*)

Vaatamata I trimestri kombineeritud sõeluuringu efektiivsusele on selle meetodi põhiliseks puudujäägiks tema suhteliselt kõrge valepositiivsuse määr, ca 3% (7, 9, 10). See on otseselt seotud invasiivsete diagnostiliste protseduuride suure sagedusega rasedate hulgas. Peamiseks sünnieelse sõeltestimise edasise arengu suunaks on olnud kromosoomhaiguste avastamismäära suurendamine ja invasiivsete protseduuride arvu langetamine. Selle eesmärgi saavutamiseks oli vaja uusi tehnoloogilisi lahendusi.

Loote päritolu ehk platsentaarse DNA esinemist ema plasmas kirjeldati esimest korda 1997. aastal (11). See algatas sünnieelse sõeltestimise valdkonnas uue, mitteinvasiivse sünnieelse testimise (*non-invasive prenatal testing*, NIPT) ajastu. Tegemist on arendusega, kus hakati uurima raseda veres leiduvaid loote rakke või fragmente loote rakuvabast DNAs (*cell-free fetal DNA* ehk cffDNA).

cffDNA pärineb platsenta tsütotrofoblasti rakkudest ja kujutab endast keskmiselt 150 aluspaari pikkuseid DNA fragmente (12, 13). Lootefraktsioon moodustab vaid 10–20% kogu rakuvabast DNAs, mis ringleb ema veres (14). Seda on võimalik leida ema verest juba neljandal rasedusnädalal (15) ja see kaob ema vereringest väga kiiresti pärast lapse sündi (16, 17). Loote DNA fraktsiooni suhteline väiksus ema plasmas tekitab tehnoloogilisi väljakutseid cffDNA-l põhineva trisoomiate skriiningtesti väljatöötamisel. Esimene „proof of principle“ uuring, kus kasutati ema plasmast eraldatud cffDNA sekveneerimist T21 avastamiseks, publikseeriti 2008. aastal (18).

NIPTi meetodid

Ulatuslikud cffDNA sekveneerimisel põhinevad valideerimisuuringud avaldati juba rohkem kui 10 aastat tagasi. Nendes uuringutes oli T21 avastamismäär peaaegu 100% koos väga madala (alla 0,5%) FPRga (tabel 1) (13, 19, 20). Positiivne ennustusväärtus on kõrgeim trisoomia 21 suhtes, kuid oluliselt madalam trisoomia 18 ja 13 suhtes (Tabel 2).

Tabel 1. NIPTi efektiivsus sagedasemate trisoomiate avastamisel (21)

Seisund	Avastamismäär (%) (95% CI)	Valepositiivsuse määr (%) (95% CI)
Trisoomia 21	99,7 (99,1–99,9)	0,04 (0,02–0,07)
Trisoomia 18	97,9 (94,9–99,1)	0,04 (0,03–0,07)
Trisoomia 13	99,0 (65,8–100)	0,04 (0,02–0,07)

CI – usaldusvahemik

Tabel 2. NIPTi efektiivsus üldpopulatsioonis 21., 18. ja 13. kromosoomi trisoomia suhtes (22)

Seisund	Avastamismäär % (95% CI)	Spetsiifilisus %(95% CI)	Positiivne ennustusväärtus % (95% CI)
Trisoomia 21	98,80 (97,81–99,34)	99,96 (99,92–99,98)	91,78 (88,43–94,23)
Trisoomia 18	98,83 (95,45–99,71)	99,93 (99,83–99,97)	65,77 (45,29–81,68)
Trisoomia 13	100 (0–100)	99,96 (99,92–99,98)	37,23 (26,08–49,93)

CI – usaldusvahemik

NIPTi kontekstis on kasutusel kolm põhilist tehnoloogilist strateegiat (23, 24): massiivselt paralleelne sekveneerimine (MPSS, *massively parallel shotgun sequencing*), sihtmärgistatud massiivselt paralleelne sekveneerimine (t-MPS, *targeted massively parallel sequencing*), üksiknukleotiidsel polümorfismil põhinev sekveneerimine (SNP, *single nucleotide polymorphism based sequencing*). Meetodite eripärad on toodud tabelis 3.

Tabel 3. NIPT-meetodite lühikokkuvõte

NIPTi meetod	Valideerimis uurinud	Meetodi erisused
MPSS (Niptify, Verifi, MaterniT21)	(13, 19, 25)	<ul style="list-style-type: none"> - Juhuleiud platsentas - Võimalik ema mosaiiksuse leidmine - Võimalik ema maliigse haiguse leidmine - Mikrodeletsiooni/mikroduplikatsioonide avastamine - Palju infot, mida võib olla keeruline interpreteerida
t-MPS (Harmony)	(26-28)	<ul style="list-style-type: none"> - Võimalik hinna langus - Võimalik kiirem vastamise aeg - Võimalik trisoomia 13 madalam avastamine
SNP-põhine (Panorama)	(20, 29)	<ul style="list-style-type: none"> - Eristab loote ja ema genotüüpi - Triploidia avastamine - Sügootsuse määramine kaksikutel - Mikrodeletsioonide avastamine - Ema maliigsuse võimalik leidmine

Positiivne ennustusväärtus sugukromosoomide aberratsioonide suhtes on varieeruv sõltuvalt testi tüübist ja skriinitavast haigusest ja ema vanusest, kuid see on oluliselt madalam kui T21 puhul. Seega nii *American College of Medical Genetics* (ACMG) kui ka *International Society for Prenatal Diagnosis* (ISPD) lubavad kasutada NIPTi sugukromosoomide anomaaliate skriiningus, kuid rõhutavad nõustamise olulisust ja vastava nõusoleku saamist rasedalt. Teiste kromosoomide trisoomiate skriining ja mikrodeletsioonide skriining ei ole soovitatav nende kahe organisatsiooni konsensusel. Põhjuseks on piisava tõenduse puudumine ja andmete väga suur heterogeensus (22, 30).

NIPTi positiivse tulemuse korral peab tegema diagnostilise uuringu leiu kinnitamiseks/välisutamiseks. Sellele peab eelnema meditsiinigeneetiku konsultatsioon, kes

otsustab vajalike lisauuringute üle. Ainult NIPTi tulemuse põhjal ei tohi teha raseduse katkestamise otsust.

NIPTi rakendamine kliinilises praktikas

Vaatamata oluliselt suuremale efektiivsusele trisoomiate avastamisel, ei asenda NIPT I trimestri kombineeritud sõeluuringut, mis võimaldab avastada UH-s nähtavaid kaasasündinud loote arengurikkeid (31, 32) ja ennustada ka teatud rasedustüsistusi, nt preeklampsia ja loote üsasisene kasvupeetus (3). Peamine NIPTi eelis, võrreldes I trimestri kombineeritud sõeluuringuga, on madal FPR. Seega peamine ootus NIPTi sisse viimisel kliinilisse praktikasse on invasiivsete diagnostiliste protseduuride vähenemine.

Võimalikud viisid NIPTi rakendamiseks kliinilises praktikas (10):

- universaalne kasutamine kõigil rasedatel;
- NIPTi pakkumine teise rea testina ainult kõrge riskiga rasedatele pärast I trimestri kombineeritud sõeluuringut;
- sõltuvusskriininguna I trimestri kombineeritud sõeluuringu raames.

Pakkudes NIPTi pärast I trimestri kombineeritud sõeluuringut ainult kõrge riskiga rasedatele, väheneb invasiivsete protseduuride arv, kuid trisoomiate DR jääb samaks (33). Universaalse NIPTi kasutuse kohta on publitseeritud kaks suurt populatsiooni uuringut Hollandist ja Belgiast (34, 35). Kuna mõlemas riigis on kasutusel MPSS meetodil NIPT-platvormid, siis mõlemas uuringus on tulnud välja murekohad platsentaarsete juhuleidudega (haruldased autosoomide trisoomiad, segmentaarsed kromosomaalsed muutused, emapoolsed muutused), mis on toonud välja vajaduse rangete juhiste järele, kuidas neid leide tõlgendada, raporteerida ja patsiente nõustada. Tähelepanu väärib NIPTiga hõlmatus mõlemas riigis, mis Hollandis on 42% ja Belgias 78,7%. Eestis on kromosoomhaiguste sõeluuringu hõlmatus I trimestris üle 90% (4). Sõltuvusskriiningu kohaselt pakutakse NIPTi rasedatele, kes on saanud nn vahepealse riski hinnangu I trimestri kombineeritud sõeluuringul. Selle skeemi rakendamisel on võimalik tõsta T21 DR kuni 96,7% ja vähendada invasiivsete protseduuride arvu 0,66%-ni (36).

NIPT on efektiivseim meetod kromosoomhaiguste sõeluuringuks. *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG), ACMG ja ISPD soovivad NIPTi pakkuda igale rasedale naisele. Samas toonitatakse kohalike juhiste vajadust, mis tugineksid meditsiinisüsteemi eripäradele. Solidaarse ravikindlustusega meditsiinisüsteemis uute strateegiate rakendamine peab olema kaalutud ja kulu-efektiivsuse printsiipidega arvestav (2, 22, 30).

Enne NIPTi kasutamist esmase kromosoomhaiguste sõeltestina tuleb arvestada diagnostilisi, administratiivseid, majanduslikke ja eetilisi kaalutlusi (37). Mitmed organisatsioonid ei soovita NIPTi kasutamist haruldaste autosoomide trisoomiate skriininguna, mikrodeletsioonide ja teiste kromosomaalsete muutuste uuringuna (22, 30). Põhjuseks on valideerimisuuringute puudumine ning olemasolevate uuringuandmete väga suur heterogeensus (38). See on põhjustatud eelkõige nende leidude madalast sagedusest populatsioonis. Antud asjaolu muudab raseda nõustamise äärmiselt keeruliseks, kuna puudub hea tõendus põhjus, et prognoosida nende seisundite tähendust. Eesti Naistearstide Selts ja Eesti Meditsiinigeneetika Selts on avaldanud ühise seisukoha NIPTi käsitlemise suhtes Eestis (39).

Käesolev juhend sätestab, et kui on tehtud NIPT, kus avastati ja raporteeriti juhuleiuna muutus loote kromosoomides, mis ei ole T21, T18 või T13, peab raseda suunama meditsiinigeneetiku vastuvõtule edasise käsitluse planeerimiseks. Käesoleva juhendi lisas (vt lisa 1) on toodud konsensuslik NIPT-eelne informatsioon, mida võib kasutada patsiendi nõustamisel.

Kasutatud kirjandus:

1. Wald NJ. Guidance on terminology. *J Med Screen*. 2006;13(1):53.
2. ACOG. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstetrics and gynecology*. 2020;136(4):e48-e69.
3. Wright D, Tan MY, O'Gorman N, Poon LC, Syngelaki A, Wright A, et al. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019;220(2):199 e1- e13.
4. Sitska M. Pärilike haiguste sünnieelne diagnoosimine Eestis aastatel 1990–2016 *Eesti Arst* (2018), <https://doi.org/1015157/eav0i014627>. 2018.
5. Muru K, Sitska M, Asser K, Ehrenberg A, Karro H, Ounap K, et al. Prospective experience with contingent screening strategy for Down syndrome in Estonia. *J Community Genet*. 2010;1(3):133-8.
6. Ustav E-L, Kai Haldre, Karin Asser, Kai Muru, Konstantin Ridnõi, Ksenia Buts, et al. Sünnieelse diagnostika juhend: loote kromosoomihaiguste sõeluuringud ja diagnoosimine. *Loote ultraheliuuringud 2016*.
7. Ridnõi K, Muru K, Ustav EL, Tammur P, Mõlter-Väär T, Asser K, et al. Screening for fetal chromosomal disease in Estonia. Results of a two-year prospective study (available in Estonian). *Eesti Arst*. 2021.
8. Žilina O, Rekker K, Kaplinski L, Sauk M, Paluoja P, Teder H, et al. Creating basis for introducing non-invasive prenatal testing in the Estonian public health setting. *Prenatal diagnosis*. 2019;39(13):1262-8.
9. Kagan KO, Etchegaray A, Zhou Y, Wright D, Nicolaides KH. Prospective validation of first-trimester combined screening for trisomy 21. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;34(1):14-8.
10. Kagan KO, Sonek J, Wagner P, Hoopmann M. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for other major defects and pregnancy complications. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2017;296(4):635-43.
11. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, Redman CW, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997;350(9076):485-7.
12. Faas BH, de Ligt J, Janssen I, Eggink AJ, Wijnberger LD, van Vugt JM, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidies using massively parallel sequencing-by-ligation and evidence that cell-free fetal DNA in the maternal plasma originates from cytotrophoblastic cells. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12 Suppl 1:S19-26.
13. Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP, et al. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstetrics and gynecology*. 2012;119(5):890-901.
14. Lun FM, Chiu RW, Chan KC, Leung TY, Lau TK, Lo YM. Microfluidics digital PCR reveals a higher than expected fraction of fetal DNA in maternal plasma. *Clin Chem*. 2008;54(10):1664-72.
15. Illanes S, Denbow M, Kailasam C, Finning K, Soothill PW. Early detection of cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Early human development*. 2007;83(9):563-6.
16. Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet*. 1999;64(1):218-24.
17. Smid M, Galbiati S, Vassallo A, Gambini D, Ferrari A, Viora E, et al. No evidence of fetal DNA persistence in maternal plasma after pregnancy. *Hum Genet*. 2003;112(5-6):617-8.
18. Chiu RW, Chan KC, Gao Y, Lau VY, Zheng W, Leung TY, et al. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidy by massively parallel genomic sequencing of DNA in maternal plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(51):20458-63.
19. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2011;13(11):913-20.

20. Zimmermann B, Hill M, Gemelos G, Demko Z, Banjevic M, Baner J, et al. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y, using targeted sequencing of polymorphic loci. *Prenatal diagnosis*. 2012;32(13):1233-41.
21. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2017;50(3):302-14.
22. Dungan JS, Klugman S, Darilek S, Malinowski J, Akkari YMN, Monaghan KG, et al. Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2023;25(8):100874.
23. Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;42(1):15-33.
24. Benn P, Cuckle H. Overview of Noninvasive Prenatal Testing (NIPT) for the Detection of Fetal Chromosome Abnormalities; Differences in Laboratory Methods and Scope of Testing. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2023;66(3):536-56.
25. Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, Leung TY, Sun H, Chan KC, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *Bmj*. 2011;342:c7401.
26. Sparks AB, Wang ET, Struble CA, Barrett W, Stokowski R, McBride C, et al. Selective analysis of cell-free DNA in maternal blood for evaluation of fetal trisomy. *Prenatal diagnosis*. 2012;32(1):3-9.
27. Ashoor G, Syngelaki A, Wagner M, Birdir C, Nicolaides KH. Chromosome-selective sequencing of maternal plasma cell-free DNA for first-trimester detection of trisomy 21 and trisomy 18. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(4):322 e1-5.
28. Ashoor G, Syngelaki A, Wang E, Struble C, Oliphant A, Song K, et al. Trisomy 13 detection in the first trimester of pregnancy using a chromosome-selective cell-free DNA analysis method. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;41(1):21-5.
29. Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenatal diagnosis*. 2013;33(6):575-9.
30. Hui L, Ellis K, Mayen D, Pertile MD, Reimers R, Sun L, et al. Position statement from the International Society for Prenatal Diagnosis on the use of non-invasive prenatal testing for the detection of fetal chromosomal conditions in singleton pregnancies. *Prenatal diagnosis*. 2023;43(7):814-28.
31. Minnella GP, Crupano FM, Syngelaki A, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of major heart defects by routine first-trimester ultrasound examination: association with increased nuchal translucency, tricuspid regurgitation and abnormal flow in ductus venosus. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;55(5):637-44.
32. Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019;54(4):468-76.
33. Oepkes D, Page-Christiaens GC, Bax CJ, Bekker MN, Bilardo CM, Boon EM, et al. Trial by Dutch laboratories for evaluation of non-invasive prenatal testing. Part I-clinical impact. *Prenatal diagnosis*. 2016;36(12):1083-90.
34. van der Meij KRM, Siermans EA, Macville MVE, Stevens SJC, Bax CJ, Bekker MN, et al. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. *Am J Hum Genet*. 2019;105(6):1091-101.

35. Van Den Bogaert K, Lannoo L, Brison N, Gatinois V, Baetens M, Blaumeiser B, et al. Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2021.
36. Nicolaides KH, Wright D, Poon LC, Syngelaki A, Gil MM. First-trimester contingent screening for trisomy 21 by biomarkers and maternal blood cell-free DNA testing. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;42(1):41-50.
37. Ghiasi M, Armour C, Walker M, Shaver N, Bennett A, Little J. Issues associated with possible implementation of Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) in first-tier screening: A rapid scoping review. *Prenatal diagnosis*. 2023;43(1):62-71.
38. Zaninovic L, Baskovic M, Jezek D, Katusic Bojanac A. Validity and Utility of Non-Invasive Prenatal Testing for Copy Number Variations and Microdeletions: A Systematic Review. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(12).
39. ENS, EMGS. Loote rakuvaba DNA põhine kromosoomhaiguste sõeluuring Eestis. Eesti Naistearstide Seltsi (ENS) ja Eesti Meditsiinigenetika Seltsi (EMGS) ühine seisukoht. 2023. Available from: <https://www.ens.ee/ens-seisukohad/nipt-seisukoht-ens-emgs/download>.

2.2. INVASIIVSED PROTSEDUURID SÜNNIEELSE DIAGNOSTIKAS

Invasiivses sünnieelses diagnostikas kasutatakse uuringuteks invasiivsel meetodil (amniotsentees, koorionibiopsia ja kordotsentees) saadud loote geneetilist materjali. Invasiivseid protseduure tehakse konkreetse meditsiinilise näidustuse korral (vt ptk 2.3 „Sünnieelsed diagnostilised uuringud“).

2.2.1. KOORIONIBIOPSIA

Koorionibiopsia on ambulatoorne protseduur, mille käigus punkteeritakse koorioni hattude saamiseks. Protseuur tehti esimest korda 1970. aastate keskel ja on kliinilises praktikas kasutusel alates 1980. aastate algusest (1).

Protseuuri tehnilised aspektid

Koorionibiopsiat teostatakse tavaliselt raseduse kestuses 11+0 kuni 13+6 (1, 2). Kliinilise näidustuse korral võib koorionibiopsiat teostada ka raseduse kestuses 14+0 kuni 14+6. Enne 11. rasedusnädalat on koorionibiopsia teostamine tehniliselt raskem, kuna selles raseduse suurus on platsenta õhuke ja vähem väljakujunenud (2). Koorionibiopsiat ei teostata enne 10. rasedusnädalat suurema riski tõttu loote jäsemete ja oromandibulaarsete defektide tekkeks (3), mis on põhjustatud koorionibiopsia järgsest platsentaarse verevarustuse häirumisest (1). Pärast 11. nädalat tehtava protseuuri korral langeb defektide tekke risk üldpopulatsiooni baasriski tasemele (4).

Protseuur tehakse pideva ultraheli kontrolli all, et määrata punktsiooni koht ja jälgida protseuuri kestel nõela kulgu. Koorionibiopsiat on võimalik teha nii transabdominaalselt kui ka transtservikaalselt, olenevalt protseuuri teostaja oskustest, eelistustest ja platsenta asukohast (1). Levinuimaks meetodiks on platsenta transabdominaalne punktsioon, kuna see on tehniliselt lihtsam ja sellega kaasneb vähem protseuurist tingitud veritsust ja põletikulisi tüsistusi (2). Koorionibiopsial kasutatakse üheosalist (17–20 G läbimõõduga) või kaheosalist (välimine 17/19 G ja sisemine 19/20 G) punktsiooninõela. Nõela jõudmisel platsentasse aspireeritakse negatiivse rõhu all, nõela 1–10 korda edasi-tagasi liigutades, koorionihatte (1, 5). Analüüsimiseks on vajalik minimaalselt 5 mg hattudest pärinevat materjali (6). Protseuur ebaõnnestub ebapiisava materjali tõttu 2,5–4,8% juhtudest. Koorionibiopsia rakukultuuris võib esineda ema rakkude kontaminatsiooni 1–2% (1, 2). Platsenta mosaiiksust leitakse koorionibiopsia materjalis 1–2%-l juhtudest (2, 7). Selleks, et eristada, kas on tegemist tõelise

loote rakkude mosaiiksusega või piirneb mosaiiksus ainult platsentaga, on vajalik teha diagnostilise protseduurina amniotsentees (8).

Koorionibiopsia tüsistused

- raseduse katkemise risk 0,2–0,35% (11, 12)
Naistel, kelle sõeltest on positiivne või lootel esineb arenguhäire ja tehakse invasiivne protseduur, on juba protseduuri eel tavapärasest suurem raseduse katkemise baasrisk (vanusest tulenev risk, suurenenud NT, negatiivne verevool loote venoosjuhas ja madal PAPP-A tase) (9, 10). Juhuslikustatud kontrolluuringut, kus oleks võrreldud raseduse katkemise riski koorionibiopsia läbinud ja mitteläbinud uuringurühmade vahel, ei ole siiani tehtud. Koorionibiopsiast tingitud raseduse katkemise risk väheneb protseduuri teostamise vilumusega (10). Kogenud spetsialisti poolt teostatud koorionibiopsiast tingitud raseduse katkemise risk on samaväärne teisel trimestril teostatava amniotsenteesiga (13).
 - veritsus võib esineda kuni 10%
 - lootevee leke 0,5%
 - koorioamnioniit 0,15%

Tüsistuste tekke risk on kõrgem transtservikaalselt teostatud protseduuri korral. (14). Preeklampsia ja loote kasvupeetuse risk seondub pigem madala PAPP-A väärtuse ja tõusnud emakaarterite resistentsusega, koorionibiopsia teostamine lisariski ei anna (15, 16).

2.2.2. DIAGNOSTILINE AMNIOTSENTEES

Amniotsentees ehk lootevee proovi võtmine on protseduur, mille käigus aspireeritakse transabdominaalselt emakaõõnest lootevett. Amniotsenteesi protseduuri kasutatakse sünnieelse diagnostika eesmärgil alates aastast 1970 (17).

Protseduuri tehnilised aspektid

Lootevee diagnostikaks eemaldatakse transabdominaalse punktsiooninõelaga 15–30 ml (sõltuvalt protseduuri näidustusest) lootevett. Lootevesi sisaldab loote uriini, kehasekreete ja irdunud naharakke, seega saab seda kasutada loote geneetiliseks testimiseks (18). Protseduur tehakse ultraheli kontrolli all, et leida punktsiooniks piisav lootevee tasku ja jälgida nõela liikumise kulgu (19). Amniotsenteesiks kasutatakse 20–22-G läbimõõduga punktsiooninõela (1). Väikesemahulises juhtkontrolluuringus, kus võrreldi amniotsenteesi läbiviimiseks 20G nõela versus 22G nõela kasutamist, leiti, et intrauteriinsed veritsuse risk oli mõlemal nõela kasutades sarnane, aga suurema läbimõõduga nõela kasutades sai soovitud lootevee koguse kiiremini kätte (20). Retrospektiivne uuring ei leidnud raseduse katkemise riskides olulisi erinevusi (21).

Lootevesi võib sisaldada ka ema rakke. Lootevee uuringu korral on ema rakkudega kontaminatsiooni võimalus 1–2%-l juhtudest (2). Ema rakkudega kontaminatsiooni risk suureneb transplatsentaarse punktsiooni, vereseguse lootevee, korduva punktsiooni vajaduse ja vähekoogenud protseduuri teostaja korral (22, 23). Kontaminatsiooni võimaluse tõttu ei soovitata esimest 1–2 ml aspireeritud lootevett diagnostikaks kasutada (8). Kui tehniliselt võimalik, tuleks vältida punktsiooni läbi platsenta, seda eriti reesusnegatiivsetel naistel. Vältima peaks nõela torget läbi platsentas asuva nabavädi suubumiskoha. (1)

Optimaalne aeg amniotsenteesi teostamiseks on 15.-19. rasedusnädal (2, 8, 18).

Varane amniotsentees (11./12. rasedusnädalal) on võrreldes hilisema amniotsenteesiga (15./16. rasedusnädalal) seotud suurema raseduse katkemise riski, lapse komppöia tekkeriski ja protseduurist tingitud lootevee puhkemise riskiga (13, 24).

Kui lootekestad ei ole emakaseinale liitunud, siis on näidustatud protseduuri edasilükkamine 1–2 nädala võrra (19).

Hilisemat (kolmanda trimestri) amniotsenteesi teostatakse juhtudel, kui loote väärend avastatakse peale II trimestrit ja geneetilistest uuringutest saadav info aitab planeerida raseduse edasist jälgimist, sünnituse aega, viisi ja kohta (2, 18).

Amniotsenteesil saadud materjal osutub mittekasvavaks (puudub mitootiline aktiivsus) rakukultuuriks 0,1% juhtudest (25). Seda mõjutab raseduse suurus ja vererakkude esinemine lootevees. Enne 15. rasedusnädalat ja 24.–32. rasedusnädalal on lootevees olevate rakkude mitootiline aktiivsus vähenenud (18). Retrospektiivne uuring on näidanud, et pärast 28. rasedusnädalat on mittekasvava kultuuri tekke võimalus 9,7% (26).

Amniotsüütide mosaiiksust on leitud 0,25% juhtudest (8).

Amniotsenteesi tüsistused

- Raseduse katkemise risk 0,1–0,35 % (11, 12).

Kuigi mõnes uuringus on leitud, et amniotsenteesi järgselt on raseduse katkemise risk 1% (27), on see pigem tingitud muude katkemise riskitegurite sagedasemast esinemisest amniotsenteesi läbinud naiste hulgas, võrreldes kontrollgrupiga (28, 29).

- Lootevee leke 1–2%

Tavaliselt on leke väikeses koguses ja lõpeb spontaanselt ühe nädala jooksul lootekestades oleva defekti sulgumise tõttu. Lootevee hulk taastub keskmiselt kolme nädala jooksul (8, 18, 27). Võrreldes spontaanse enneaegse lootevee puhkemisega on amniotsenteesijärgse lootevee lekke prognoos parem: sünnituse aeg on hilisem (34,2 vs. 21,6) ja perinataalne elulemus kõrgem (91 vs. 9%) (30).

- Koorioamnioniit < 0,1% (1, 8).

Pideva ultraheli kontrolli all teostatava lootevee võtmise järgseid loote kahjustamise juhtumeid ei ole raporteeritud (27). Raseda naise sepsist või surma on esinenud üksikutel juhtumitel ja enamasti tingituna ema soolestiku punktsioonist (1).

2.2.3. KORDOTSENTEES

Kordotsentees on nabaveeni punktsioon ultraheli kontrolli all. Nabaveeni on võimalik punkteerida nii nabaväadi platsentasse sisenemise piirkonnas, vabas nabaväadi lingus kui ka nabaveeni intrahepaatilises osas. Esimene kordotsentees on kirjanduse alusel teostatud aastal 1987. (1)

Kordotsentees osutub tänapäeval vajalikuks väga harva, olles geneetiliste uuringute teostamiseks asendunud amniotsenteesiga, kuna see on lihtsamalt teostatav. Protseduur võib vajalikuks osutada amniotsenteesi materjali kromosomaalse mosaiiksuse edasiseks uuringuks ja loote hematoloogiliseks (loote aneemia või trombotsüütide arvu) hinnanguks (1).

Kordotsenteesi peaks teostama pärast 18. + 0 rasedusnädalat, kuna varasem protseduur tõstab raseduse katkemise riski (31). Raseduse katkemise risk on kordotsenteesi järgselt 1–2% (1, 31, 32). Riskifaktorid, mis tõstavad raseduse katkemise riski, on loote arenguanomaaliat

olemasolu (14%), loote hüdrops (25%), loote kasvupeetus (8,9%) ja raseduse kestus < 24. rasedusnädala (0,8%) (1). Kordotsenteesi peab teostama protseduuri hästi valdav kogemustega spetsialist (31).

2.2.4. INVASIIVSETE PROTSEDUURIDE PRAKTILISED ASPEKTID

Patsiendi nõustamine

Patsienti, kellele planeeritakse teha invasiivne protseduur, peab eelnevalt nõustama ja teavitama protseduuri eesmärgist, kulust, testi võimalikest tulemustest ja protseduuriga kaasnevatest riskidest. Invasiivne diagnostiline protseduur on patsiendile vabatahtlik, rase peab protseduuri eel andma selleks oma kirjalikult vormistatud nõusoleku. (1, 2, 8)

Invasiivse protseduuri valik sõltub raseduse kestusest ja patsiendi eelistustest. Kui invasiivse protseduuri vajadus selgub raseduse I trimestril, on esmavalikuks koorionibiopsia. Võrreldes amniotsenteesiga on selle käigus võimalik kinnitada loote kromosoomianomaalia raseduse varasemas järgus ja raske arengurikke korral rasedus varasemas järgus ka katkestada. Pärast 15. rasedusnädalat on eelistatud protseduuriks amniotsentees, kuna seda on tehniliselt lihtsam teha, see on patsiendile vähem valulik ja selle korral ei esine nii sageli koorionibiopsia platsenta mosaiiksusega kaasnevaid võimalikke diagnostilisi raskusi. Kui invasiivne protseduur on näidustatud raseduse kolmandal trimestril, siis tehakse enamasti amniotsentees, väga harvadel juhtudel kordotsentees. (18, 26). Kui tegemist on NIPTiga leitud T18 või T13 või juhuleiuga, mille korral on suur tõenäosus, et tegemist on ainult platsentas esineva kromosoomianomaaliaga, on eelistatuim meetod amniotsentees. Amniotsenteesil saadakse lootelt pärinev materjal. Lõpliku soovitus invasiivse protseduuri osas teeb meditsiinigeneetik.

Protseduuri eel tehakse UH-uuring raseduse kestuse, loodete arvu, asendi ja südametegevuse, lootevee hulga ja platsenta lokaliseerimise määramiseks (1, 5). Protseduuri eel puhastatakse naise kõht antiseptilise vahendiga, ultraheliandur kaetakse steriilse kaitsmega ja kasutatakse steriilseid kindaid ning protseduuri tarvikuid (19).

Lokaalanesteetikumid. Sünnieelsest invasiivsest protseduurist põhjustatud valuainest on tingitud nõela kulust läbi naha ja läbi emakalihase. Lokaalanesteetikume kasutades saab vähendada nahatorke valu, aga ei saa vähendada emakalihase läbimisest tingitud valuainest (18). Mitmed uuringud on näidanud, et lokaalanesteetikumi kasutamine ei vähenda patsientidel amniotsenteesiga kaasnevat valuainest (33, 34), seega pole amniotsenteesi ajal lokaalanesteetikumi rutiinne kasutamine vajalik. Transabdominaalse koorionibiopsia ja kordotsenteesi aegse valutustamise kohta juhuslikustatud kontrolluuringuid ega metaanalüüse ei ole tehtud. Kuna nende protseduuride teostamiseks kasutatakse reeglina suurema läbimõõduga punktsiooninõelaid, siis võib nende protseduuride eel naha tuimestada lokaalanesteetikumidega (1).

RhD kuuluvus. Invasiivsele protseduurile suunatud naisel peab olema määratud RhD kuuluvus. Kuna invasiivse protseduuri korral on võimalik fetomaternaalsest veritsusest tingitud ema isoimmunisatsioon, siis tuleb riski vähendamiseks RhD negatiivsetele naistele, kelle lapse isad on RhD positiivsed või teadmata reesuskuuluvusega, manustada anti-D-immunoglobuliini (1250IU/300 µg). (2, 19, 35)

Infektsioonirisk HIV, B- ja C-hepatiidi korral. Invasiivseid protseduure ei tohi teha enne verrega ülekanduvate infektsioonide sõeluuringuid (2). HIV-positiivseid, B- ja C-hepatiidiga patsiente, kellel on näidustus invasiivseks protseduuriks, peab nõustama potentsiaalse vertikaalse ülekande riski suhtes ja eelistama mitteinvasiivset sünnieelset testimist. Nakkuse vertikaalse ülekande risk on seotud ema vere viiruskoopiate arvuga (36). Transmissiooniriski vähendamiseks tuleb HIV, B- ja C-hepatiidi infektsiooni korral ekspertide sõnul eelistada invasiivsetest protseduuridest amniotsenteesi ja vältida transplatsentaarset punktsiooni (1, 37). Kui rase ei ole saanud invasiivse protseduuri eel kombineeritud antiretroviirusravi, on HIV nakkuse vertikaalse ülekande risk emalt lootele, võrreldes

antiretroviirusravi saavate patsientidega, suurem. Patsientidel, kellel HIV viiruskoopiate arv ei ole detekteeritav ja kes on saanud kombineeritud antiretroviirusravi vähemalt kahe eelneva nädala jooksul, on invasiivsest protseduurist tingitud vertikaalse transmissiooni risk väga väike. (38) Kui on näidustatud invasiivsete meetodite kasutamine, on soovitatav protseduuri eelselt saavutada antiretroviiraviga viiruskoopiate arvu langus alla labori määramispiiri ja ajaliselt võimalikel juhtudel lükata protseduuri edasi (2).

Antibakteriaalne profülaktika Puuduvad hea kvaliteediga uuringud, kus on hinnatud antibakteriaalse profülaktika vajalikkust enne invasiivset protseduuri. Ekspertarvamustele ja kliinilisele kogemusele põhinedes ei ole rutiinne invasioonieelne antibakteriaalne profülaktika vajalik. (1, 18, 39). Kui amniotsenteesil saadud lootevedelik on hägune või mädane, siis soovitatakse lisaks geneetilisele uuringule üsasise infektsiooni diagnostikaks teha lootevee mikrobioloogiline uuring ja alustada antibakteriaalse raviga (2).

Tromboosiprofülaktika katkestamise vajaduse kohta sünnieelse invasiivse protseduuri ajaks usaldusväärseid uuringutulemusi ei ole. Kui üle kanda teiste invasiivsete protseduuride teostamise põhimõtted (näiteks maksapunktsioon), siis madalmolekulaarse hepariini ega aspiriini kasutamise katkestamine vajalik ei ole. Soovitatud on ühe doosi madalmolekulaarse hepariini vahelejätmist protseduuri vahetus läheduses. (1, 40)

Protседuuri järel tuleks teha UH-uuring, et hinnata loote südametegevust, platsentaarsete hematoomide olemasolu ja lootevee hulka (1, 19). Protседuuri järel ei pea patsient piirama oma tavalist füüsilist aktiivsust, kuid 24 tunni jooksul soovitatakse hoiduda tugevast füüsilisest koormusest. Naist tuleb nõustada kontrolli pöördumise näidustuste suhtes (palavik 38 °C, veritsus või lootevee eritumine tupest, tugev alakõhuvalu) (19). Valuvaigistite rutiinne kasutamine ei ole vajalik, alakõhuvalu esinemisel võib kasutada paratsetamooli (1). Progesterooni või tokolüütikumide kasutamine ei ole invasiivse uuringu järel vajalik (1).

Invasiivsed protseduurid mitmikraseduste korral. Mitmikraseduse korral on enne invasiivse protseduuri teostamist vaja teada koriaalsust.

Dikoriaalse raseduse korral on näidustatud punktsioonid eraldi nõeltega, et vähendada eri loodete materjali kontaminatsiooni (1). Monokoriaalse raseduse korral võib teha ühe punktsiooni, samas on soovituslik teha kaks punktsiooni, et välistada võimalikku kaksikutevahelist mosaiiksust. Mõlema loote kromosoomiuuringu peaks alati tegema IVF raseduste korral ja juhtudel, kui ainult ühel lootel on arenguanomaalia või loote kasvupeetus (41).

Kaksikraseduse korral on invasiivsest protseduurist tingitud raseduse katkemise risk võrreldes üksikrasedusega kõrgem (1). Enamus uuringuid ei ole eraldi hinnanud monokoriaalsete ja dikoriaalsete raseduste invasiivsest protseduurist tingitud katkemise riski. 2012. aasta süstemaatilise analüüsi alusel leiti, et amniotsenteesist ja koorionibiopsiast tingitud raseduse katkemise lisanduv risk on kaksikraseduse puhul 1% (42). Hiljutine metaanalüüs on leidnud, et protseduurist tingitud raseduse katkemise risk on oluliselt väiksem (43).

2.2.5. INVASIIVSETE PROTSEDUURIDE ÕPPIMINE JA AUDITEERIMINE

Praegusel ajal, kus sünnieelses kromosoomhaiguste sõeluuringus on kasutusel rakuvaba DNA testimine (NIPT), on invasiivsete testide hulk märkimisväärselt langenud ja see on mõjutanud protseduuride teostaja käelist tegevust. Invasiivsete protseduuride õppimist peaks alustama simulaatoreid kasutades, et tagada protseduuri läbiviimise ohutus. Simulaatorite kasutamine aitab protseduuri õppijal õppimiskõverat kiirendada (44). Pädevuse saavutamiseks on vajalik eriväljaõpe ja vajalikku käelist kogemust hoitakse protseduuri pideva teostamise käigus (5).

Invasiivsete protseduuride õppimine ja nõuded

- Protseduuride läbiviimiseks peab naistearst või radioloog läbima spetsiaalse väljaõppe, mille üheks osaks on protseduuride teostamine juhendaja jälgimisel.
- Protseduuri teostamise kogemuse hoidmiseks peab tegema vähemalt 20 invasiivset protseduuri aastas.
- Invasiivse protseduuri tegija pädevust on soovitatav hinnata, kui invasiivse protseduuri tegijal esineb amniotsenteesi või koorionibiopsia järgselt rohkem kui 3%-l juhtudest raseduse katkemist. (2)

Asutusesisene kvaliteedikontroll

Iga protseduuri tegev asutus peab registreerima järgmised näitajad:

- protseduuride arv aastas;
- raseduse kestus invasiivse protseduuri tegemise ajal;
- protseduuri näidustus;
- protseduuride arv, mis vajasid rohkem kui ühekordset nõelatorget;
- protseduuride arv, mille käigus ei õnnestunud saada adekvaatselt materjali või esines rakukultuuri negatiivne kasv;
- katkenud raseduste arv 14 päeva jooksul pärast protseduuri;
- muud tüsistused

Kasutatud kirjandus:

1. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G, International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 256–268.
2. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green-top Guideline No. 8, June 2010. Navaratnam K., Alfirevic Z., Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Amniocentesis and chorionic villus sampling: Green-top Guideline no. 8. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* 2022;129:e1–e15.
3. Mastroiacovo P, Botto LD, Cavalcanti DP, Lalatta F, Selicorni A, Tozzi AE, Baronciani D, Cigolotti AC, Giordano S, Petroni F, et al. Limb anomalies following chorionic villus sampling: a registry based case-control study. *Am J Med Genet.* 1992 Dec 1;44(6):856-64.
4. Froster UG, Jackson L: Limb defects and chorionic villus sampling: results from an international registry, 1992–1994. *Lancet* 1996; 347: 489–494. Firth H. Chorion villus sampling and limb deficiency-cause or coincidence? *Prenat Diagn* 1997; 17:1313-1330.
5. Ghidini A. Chorionic villus sampling. In *UpToDate*, D Basow (ed). *UpToDate*: Waltham, MA, 2013.. <https://www.uptodate.com/contents/chorionic-villus-sampling> (Päring 21.04.23)
6. Young C, von Dadelszen P, Alfirevic Z. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;2013(1):CD000114.
7. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27:1–7.
8. Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. ACOG. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2016/05/prenatal-diagnostic-testing-for-genetic-disorders> (Päring 27.04.2023)
9. Akolekar R, Bower S, Flack N, et al. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11–13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat. Diagn.* 2011; 31:38–45.

10. Bakker M, Birnie E, Robles de Medina P, Sollie KM, Pajkrt E, Bilardo CM. Total pregnancy loss after chorionic villus sampling and amniocentesis: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 May;49(5):599-606.
11. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 16–26.
12. Beta J, Lesmes-Heredia C, Bedetti C, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: asystematic review of the literature. *Minerva Ginecol*2018;70:215–9
13. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 4;9(9):CD003252
14. Brambati B, Lanzani A, Tului L. Transabdominal and transcervical chorionic villus sampling: efficiency and risk evaluation of 2,411 cases. *Am J Med Genet* 1990; 35: 160–164.
15. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Chorionic villus sampling and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 1175–1181.
16. Sotiriadis A, Eleftheriades M, Chatziniolaou F, Chatzistamatiou K, Assimakopoulos E, Chasiakos D. Fetal growth impairment after first-trimester chorionic villus sampling: a case–control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015 29: 1–5.
17. Sarto GE. Prenatal diagnosis of genetic disorders by amniocentesis. *Wis Med J* 1970; 69: 255–260.
18. Ghidini A. Diagnostic amniocentesis. In UpToDate, D Basow (ed). UpToDate: Waltham, MA, 2013. <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-amniocentesis> (Päring 21.04.23)
19. Cruz-Lemini M, Parra-Saavedra M, Borobio V, Bennasar M, Gonce A, Mart ´inez JM, Borrell A. How to perform an amniocentesis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 727–731.
20. Athanasiadis AP, Pantazis K, Goulis DG, Chatzigeorgiou K, Vaitis V, Assimakopoulos E, Tzeveleki F, Tsalikis T, Bontis JN. Comparison between 20G and 22G needle for second trimester amniocentesis in terms of technical aspects and short-term complications. *Prenat Diagn* 2009; 29: 761–765.
21. Uludag S, Aydin Y, Ibrahimova F, Madazli R, Sen C. Comparison of complications in second trimester amniocentesis performed with 20G, 21G and 22G needles. *J Perinat Med* 2010; 38: 597–600.
22. Welch RA, Salem-Elgharib S, Wiktor AE, Van Dyke DL, Blessed WB. Operator experience and sample quality in genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 189–191.
23. Hockstein S, Chen PX, Thangavelu M, Pergament E. Factors associated with maternal cell contamination in amniocentesis samples as evaluated by fluorescent in situ hybridization. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 551–556.
24. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet* 1998; 351: 242–247.
25. Winsor EJ, Tomkins DJ, Kalousek D, et al. Cytogenetic aspects of the Canadian early and mid-trimester amniotic fluid trial (CEMAT). *Prenat Diagn* 1999; 19:620.
26. O'Donoghue K, Giorgi L, Pontello V, Pasquini L, Kumar S. Amniocentesis in the third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2007; 27: 1000–1004.
27. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1: 1287–1293.
28. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group. The risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first trimester risk screening for Down syndrome – a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 38–44.
29. Salomon, L.J., Sotiriadis, A., Wulff, C.B. et al. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54: 442-451.
30. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 937–939.

31. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2013 Sep; 209: 170–180.
32. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikantikul C, Sirirchotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 719–723.
33. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Analgesia for amniocentesis oesr chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD008580. doi: 10.1002/14651858.CD008580.pub2. PMID: 22071854.
34. Van Schoubroeck D, Verhaeghe J. Does local anesthesia at mid-trimester amniocentesis decrease pain experience? A randomized trial in 220 patients. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000 Nov;16(6):536-8. doi: 10.1046/j.1469-0705.2000.00240.x. PMID: 11169347.
35. Rhesonative summary of product characteristics
https://docetp.mpa.se/LMF/Rhesonativ%20625%20IU%20per%20ml%20solution%20for%20injection%20ENG%20SmPC_09001bee807a752b.pdf (Päring 26.04.23)
36. Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, Liang D. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol* 2014; 60: 523–529.
37. Delamare C, Carbonne B, Heim N, Berkane N, Petit JC, Uzan S, et al. Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid: a prospective study. *J Hepatol* 1999;31:416–20.
38. Floridia M, Masuelli G, Meloni A, Cetin I, Tamburrini E, Cavaliere AF, Dalzero S, Sansone M, Alberico S, Guerra B, Spinillo A, Chiadò Fiorio Tin M, Ravizza M; Italian Group on Surveillance on Antiretroviral Treatment in Pregnancy. Amniocentesis and chorionic villus sampling in HIV-infected pregnant women: a multicentre case series. *BJOG.* 2017 Jul;124(8):1218-1223.
39. Gramellini, D., Fieni, S., Casilla, G., Raboni, S. and Nardelli, G.B. (2007), Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. *Prenat. Diagn.*, 27: 956-959.
40. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, Saad WA; Standards of Practice Committee, with Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) Endorsement. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2012; 23: 727–736.
41. Audibert F, Gagnon A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33: 754–767.
42. Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 128–134.
43. Di Mascio, D., Khalil, A., Rizzo, G., Buca, D., Liberati, M., Martellucci, C.A., Flacco, M.E., Manzoli, L. and D'Antonio, F. (2020), Risk of fetal loss following amniocentesis or chorionic villus sampling in twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 56: 647-655.
44. Cordier AG, Fuchs F, Tassin M, et al. Teaching invasive prenatal procedures: effectiveness of two simple simulators in training. *Prenatal Diagnosis* 2016;36(10):905–10, DOI: 10.1002/pd.4875.).

2.3. SÜNNIEELSE GENEETILISTE HAIGUSTE DIAGNOSTILISED UURINGUD

Geneetiliste haiguste diagnostilisi uuringuid tehakse konkreetse päriliku haiguse kahtluse korral tulevasel lapsel. Analüüsi valik sõltub lootel kahtlustatavast haigusest.

2.3.1. KLASSIKALINE KROMOSOOMIANALÜÜS

Klassikaline kromosoomianalüüs e karüotüpeerimine on analüüs, mis võimaldab uurida nii kromosoomide arvulisi muutusi kui ka suuremaid ehituslikke muutusi (lahutuvuse piir alates 5 Mb) – kromosoomilõikude lisandumist (duplikatsioon) või kadumist (deletsioon) – ning kromosoomide tasakaalustatud ehituslikke muutusi. Lote kromosoomianalüüsiks on vajalik loote materjal, mida saadakse koorionibiopsia või amniotsenteesi abil. Klassikalise kromosoomianalüüsi vastus saadakse 2-3 nädalaga.

Loote klassikalise sünnieelse kromosoomianalüüsi näidustused

1. Positiivne sõeluuringu vastus T21/T18/T13 suhtes ning eelneval iFISH analüüsil ebanormaalne leid.
2. Varem peres diagnoositud (eelmise raseduse ajal, sünni järel) kromosoomhaigus, mis on leitav klassikalise kromosoomianalüüsiga.
3. Üks vanematest kannab näiliselt tasakaalustatud kromosoomide ehituslikku muutust (balansseeritud translokatsioon).

Analüüsi tellimise eeldused

- Patsiendile on selgitatud protseduuri riskid, loote kromosoomiuuringu eesmärgid, uuringu võimalused ja piirangud ning alternatiivsed uuringud.
- Patsient on andnud kirjaliku nõusoleku.

Tulemus ja uuringujärgne nõustamine

- Lotel on kromosoomhaigus, mis on tuvastatav klassikalisel kromosoomianalüüsil – vajalik on nõustamine, näidustatud on geneetiku konsultatsioon.
- Lote karüotüüp on normaalne – vajalik on naistearsti poolt anamnees üle vaadata ja hinnata, kas lisauuringud on vajalikud.

2.3.2. FISH-ANALÜÜS

FISH- (*fluorescence in situ hybridization*) analüüs on kindla kromosoomipiirkonna uurimine fluorestsentsmärgiste abil. Seda meetodit on võimalik kasutada interfaasi ja metafaasi kromosoomidel.

Interfaasi FISH-analüüsi kasutatakse sünnieelse diagnostika kiirmeetodina, millega on võimalik diagnoosida 13., 18., 21., X ja Y kromosoomi arvu anomaaliaid. Kordusriski hindamiseks patoloogilise leiu korral on vaja jätkata klassikalise kromosoomianalüüsiga. Kui iFISH-analüüs on leiuta, siis teiste arvuliste ja struktuursete kromosoomianaomaaliatega välistamiseks on näidustatud submikroskoopiline kromosoomianalüüs.

Näidustus interfaasi FISH-uuringuks

1. I trimestri sõeluuringul kõrge risk trisoomiate 21, 18 või 13 esinemiseks (kombineeritud sõeluuring; NIPT jt).

2. Raseduse kestus invasiivse protseduuri hetkel 20 nädalat ja enam.

Kui sünnieelselt on kahtlus konkreetsele mikrodeletsioonile või -duplikatsioonile (nt 22q11.2 mikrodeletsiooni sündroomile), on soovitatav kohe kasutada submikroskoopilist kromosoomianalüüsi (vt peatükk 2.3.3).

2.3.3. SUBMIKROSKOOPILINE KROMOSOOMIANALÜÜS

Submikroskoopiline kromosoomiaanaluüs (CMA, *chromosomal microarray analysis*) on DNA-põhine diagnostikameetod, mis on võimeline tuvastama kogu genoomi ulatuses kadunud (deletsioon) või lisandunud (duplikatsioon) DNA lõike, mida nimetatakse DNA koopiaarvu muutusteks (CNV, *copy number variants*). Samas ei ole võimalik antud meetodiga tuvastada tasakaalustatud muutusi kromosoomides (balansseeritud translokatsioone, inversioone). CMA meetod on 100 korda suurema lahutusvõimega kui klassikaline karütüüpiseerimine (1).

Haigusseoselisi DNA koopiaarvu muutusi esineb kuni üks juht 270 raseduse kohta, kusjuures nende esinemissagedus ei sõltu ema vanusest (2). Invasiivsel protseduuril kogutud lootematerjali DNA analüüsimiseks peaks mitmete autorite hinnangul olema CMA eelistatavam sünnieelse molekulaardiagnostika meetod (3-6).

Hiljutine Eestis läbiviidud uuring toetab CMA rutiinset kasutust sünnieelses molekulaardiagnostikas raseda eelneval vastaval näidustusel (7). Kui rasedal leitakse esimese trimestri kombineeritud sõeluuringul kõrge kromosomaalse häire risk, kuid loote ultraheli uuring ei tuvasta konkreetset arenguriket, on haigusseoselise DNA koopiaarvu muutuse võimalus 1,6% ehk 1 juht 62 raseduse kohta (7). Samas loodetel, kellel oli avastatud ultraheli anomaalia või lisaks oli geneetiku poolt määratud näidustus, leiti CMA tulemusena kromosoomhaigus 6,0% juhtudest.

Peamiseks CMA kasutusala on kaasasündinud arengurikete kromosomaalse etioloogia leidmine.

Kirjanduse alusel on tõenäosus UH-uuringul diagnoositud arengurikke etioloogia tuvastamiseks CMA abil lisaks klassikalisel kromosoomianalüüsil leitavate kromosoomide arvulistele muutustele 3–10%, kuid samas leitakse ka ebaselge tähendusega muutusi 2–12% (8-14). Kromosoomhaiguste avastamismäär sõltub UH-uuringul diagnoositud arengurikke iseloomust. Kui NT on üle 3,5 mm, on tõenäosus tuvastada CMA-l kromosoomide arvulised muutused 28%, haigusseoselised submikroskoopilised muutused 12%, ebaselge tähendusega leiud 3% (15-19).

Geneetiline nõustamine enne DNA-põhist loote analüüsi tellimist

Geneetilise uuringu eelse nõustamise eesmärk on teavitada perekonda planeeritavate uuringute diagnostilistest võimetest, piirangutest ja DNA uuringul kogutava teabe sisust. Nii CMA kui DNA järjestamise põhiste meetodite rakendamisel võib ilmnedal lootel geneetilisi muutusi, mille kliiniline tähendus ja prognoos tervisehäirete avaldumise raskusastme kohta on varieeruv ning mille mõju interpreteerimine ei ole seni teadaolevate andmete alusel selge ja piisava tõenduspõhisusega (nn VUS, *variant of uncertain clinical significance*) (20, 21). Ebaselge kliinilise tähendusega leide on CMA puhul hinnanguliselt ~3-5% juhtudest, paneeli või eksoomi põhistel geeniuuringutel ~10% (22-24). Ebaselgetel juhtudel on tulevasele lapsele terviseprognoosi andmine sageli võimatu ja see võib tekitada keerulisi eetilisi olukordi (25, 26).

Loote submikroskoopilise kromosoomianalüüsi näidustused

1. UH-uuringul on diagnoositud loote arengurike, mis viitab geneetilisele patoloogiale ja sagedasemad trisoomiad on eelnevalt iFISH-analüüsiga välistatud.

2. Peres on varem tuvastatud (vanemal, õel või vennal, eelmise raseduse ajal lootel) haigusseoseline submikroskoopiline muutus kromosoomides.
3. Klassikalisel kromosoomianalüüsil on leitud *de novo* balansseeritud translokatsioon või marker kromosoom.
4. NT on 3,5 mm ja suurem ning sagedasemad trisoomiad on eelnevalt välistatud iFISH-analüüsiga.
5. I trimestri kombineeritud sõeluuringu põhjal on risk trisoomiateks 1 : 10 või suurem (või kui naine soovib loote kromosoomianalüüsi riskiga, mis on suurem kui 1 : 100), eelneva iFISH-analüüsiga sagedasemad trisoomiad välistatud.
6. Meditsiinigeneetiku konsultatsiooni otsuse alusel.
7. NIPTi tulemus näitab mikrodeletsiooni sündroomide kõrget riski.

Analüüsi tellimise eeldused

- On selgitatud protseduure riske, CMA olemust, uuringu eesmärki, uuringu võimalusi ja piiranguid ning alternatiivseid võimalusi.
- Patsient on andnud kirjaliku nõusoleku
- Analüüsitava materjali saamiseks on vajalik invasiivne protseduur: koorionibiopsia või amniotsentees.

Tulemus ja uuringujärgne nõustamine

- Lootel ei tuvastata koopiaarvu muutusi, mida oleks võimalik seostada kliiniliste probleemidega – vajalik on nõustamine **analüüsi tellinud arsti poolt**. Võib teha ka naistearst.
- Lootel tuvastatakse varem kirjeldatud koopiaarvu muutus, mida on võimalik seostada kliiniliste probleemidega (**patogeenne koopiaarvu muutus**) – näidustatud on meditsiinigeneetiku konsultatsioon.
- Lootel tuvastatakse koopiaarvu muutus, mida ei ole võimalik seostada kliiniliste probleemidega – näidustatud on meditsiinigeneetiku konsultatsioon.
- Lootel tuvastatakse ebaselge tähendusega muutus (VUS) – näidustatud on meditsiinigeneetiku konsultatsioon.

2.3.4. MONOGEENSETE HAIGUSTE SÜNNIEELNE DIAGNOOSIMINE

Kaasaegsetel DNA sekveneerimise ehk järjestamise meetoditel (NGS, *next-generation sequencing*) põhinevad uuringud on suunatud kas konkreetse geenipaneeli, kogu eksoomi (ehk kõikide geenide valke kodeerivate alade, 1–2% genoomist; *exome sequencing*) või täisgenoomi (*genome sequencing*) analüüsile (20, 21, 24). Eelkõige on DNA järjestamise põhised meetodid kasutusel, et avastada konkreetseid DNA haigusseoselisi muutusi ühes või mitmes geenis. Sünnieelses diagnostikas rakendatakse vastavalt näidustusele kas hüpoteesipõhiste fenotüübispetsiifiliste või laiapõhjalisemate geenipaneelide analüüsi, või hüpoteesivaba eksoomi/genoomi sekveneerimist. Sünnieelset diagnostikat kindla monogeense haiguse suhtes on võimalik rasedale pakkuda, kui peres esineva haiguse põhjus on kinnitatud DNA diagnostika alusel. Sellisel juhul sünnieelse geneetilise diagnostika planeerimiseks on vaja suunata rase meditsiinigeneetiku konsultatsioonile raseduse planeerimisel või kohe, kui rasedus on kinnitatud.

Uuringute planeerimisel ja perekonna nõustamisel peab arvesse võtma, et kui loote DNA järjestamine teostatakse paralleelselt vanemate DNA uuringutega (nn triona), siis annab see analüüs automaatselt informatsiooni ka bioloogilise vanemluse kohta, mis võib olla tundlik teave (27).

Monogeense muutuse uurimiseks lootel on vaja lisaks võtta ka raseda vereanalüüs DNA eraldamiseks ning kontaminatsiooni välistamiseks.

Näidustused sünnieelseks NGS-analüüsiks

1. NT väärtus üle 6,0 mm või loote hüdrops ja eelnevalt tehtud CMA tulemus on normaalne
2. UH-uuringul tuvastatud arengurike mitme organsüsteemi haaratusega ja eelnevalt tehtud CMA tulemus on normaalne
3. UH-uuringul avastatud arengurike, mille puhul on alust kahtlustada monogeenset haigust

Analüüsi tellimise eeldused

- On selgitatud protseduuri riske, NGS-analüüsi olemust, uuringu eesmärki, uuringu võimalusi ja piiranguid ning alternatiivseid võimalusi.
- Patsient on andnud kirjaliku nõusoleku.
- Analüüsitava materjali saamiseks on vajalik invasiivne protseduur: koorionibiopsia või amniotsentees.
- NGS-analüüsi eel peab rasedat nõustama meditsiinigeneetik.

NGS-analüüsi võib teha lootematerjalist, mis on saadud koorionibiopsia või amniotsenteesi teel. Juhtudel, kus perekond otsustab raseduse katkestamise kasuks kombineeritud arengurikete puhul, võib NGS-analüüsi teha ka DNAST, mis on saadud otse aborteerunud lootelt. Sellistel juhtudel on vajalik loote patoanatomiline lahang täpsemaks fenotüpiseerimiseks. Perekond peab olema looteuuringuga nõus.

Kasutatud kirjandus:

1. ACOG. Committee Opinion No. 581: the use of chromosomal microarray analysis in prenatal diagnosis. *Obstetrics and gynecology*. 2013;122(6):1374-7.
2. Srebniak MI, Joosten M, Knäpen M, Arends LR, Polak M, van Veen S, et al. Frequency of submicroscopic chromosomal aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosomal aberrations: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;51(4):445-52.
3. Daum H, Stern S, Shkedi-Rafid S. Is it time for prenatal chromosomal-microarray analysis to all women? A review of the diagnostic yield in structurally normal fetuses. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2021;33(2):143-7.
4. Fiorentino F, Napoletano S, Caiazzo F, Sessa M, Bono S, Spizzichino L, et al. Chromosomal microarray analysis as a first-line test in pregnancies with a priori low risk for the detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Eur J Hum Genet*. 2013;21(7):725-30.
5. Vogel I, Petersen OB, Christensen R, Hyett J, Lou S, Vestergaard EM. Chromosomal microarray as primary diagnostic genomic tool for pregnancies at increased risk within a population-based combined first-trimester screening program. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;51(4):480-6.
6. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2175-84.
7. Ridnõi K, Muru K, Keernik M, Pajusalu S, Ustav E-L, Tammur P, et al. A two-year prospective study assessing the performance of fetal chromosomal microarray analysis and next-generation sequencing in high-risk pregnancies. *Mol Genet Genomic Med*. 2021:e1787.

8. Chong HP, Hamilton S, Mone F, Cheung KW, Togneri FS, Morris RK, et al. Prenatal chromosomal microarray testing of fetuses with ultrasound structural anomalies: A prospective cohort study of over 1000 consecutive cases. *Prenatal diagnosis*. 2019;39(12):1064-9.
9. Shaffer LG, Dabell MP, Fisher AJ, Coppinger J, Bandholz AM, Ellison JW, et al. Experience with microarray-based comparative genomic hybridization for prenatal diagnosis in over 5000 pregnancies. *Prenatal diagnosis*. 2012;32(10):976-85.
10. Wang Y, Cao L, Liang D, Meng L, Wu Y, Qiao F, et al. Prenatal chromosomal microarray analysis in fetuses with congenital heart disease: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(2):244 e1- e17.
11. Armour CM, Dougan SD, Brock JA, Chari R, Chodirker BN, DeBie I, et al. Practice guideline: joint CCMG-SOGC recommendations for the use of chromosomal microarray analysis for prenatal diagnosis and assessment of fetal loss in Canada. *J Med Genet*. 2018;55(4):215-21.
12. Cai M, Lin N, Su L, Wu X, Xie X, Li Y, et al. Detection of copy number disorders associated with congenital anomalies of the kidney and urinary tract in fetuses via single nucleotide polymorphism arrays. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(1):e23025.
13. Chang Q, Yang Y, Peng Y, Liu S, Li L, Deng X, et al. Prenatal detection of chromosomal abnormalities and copy number variants in fetuses with ventriculomegaly. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;25:106-12.
14. Hillman SC, McMullan DJ, Hall G, Togneri FS, James N, Maher EJ, et al. Use of prenatal chromosomal microarray: prospective cohort study and systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;41(6):610-20.
15. Egloff M, Herve B, Quibel T, Jaillard S, Le Bouar G, Uguen K, et al. Diagnostic yield of chromosomal microarray analysis in fetuses with isolated increased nuchal translucency: a French multicenter study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;52(6):715-21.
16. Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Odibo AO, Haak MC, et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;46(6):650-8.
17. Leung TY, Au Yeung KC, Leung WC, Leung KY, Lo TK, To WWK, et al. Prenatal diagnosis of pathogenic genomic imbalance in fetuses with increased nuchal translucency but normal karyotyping using chromosomal microarray. *Hong Kong Med J*. 2019;25 Suppl 5(4):30-2.
18. Coello-Cahuao E, Sanchez-Duran MA, Calero I, Higuera MT, Garcia MA, Rodo C, et al. Array study in fetuses with nuchal translucency above the 95th percentile: a 4-year observational single-centre study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2023;307(1):285-92.
19. de Wit MC, Srebniak MI, Govaerts LC, Van Opstal D, Galjaard RJ, Go AT. Additional value of prenatal genomic array testing in fetuses with isolated structural ultrasound abnormalities and a normal karyotype: a systematic review of the literature. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;43(2):139-46.
20. Monaghan KG, Leach NT, Pekarek D, Prasad P, Rose NC, Practice AP, et al. The use of fetal exome sequencing in prenatal diagnosis: a points to consider document of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2020.
21. Guadagnolo D, Mastromoro G, Di Palma F, Pizzuti A, Marchionni E. Prenatal Exome Sequencing: Background, Current Practice and Future Perspectives-A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(2).
22. Akalin M, Demirci O, Dizdarogullari GE, Ciftci E, Karaman A. Contribution of chromosomal microarray analysis and next-generation sequencing to genetic diagnosis in fetuses with normal karyotype. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2023;49(2):519-29.
23. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, Rinck G, Hamilton SJ, Quinlan-Jones E, et al. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet*. 2019;393(10173):747-57.

24. Van den Veyver IB, Chandler N, Wilkins-Haug LE, Wapner RJ, Chitty LS, Directors IBo. International Society for Prenatal Diagnosis Updated Position Statement on the use of genome-wide sequencing for prenatal diagnosis. *Prenatal diagnosis*. 2022;42(6):796-803.
25. Dugoff L, Norton ME, Kuller JA, Medicine SfM-F. The use of chromosomal microarray for prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(4):B2-9.
26. Harding E, Hammond J, Chitty LS, Hill M, Lewis C. Couples experiences of receiving uncertain results following prenatal microarray or exome sequencing: A mixed-methods systematic review. *Prenatal diagnosis*. 2020;40(8):1028-39.
27. Best S, Wou K, Vora N, Van der Veyver IB, Wapner R, Chitty LS. Promises, pitfalls and practicalities of prenatal whole exome sequencing. *Prenatal diagnosis*. 2018;38(1):10-9.

2.4 SÕELUURINGUTE ERIPÄRA MITMIKUTE KORRAL

Kaksikraseduse loodete kromosoomhaiguste riski ja selle, kas mõlemal lootel on kromosoomianomaalia või mitte, määrab loodete sügootsus. Kaksikud võivad olla monosügootsed (ühemunaraku- ehk identsed kaksikud) või disügootsed (erimunaraku- ehk mitteidentsed kaksikud). Kuna loodete sügootsust ei saa ilma invasiivse protseduurita otseselt hinnata, saab kaudse viite loodete sügootsuse kohta, hinnates UH-uuringul koriaalsust.

Monokoriaalsed kaksikrasedused on eranditult alati monosügootsed. Enamik (90%) dikoriaalsetest kaksikrasedustest on disügootsed. 10% dikoriaalsetest rasedustest on monosügootsed, pärinedes algselt ühest munarakust ja jagunedes 3 esimese viljastumisjärgse päeva jooksul kaheks eraldi arenevaks organismiks (1).

Monokoriaalse (eeldatavalt monosügootse) kaksikraseduse korral on kromosoomide arvuanomaalia esinemise tõenäosus sama, mis sama vanusega üksikrasedusega naisel. Dikoriaalse raseduse (eeldatavalt disügootse) korral määrab ema vanus sarnaselt üksikrasedusega mõlema loote kromosoomhaiguse riski ja seega võimalus, et vähemalt ühel lootel on kromosoomianomaalia, on kaks korda suurem kui üksikraseduse korral (2, 3).

NT jaotus ei erine mitmikraseduse korral üksikraseduse loodete mõtudest ja NT on lootespetsiifiline. Dikoriaalse raseduse korral annab NT mõõtmise viite, millisel lootel on suurenenud risk trisoomia esinemise suhtes ja summaarne raseduse risk on mõlemal lootel esineva riski summa. Monokoriaalse kaksikraseduse korral mõõdetakse mõlema loote NT ja kasutades NT mõõtude keskmist, leitakse raseduse summaarne risk kromosoomhaiguse esinemise suhtes. Monokoriaalse kaksikraseduse korral võib kaksikutevaheline NT mõõtude erinevus olla transfusioonisündroomi (TTTS, *twin-to-twin transfusion syndrome*) varaseks väljenduseks (4).

Ema seerumimarkerite tõlgendamine on kaksikraseduse korral keerulisem, kuna seerumimarkerid ei ole lootespetsiifilised ja mõlemad looted määravad seerumimarkerite summaarse taseme (5).

Kaksikraseduse puhul on trisoomiate sõeluuringuks näidustatud I trimestri kombineeritud sõeltest. Monokoriaalse kaksikraseduse korral saab nii kalkuleerida raseduse spetsiifilist riski ja dikoriaalse kaksikrasedusega saab arvutada loote spetsiifilist riski kromosoomiarvu muutusega laste sünniks (6).

Käesolev juhend sätestab, et kaksikute korral peab kasutama sama kromosoomhaiguste sõeluuringu skeemi, nagu on kirjeldatud peatükis 2.1.2. See tähendab, et esmaseks sõeltestiks on kombineeritud sõeluuring I trimestris ja NIPTi rakendatakse samadel näidustustel kui üksiklootega raseduse korral, vt tööprotokoll 1.

Kui tegemist on kaksikrasedusega ja ühe kaksiku areng on peetunud (ingl. k *vanishing twin*), siis tuleb I trimestri kombineeritud sõeluuringul hinnata kromosoomhaiguste riski ema vanuse, NT väärtuse, fß-hCG põhjal. PAPP-A-d ei tohiks riski hindamisel kasutada (7).

NIPT ja kaksikrasedus

NIPTi efektiivsus kromosoomhaiguste sõeluuringuna kaksikraseduse korral on võrreldav selle efektiivsusega üksiklootega raseduste puhul. Eelkõige puudutab see T21, kuna antud trisoomia on kõige sagedasem ja andmeid NIPTi efektiivsuse kohta on kõige rohkem just selle trisoomia määramisest (8-10). Viimase paari aasta andmed on piisavalt veenvad, et soovitada kaksikraseduste korral NIPTi kui kõige efektiivsemat sõeltesti (11). SNP-põhine NIPT võib lisaks kromosoomhaiguste sõeluuringule pakkuda ka kaksikute sügootsuse määramist ja sellega parandada kaksikraseduste kliinilist käsitlust monokoriaalsuse korral (12, 13). NIPT koos ultraheliuuringutega näitab võimet parandada kaksikute jälgimist ja kliinilist käsitlust (sügootsus, *vanishing twin*) (14). *Vanishing twin*'i korral võib peetunud kaksikult pärinev DNA segada teise, elusa kaksiku kohta käiva NIPTi tõlgendamist. Isegi juhul, kui üks kaksik hukkus nii vara, et ta ei ole ultraheliuuringul selgelt eristatav, võib NIPTi leid olla temalt pärineva materjali tõttu valepositiivne. Seega ei ole juhtudel, kui üks kaksik on hukkunud, NIPT usaldusväärse tulemusega.

Kolmikraseduste kromosoomhaiguste riskihinnang antakse UH-uuringul mõõdetava NT alusel, mis on kasutatav riskihinnangus koos naise vanusega. Seerumisõeluuring ei ole kolmikute puhul rakendatav (6). Esmased andmed NIPTi rakendamise kohta kolmikraseduste korral on hiljuti avaldatud (15), kuid juhtude arv on nii väike, et soovitusi anda on liiga vara. NIPT ei ole praegu soovitatav kolmikraseduste kromosoomhaiguste sõeluuringuna.

Kasutatud kirjandus:

1. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2016;47(2):247-63.
2. Odibo AO, Elkousy MH, Ural SH, Driscoll DA, Mennuti MT, Macones GA. Screening for aneuploidy in twin pregnancies: maternal age- and race-specific risk assessment between 9-14 weeks. *Twin research : the official journal of the International Society for Twin Studies*. 2003;6(4):251-6.
3. Gagnon A, Audibert F. Prenatal screening and diagnosis of aneuploidy in multiple pregnancies. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2014;28(2):285-94.
4. Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Human reproduction*. 2000;15(9):2008-10.
5. Spencer K, Kagan KO, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester: an update of the impact of chorionicity on maternal serum markers. *Prenatal diagnosis*. 2008;28(1):49-52.
6. NICE. Multiple Pregnancy: The Management of Twin and Triplet Pregnancies in the Antenatal Period. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London 2011.
7. Chaveeva P, Wright A, Syngelaki A, Konstantinidou L, Wright D, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomies in pregnancies with vanishing twin. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;55(3):326-31.
8. De Falco L, Savarese G, Savarese P, Petrillo N, Ianniello M, Ruggiero R, et al. Clinical Experience with Genome-Wide Noninvasive Prenatal Screening in a Large Cohort of Twin Pregnancies. *Genes*. 2023;14(5).
9. Claudel N, Barrois M, Vivanti AJ, Rosenblatt J, Salomon LJ, Jouannic JM, et al. Non-invasive cell-free DNA prenatal screening for trisomy 21 as part of primary screening strategy in twin pregnancies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2023.

10. Khalil A, Archer R, Hutchinson V, Mousa HA, Johnstone ED, Cameron MJ, et al. Noninvasive prenatal screening in twin pregnancies with cell-free DNA using the IONA test: a prospective multicenter study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021.
11. Dungan JS, Klugman S, Darilek S, Malinowski J, Akkari YMN, Monaghan KG, et al. Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2023;25(8):100874.
12. Kantor V, Mo L, DiNonno W, Howard K, Palsuledesai CC, Parmar S, et al. Positive predictive value of a single nucleotide polymorphism (SNP)-based NIPT for aneuploidy in twins: Experience from clinical practice. *Prenatal diagnosis*. 2022;42(13):1587-93.
13. Wojas A, Martin KA, Koyen Malashevich A, Hashimoto K, Parmar S, White R, et al. Clinician-reported chorionicity and zygosity assignment using single-nucleotide polymorphism-based cell-free DNA: Lessons learned from 55,344 twin pregnancies. *Prenatal diagnosis*. 2022;42(10):1235-41.
14. Benn P, Rebarber A. Non-invasive prenatal testing in the management of twin pregnancies. *Prenatal diagnosis*. 2021;41(10):1233-40.
15. Zakaria H, Kleinfinger P, Lohmann L, Costa JM, Tsatsaris V, Salomon LJ, et al. Performance of cell-free DNA testing for common fetal trisomies in triplet pregnancies. *Prenatal diagnosis*. 2024.

3. IMPLANTATSIOONIEELNE DIAGNOSTIKA

Embrüote implantatsioonieelne geneetiline testimine (PGT, *Preimplantation Genetic Testing*) võimaldab uurida embrüote geene ning kromosoomide juba enne naise emakasse siirdamist (1). Olulisel kohal on eelnev konsultatsioon geneetikuga, kes otsustab, millisel juhul ja millist uuringutüüpi peaks kasutama. Uuringu eelduseks on IVFi teel saadud embrüo(te) olemasolu (2).

Embrüote siirdamiseelne geneetiline testimine jaguneb:

- **PGT-A** implantatsioonieelne aneuploidia testimine
- **PGT-M** implantatsioonieelne testimine monogeensete haiguste suhtes
- **PGT-SR** implantatsioonieelne testimine struktuursete ümberkorralduste osas

(PGT-M ja -SR puhul tehakse täiendavalt PGT-A analüüs)

PGT-A võimaldab uurida embrüo kromosoomide, et valida siirdamiseks embrüod, kellel ei ole suuri kromosoomide muutusi. Sagedamini teostatakse PGT-A naistele vanuses üle 37 a ja/või naistele, kellel on anamneesis korduvad raseduse peetumised.

PGT-M võimaldab uurida embrüoid ühe konkreetse geenihaiguse suhtes.

On võimalik eristada, kas embrüo on haige või haiguse kandja. Uuringueelselt peab olema teada haigusseoseline geenivariant, mille suhtes uuritakse. Vanem(ad) on kas haiguse kandja(d) või ise haige(d). Uuring aitab välistada raske geneetilise haigusega lapse sünni, kuna emakasse siirdatakse vaid embrüo, kes ei kannata teadaolevat haigusseoselist geneetilist mutatsiooni. Millist embrüot siirdada, otsustab geneetik vastavalt geenihaiguse olemusele (3).

PGT-SR võimaldab uurida kromosoomide struktuurseid muutusi (translokatsioon) juhul, kui vanematel on teada kromosoomi(de) tasakaalustatud translokatsioon või

deletsioon/duplikatsioon. Peamiselt keskendutakse tasakaalustamata muutustele. Sõltuvalt kasutatavast meetodikast võib olla võimalik elimineerida ka näiliselt tasakaalustatud muutusi.

PGT nõustamine peaks sisaldama järgmist informatsiooni:

- tulenevalt bioloogilistest või tehnilistest piirangutest võib test anda valepositiivse või valenegatiivse tulemuse. Kromosomaalse mosaiiksuse tuvastamine trofektodermi biopsia materjalil ei pruugi iseloomustada kogu embrüo staatust või embrüo eluvõimelisust;
- kui muutus on väiksem uuringu lahutusvõimest, on võimalik tasakaalustamata kromosoomimuutusega lapse sünd;
- PGT ei taga terve ajalise lapse sünni, rasedus võib peetuda, tüsistuda enneaegse sünnituse, loote kasvupeetuse või arengurikkega;
- PGT-M ja PGT-SR puhul on võimalik vale diagnostikatulemus sõltuvalt testimise põhjusest. On võimalik, et haigus, mida soovitakse vältida, ei ole põhjustatud ainult uuritavast geenivariandist ning muud tegurid, mis geneetilise sündroomi või haiguse tekkes on olulised, jäävad testimata.

PGT-järgne sünnieelne diagnostika

- PGT-M ja PGT-SR järgselt on alati soovitatav koorionibiopsia või amniotsentees ja loote testimine uuritava geenivariandi või struktuurse muutuse suhtes.
- PGT-A järgselt otsustatakse diagnostilise testi vajadus sõeluuringu tulemuse põhjal.

Embrüo oletatav madala taseme mosaiiksus ei ole üldjuhul invasiivse sünnieelse diagnostika näidustuseks.

Kui keskus pakub sünnieelset diagnostikat, tuleks selgitada vajadust, võimalusi ja piiranguid.

Kasutatud kirjandus:

1. De Rycke M, Capalbo A, Coonen E, Coticchio G, Fiorentino F, Goossens V, et al. ESHRE survey results and good practice recommendations on managing chromosomal mosaicism. *Human reproduction open*. 2022;2022(4):hoac044.
2. Cornelisse S, Zagers M, Kostova E, Fleischer K, van Wely M, Mastenbroek S. Preimplantation genetic testing for aneuploidies (abnormal number of chromosomes) in in vitro fertilisation. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;9(9):CD005291.
3. De Rycke M, Berckmoes V. Preimplantation Genetic Testing for Monogenic Disorders. *Genes*. 2020;11(8).

4. LOOTE ULTRAHELIIUURINGUD

Eestis on kujunenud olukord, kus suurele osale rasedatest tehakse raseduse jooksul 3–4 ultraheliuuringut:

- varasraseduse ultraheliuuring,
- I trimestri ultrahelisõeluuring,
- II trimestri ultrahelisõeluuring,
- III trimestri ultraheliuuring näidustuse korral (vt raseduse jälgimise juhend).

Nende uuringute näidustusi ja sisu ei ole varem täpsemalt kirjeldatud.

Ultraheli ohutus

Toetudes tänapäeval kättesaadavale infole ja senistele uuringutele, ei ole reaalses töötava ultraheli kasutamine loote uuringuteks vastunäidustatud ning seda peetakse lootele ohutuks. Teoreetiliselt on võimalik loote kahjustamine raseduse I trimestril kudede soojenemise tõttu.

B-mode'i ja M-mode'i puhul ei ole akustilised võimsused piisavalt suured, et põhjustada kahjulikke efekte, seetõttu peetakse B-mode'i ja M-mode'i raseduse igas staadiumis ohutuks. Doppler-ultraheli (*spectral doppler, color flow imaging, power doppler*) võib põhjustada suuremat kudede soojenemist ning seetõttu on soovitatav seda embrüonaalses perioodis (kuni raseduse suuruseni 10+6) vältida. Kui uuring on kliiniliselt näidustatud, tuleb ekspositsiooniaeg hoida võimalikult lühike.

Raseduse suurusel 11+2 kuni 14+2 võib doppleruuringut (*spectral doppler, color flow imaging, power imaging*) kasutada meditsiinilisel näidustusel trisoomiate ja kardiaalsete anomaaliate skriininguks. Doppler-ultraheli puhul tuleb jälgida, et termiline indeks (TI) on < 1,0 ning ekspositsiooniaeg tuleb hoida võimalikult lühike (5-10 min).

Ultraheliuuringu kestust ei tohi põhjuseta pikendada, samuti tuleb diagnostilise info saamiseks kasutada aparatuuri väikseimat võimalikku võimsust (ALARA-printsip – *as low as reasonably achievable*).

Piirduda tuleb meditsiiniliselt näidustatud uuringutega.

Nõuded aparatuurile

- Reaalses töötav UH-aparaat, mis sisaldab loote mõõtmiseks vajalikke programme.
- Transabdominaalne andur sagedusega vähemalt 3–5 MHz.
- Transvaginaalne andur.
- Soovitatav suurema kaadrisagedusega programm loote südame uuringuks.
- Akustilise võimsuse reguleerimise võimalus, vastavate näitajate olemasolu monitoril.
- Elektrooniline mõõtmisüsteem.
- Andmete (kujutiste) salvestamise või printimise võimalus.
- Aparatuuri regulaarne hooldus.

Nõuded uuringu teostajale

Varasraseduse uuringu teeb ämmaemand, naistearst või radioloog. Vajalik koolitus on ette nähtud erialase väljaõppe raames.

Raseduse I ja II trimestri UH-uuringu teeb vastava koolituse saanud naistearst, radioloog või ämmaemand. Piisava kogemuse omandamiseks ja säilitamiseks on soovitatav teha vähemalt 100 uuringut aastas.

Selleks et NT mõõtmise tulemust ning kromosoomhaiguste lisamarkerite hindamist raseduse I trimestri UH-uuringul saaks arvestada kromosoomhaiguste riski hindamise sõeluuringuprogrammis, peab uuringu tegijal olema FMFi sertifikaat iga markeri kohta eraldi. Sertifitseeritud teostajate nimekiri on kättesaadav <https://fetalmedicine.org/certificates-of-competence>.

Uuringu dokumenteerimine

Uuringu protokoll vormistatakse elektroonselt või paberil. UH-uuringul saadud kujutisel peab olema nähtav patsiendi nimi või isikukood, uuringu tegemise kuupäev ja uuringu teinud meditsiiniastutuse nimi.

I ja II trimestri uuringul tuleb standardile vastavad kujutised loote anatoomilisest ehitusest säilitada elektroonselt UH-aparaadi mälus või haigla infosüsteemis. Elektroonselt tuleb salvestada ka NT ja kõigi teiste lisamarkerite näitajad.

Infot loote südame ehituse kohta on soovitatav säilitada videoklippidena.

4.1. VARASRASEDUSE ULTRAHELIDIAGNOSTIKA

Normaalselt areneva raseduse korral on transvaginaalsel ultraheliuuringul võimalik kirjeldada tüüpilist raseduse kulgu. Umbes viiendal rasedusnädalal on nähtav lootemuna, mis kujutab endast väikest ümarat selgelt piirdunud vedelikukogumit hüperehhogeense emaka limaskestast (detsiidua) taustal. Lootemuna mõõdetakse (ainult hüpoehhogeenne ala) 3 ristavas tasapinnas ning arvutatakse saadud mõõtude keskmine väärtus. Raseduse edenedes suureneb lootemuna keskmine mõõt 1 mm päevas.

Rebukott on ümar 3–5 mm läbimõõduga struktuur lootemuna sees, mis muutub nähtavaks, kui rasedus on kestnud umbes 5 ½ nädalat. Embrüo on nähtav rebukoti kõrval, kui raseduse kestus on 6 nädalat, samuti embrüo südametegevus.

Individuaalne erinevus nimetatud aegades võib olla \pm ½ nädalat, kõrvalekalded sellisest kulust võivad viidata raseduse peetumisele.

4.1.1. RASEDUSE KESTUSE KORREKTNE MÄÄRAMINE JA SÜNNITUSE TÄHTAJA ARVUTAMINE

Raseduse kestuse korrektne määramine võib vähendada sünnituse induktsioone ülekandluse tõttu ja võib parandada sünnitusabi, võimaldades vajalike sekkumiste optimaalset ajastamist ja tarbetute sekkumiste vältimist.

Oletatava sünnitustähtaja (OST) määramise meetodid:

1. Menstratsioonitsükli järgi

Traditsiooniliselt määratakse raseduse kestus viimase menstruatsiooni esimese päeva järgi (Naegeli reegel). Viimase menstruatsiooni algusele lisatakse 280 päeva. Menstratsioonitsükli järgi arvutatud OST eeldab, et tsükkel on 28 päeva pikk, ovulatsioon toimub 14. päeval ja munarakk on eostatud 24 tunni jooksul peale ovulatsiooni (1). Bioloogiline varieeruvus menstratsioonitsükklis, eostumisel ja implantatsioonil võivad mõne päeva võrra nihutada sünnituse tähtaega.

2. Loote ultrahelimõõtmise abil (2)

I trimestri ultraheliuuringul mõõdetud loote pikkuse järgi eeldatakse, et raseduse I trimestril toimub embrüo areng ja loote kasv kõigil sarnaselt. II ja III trimestril on sama gestatsioonivanusega looted erineva suurusega.

Raseduse kestuse ja OST arvutamise jaoks on parim aeg 10.-14. rasedusnädalal.

- Loote kehatüve pikkus (CRL) tuleb mõõta kesksagitaalsel läbilõikel nii, et loode hõlmab suurema osa ekraanist. Loode peab olema mõõdetud nn neutraalses positsioonis. Loote pealagi (*crown*) ja loote keha alumine punkt (*rump*) peaksid olema selgelt määratavad.
Vältida lisastruktuuride, nt rebukoti arvamist mõõdetava hulka. Kui on tehtud mitu CRL-i mõõtmist, tuleks raseduse kestust määrata parima kvaliteediga CRL-i mõõtmise põhjal. Vt lisaks peatükk 4.2.2.
- Kuni 14. + 0 rasedusnädalani on CRLi põhjal raseduse kestuse määramise täpsus $\pm 5-7$ päeva. CRL on väiksem 18. kromosoomi trisoomia ja triploidiaga loodetel ning tuleb olla ettevaatlik, et mitte „normaliseerida“ leide, muutes raseduse kestust lootel, kellel on ilmsed struktuurianomaaliad. Erilist tähelepanu tuleks pöörata juhul, kui CRL on varasema ultrahelimõõtmise põhjal oodatust väiksem. CRLi võib mõõta nii abdominaalse kui ka transvaginaalse anduriga (3).
- Kui CRL on suurem kui 84 mm, peaks raseduse suuruse määramiseks kasutama pea übermõõtu (HC). HC koos reieluu pikkusega või ilma võib kasutada raseduse kestuse määramiseks 14. –24. rasedusnädalal ja need peavad olema omavahel vastavuses (3).

3. Raseduse suuruse määramine kunstliku viljastamise järel (4, 5)

Folliikulite punktsiooni loetakse ovulatsiooniks ja sellest lähtuvalt arvutatakse OST, lisades ovulatsioonipäevale 266 päeva.

Külmutatud embrüote siirdamisel arvestatakse siirdatud embrüo vanust (3–5 päeva). Siirdamise päevale lisatakse vastav arv päevi: 3-päevase embrüo puhul 263 päeva ja 5-päevase embrüo puhul 261 päeva.

Kokkuvõte

- Kunstliku viljastamise korral lähtuda OST arvutamisel punktsiooni või embrüote siirdamise ajast. Hea tava kohaselt määrab selliste raseduste OST viljatusravi arst.
- Regulaarse tsükli foonil ja loomulikul teel tekkinud raseduse korral lähtuda OST arvutamisel viimase menstruatsiooni ajast.
- Kui 10.-14. rasedusnädala ultraheliuuringul mõõdetud CRL põhjal arvutatud OST ja menstruatsiooni järgi arvutatud OST erinevad rohkem kui 5 päeva, siis lähtuda ultraheliuuringul määratud tähtajast.
- Kui viimase menstruatsiooni aeg ei ole teada ja ultraheliuuringut ei ole teostatud 10.-14. nädalal, lähtuda II trimestri ultraheliuuringul mõõdetud parameetritest.
- Loote arenguanomaaliate korral tuleb OST määrata juhtumipõhiselt.

4.1.2. PEETUNUD RASEDUSE DIAGNOOSIMISE KRITERIUMID RASEDUSE 1. TRIMESTRIL

Sagedasemad kriteeriumid, mida kasutatakse peetunud raseduse diagnoosimiseks, on südametegevuse puudumine kindla pikkusega embrüol, embrüo puudumine kindla suuruseni kasvanud lootemunas ja kindlal ajavahemikul kirjeldatavad muutused (lootemuna kasvamine, embrüo südametegevuse nähtavaks muutumine) (tabel 4).

Lootemuna mõõt raseduse peetumise kriteeriumina

Kui embrüo koos südametegevusega ei ole nähtav lootemunas, mille keskmine läbimõõt on ≥ 25 mm, on tegemist peetunud rasedusega; kui embrüo koos südametegevusega ei ole nähtav lootemunas, mille keskmine läbimõõt on 16–24 mm, on raseduse peetumise tõenäosus suur, kuid lõpliku otsuse tegemiseks on vajalik kordusuuring.

Embrüo pikkus (CRL) raseduse peetumise kriteeriumina

Kui embrüo pikkus (CRL) on ≥ 7 mm ning embrüo südametegevus ei visualiseeru, on tegemist raseduse peetumisega (spetsiifilisus ja positiivne ennustav väärtus 100%). Tavaliselt on embrüo südametegevus nähtav kohe tema visualiseerimisel, seega on südametegevuse puudumise korral embrüol pikkusega < 7 mm raseduse peetumise kahtlus ning vajalik on kordusuuring.

Ajategur

Mitte kõigi peetunud raseduste korral ei kasva lootemuna keskmine läbimõõt 25 mm-ni ega embrüo pikkus 7 mm-ni, seega on vaja lisakriteeriume peetunud raseduse diagnoosimiseks. Kõige kasulikum kriteerium sellisel juhul on embrüo mittevisualiseerumine teatud aja möödudes. Raseduse peetumise diagnoosimine lootemuna keskmise läbimõõdu või embrüo pikkuse ebapiisava kasvu alusel ei ole osutunud õigeks.

Kui esmasel uuringul on nähtav lootemuna ilma rebukotita, siis peetunud rasedust saab diagnoosida juhul, kui ≥ 2 nädala möödumisel tehtud uuringul puudub embrüo koos südametegevusega. Kui rebukott on esmasel uuringul nähtav, siis on peetunud raseduse diagnoos kindel, kui ≥ 11 päeva möödumisel tehtud uuringul puudub embrüo südametegevus.

Tabel 4. Peetunud rasedusele või selle kahtlusele viitavad tunnused (1)

Peetunud raseduse kriteeriumid transvaginaalsel UH-uuringul	Peetunud raseduse kahtlusele viitavad tunnused transvaginaalsel UH-uuringul (peetumise kinnitamiseks tehakse kordusuuring 7–10 päeva möödumisel)
<ul style="list-style-type: none">- CRL ≥ 7 mm, embrüo südametegevus puudub- Lootemuna keskmine läbimõõt ≥ 25 mm, embrüo südametegevus puudub- Embrüo südametegevuse puudumine ≥ 2 nädalat pärast esmast uuringut, kus oli näha lootemuna ilma rebukotita	<ul style="list-style-type: none">- CRL < 7 mm, embrüo südametegevus puudub- Lootemuna keskmine läbimõõt 16–24 mm, embrüo südametegevus puudub- Embrüo südametegevuse puudumine 7–13 päeva pärast esmast uuringut, kus oli nähtav lootemuna ilma rebukotita

<ul style="list-style-type: none"> - Embrüo südametegevuse puudumine ≥ 11 päeva pärast esmast uuringut, kus oli nähtav lootemuna koos rebukotiga 	<ul style="list-style-type: none"> - Embrüo südametegevuse puudumine 7–10 päeva pärast esmast uuringut, kus oli nähtav lootemuna koos rebukotiga - Embrüo puudumine, kui viimase menstruatsiooni 1. päevast on möödunud üle 6 nädala - Tühi amnion (amnion ilma embrüota nähtav rebukoti kõrval) - Suur rebukott (> 7 mm) - Väike lootemuna võrreldes embrüoga (vahe lootemuna keskmise läbimõõdu ja CRL vahel on < 5 mm)
---	--

Kasutatud kirjandus:

1. Savitz DA, Terry JW, Jr., Dole N, Thorp JM, Jr., Siega-Riz AM, Herring AH. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. American journal of obstetrics and gynecology. 2002;187(6):1660-6.
2. International Society of Ultrasound in O, Gynecology, Bilardo CM, Chaoui R, Hyett JA, Kagan KO, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11-14-week ultrasound scan. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2023;61(1):127-43.
3. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2019;53(6):715-23.
4. ACOG. Committee Opinion No 700: Methods for Estimating the Due Date. Obstetrics and gynecology. 2017;129(5):e150-e4.
5. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. Human reproduction. 2017;32(9):1786-801.

4.2. I TRIMESTRI ULTRAHELISÕELUURING

4.2.1. I TRIMESTRI UHLTRAHELISÕELUURINGU EESMÄRGID JA LÄBIVIIMINE

I trimestri ultraheliuuringu eesmärgid on viimase 20 aasta jooksul drastiliselt muutunud. 2023. a avaldas ISUOG uuendatud I trimestri ultraheliuuringu juhendi, kuhu on koondatud suurima tõendus põhiseega uuringud ja nende alusel antud soovitusel I trimestri uuringu läbiviimiseks (1).

Rutiinse I trimestri ultraheliuuringu eesmärgid on järgmised:

- raseduse eluvõimelisuse kinnitamine,
- gestatsiooniea täpsustamine ja kinnitamine,
- kromosoomhaiguste sõeluuring (NT ja teised markerid),
- suurte arengurikete tuvastamine,
- mitmikraseduse korral koriaalsuse ja amniaalsuse täpsustamine,
- enneaegse preeklampsia sõeluuring.

Esimese trimestri ultraheliuuring tehakse eelistatult abdominaalselt, kuid arengurikke kahtluse korral või tehniliste raskuste korral võib kasutada ka transvaginaalset teed .

I trimestri ultraheliuuring peaks toimuma 11. + 0 kuni 14. + 0 gestatsiooninädalal.

Avastamismäärade suur varieeruvus on tingitud mitmetest teguritest ja jääb vahemikku 10–55% (2). Põhilisteks mõjuteguriteks on kogemus, vastava aparatuuri olemasolu, piisav aeg uuringu teostamiseks ja struktureeritud protokollide olemasolu keskuses (1).

Oluline ei ole mõista mitte ainult varajase sõeluuringu võimalusi, vaid tunda ka selle piiranguid. On olemas arengurikked, mida on võimalik peaaegu alati diagnoosida esimese trimestri uuringu ajal (anentsefaalia, gastroskiis, omfalotseele), kuid mitmed arenguanomaaliad muutuvad nähtavaks alates teisest (teatud südamerikked, aju struktuursed anomaaliad) ja mõned ainult kolmandast trimestrist (aju arengu anomaaliad).

Siinkohal tuleb toonitada uuringueelse nõustamise tähtsust. Rasedale tuleb selgitada, et uuringu tulemusena võidakse tuvastada nii struktuurselt normaalne loode kui ka raske arengurikkedega loode. Rasedale tuleb selgitada uuringu piiranguid, et arengurikkete 100% avastamist ei saa lubada.

ISUOGi 2023. aasta I trimestri ultraheliuuringu juhend eristab kahte uuringuprotokoll: miinimumnõuded (tabel 5) ja laiendatud uuringuprotokoll (tabel 6) e anatoomilised struktuurid, mida hinnatakse vastava kogemuse ja aparatuuri olemasolul

4.2.2. I TRIMESTRI ULTRAHELI UURINGUL VISUALISEERITAVAD STRUKTUURID

ISUOGi 2023. aasta I trimestri ultraheliuuringu juhend eristab kahte uuringuprotokoll: miinimumnõuded (tabel 5) ja laiendatud uuringuprotokoll (tabel 6) e anatoomilised struktuurid, mida hinnatakse vastava kogemuse ja aparatuuri olemasolul

Tabel 5. Miinimumnõuded I trimestri ultraheliuuringu läbiviimisel (1)

Anatoomiline paige	Minimaalsed nõuded uuringu läbiviimisel
Üldine	Üksik- või mitmikraseduse kinnitamine
Loote pea ja aju	Loote pea aksiaalne läbilõige: kolju luustumine: kolju kuju ja luuliste defektide puudumise kinnitus, kaks ajupoolkera, mida eraldab <i>falx cerebri</i> , koroidpleksused, mis täidavad praktiliselt kogu lateraalset vatsakest nende tagumises pooles (liblika tunnus)
Loote kael	Loote pea ja kaela sagitaalne läbilõige: NT paksuse kinnitamine
Süda	Loote südame aksiaalne läbilõige 4 kambri tasandil Südame intratorakaalne asetus Südamerütm regulaarne
Loote kõht	Aksiaalne läbilõige: magu visualiseeritav kõhu essein defektideta Aksiaalne või sagitaalne läbilõige: kusepõis on visualiseeritav ja ei ole üle täitunud
Jäsemed	Nelja jäseme visualiseerimine, iga jäse koosneb kolmest segmendist
Platsenta	Platsenta normaalse struktuuri ja kinnituse kirjeldus

Biomeetria	Sagitaalne läbilõige: CRL ja NT Aksiaalne läbilõige: BPD (biparietaalne läbimõõt)
-------------------	--

Tabel 6. Anatoomilised struktuurid, mida on võimalik potentsiaalselt visualiseerida detailsel loote ultraheliuuringul 11. + 0 kuni 14. + 0 gestatsiooninädalal, kasutades sagitaalset, aksiaalset ja koronaarset läbilõiget (1)

Anatoomiline paige	Potentsiaalselt visualiseeritavad struktuurid loote detailsel uuringul
Üldine	Üksik- või mitmikraseduse kinnitamine Ülevaade lootest, emakast ja platsentast
Loote pea ja aju	Koljuluude luustumine Kolju kuju ja luuliste defektide puudumine Kaks ajupoolkera, mida eraldab <i>falx cerebri</i> Koroidpleksused, mis täidavad praktiliselt kogu lateraalset vatsakest nende tagumises pooles (liblika tunnus) Taalamused Ajutüvi Aju jalakesed koos Sylviuse akveduktiga Intrakraniaalne läbikumavus (neljas ajuvatsake) <i>Cisterna magna</i>
Loote nägu ja kael	Otsmik Mõlemapoolselt silmad Ninaluu Ülemine lõualuu Retronasaalne kolmnurk Ülemine huul Alumine lõualuu NT mõõt Jugulaarsete tsüstide puudumine kaelas
Rindkere	Rindkere kuju Kopsude alad Vahelihase terviklikkus
Loote süda	Südametegevus on regulaarne <i>Situs abdominis</i> 'e kinnitamine Asetus: intratorakaalne asetuse ja südametelg vasakule 30-60 kraadi Suurus: 1/3 rindkere mahust 4 kambri vaade kahe eraldi vatsakesega hallskaalal ja värvidoppleriga diastolis Vasak väljavoolutrakt hallskaalal või värvidoppleriga 3 veresoone vaade hallskaalal või värvidoppleriga Trikuspidaalse regurgitatsiooni puudumine Venoosjuha normaalne verevool

Loote kõht	Magu: normaalne asetus vasakul kõhuõõnes Kusepõis: normaalselt täitunud kusepõis vaagnas, suurus alla 7 mm. Kõhu eessein: intaktne, normaalse nabaväädi kinnitusega Kaks nabaarterit ja üks nabaveen Neerud: mõlemapoolselt visualiseeritavad
Selgroog	Normaalse kujuga ilma defektideta lülisammas
Jäsemed	Ülajäsemed kolme segmendi ja vabade liigutustega Alajäsemed kolme segmendi ja vabade liigutustega
Platsenta	Suurus ja struktuur on normaalne tsüstiliste lesioonideta Platsenta lokalisatsioon eelmise keisrilõike armi suhtes Nabaväädi kinnitus platsenta külge
Lootevesi ja kestad	Normaalne lootevee hulk Lootekestad ja koorion on füsioloogiliselt eristatavad

4.2.3. KOKKULEPPELINE EESTI I TRIMESTRI ULTRAHELI UURINGU PROTOKOLL

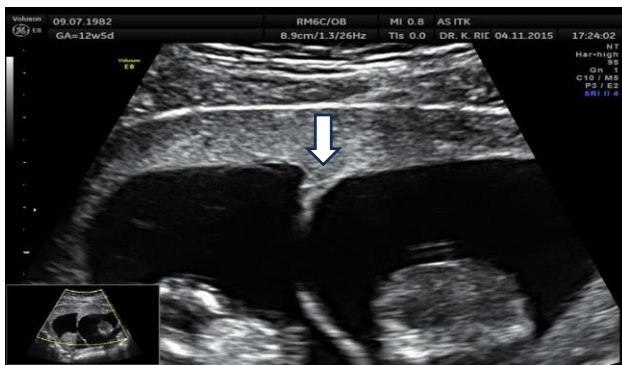
1. CRLi (*crown-rump length*) mõõtmine, lähtudes kehtivast standardist (Joonis 2) (1, 3).
 - a. CRLi võib mõõta nii abdominaalse kui ka transvaginaalse anduriga.
 - b. Keskagitaalne läbilõige peab olema saavutatud ja loode suurendatud nii, et ta hõlmab suurema osa ekraanist. Loode peab olema mõõdetud nn neutraalses positsioonis.
 - c. Loote pealagi (*crown*) ja loote keha alumine punkt (*rump*) peaksid olema selgelt määratavad.
 - d. Vältida lisastruktuuride, nt rebukoti arvamist mõõdetava hulka.

Joonis 2. Loote kehatüve (CRL) pikkuse mõõtmine.



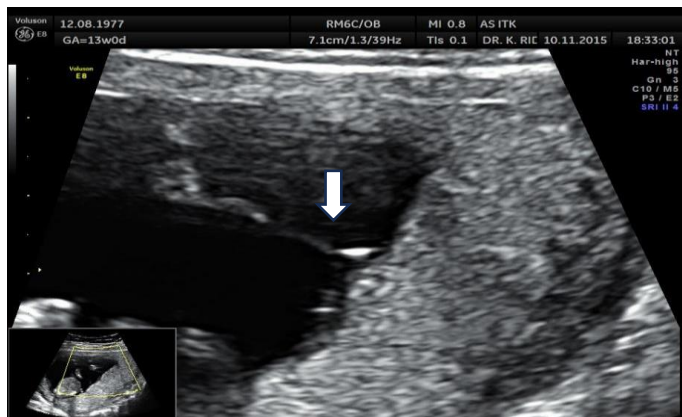
2. Mitmikraseduse korral koriaalsuse ja amniaalsuse kinnitamine: λ - või T-tunnuste visualiseerimine
 - a. Dikoriaalse mitmikraseduse korral on igal lootel oma platsenta. Loodetevaheline membraan koosneb I trimestris nii kahest amnionikihist kui ka kahest koorionikihist. UH-uuringul on võimalik visualiseerida kolmnurkne koorioni projektsioon lootekestade ühinemiskohal platsenta peal ehk λ -tunnus (Joonis 3).

Joonis 3. λ -tunnus dikoriaalse kaksikraseduse korral.



- b. Monokoriaalse mitmikraseduse korral jagavad looted ühte platsentat. Loodetevaheline membraan koosneb ainult kahest amnionikihist ning on oluliselt õhem kui dikoriaalse raseduse korral. Lootekestade ühinemiskohal platsenta peal ei ole võimalik koorioni visualiseerida. Visualiseerub amnionikiht, mis on perpendikulaarne platsenta suhtes, ehk T-tunnus (Joonis 4).

Joonis 4. T-tunnus monokoriaalse kaksikraseduse korral.



3. Loote elundisüsteemid
 - a. Kolju, aju areng ja näostruktuurid (Joonis 5 a-c)
 - i. Transversaalne läbilõige: visualiseeritakse aju keskjoon, soonpõimikute tüüpiline struktuur, kolju tavapärase ovaalne kuju.

Joonis 5a. Kolju transversaalne läbilõige.



- ii. Sagitaalne läbilõige: dientsefalon, loote näoprofiil. Ninaluu olemasolu, NT (kui uuringu tegijal on olemas FMFi litsents). Täpsem kirjeldus on toodud NT-peatükis ja UH-uuringu markerite kirjelduses.

Joonis 5b. Sagitaalne läbilõige.



- iii. Eraldi hinnatakse silmade olemasolu koos läätsedega, eelistatult aksiaalselt, visualiseerides mõlemad silmad ühel ajal.

Joonis 5c. Loote silmad.



- iv. Kui tehniliselt on võimalik, siis hinnata ülemist ja alumist lõualuud, huuli.

b. Rindkere (Joonis 6 a-d).

- i. Transversaalne läbilõige: visualiseeritakse sümmeetrilised kopsud. Fikseeritakse süda keskjoonel, tipp vasakule, kinnitatakse neljakambrilise struktuuri olemasolu. Soovitav on mõõta ka südame löögisagedust, kuna see võib anda viiteid

kromosoomhaiguste suhtes (loote tahhükardia). Rindkeres ei tohiks olla vedelikku, tsüstilisi ega soliidseid masse.

Joonis 6a. Rindkere transversaalne läbilõige.



ii. Kasutades värvidopplerit, visualiseeritakse sümmeetriliselt täitunud vatsakesed diastolis.

Joonis 6b. Vatsakeste täitumine diastolis.



iii. 3 veresoone vaate visualiseerimine värvidoppleriga.

Joonis 6c. 3veresoone vaade.



iv. Sagitaalne või koronaarne läbilõige: hinnatakse vahelihase terviklikkust nii paremal kui ka vasakul.

Joonis 6d. Vahelihas.



c. Loote kõht (Joonis 7-8)

- i. Transversaalne läbilõige: magu ja kusepõis on hüpoehhogeensed struktuurid, mis peaks olema nähtavad alates 11. rasedusnädalast.

Joonis 7. Loote magu ja kusepõis.



- ii. Nabaväädi abdominaalset sisenemiskohta võib hinnata nii transversaalselt kui ka sagitaalselt lõigetes. Kui tehniliselt on võimalik, siis tuleb hinnata nabaarterite arvu. Parim viis selleks on kasutada värvidopplerit.

Joonis 8. Nabaväädi kinnituskohat kõhu esseinas ja nabaväädi veresooneid.



d. Lote sugu (Joonis 9).

Lote soo määramine I trimestris põhineb suguelundite kõbrukese kesksagitaalsel läbilõikel. Meetodi ebatäpsus ei luba kasutada seda kliinilisel eesmärgil. Lote soo määramine ei pea kuuluma I trimestri UH-uuringusse.

Joonis 9. Lote sugukõbruke.



e. Jäsemed ja luulised struktuurid (Joonis 10).

Igas uuringus peaks kinnitama üla- ja alajäsemete olemasolu, nende kolm segmenti. Sõrmede ja varvaste lugemine ei ole I trimestri uuringu ajal kohustuslik, kuid kui tehniliselt on võimalik, võib seda teha.

Joonis 10. Lote käed ja jalad.



f. Teised struktuurid

Platsenta lokaliseerimise määramine ja visuaalne kirjeldus peaks olema iga uuringu osa. Tuleb kirjeldada ebatavalised struktuurid sisemistes suguorganites (müoomid, tsüstilised struktuurid munasarjades jm).

Kasutatud kirjandus:

1. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Bilardo CM, Chaoui R, Hyett JA, Kagan KO, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11-14-week ultrasound scan. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2023;61(1):127-43.
2. Syngelaki A, Hammami A, Bower S, Zidere V, Akolekar R, Nicolaides KH. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019;54(4):468-76.
3. Salomon LJ, Alfrevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound in obstetrics &*

4.2.4 I TRIMESTRI SONOGRAAFILISED MARKERID KROMOSOOMHAIGUSTE SÕELUURINGUS

4.2.4.1. NT (*nuchal translucency*)

Loote NT on kõige efektiivsem UH-uuringu marker T21 ja teiste kromosoomhaiguste avastamiseks. NT all mõistetakse vedelikukihti, mis on loote kuklapiirkonnas nähtav ja UH-uuringul mõõdetav raseduse suuruses 11+2 kuni 14+2 nädalat (CRL 45–84 mm). Seost suurenenud NT ja trisoomia 21 vahel on kirjeldatud juba 1992. aastal (1). Seevastu, kui NT mõõt on normi piires, väheneb ka trisoomia 21 esinemise vanusega seotud *a priori* e baasrisk. Suurenenud NT on sõltumatu riskitegur nii kromosoomi- ja geenihaiguste kui ka arenguanomaaliate, eriti südamerikete esinemiseks (2). Sealjuures on patoloogiliste leidude esinemissagedus võrdelises seoses NT suurenemisega (3). NT mõõdu suurenemisena on laialdaselt aktsepteeritud NT mõõtu $\geq 3,5$ mm (4). Oluline on märkida, et loodetel, kelle NT mõõt on $\geq 3,5$ mm, on lisaks sagedasemale trisoomiate ja arengurikete esinemisele suurem tõenäosus muuhulgas ka submikroskoopiliste kromosoomiaberratsioonide ning spetsiifiliste geneetiliste haiguste esinemiseks (5).

Samas leiti 2020. aastal avaldatud metaanalüüsis, et loodete hulgas, kelle NT mõõt jäi vahemikku 3,0–3,4 mm, leiti kromosomaalseid kõrvalekaldeid sagedusega 1 : 7,4 (13,5% [95% CI 8,2%-21,5%]). Nendest 69% olid trisoomia 21, 18 ja 13 juhud, mis on NIPT-meetodiga tuvastatavad. Kui NIPT on tehtud ning tulemuseks on madal risk, jääb siiski sõltuvalt kasutatud NIPT-meetodist residuaalne risk 1 : 21 kuni 1 : 464, et lootel esineb mõni muu kromosoomiaberratsioon (6).

Suurenenud NT ja arengurikete koosinemisel on sõltuvalt konkreetsest patoloogiast näidustatud invasiivne diagnostika ning vajadusel täiendavate uuringute planeerimine meditsiinigeneetiku poolt. NIPT ei ole suurenenud NT ega arengurikete puhul näidustatud ning see soovitus kehtib alates NT mõõdust 3,5 mm (3, 6). Loodetel, kellel on tuvastatud NT vahemikus 3,0–3,5 mm, peaks edasine diagnostika olema individuaalse lähenemisega ja soovitatavalt toimuma kõrgema etapi ravisutususes (vt peatükk 2.1.3).

Juhul, kui invasiivne diagnostika ei ole patoloogiat tuvastanud, on näidustatud ultraheliuuring kogenud ultrahelispetsialisti juures, võimalusel raseduse suuruses 16 nädalat. Lisaks tavapärasele loote anatoomia uuringule on 20.–22. rasedusnädalal näidustatud süvendatud südameuuring (ehhokardiograafia).

NT mõõtmine ja selle praktilised aspektid

NT mõõtmiseks on parim aeg raseduse suuruses 11+2 kuni 14+2 nädalat (loote CRL 45–84 mm). Optimaalne on seda teha raseduse suuruses 12–13 nädalat, sest siis on sama uuringu käigus võimalik usaldusväärselt teha ka loote anatoomilise ehituse esmane uuring. NT mõõtmine õnnestub enam kui 99%-l loodetest (7).

Kromosoomhaiguste riskikalkulatsiooni programmis võib kasutada ainult selliste UH-uuringu teostajate tulemusi, kellel on FMFi sertifikaat NT mõõtmiseks. Sertifikaate peab uuendama üks kord aastas. Sertifitseeritud uuringu teostajate nimekiri on kättesaadav aadressil <https://fetalmedicine.org/certificates-of-competence>.

FMFi kriteeriumid NT mõõtmiseks (<https://fetalmedicine.org/nuchal-translucency-scan>)

- CRL 45–84 mm.
- Kujutise suurendamine – loote pea ja rindkere ülemine osa peavad hõlmama suurema osa ekraanist.
- Loote asend peab olema neutraalne, pea läbilõige kesksagitaaltasapinnas, lüüsiambaga ühel joonel. Kui loote pea on liiga sirutatud (kuklas), võib NT mõõt tulla tegelikust suurem, ning kui loote pea on liiga painutatud (lõug vastu rinda), võib NT mõõt tulla tegelikust väiksem.
- Tuleb eristada loote nahka ja amnioni.
- NT tuleb mõõta kõige laiemast kohast.
- NT mõõtmisel tuleb ristikesed paigutada vedelikukihti piiravate horisontaalsete joonte sisepiirile nii, et risti horisontaalne haru sulandub joonega ühte, mitte ei ole eristatav vedelikukihi sees. Kui vedelikukihti piiravad jooned on paksud, tuleb ristikesed paigutada joonte keskele.
- Uuringu vältel tuleb NTd mõõta rohkem kui üks kord ning arvesse võtta kõige suurem eeltoodud kriteeriumide järgi tehtud mõõtmise tulemus.
- Umbes 5%-l loodetest võib nabaväät kulgeda ümber kaela ning NT mõõt võib tulla tegelikust suurem. Sellisel juhul on NT mõõt nabaväädist ülal- ja allpool erinev ning arvesse tuleb võtta kahe mõõtmise keskmine.

Kaustatud kirjandus:

1. Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Bmj*. 1992;304(6831):867-9.
2. Atzei A, Gajewska K, Huggon IC, Allan L, Nicolaidis KH. Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005;26(2):154-7.
3. Kagan KO, Sonek J, Kozlowski P. Antenatal screening for chromosomal abnormalities. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2022;305(4):825-35.
4. Kagan KO, Sroka F, Sonek J, Abele H, Luthgens K, Schmid M, et al. First-trimester risk assessment based on ultrasound and cell-free DNA vs combined screening: a randomized controlled trial. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2018;51(4):437-44.
5. Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Odibo AO, Haak MC, et al. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015;46(6):650-8.
6. Petersen OB, Smith E, Van Opstal D, Polak M, Knapen M, Diderich KEM, et al. Nuchal translucency of 3.0-3.4 mm an indication for NIPT or microarray? Cohort analysis and literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(6):765-74.

4.2.4.2. Loote ninaluu

Trisoomia 21 on seotud ninaluu hüpoplaasiaga nii postnataalselt kui ka prenataalselt. Langdon Down kirjeldas 1866. aastal Downi sündroomiga lastel tüüpilist väikest nina. Uuringutes, kus on käsitletud aborteerunud Downi sündroomiga looteid, on ligikaudu pooltel juhtudel kirjeldatud ninaluude ossifikatsiooni puudumist või ninaluu hüpoplaasiat (1, 2).

Uuringute tulemusena on selgunud, et ninaluu puudumine avastatakse UH-uuringul 1–2%-l normaalse karüotüübiga loodetest. Trisoomia 21 korral on UH-uuringul kinnitatud ninaluu puudumine 60%-l loodetest, trisoomia 18 ja 13 puhul puudub ninaluu pooltel juhtudel (3, 4, 5).

Ninaluu hinnangu võib lisada riskikalkulatsiooni vaid juhul, kui uuringuspetsialistil on olemas FMFi litsents. Vastav nimekiri on avalik ning seda saab vaadata FMFi koduleheküljelt <https://fetalmedicine.org/map/certified/NB>. Minimaalne uuringute arv ninaluu hindamise pädevuse saavutamiseks on keskmiselt 80 (6). Litsentsi peab uuendama igal aastal.

Ninaluu hinnangu lisamine I trimestri kromosoomhaiguste riskikalkulatsiooni vähendab valepositiivsete uuringute hulka ja mõõdukalt suurendab trisoomiate, eelkõige trisoomia 21 avastamise määra. Loote ninaluu olemasolu õige hindamine sõltub otseselt uuringuprotokolli täpsest järgimisest. Protokolli mittejärgimine või selle vale tõlgendamine võib põhjustada diagnostilisi vigu. Seega on mõistlik lisada ninaluu hindamine riskikalkulatsiooni vaid keskustes, kus on olemas sobiva ettevalmistusega spetsialistid, ning teha seda uuringut vahepealse kombineeritud riskiga rasedatele (7).

Ninaluu hindamine ei kuulu rutiinse I trimestri uuringu protokoll.

Kasutatud kirjandus:

1. Tuxen A, Keeling JW, Reintoft I, Fischer Hansen B, Nolting D, Kjaer I. A histological and radiological investigation of the nasal bone in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22: 22 – 26.
2. Larose C, Massoc P, Hillion Y, Bernard JP, Ville Y. Comparison of fetal nasal bone assessment by ultrasound at 11 – 14 weeks and by postmortem X-ray in trisomy 21: a prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 27–30
3. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-7
4. Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:218-23
5. Kagan KO, Cicero S, Staboulidou I, Wright D, Nicolaides KH. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11-13 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:259-64
6. Cicero S, Dezerega V, Andrade E, Scheier M, Nicolaides KH. Learning curve for sonographic examination of the fetal nasal bone at 11-14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:135-7
7. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:221-6

4.2.4.3. Trikuspidalklapi verevool

Kolmikhõlmaline atrioventrikulaarne klapp ehk trikuspidalklapp asub parema koja ja vatsakese vahel, takistades oma tööga vere tagasivoolu kotta vatsakeste kokkutõmbe ajal ja lastes läbi verd kojast vatsakesse diastoli ajal.

Suurel osal südamerikkega loodetest (32,9–59%) on trikuspidaalne regurgitatsioon I trimestri UH-uuringu ajal olemas (1,2). Samamoodi on trikuspidaalne regurgitatsioon sage leid kromosoomhaigustega loodete seas I trimestri UH-uuringu ajal (2, 3).

Kagan jt (2009) uurisid prospektiivselt trikuspidalklapi verevoolu umbes 20 000 naisel I trimestri UH-sõeluuringu käigus. Uuring näitas, et trikuspidaalne regurgitatsioon esineb 0,9%-l euploidsetest loodetest, 55,7%-l Downi sündroomiga loodetest, 33,3%-l Edwardsi sündroomiga loodetest ja 30%-l Patau sündroomiga loodetest (4).

Trikuspidaalklapi verevoolu hindamine kromosoomhaiguste sõeltesti lisana kõigil rasedatel suurendab Downi sündroomi avastamise määra kuni 96%, kui fikseeritud valepositiivsuse määr on 3%. Sõltuvusskriiningu mudelis, kus kolmikhõlmalise klapi verevoolu hinnatakse ainult vahepealse riskiga loodetel, on Downi sündroomi avastamise määr 95,7% valepositiivsuse juures 2,4% (4).

Trikuspidaalklapi verevoolu võivad lisada riskikalkulatsiooni ainult sertifitseeritud ultrahelispetsialistid. Nimekiri kehtivate sertifikaatidega inimestest on avalik (vt <https://fetalmedicine.org/map/certified/TR>). Regulaarne resertsifitseerimine on kohustuslik. Kui I trimestri uuringu ajal avastatakse trikuspidaalregurgitatsioon, on kohustuslik naise nõustamine selle leiu tähenduse ja edasise jälgimise suhtes.

Trikuspidaalklapi verevoolu peavad hindama spetsialistid, kellel on loote anatoomilise arengu hindamise ja soovitatavalt ka loote ehk kardioograafia tegemise kogemus. Südame ehituse täpne teadmine parandab uuringu kvaliteeti. Kuna ultrahelispetsialiste, kellel on vastav kogemus, on vähe ning trikuspidalklapi verevoolu vale hindamine võib viia diagnostiliste vigadeni, on soovitatav, et kolmikhõlmalise klapi verevoolu hinnatakse I trimestri UH-uuringu ajal vaid keskustes, kus on olemas vastava ettevalmistusega spetsialistid; kolmikhõlmalise klapi regurgitatsiooni diagnoosimise korral I trimestri UH-uuringu ajal peab olema tagatud võimalus nii varajaseks (14.–16. nädalal) kui ka tavapäraseks loote ehk kardioograafiaks (19.–22. nädalal).

Trikuspidaalklapi verevoolu hindamine ei kuulu rutiinse I trimestri uuringu protokollis.

Kasutatud kirjandus:

1. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, Nicolaides KH Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol* 2011;117:1384-91
2. Huggon IC, DeFigueiredo DB, Allan LD. Tricuspid regurgitation in the diagnosis of chromosomal anomalies in the fetus at 11 – 14 weeks of gestation. *Heart* 2003; 89: 1071 – 1073
3. Falcon O, Faiola S, Huggon I, Allan L, Nicolaides KH Fetal tricuspid regurgitation at the 11 + 0 to 13 + 6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:609-12
4. Kagan KO, Valencia C, Livanos P, Wright D, Nicolaides KH Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:18-22

4.2.4.4. Venoosjuha pulsatiilsusindeks

Venoosjuha (*ductus venosus*) on lootele ainuomane venoosne šunt, mis ühendab nabaveeni intraabdominaalse osa alumise õõnesveeniga. *D. venosus* suubub alumisse õõnesveeni vahetult enne *v. cava inferior*'i suubumist paremasse kotta. Venoosjuha ülesanne on suunata hapnikuga rikastatud veri nabaveenist läbi *foramen ovale* loote aju poole. Venoosjuha sulgub minutite jooksul pärast sündi (1).

Suurenenud voolutakistus venoosjuhas seostub südame arengurikete, kromosoomhaiguste ja teiste rasedusaegsete komplikatsioonidega (2, 3). Venoosjuha verevoolu muutusi ja nende seost loote NT suurenenud väärtuse ja südame arenguriketega on selgelt näidanud mitmed autorid (4, 5).

Maiz jt (2012) uurisid venoosjuha verevoolu pulsatiilsuse indeksit ning arendasid välja uue algoritmi, mida nüüdseks kasutatakse FMFi riskikalkulatsioonis loote kromosoomhaiguste puhul. Kindlaks on tehtud venoosjuha pulsatiilsuse indeksi (PIV, *pulsatility index for veins*) bimodaalne jaotumine erinevate trisoomiate korral (6). Venoosjuha PIV lisamine

riskikalkulatsiooni suurendab Downi sündroomi avastamise määra kuni 95%-ni, vähendades valepositiivsust kuni 2,5%.

Venoosjuha verevoolu hindab ainult vastava väljaõppe saanud spetsialist. Sertifitseeritud spetsialistide nimekiri on avalik (<https://fetalmedicine.org/map/certified/DV>). Keskmise õppimiskõver on 80 uuringut (7). Venoosjuha pulsatiilsuse indeks on väga tundlik marker ning FMFi protokoll järgimine on kohustuslik. Puudulikult teostatud uuring või valesti hinnatud venoosjuha verevool võib põhjustada diagnostilisi vigu. Seega tuleb venoosjuha verevoolu hinnata vaid vastava ettevalmistuse saanud ja regulaarselt resertifitseeritud spetsialistidega keskustes.

Venoosjuha verevoolu hindamine ei kuulu rutiinse I trimestri uuringu protokollis.

Kasutatud kirjandus:

1. Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat Diagn.* 2004 Dec 30;24(13):1049-59. Review
2. Maiz N, Nicolaides KH. Ductus venosus in the first trimester: contribution to screening of chromosomal, cardiac defects and monochorionic twin complications. *Fetal Diagn Ther* 2010;28:65-71
3. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, Ville Y, Hackelöer BJ, Kok HJ, Senat MV, Visser GHA. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 564–70
4. Favre R, Cherif Y, Kohler M, Kohler A, Hunsinger MC, Bouffet N, Tanghe M, Cancellier M, Nisand I. The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus Doppler at 11 – 14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:239 – 243.
5. Maiz N, Plasencia W, Dagklis T, Faros E, Nicolaides K. Ductus venosus Doppler in fetuses with cardiac defects and increased nuchal translucency thickness. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:256-60
6. Maiz N, Wright D, Ferreira AF, Syngelaki A, Nicolaides KH. A mixture model of ductus venosus pulsatility index in screening for aneuploidies at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther* 2012;31:221-9
7. Maiz N, Kagan KO, Milovanovic Z, Celik E, Nicolaides KH. Learning curve for Doppler assessment of ductus venosus flow at 11 + 0 to 13 + 6 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:503-6

4.3. II TRIMESTRI ULTRAHELISÕELUURING

Kuigi I trimestri UH-uuringuga on võimalik avastada olulisi loote anomaaliaid, jääb II trimestri skriining siiski peamiseks uuringuks, mille käigus hinnatakse loote anatoomilist ehitust ning avastakse väärarendid. Uuring võimaldab anda vajalikku diagnostilist informatsiooni sünnieelseks jälgimiseks ja sünnituseks, et saavutada parim lõpptulemus emale ja lootele (1). Loote II trimestri skriiningu peaks läbi viima selleks spetsialiseerunud naistearst või radioloog.

II trimestri uuringu peamiseks ülesanneteks on:

- täpsustada raseduse kestust, kui seda ei ole tehtud varasematel uuringutel,
- hinnata loote anatoomilist ehitust ja kasvu,
- avastada väärarendid,
- kirjeldada platsenta lokaliseerumist ning võimalikke patoloogilisi ilminguid.

Olgugi et paljusid loote väärarendeid on võimalik enne sündi kindlaks teha, jääb osa ka parimates tingimustes ja parimatel spetsialistidel avastamata. Erinevad rahvusvahelised uuringud on näidanud, et enne 22. rasedusnädalat avastatakse UH-uuringu käigus umbes 40% väärarenditest, 30% avastatakse raseduse 3. trimestris ja 30% pärast sündi. Väärarendite avastamine sõltub raseduse kestusest uuringu ajal, uuringu teostaja kogemusest, kasutatavast aparatuurist ja naise kehamassi indeksist. Osa anomaaliaid areneb või süveneb alles hilisemas rasedusjärgus (seedetraktihaigused, ajuvatsakeste laienemine, mõned neeruhaigused, kasvajak, infektsioonidest põhjustatud muutused, mõned südamerikked) või kujunevad pärast sündi.

EUROCATi (*European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins*) andmetel oli aastatel 2014–2018 enne 23. rasedusnädalat järgmiste väärarendite avastamise sagedus (2):

- meningomüelotseele 84,6%,
- gastroskiis 73,7%,
- suurte arterite transpositsioon 72,2%,
- diafragmaalsong 51,8%,
- huulelõhe 43%,
- komppöid 38,5%.

4.3.1. NÕUDED II TRIMESTRI ULTRAHELIIUURINGULE

Uuringu teostamine

- Parim aeg loote II trimestri UH-uuringu tegemiseks on 19.–21. rasedusnädal (ideaalseim ajavahemik 20+0 – 20+6). See aeg on kompromiss raseduse kestuse parima hindamise aja ja väärarendite avastamise vahel. Arengurikke avastamise korral peaks jääma piisavalt aega lisauuringuteks ja konsultatsioonideks enne 22. rasedusnädalat. Uuring, mis on mingil põhjusel tehtud enne 18. rasedusnädalat, ei asenda II trimestri uuringut.
- Uuring tuleb teha süstemaatiliselt, et tagada kõikide vajalike elundisüsteemide visualiseerimine.
- Uuringuks on soovitatav planeerida 30 minutit.
- Kordusuuringu teostamise vajaduse piiratud nähtavuse korral otsustab uuringuarst.

4.3.2. II TRIMESTRI ULTRAHELIIUURINGU TÖÖPROTOKOLL

Kõik joonised on võetud ISUOGi II trimestri ultraheliuuringu juhendist (1).

4.3.2.1. Loote biomeetria

Raseduse kestust ja loote suurust saab hinnata järgmiste ultraheliparameetrite alusel:

- pea biparietaalne läbimõõt (BPD),
- oksipitofrontaalne mõõt (OFD) või pea ümbermõõt (HC),
- kõhu ümbermõõt (AC) või läbimõõt,
- reieluu diafüüsi pikkus (FL).

Mõõtmised tuleb teha vastavuses standarditega, jälgides kõiki kvaliteedikriteeriumeid. Kui raseduse kestust ei ole varem määratud, tehakse seda sellel uuringul loote pea ümbermõõdu (HC) või pea läbimõõdu (BPD) ja reieluu (FL) alusel (3). Järgnevatel uuringutel ei tohi selliselt määratud sünnituse tähtaega enam muuta. Järgmistel mõõtmistel (optimaalselt mitte enne 3 nädalat) saadud tulemusi väljendatakse deviatsioonina oodatavast suurusel (protsentiilid).

Lisaks võib mõõta erinevaid loote parameetreid: teiste toruluude, tavaliselt õlavarreluu pikkus (HL), ninaluu (NB), kuklavolt (NF), väikeaju, *cisterna magna* jpt.

Pea biparietaalne läbimõõt (BPD) (Joonis 11)

Sobiv tasapind BPD mõõtmiseks on järgmine:

- pea aksiaalne läbilõige talamuste kõrgusel;
- ideaalne on heli liikumise suund 90° aju keskjoone kaja suhtes;
- aju poolkerad nähtavad sümmeetriliselt;
- keskjoone (*falx cerebri*) pidev kaja, mis katkeb vaid *septum pellucidum*'i õõne ja talamuste kohal;
- väikeaju ei ole nähtav.

Mõõtetärnide paigutus: tavaliselt kasutatakse nn väljast sisse tehnikat, kus mõõtetärnid paigutatakse lähemal oleva luu välispinnalt kaugemal oleva luu sisepinnale kolju kõige laiemas kohas risti keskjoone kajaga. Ebanormaalne koljukuju võib olla seotud erinevate sündroomidega, samuti võib see põhjustada vea loote vanuse määramises. Sellisel juhul soovitatakse BPD asemel mõõta pea übermõõd.

Pea übermõõt (HC) (joonis 11)

Kasutatakse sama tasapinda, mis BPD mõõtmiseks. Mõõtetärnide paigutus: kui UH-aparaadil on ellipsi funktsioon, saab seda kasutades paigutada ellipsi otse kolju väliskontuurile. Pea übermõõdu arvutamiseks mõõdetakse BPD, nagu eespool kirjeldatud, ning oksipitofrontaalne (OFD) mõõt, paigutades mõõtetärnid luu kaja keskele nii otsmiku- kui ka kuklaluul. HC arvutamiseks kasutab UH-aparaat valemit: $HC = 1,62 \times (BPD + OFD)$.



Joonis 11. Pea biparietaalne läbimõõdu ja pea übermõõdu mõõtmine.

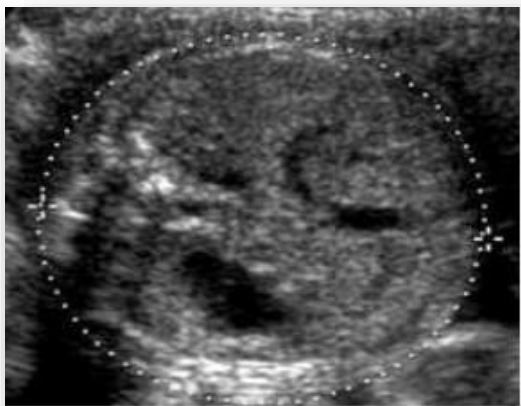
Kõhu übermõõt (AC) (joonis 12)

Sobiv tasapind kõhu übermõõdu mõõtmiseks on järgmine:

- kõhu ristiläbilõige nii ümar kui võimalik,
- nabaveen nähtav portaalsiinuse kõrgusel,
- magu nähtav,

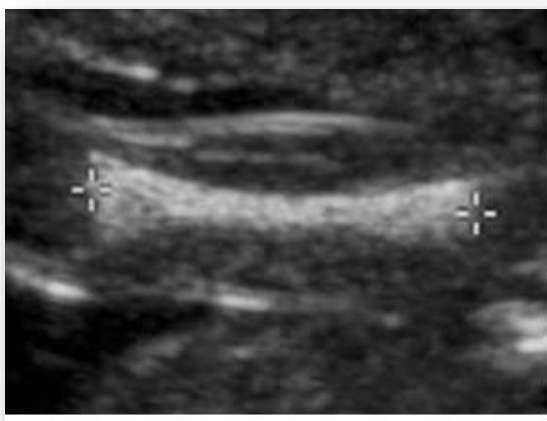
- neerud ei tohi samal ajal vaateväljas olla.

Mõõtetärnide paigutus: AC mõõdetakse naha välispinnalt ellipsimeetodil või kasutades kaht üksteisega ristuvat läbimõõtu, s.o eest taha läbimõõtu (APAD) ja ristimõõtu (TAD). Eest taha läbimõõdu mõõtmiseks paigutatakse mõõtetärnid kõhu väliskontuurile lülisamba ja kõhu eesseina kohal, ristiläbimõõdu mõõtmiseks asetatakse tärnid eelneva mõõduga risti kõhu kõige laiemas kohas. AC arvutamiseks kasutab UH-aparaat valemit $AC = \pi (APAD + TAD) / 2$.



Joonis 12. Kõhu ümbermõõdu mõõtmine.

Reieluu diafüüsi pikkus (FL) (joonis 13) Reieluu pikkuse mõõtmiseks peavad luustunud metafüüsi mõlemad otsad olema selgelt nähtavad. Nurk heli liikumise ja reieluu vahel peab olema 45–90°. Mõõtetärnide paigutus: mõõtetärnid paigutatakse luustunud diafüüsi otstele; distaalset epifüüsi, kui see on nähtav, ei tohi mõõta. Vältida tuleb luu otstel tekkivaid kolmnurkseid artefakte.



Joonis 13. Reieluu diafüüsi pikkuse mõõtmine.

Loote kaal (EFW, estimated fetal weight)

Eestis kasutatakse loote kaalu hindamiseks tavaliselt Hadlocki nelja valemit, mis on olemas UH-aparatuuri standardpaketi ning milles kasutatakse mõõtudest pea biparietaalset läbimõõtu (BPD), pea ümbermõõtu (OFD/HC), kõhu ümbermõõtu ja reieluu pikkust (3).

Kui loote kaal on alla 5. protsentiili, on vajalik raseduse kestuse kontrollimine, süvendatud UH-uuring, võimalusel AC ja kasvudünaamika jälgimine. Patsiendi võiks suunata loote seisundi hindamiseks kõrgemas etappi.

4.3.2.2. Loote anatoomilised struktuurid

Miimumnõuded loote anatoomilise ehituse hindamiseks on toodud tabelis 7. Lisaks loote biomeetriaal on soovitatav hinnata ka erinevate anatoomiliste struktuuride mõõte (väikeaju, ajuvatsakesed jne), normi väärtused on ära toodud tabelis 9.

Tabel 7. Loote anatoomia hindamise miimumnõuded ja soovituslikult hinnatavad struktuurid

Kehaos	Kohustuslik/baasskriining	Soovituslik
Pea	Intaktne kolju <i>Septum pellucidum</i> 'i õõs Keskjoone kaja (<i>falx</i>) Talamused Ajuvatsakesed Väikeaju <i>Cisterna magna</i>	Kuklavoldi hindamine
Nägu	Mõlemad <i>orbita</i> 'd Profiil keskjoonel Suu olemasolu Ülahuule terviklikkus	Ülalõualuu kaare hindamine
Kael	Lisamasside esinemine	
Rindkere, süda	Rindkere normaalne kuju Regulaarne südametegevus Südame 4 kambri vaade Aordi ja kopsuarteri lähtumine südamest 3 veresoone vaade Diafragma terviklikkus	Südame 4 kambri vaate ja 3 veresoone vaate hindamine doppleriga Rangluuarteri kulg Aordikaar
Kõht	Magu vasemal Soolestikus laienemisi ei ole Mõlemad neerud olemas Nabaväadi lähtumine kõhust	

Skelett	Spinaalsete defektide ja lisamasside puudumine Pikad luud, labakäed ja -jalad normaalses asendis	Sõrmede ja varvaste arvu hindamine
Platsenta	Lokalisatsioon, kaugus emakakaelast Lisamasside puudumine Lisasagarate olemasolu	Nabaväädi kinnitus platsenta külge
Nabaväät	Normaalne veresoonte arv	
Suguelundid	Mees- või naissugu (avaldatakse raseda soovil)	

ANATOOMILISTE STRUKTUURIDE HINDAMINE

Kolju

Hinnata tuleb kolju suurust (mõõdetakse nagu eespool kirjeldatud), kuju, terviklikkust ja luu tihedust. Kolju kuju on tavaliselt ovaalne, lokaalsete protrusioonide ja defektideta, v.a kitsad kajavad jooned kolju õmbluste kohal. Kuju muutused („sidrun“, „maasikas“, „ristikheinaleht“) tuleb dokumenteerida ning põhjus selgitada. Luudefekte ei tohi esineda. Normaalne koljuluud on ühtlase hüperhogeense kajaga. Hüperhogeensuse puudumine või aju struktuuride erakordselt selge nähtavus võib viidata koljuluude hüpominalisatsioonile, nii nagu ka kolju kompressioon anduriga.

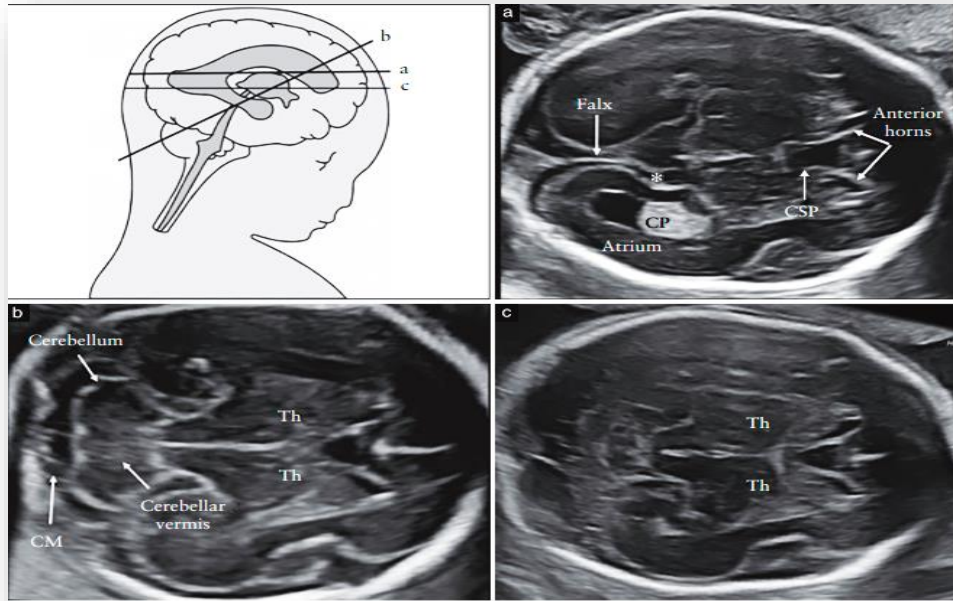
Aju (Joonis 14)

Aju struktuuride terviklikkuse hindamiseks kasutatakse 3 aksiaalset tasapinda: transventrikulaarne (Joonis 14a), transtalaamiline (Joonis 14b) ja transterebellaarne (14c) tasapind. Luust tekkiv kaja neeldumine ning artefaktid võivad takistada andurile lähemal asuva poolkera visualiseerimist. Kuna suurem osa raskeid aju väärandeid on bilateraalsed või põhjustavad olulist keskjoone nihet, eeldatakse rutiinsel uuringul, et aju poolkerad on sümmeetrilised.

Transventrikulaarne tasapind on loote pea aksiaalne tasapind pisut kõrgemal biparietaalse läbimõõdu mõõtmise tasapinnast. Transventrikulaarne tasapind võimaldab hinnata aju külgvatsakeste eesmisi ja tagumisi sarvi ja *septum pellucidum*'i õõnt (Joonis 14a). Külgvatsakeste eessarved on nähtavad 2 komakujulise hüpoehogeense moodustisena aju eesmise osas. Mediaalselt eraldab külgvatsakeste eessarvi (*anterior horns*) *septum pellucidum*'i õõs (CSP), mis on kahe õhukese membraani vahel paiknev vedelikuga täidetud õõs. *Septum pellucidum*'i õõs on tavaliselt nähtav alates 16. rasedusnädalast ning oblitereerub raseduse lõpul. Õõs peab olema nähtav, kui BPD on 44–88 mm (raseduse kestuse korral 18–37 rasedusnädalat). Külgvatsakeste tagumised sarved moodustuvad aatriumist, mis sisaldab ehogeenset *plexus choroideus*'t, ja vedelikku sisaldavatest vatsakeste kuklasarvedest. Vatsakeste tagumise sarve mediaalne ja lateraalne sein kulgevad paralleelselt aju keskjoonega. Tagumiste külgvatsakeste mõõtmine on esitatud joonisel 15. *Plexus choroideus*'ed täidavad peaaegu täielikult vatsakeste aatriumi osa, mõnikord võib vatsakese mediaalse seina ja *plexus*'e vahele jääda pisut vedelikku. *Plexus choroideus*'es võib mõnikord näha > 2 mm läbimõõduga tsüste. Leiu korral on vajalik põhjalik UH-uuring teiste kromosoomhaiguste markerite

hindamiseks. Isoleeritud leiu korral ei ole invasiivne uuring vajalik ning jätkub tavapärase jälgimine (4).

Joonis 14. Aju hinnatavad tasapinnad: a. transventrikulaarne; b. transterebellaarne; c. transtalaamiline.



- Transventrikulaarne tasapind (Joonis 14 a) on loote pea aksiaalne tasapind pisut kõrgemal biparietaalse läbimõõdu mõõtmise tasapinnast. Transventrikulaarne tasapind võimaldab hinnata aju külgevatsakeste eesmisi ja tagumisi sarvi ja *septum pellucidum*'i õõnt (Joonis 14a) Külgevatsakeste eessarved on nähtavad 2 komakujulise hüpoehogeense moodustisena aju eesmises osas. Mediaalselt eraldab külgevatsakeste eessarvi (*anterior horns*) *septum pellucidum*'i õõs (CSP), mis on kahe õhukese membraani vahel paiknev vedelikuga täidetud õõs. *Septum pellucidum*'i õõs on tavaliselt nähtav alates 16. rasedusnädalast ning oblitereerub raseduse lõpul. Õõs peab olema nähtav, kui BPD on 44–88 mm (raseduse kestuse korral 18–37 rasedusnädalat).

Külgevatsakeste tagumised sarved moodustuvad aatriumist, mis sisaldab ehogeenset *plexus choroideus*'t, ja vedelikku sisaldavatest vatsakeste kuklasarvedest. Vatsakeste tagumise sarve mediaalne ja lateraalne sein kulgevad paralleelselt aju keskjoonega. Tagumiste külgevatsakeste mõõtmine on esitatud joonisel 15., normid on toodud Tabel 9.

Plexus choroideus'ed täidavad peaaegu täielikult vatsakeste aatriumi osa, mõnikord võib vatsakese mediaalse seina ja *plexus*'e vahele jääda pisut vedelikku. *Plexus choroideus*'es võib mõnikord näha > 2 mm läbimõõduga tsüste. Leiu korral on vajalik põhjalik UH-uuring teiste kromosoomhaiguste markerite suhtes.

Transterebellaarne tasapind (Joonis 14 b)

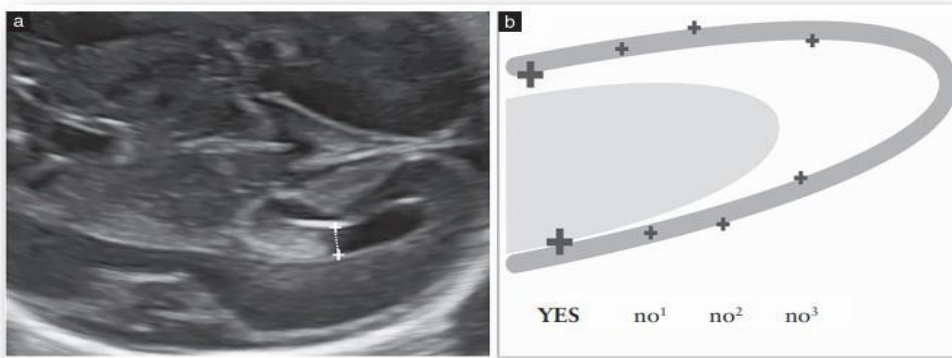
See tasapind asub pisut madalamal transventrikulaarsest tasapinnast ning andur on vaja suunata loote kukla poole. Nähtavad on külgevatsakeste eesmised sarved, *septum pellucidum*'i õõs, talamused, väikeaju ja *cisterna magna* (CM). Väikeaju poolkerad on sümmeetrilised ning nende vahele jääb pisut ehogeensem *vermis*. *Cisterna magna* ehk *cisterna cerebello-medullaris* on vedelikuga täidetud ruum väikeaju taga, mis võib sisaldada õhukesi septe.

Cisterna magna't mõõdetakse *vermis*'e tagumiselt pinnalt koljuluu sisepinnani ning raseduse II ja III trimestril on selle läbimõõduks 2–10 mm (vt tabel 9). Enne 20. rasedusnädalat ei pea *vermis* täielikult katma IV ajuvatsakest ning võib jääda mulje väikeaju anomaaliast. Võimalusel võib samas tasapinnas mõõta ka kuklavoldi (*nuchal fold*) paksust kolju välispinnast naha välispinnale. Kuklavolt üle 6 mm on kromosoomhaiguste nn. pehme marker ja loode vajab hindamist ka teiste kromosoomhaiguste markerite osas (6).

Transtalaamine tasapind (joonis 14 c)

Nähtavad on külgvatsakeste eessarved, *septum pellucidum*'i õõs, talamused (th) ja *gyrus hippocampus*. See tasapind ei lisa kahele eespool nimetatule olulist anatoomilist infot ning on kasutusel BPD ja HC mõõtmiseks.

Joonis 15. Aju külgvatsakese korrektne hindamine (5).



Lüliamm (Joonis 16)

Lüliamba visualiseerimine sõltub loote asendist. Soovitav on hinnata lüliammast sagitaalsel ja transversaalsel läbilõikel. Sagitaalsel tasapinnal peab olema nähtav intaktne nahapind, ei tohi olla deformatsioone. Sagedasim lüliamba raske arenguhäire – avatud *spina bifida* – on tavaliselt seotud ebanormaalse intrakraniaalse anatoomilise ehitusega (laienenud külgvatsakesed, väikeaju deformatsioonid, banaanikujuline väikeaju, *cisterna magna* obliteratsioon).



Joonis 16. Lüliamm: sagitaalne tasapind.

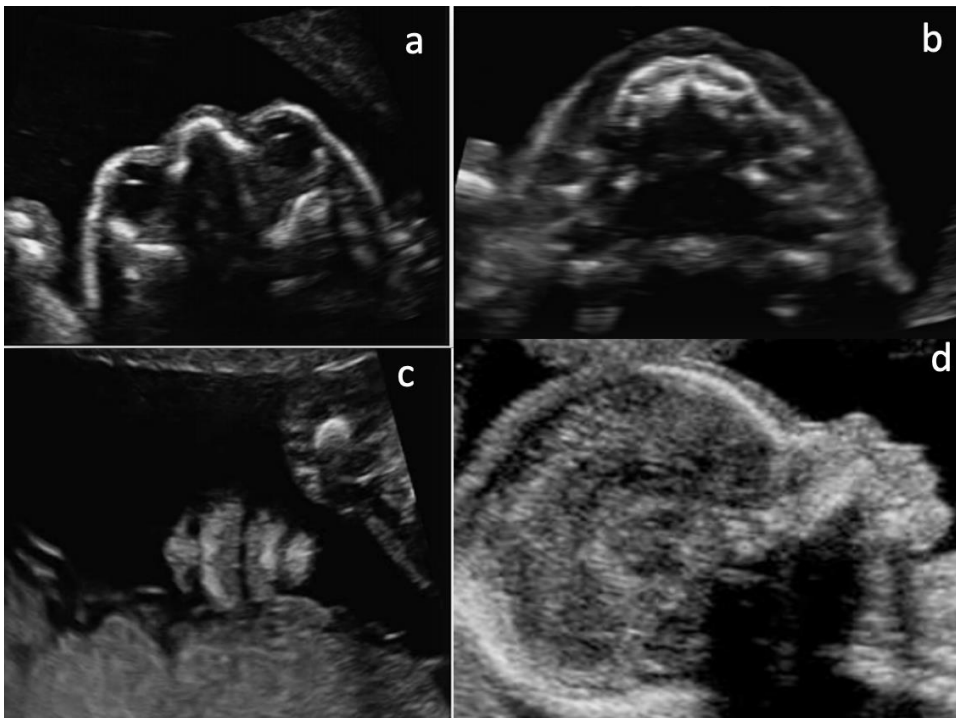
Üksikasjaliku informatsiooni loote kesknärvisüsteemi laiendatud uurimiseks on võimalik leida ISUOGi vastavas juhendis (5). Loote neurosonograafiline uuring ei ole II trimestri UH-uuringul vajalik. Loote kesknärvisüsteemi patoloogia kahtluse korral suunatakse patsient kõrgema etapi raviasutusse.

Nägu (Joonis 17a-d)

Näo struktuure on võimalik hinnata nii koronaarsel kui ka aksiaalsel tasapinnal. Võimaluse korral tuleb nähtavaks teha ülahuul huulelõhe välistamiseks. Kui loote asend võimaldab, tuleb hinnata *orbita*'sid, nina ja ninasõõrmeid ning profiili sagitaalsel keskjoone tasapinnal.

- *Orbita*'d (joonis 17a) on hästi jälgitavad aksiaalsel tasapinnal, kui loode on näoga ülespoole. *Orbita*'d peavad olema võrdse suurusega ja ninaselg nende vahel ligikaudu niisama lai.
- Ülahuul ja kõva suulagi (joonis 17b) on kõige paremini nähtavad transversaalsel läbilõikel. See tasapind ei anna infot pehme suulae lõhe kohta. Võimaluse korral on soovitatav kasutada koronaarset tasapinda, kus oleks korruga nähtavad ninasõõrmed, ülahuul, alahuul ja lõug (joonis 17c), et suure tõenäosusega välistada huulelõhe ja mikrognaatia.
- Sagitaalne läbilõige keskjoonel on parim, kui hüperehhogeenne nahapind ninaseljal paikneb võimalikult horisontaalselt (joonis 17d). Nina otsa, üla- ja alahuule ning lõua peab saama ühendada ühe kujuteldava joonega. Sellisel kujutisel on võimalik hinnata ninaluu olemasolu, otsmiku ettevõlvumist, ülahuule protrusiooni ulatusliku huulelõhe korral ja mikrognaatiat.

Joonis 17. Loote nägu: a. silmad; b. ülahuul ja kõva luulagi; c. nina ja huuled – koronaarne tasapind; d. profiil ja ninaluu – sagitaalne tasapind.



Kael

Normaalne kael on ühtlase kontuuriga, ei sisalda vedelikukogumeid ega lisamasse. Harva võivad kaela piirkonnas esineda tsüstiline hügroom või tuumorid.

Rindkere (Joonis 18)

Rindkere kontuur on ühtlane, roided deformatsioonideta. Mõlemad kopsud on homogeense kajaga. Diafragma on sageli nähtav hüpoehhogeense joonena rindkere ja kõhuõõne vahel.



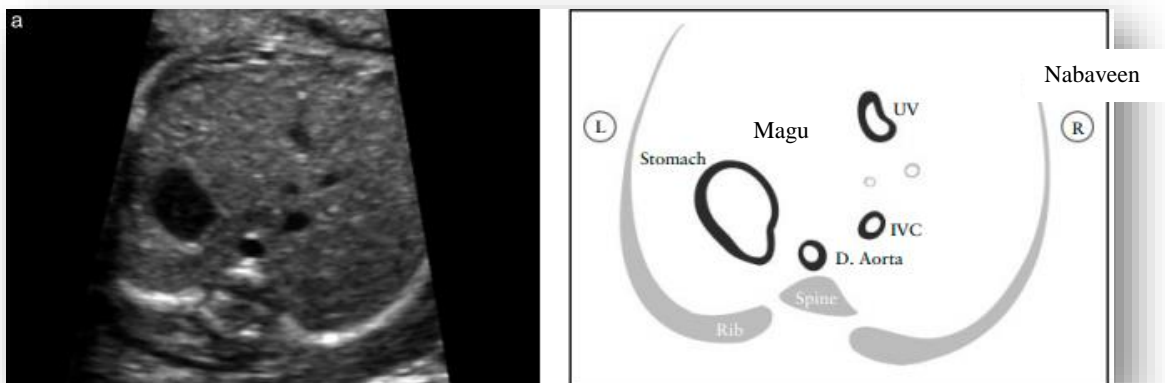
Joonis 18. Kopsud ja diafragma (parem pool).

Süda

Südame uuringul on soovitatav kasutada spetsiaalset loote kardioloogilist programmi, selle puudumise korral ühte fookust ning võimalikult kitsast vaatevälja, mis suurendab kaadrite sagedust. Kujutis tuleb suurendada, nii et see täidaks $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ ekraani vaateväljast. Värvidoppleri kasutamine ei ole kohustuslik, kuid selle lisamine rutiinsele loote südameuuringule on soovitatav. Värvidoppleri kasutamine loote ehokardiograafilises uuringus on kohustuslik. Värvidoppleri kasutamine kergendab paljude südamestruktuuride hindamist, eriti halva nähtavuse või loote ebasoodsa asendi korral, samuti võib ilmestuda ebanormaalne verevool. Loote südametegevuse sagedus on 120–160 korda minutis. Normaalsel lootel võib II trimestris episoodiliselt esineda mõõdukat bradükardiat.

Südameuuring algab *situs*'e hindamisest. Alustada tuleb ülakõhu elundite paiknemisest: magu asub ülakõhus vasemal, alanev aort lülisamba ees keskjoonest pisut vasemal ning alumine õõnesveen (IVC) paremal (joonis 19).

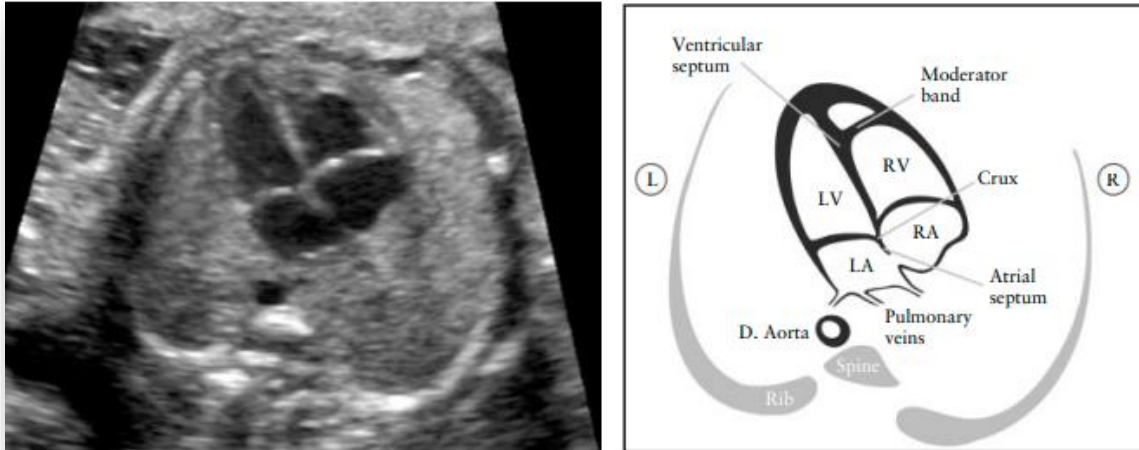
Joonis 19. Ülakõht *situs*'e hindamiseks.



Südame 4 kambri vaade (Joonis 20) salvestada võimalusel videoklipina. Süda paikneb rindkereõõnes vasemal (reeglina samal pool maoga). Normaalne süda täidab $\frac{1}{3}$

rindkereõõnest, südame telg on $45 \pm 20^\circ$ nurga all rindkere eest taha teljega. Perikardi õõnes võib olla pisut vedelikku (kihi paksusega kuni 2 mm). 4 kambri vaade ei tähenda ainult kambrite loendamist, vaid hinnata tuleb allolevas tabelis 8 ja joonisel 20 näidatud struktuure.

Joonis 20. Südame nelja kambri vaade, hinnatavad struktuurid.



D. Aorta, alanev aort; L, vasak; LA, vasak koda; LV, vasak vatsake; R, parem; RA, parem koda; RV parem vatsake.

Suurte veresoonte lähtumine südamest. Suurte veresoonte lähtumist hinnates on võimalik avastada neid südamerikkeid, mida 4 kambri vaatel diagnoosida ei saa (suurte veresoonte transpositsioon, Fallot' tetraad, kaksikväljumine paremast vatsakesest, *truncus arteriosus*).

Vasema vatsakese väljavoolutrakt (Joonis 21). Roteerides andurit 4 kambri vaatel pisut ülespoole loote parema õla suunas, tuleb nähtavale vasemast vatsakesest väljuv veresoon – aort. Vatsakeste vahesein peab katkematult üle minema aordi eesseinaks. Aordiklapp on vabalt liikuv. Ülenev aort kulgeb loote parema õla suunas.

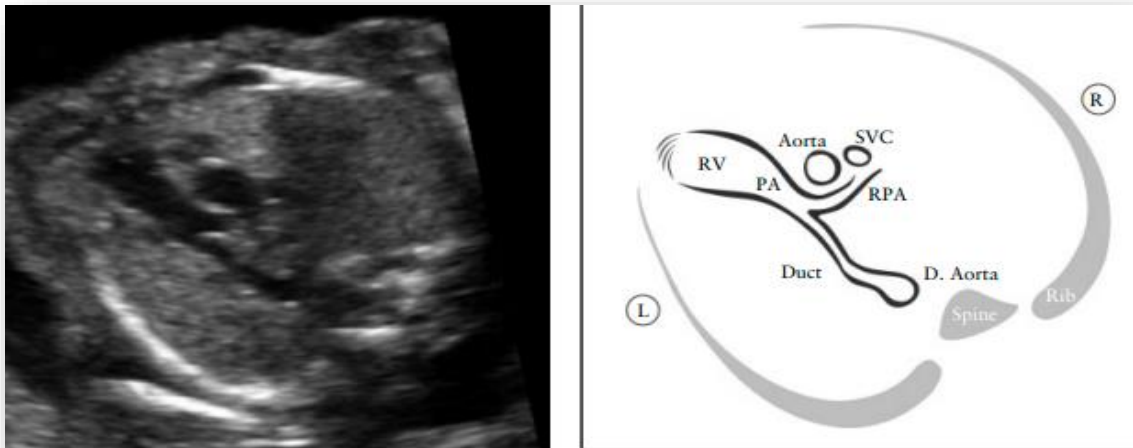
Joonis 21. Vasema vatsakese väljavoolutrakt.



D. Aorta, alanev aort; L, vasak; LA, vasak koda; LV, vasak vatsake; R, parem; RA, parem koda; RV parem vatsake.

Parema vatsakese väljavoolutrakt (Joonis 22). Liikudes anduriga edasi loote pea suunas, tuleb nähtavale paremast vatsakesest lähtuv veresoone – kopsuarteri tüvi, mis suundub taha vasemale ja ristub aordiga peaaegu täisnurga all. Kopsuarteri tüvi jaguneb kaheks: *ductus arteriosus* kulgeb otse lülisamba suunas, kopsuarteri parem haru paremale üleneva aordi taha. Kopsuarteri vasem haru ei ole sellel tasapinnal tavaliselt nähtav. Kopsuarteri tüve jagunemine on oluline diagnostiline kriteerium, et hinnata suurte veresoonte õiget lähtumist südamest. Lootel võib kopsuarteri tüvi olla ülenevast aordist pisut laiem. Kopsuarteri klapp liigub vabalt.

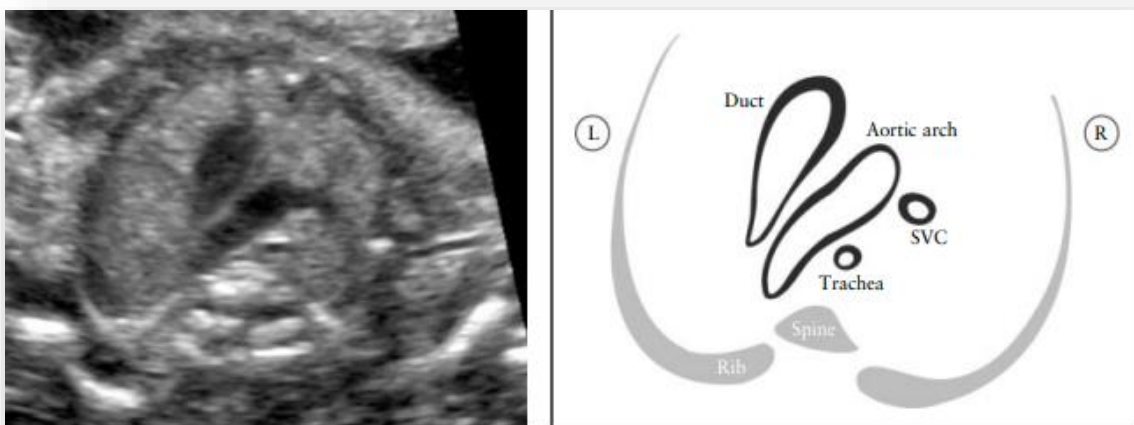
Joonis 22. Parema vatsakese väljavoolutrakt.



D.Aorta, alanev aort; L, vasak; LPA, vasak kopsuarter; R, parem; SVC, ülemine õõnesveen

3 veresoone ja trahhea vaade (Joonis 23). Liikudes anduriga edasi loote pea suunas, tuleb vasemalt paremal nähtavale 3 veresoont: *ductus arteriosus*, aordikaar ja ülemine õõnesveen. Trahhea paikneb aordist paremal ülemise õõnesveeni taga ja võrreldes veresoontega on tema seinad ehk hõõgsemad. Aordikaar ja *ductus arteriosus* moodustavad V-tähe kuju, kus *ductus arteriosus* võib olla pisut laiem.

Joonis 23. Kolme veresoone ja trahhea vaade.

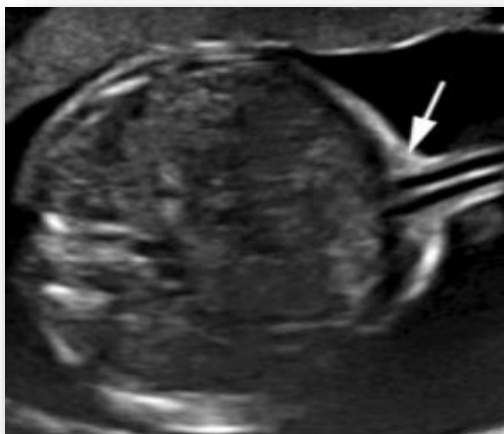


Tabel 8. Südame nelja kambri vaate korral hinnatavad struktuurid.

Kojad	<p>Kojad võrdse suurusega</p> <p><i>Foramen ovale</i> klapp vasemas kojas</p> <p><i>Septum primum</i> olemas</p> <p>Kopsuveenid suubuvad vasemasse kotta</p> <p>Alanev aort südame taga keskjoonest pisut vasemal</p>
Vatsakesed	<p>Vatsakesed võrdse suurusega</p> <p>Müokardi hüpertroofiat ei ole</p> <p>Moderaatorlihas parema vatsakese tipus</p> <p>Vatsakeste vahesein terviklik</p>
Atrioventrikulaarsed klapid	<p>Intaktne <i>crux</i></p> <p>Mõlemad atrioventrikulaarsed klapid avanevad ja liiguvad vabalt</p> <p>Trikuspitaalklapp kinnitub vatsakeste vaheseinale südame tipule lähemal kui mitraalklapp</p>

Kõht (Joonis 24)

Tuleb hinnata kõhuõõne elundite asukohta. Magu asub ülakõhus vasemal, soolestik paikneb täies ulatuses kõhuõõnes ega sisalda laienenud osi. Sapipõis on nähtav ülakõhus paremal. Nabaväadi kinnituskohd peab olema nähtav, et hinnata kõhu eesseina terviklikkust.



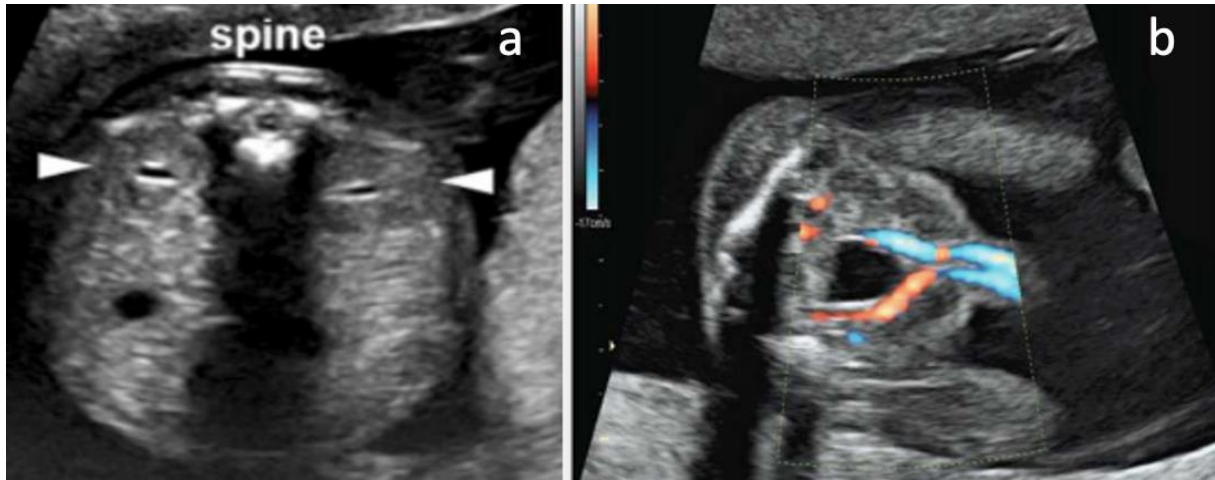
Joonis 24. Nabaväadi alguskoht, kõhu eessein.

Neerud ja kusepõis (Joonis 25)

Loote kusepõis ja mõlemad neerud peavad olema nähtaval. Laienenud neeruvaagnad tuleb mõõta ja dokumenteerida. Neeruvaagnate läbimõõt mõõdetakse aksiaalsel tasapinnal eest taha suunaga. Raseduse II trimestris on neeruvaagnate **läbimõõt** ≤ 7 mm (vt Tabel 9). Nabaväadi

veresoonte arvu on kõige kergem hinnata värvidopleri abil, kui kummalgi pool kusepõit on nähtav 1 nabaväädi arter. Loote kusepõis peaks jääma madalamale kui nabaväädi lähtumiskoht kõhu esseinast ja põie kusepõie pikimõõt 14–23 mm.

Joonis 25. Neerud (a), kusepõis ja nabaväädi arterid (b).



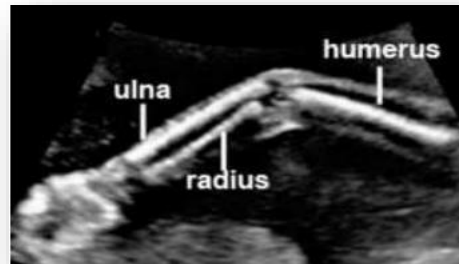
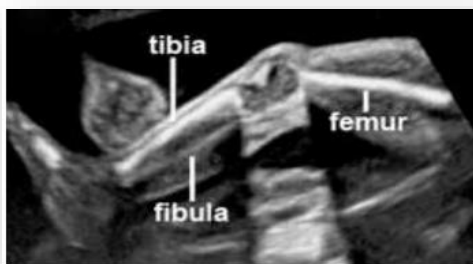
Loote sugu

Loote sugu tohib avaldada vanemate nõusolekul.

Jäsemed (joonis 26)

Nähtavad peavad olema kõik jäsemete pikad toruluud. Sõrmede ja varvaste loendamine ei ole rutiinsel uuringul kohustuslik. Vähemalt ühe korra uuringu jooksul peab olema nähtav jäsemete painutamine ja sirutamine, samuti sõrmede sirutamine.

Joonis 26. Alajäse ja ülajäse.



NB! Kui II trimestri UH-uuringul esineb kõrvalekaldeid, eriti kui neid on mitu korruga (nt ventrikulomegalia, neeruvaagnate laienemine vms), tuleb rase kindlasti saata edasi kõrgema etapi süvendatud UH-uuringule.

Tabel 9. II trimestri ultraheliuuringu raames hinnatavate anatoomiliste struktuuride normväärtused.

Struktuur	Normväärtus
Aju külgvatsake	< 10 mm (kui alla 10 mm, võivad olla asümmeetrilised)
<i>Cisterna magna</i>	2–10 mm
Kuklavolt (<i>nuchal fold</i>)	≤ 6 mm
Neeruvaagnad	≤ 7 mm 8–10 mm mõõdukas laienemine > 10 väljendunud laienemine
Peensoole lingu läbimõõt	< 6 mm
Jämesoole lingu läbimõõt	5 mm 26 ndl, 2 cm täiskantud rasedusel

4.3.2.4. Platsenta

Hinnata tuleb platsenta üldist kajalisust, asukohta ja suhet emakakaela sisesuudmega. Võimalikud arenguhäired on hemorraagiad, tsüstilised muutused triploidiate korral ning tuumorid. Enamikul juhtudest on transabdominaalsel uuringul võimalik hinnata platsenta paiknemist emaka sisesuudme suhtes.

Kui platsenta serv ulatub sisesuudmeni või katab selle, võib täpsustamiseks kasutada transvaginaalset uuringut. Suurenenud riskiga rasedatel (korduvad emakaõõne abrasioonid, armiga emakas, platsenta madal kinnitus või eesasetsus) tuleb platsentat hinnata võimaliku sissekasvu (*placenta accreta*) suhtes, mille kõige iseloomulikumaks tunnuseks on rohketel intraplatsentaarsete arteriaalset või segatüüpi verevoolu sisaldavate *lacuna*'de olemasolu. Emaka alumise segmendi ja kusepõie vahelise piirkonna ebaharilik struktuur (kajavaba piiri kadumine) on *placenta accreta* väga spetsiifiline tunnus, kuid seda esineb harva. Platsenta sissekasvu kahtluse korral peab patsiendi suunama kõrgema etapi ravisutusse. Platsenta madal kinnitus (alla 1,5 cm emakakaela sisesuudmest) vajab korduvat hinnangut ~30.–32. rasedusnädalal (1, 8).

4.3.2.5. Nabaväadi kinnituskoha hindamine

Nabaväadi platsentasse kinnituskoha hindamine on soovitatav. Dokumenteerida tuleks kindlasti olukorda, kui nabaväät kinnitub servmiselt või kestadele. Nabaväadi kinnituse patoloogia kahtluse korral on soovitatav patsient suunata kõrgema etapi ravisutusse, eriti, kui on kahtlus eesasetsevatele veresoontele.

4.3.2.6. Lootevee hulk

Lootevee hulka võib hinnata subjektiivselt või kasutada mõõtmisi (suurim veetasku, lootevee indeks). Kogenud uuringuteostaja antud subjektiivne hinnang ei ole halvem mõõdetud

tulemusest. Lootevee hulga muutuste korral on vaja loote anatoomilist ehitust põhjalikult uurida ja edaspidi jälgida.

4.3.4.7. Verevoolu hindamine

Verevoolu hindamine nabaväädi või emaka arterites II trimestri uuringul ei ole rutiinselt näidustatud.

4.4. UH UURING MITMIKRASEDUSE KORRAL

Mitmikraseduse puhul on vaja lisaks hinnata (vt mitmike eripärade kohta täpsemalt ptk 2.4) järgmist:

- nabaväätide kinnitumist platsentale (võimalik servmine kinnitus või kinnitumine kestadele, *vasa praevia*);
- loodete asendit emakas;
- koriaalsust, kui seda ei ole tehtud varasematel uuringutel (erinev sugu, eraldi platsentad, λ- või T-tunnus);
- monokoriaalsetel kaksikutel ka nabaväädi arteri ja keskmise ajuarteri verevoolu.

4.5. EMAKAKAELA HINDAMINE (9)

Rutiinne emakakaela pikkuse mõõtmine II trimestri UH-uuringul ei ole vajalik

4.5.1 Näidustused emakakaela hindamiseks

Skriining alates 16. rasedusnädalast:

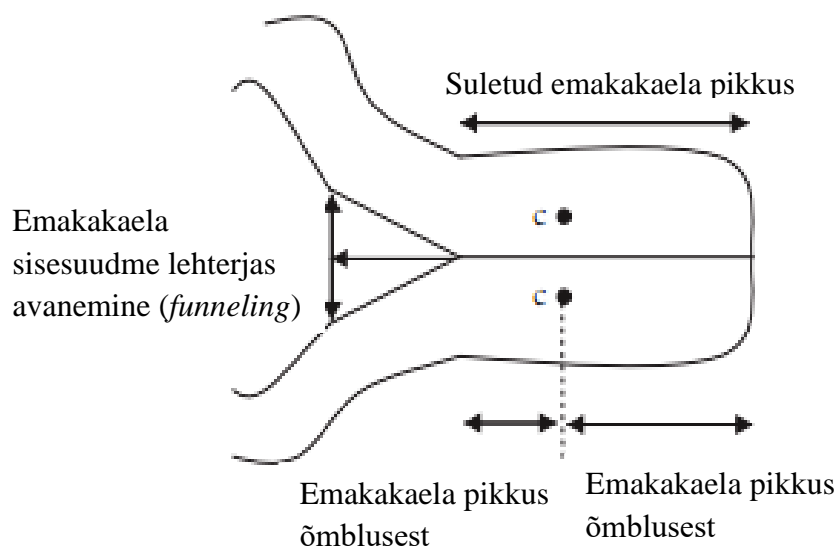
- anamneesis on spontaanne raseduse katkemine 16.–22. rasedusnädalal

Skriining II trimestri ultrahelisõeluuringu raames:

- käesolevale rasedusele eelnes spontaanne enneaegne sünnitus (22.–34. rasedusnädalal)
- konisatsioon enne käesolevat rasedust
- diagnoositud emaka väärarend
- käesolevale rasedusele eelnes keisrilõige sünnituse väljutusperioodis
- mitmikrasedus

4.5.2. Mõõtmise tehnika

- Vaginaalne uuring.
- Tühi kusepõis.
- Mitte avaldada anduriga emakakaelale survet.
- Andur viia eesmisesse tupeõlvi.
- Mõõta tuleb suletud emakakaela pikkus sisesuudmest välissuudmeni. Teha tuleb kolm mõõtmist, raporteerida kõige lühem mõõt.
- Lisainfo, mida kirjeldatakse: lootevee sade (*sludge*), emakakaela sisesuudme lehterjas avanemine (*funneling*), platsenta veresoonte eesasetsus (*vasa previa*), platsenta alumise serva kaugus sisesuudmest, kahtlus platsenta sissekasvule.



Joonis 27. Emakakaela pikkuse mõõtmise skeem (kohandatud Hughes *et al.*); **c** - tähistab emakakaela tugiõmblyse kohta

Riskigrupi rasedal hinnatakse emakakael pikkusega alla 30 mm lühenenuks ning tuleb kasutusele võtta enneaegse sünnituse ennetamise meetmed.

Emaka müoomid ja nähtavad tuumorid emakamanuste piirkonnas tuleb dokumenteerida.

Kasutatud kirjandus:

1. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo CM, Chalouhi GE, Da Silva Costa F, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2022;59(6):840-56.
2. EUROCAT. Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prenatal-screening-and-diagnosis_en.
3. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2019;53(6):715-23.
4. London F. Fetal abnormalities: brain, choroid plexus cysts. Available from: <https://fetalmedicine.org/education/fetal-abnormalities/brain/choroid-plexus-cysts>.
5. Malinger G, Paladini D, Haratz KK, Monteagudo A, Pilu GL, Timor-Tritsch IE. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 1: performance of screening examination and indications for targeted neurosonography. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2020;56(3):476-84.
6. Twining's textbook of fetal abnormalities. 3rd edition ed2015.
7. Carvalho JS, Axt-Flidner R, Chaoui R, Copel JA, Cuneo BF, Goff D, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): fetal cardiac screening. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2023;61(6):788-803.
8. Jauniaux E, Alfirevic Z, Bhide AG, Belfort MA, Burton GJ, Collins SL, et al. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2019;126(1):e1-e48.

9. Coutinho CM, Sotiriadis A, Odibo A, Khalil A, D'Antonio F, Feltovich H, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2022;60(3):435-56.

4.6. LOOTE EHHOKARDIOGRAAFIA

Kaasasündinud südamerikked hõlmavad 1/3 kaasasündinud arenguriketest, olles vastsündinute ja imikute haigestumuse ning suremuse kaasasündinud põhjuste hulgas esikohal (1, 2). Erinevate autorite järgi jääb kaasasündinud südamerikete esinemissagedus vahemikku 6–9 juhtu 1000 elussünni kohta (1, 2).

EUROCATi 2011.–2018. a kogutud andmete alusel on kaasasündinud südamerikete sagedus 69 juhtu 10000 elussünni kohta. Kui elussündidele on lisatud ka meditsiinilisel näidustusel katkestatud rasedused ja antenataalsed hukud, siis on kaasasündinud südamerikete sageduseks 79 juhtu 10000 sünni kohta (3).

Sellest lähtudes sünnib Eestis aastas 95 südamerikkega last ja kokku esineb hinnanguliselt 120 kaasasündinud südamerikke juhtu (4). Juhul kui haigus jääb prenataalselt diagnoosimata, diagnoositakse 46% juhtumitest esimese elunädala jooksul, 88% esimese aasta ning 98% esimese 4 eluaasta jooksul.

Sünnieelne südamerikete diagnostika võimaldab lapsevanematel saada lapse sünnile eelnevalt adekvaatset informatsiooni arengurikke esinemise, olemuse, lapse sünnijärgse käsitluse, ravivõimaluste ja prognoosi osas, et teha sellest infost lähtuvalt enda pere jaoks sobivaim valik, kas rasedust jätkata või meditsiinilistel näidustustel katkestada. Kui südamerike on sünnieelselt tuvastatud, on meedikutel võimalus planeerida raseda rasedusaegset jälgimist ja võimalusel ravi, sünnitusviisi, sünnitamise kohta ja sünnitusjärgset vastsündinu jälgimis- ja ravitaktikat. Südamerikke sünnieelne diagnostika ja sünnitusjärgne adekvaatne käsitlus ja vajadusel abi osutamine parandab vastsündinu neonataalset tulemit.

Kaasasündinud südamerikked kindlasti vajavad multidistsiplinaarset käsitlust. Selleks, et üle vaadata lootel sünnieelselt diagnoositud südamerikete käsitlustaktika, kutsusid Eesti Naistearstide Selts ja Eesti Lastearstide Selts kokku töörühma ning koostasid sünnieelselt lootel diagnoositud südamerikete käsitlustaktika tegutsemisjuhendi. Juhendi eesmärgiks on ühtlustada kaasasündinud südamerikete käsitlust, perede nõustamist, abi osutamist, laste sünnijärgse ravi ja vajadusel välisravile suunamise korraldamist. Käsitlustaktika on multidistsiplinaarne ning hõlmab sünnitusabi ja günekoloogia, kardioloogia, pediaatria, geneetika, radioloogia, anestesioloogia ja kardiokirurgia erialasid (4). Juhendiga saab eraldi tutvuda Eesti naistearstide seltsi kodulehel.

Kaasasündinud südamerikete skriining algab raseduse I trimestri ultrahelisõeluuringu raames, kus hinnatakse loote südame löögisagedust, asendit, tipu suunda, nelja kambri ja muude selleks ajaks hinnatavate südame struktuuride anatoomiat. II trimestri ultraheli sõeluuringul hinnatakse loote südame paiknemist (*situs*), südame suurust ja telge rindkeres, südametegevust. Hinnatakse südame 4 kambri vaadet, aordi ja kopsuarteri lähtumist südamest ja 3 veresoone vaadet. Lisaks tavapärasele rasedusaegsele ultraheliuuringule on juhtudel, kus kaasasündinud südamerikke risk on tavapärasest kõrgem, näidustatud loote ehhokardiograafia teostamine.

Loote ehhokardiograafia näidustustusi võib jagada erinevalt. Antud juhendis eristatakse emapoolseid ning lootepoolseid näidustusi. Vaatamata riskiteguritele avastatakse ikkagi rohkem südamerikkeid väikse riskiga populatsioonis, mis näitab südame struktuuride hindamise olulisust rutiinse II trimestri UH-sõeluuringu ajal (1, 2, 5-8).

4.6.1. LOOTE EHHOKARDIOGRAAFIA NÄIDUSTUSED

Emapoolsed

- Ema metaboolne haigus
 - Diabeet
 - Emapoolne diabeet suurendab kaasasündinud südamerikete esinemise riski viis korda. Halb glükeemiline kontroll I trimestril on otseses korrelatsioonis loote südame väärarendite esinemissagedusega (9, 10).
 - Ehhokardiograafia näidustuseks on I tüüpi või muu diabeet (glükohemoglobiin > 6%) (1, 11).
- Fenüülketonuuria
 - Fenüülalaniini kõrge tase on seotud erinevate rasedusaegsete tüsistuste, k.a. kaasasündinud väärarendite riski kasvuga. Fenüülalaniini tase ema veres >15 mg/dl suurendab loote südamerikete esinemise riski 10–15 korda (12).
 - Ehhokardiograafia näidustuseks on kõrge fenüülalaniini tasemega (jälgimata) ema fenüülketonuuria (11).
- Autoantikehade SSA/Ro ja SSB/LA IgG esinemine
 - SSA/Ro IgG positiivsetel naistel on risk kaasasündinud atrioventrikulaarse blokaadiga lapse sünniks 1–2%. Kui AV-blokaad on eelmisel lapsel juba esinenud, siis järgneva raseduse korral on esinemissagedus 17–18% (13, 14).
 - SSA/Ro autoantikehade tiiter ei korreleeru otseselt neonataalse luupuse südamepoolsete tüsistustega (15). Seetõttu on soovitatav SSA/ro IgG autoantikehade positiivsetel naistel alates 16. rasedusnädalast teha loote ehhokardiograafia. Uuringut võib olla vajalik korrata 1–2 nädala tagant (16).
- Raseduse ajal esmaselt läbipõetud punetised
 - Ehhokardiograafia on näidustatud juhul, kui tõestatud serokonversioonile kaasneb ka punetiste kliiniline pilt (11, 17).
- Perekonna anamnees
 - Kaasasündinud südamerikete esinemine I astme sugulastel (emal, isal, praeguse perekonna teistel lastel)
 - 70% kaasasündinud südamehaigustest on isoleeritud ning ei ole geneetiliste defektidega seotud, nendest ainult 3–5%-l on leitud perekondlik eelsoodumus. Kordusrisk erinevate kaasasündinud südamerikete puhul on erinev (18, 19).
 - Südameriketega seotud sündroomide esinemine lähisugulastel (näiteks Noonan, *tuberous sclerosis*, Holt-Oram, 22q11 deletsiooni sündroom, Alagille sündroom, Williams sündroom) (1, 2).
- Teratogeensete ja potentsiaalselt teratogeensete ravimite kasutamine ema poolt (näiteks retinoidid, fenütoiin, liitium, valproaat) (1, 2).

Lootepoolsed

- NT 3,5 mm või suurem
 - NT suurenenud läbimõõt korreleerub otseselt südamerikete esinemisega. Normaalse karüotüübiga loodetel on tõenäosus südamerikete esinemiseks 3%, kui NT on 3,5–4,4 mm; 7%, kui NT on 4,5–5,4 mm; 20%, kui NT on 5,5–6,4 mm ning 30%, kui NT on ≥ 6,5 mm (20-22).
- Muutunud verevool venoosjuhas (*ductus venosus*) raseduse 1. trimestris või venoosjuha agenees.

- Normaalse karüotüübi, NT suurenenud läbimõõdu ning normaalse venoosjuha verevooluga loodetel on südamerikkeid 13–20% juhtudel, *ductus venosus*'e verevoolu muutuste korral 46–69% (23, 24).
- Trikuspidaalklapi regurgitatsioon:
- Pereira rühma tehtud uuringus leiti, et normaalse karüotüübiga, suurenenud NT, trikuspidaalklapi regurgitatsiooni või *ductus venosus*'e verevoolu muutuste korral esineb raskeid südamerikkeid vastavalt 35%, 33% ning 28% juhtudel (25).
- Ligikaudu 58%-l rasketest südameriketega loodetest esineb NT suurenemine, trikuspidaalklapi regurgitatsioon või *ductus venosus*'e verevoolu muutused (25).
- Kõrvalekalded II trimestri UH-sõeluuringul:
 - ekstrakardiaalsete anomaaliatega esinemine;
 - loote südame väärarendi kahtlus (1, 2, 6).
- Loodel diagnoositud kromosoomhaigus või geneetiline haigus, millega on suurenenud kaasasündinud südamerikete risk ning vanemad on otsustanud rasedust jätkata.
- Kõige sagedamini on kromosoomhaigustega seotud atrioventrikulaarne defekt, kodade ning vatsakeste vaheseina defektid. 40–50%-l Downi sündroomiga loodetest ning 80%-l Patau ja Edwardsi sündroomiga loodetest esinevad kaasasündinud südamerikked (26, 27).
- Looite hüdrops
 - Looite hüdropsi esinemissagedus jääb vahemikku 1 : 1700 – 1 : 3000, neist 80–90%-l juhtudest on tegemist mitteimmuunse hüdropsiga. Mitteimmuunse hüdropsi põhjustest omakorda 20% moodustavad südamerikked (28).
- Looite südame rütmihäired
 - Looite kardiaalsetest arütmiatest 90% on isoleeritud ekstrasüstolid ning ainult 1% arütmiatest on seotud kaasasündinud südameriketega. Atrioventrikulaarse blokaadi puhul esineb kuni 40%-l anatoomiline anomaalia ning ülejäänud 60% on seotud autoantikehadega (16).
- Monokoriaalne kaksikrasedus
 - Monokoriaalse-diamniaalse raseduse puhul on 7% risk, et vähemalt ühel kaksikul on südamerike ning monoamniaalsete kaksikute korral on see 57% (11, 29).

Looite ehk ehkardiograafia näidustuste olemasolu korral nõustatakse patsienti ning suunatakse ta täiendavaks uuringuks väljaõpet saanud arsti (naistearsti/radioloogi) juurde. Kaasasündinud südamerikke riski korral tuleb ehkardiograafilise uuringu teostada 18.–22. rasedusnädalal. Mõnedel juhtudel, näiteks suurenenud NT, lootel leitud kromosoomianomaalia, monokoriaalsed kaksikud, emalt leitud luupusantikehad jmt võib uuringu teha ka juba varasemas raseduse suuruses ning vajadusel korduvalt kogu raseduse vältel (1, 2).

ISUOGi 2023. aasta juhendis eristatakse laiendatud I trimestri uuringu protokollid e anatoomilisi struktuure, mida võib hinnata vastava kogemuse ja aparatuuri olemasolul. Südame struktuuride osas nõutakse nelja kambri vaatele lisaks väljavoolutraktide kolme veresoone vaate hindamist ning kohustuslik on doppleri kasutamine laiendatud uuringu raames (30).

Karim *et al.* ülevaade näitas, et I trimestri skriininguga võib diagnoosida üle poole rasketest südameriketest, kusjuures kõrge riski populatsioonis diagnoositi 80% rasketest südameriketest just I trimestril (31).

Esimesel trimestril tehtud ehkardiograafia peab kindlasti järgnema kordusuuring II trimestril, sest mõned südamerikked, näiteks aordi või kopsuarteri stenoos, progresseeruvad raseduse jooksul ning kujunevad alles hilisemas rasedusjärgus või pärast sündi (1, 2).

4.6.2 NÕUDED LOOTE EHHOKARDIOGRAAFIALE

Loote ehhokardiograafia näidisprotokoll on toodud välja Eesti südamerikete käsitlusjuhendis (4). Loote ehhokardiogramm peab sisaldama detailseid 2D kujutisi kõigist südame struktuuridest, värvidoppleruuringut kõikidel klappidel, südamest lähtuvatel /suubuvatel arteritel, veenidel, kodade ja vatsakeste vaheseinast, pulssdoppleri abil antud hinnangut klappidele ning *ductus venosus*'ele. Täiendavad mõõtmised võivad osutada informatiivseks teatud tingimustes. Oluline on kõikide nõutud struktuuride salvestamine, ka liikuvate klippidena.

Järgnevalt on toodud hindamisele kuuluvad struktuurid. **Konkreetses uuringu mahu üle otsustab uuringu tegija vastavalt ehhokardiograafia näidustusele, tehnilisele võimekusele ja uuringu kvaliteedile.**

Uuringu näidustus, esitatud küsimus.

Ülakõht - *situs* (kus paiknevad magu, alanev aort, alumine õõnesveen).

Südame rütm ja frekvents.

Nelja kambri vaade: südame telg, südame suurus ja õõnte proportsioonid, kardiorakaalne suhe, vatsakeste pikkus ja laius, kodade mõõdud. Atrioventrikulaarsete klappide liikuvus, trikuspidaal- ja mitraalanuluse läbimõõt, sissevool kodadest vatsakesesse, verevool klappidel värvidoppleriga, verevool klappidel pulssdoppleriga.

Vatsakeste vahesein, kodade vahesein, *foramen ovale*, kopsuveenide suubumine.

Müokardi kontraktiilsus. Perikardi või pleuraõõne efusioon.

Aordi lähtumine: vasakust või paremast vatsakesest, defekti kohalt, klapi liikuvus, verevool klapil värvidoppleriga, suistiku läbimõõt, verevoolu kiirus pulssdoppleriga.

Kopsuarteri lähtumine: paremast või vasakust vatsakesest, klapi liikuvus, verevool klapil värvidoppleriga, suistiku läbimõõt, kopsuarteri harud, verevoolu kiirus. Võrdlus aordi suistikuga.

Kolme veresoone ning kolme veresoone ja trahhea vaade: veresoonte lokalisatsioon, proportsioonid, omavaheline suhe, verevoolu suund värvidoppleriga. Arterioosjuha ja aordikaare *isthmus*'e omavaheline suhe.

Õõnesveenide suubumine paremasse kotta.

Aordikaar sagitaalsel tasapinnal: verevool värvidoppleriga, verevool pulssdoppleriga, kaare erinevate osade ja *isthmus*'e läbimõõt.

Ductus arteriosus sagitaalsel tasapinnal: verevool värvidoppleriga, läbimõõt, vajadusel verevoolukiiruse mõõtmine pulssdoppleriga.

Täiendavad südame mõõdud vajadusel, lisaks ka subjektiivne mulje.

Kokkuvõte. Tuua välja patoloogiline leid. Võimalusel võrrelda varasema(te) uuringu(te)ga. Anda lühike kokkuvõtte edasisest tegutsemisest (edasine suunamine, vajalikud konsultatsioonid, soovitused edasiseks jälgimiseks).

Protokoll võib olla erinevates kliinikutes erinev, toodud on miinimumnõuded.

4.6.3. TEGUTSEMINE LOOTE SÜDAMERIKKE KORRAL

Kirjeldatud ENSi juhendis „Sünnieelselt lootel diagnoositud südamerikete käsitlustaktika“ (4).

Kasutatud kirjandus:

1. Carvalho JS, Axt-Flidner R, Chaoui R, Copel JA, Cuneo BF, Goff D, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): fetal cardiac screening. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2023;61(6):788-803.
2. Abuhamad A and Chaoui R. *A Practical Guide to Fetal Echocardiography: Normal and Abnormal Hearts.*: Lippincott Williams & Wilkins; 2022.
3. EUROCAT. Prevalence charts and tables [cited 2005-2022]. Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en.
4. Eva-Liina Ustav, Maila Raidmäe, Liis Toome, Konstantin Ridnõi, Pille Andresson, Ksenia Buts, et al. Sünnieelselt lootel diagnoositud südamerikete käsitlemistaktika. 2021. Available from: <https://www.ens.ee/ravijuhendid/synnitusabi/suennieelselt-lootel-diagnoositud-suedamerikete-kaesitlustaktika/download>.
5. Lee W, Allan L, Carvalho JS, Chaoui R, Copel J, Devore G, et al. ISUOG consensus statement: what constitutes a fetal echocardiogram? *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;32(2):239-42.
6. AIUM Practice Parameter for the Performance of Fetal Echocardiography. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2020;39(1):E5-E16.
7. Alves Rocha L, Araujo Junior E, Rolo LC, Barros FS, Silva KP, Martinez LH, et al. Screening of congenital heart disease in the second trimester of pregnancy: current knowledge and new perspectives to the clinical practice. *Cardiology in the young*. 2014;24(3):388-96.
8. Perri T, Cohen-Sacher B, Hod M, Berant M, Meizner I, Bar J. Risk factors for cardiac malformations detected by fetal echocardiography in a tertiary center. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2005;17(2):123-8.
9. Wren C, Birrell G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart*. 2003;89(10):1217-20.
10. Narchi H, Kulaylat N. Heart disease in infants of diabetic mothers. *Images in paediatric cardiology*. 2000;2(2):17-23.
11. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(21):2183-242.
12. American Academy of Pediatrics. Committee on G. American Academy of Pediatrics: Maternal phenylketonuria. *Pediatrics*. 2001;107(2):427-8.
13. Llanos C, Izmirly PM, Katholi M, Clancy RM, Friedman DM, Kim MY, et al. Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(10):3091-7.
14. Buyon JP. Updates on lupus and pregnancy. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2009;67(3):271-5.
15. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, Kingdom J, Silverman E. The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(24):2778-84.
16. Brucato A, Cimaz R, Caporali R, Ramoni V, Buyon J. Pregnancy outcomes in patients with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2011;40(1):27-41.
17. Boucoiran I, Castillo E. No. 368-RUBELLA IN PREGNANCY. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2018;40(12):1646-56.
18. Nora J, Berg K, Nora A. *Cardiovascular diseases: genetics, epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press; 1991.

19. Calcagni G, Digilio MC, Sarkozy A, Dallapiccola B, Marino B. Familial recurrence of congenital heart disease: an overview and review of the literature. *European journal of pediatrics*. 2007;166(2):111-6.
20. Sairam S, Carvalho JS. Early fetal echocardiography and anomaly scan in fetuses with increased nuchal translucency. *Early human development*. 2012;88(5):269-72.
21. Ghi T, Huggon IC, Zosmer N, Nicolaides KH. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001;18(6):610-4.
22. Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10-14 weeks of gestation: population based cohort study. *Bmj*. 1999;318(7176):81-5.
23. Chelemen T, Syngelaki A, Maiz N, Allan L, Nicolaides KH. Contribution of ductus venosus Doppler in first-trimester screening for major cardiac defects. *Fetal diagnosis and therapy*. 2011;29(2):127-34.
24. Martinez JM, Comas M, Borrell A, Bennasar M, Gomez O, Puerto B, et al. Abnormal first-trimester ductus venosus blood flow: a marker of cardiac defects in fetuses with normal karyotype and nuchal translucency. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2010;35(3):267-72.
25. Pereira S, Ganapathy R, Syngelaki A, Maiz N, Nicolaides KH. Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstetrics and gynecology*. 2011;117(6):1384-91.
26. Harris JA, Francannet C, Pradat P, Robert E. The epidemiology of cardiovascular defects, part 2: a study based on data from three large registries of congenital malformations. *Pediatric cardiology*. 2003;24(3):222-35.
27. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW, Jr., Gelb BD, Giglia TM, Goldmuntz E, et al. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2007;115(23):3015-38.
28. Society for Maternal-Fetal M, Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for maternal-fetal medicine (SMFM) clinical guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;212(2):127-39.
29. Manning N, Archer N. A study to determine the incidence of structural congenital heart disease in monozygotic twins. *Prenatal diagnosis*. 2006;26(11):1062-4.
30. International Society of Ultrasound in O, Gynecology, Bilardo CM, Chaoui R, Hyett JA, Kagan KO, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11-14-week ultrasound scan. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2023;61(1):127-43.
31. Karim JN, Bradburn E, Roberts N, Papageorgiou AT, study A. First-trimester ultrasound detection of fetal heart anomalies: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2022;59(1):11-25.

LISAD

LISA 1 NIPT-eelne patsiendi infomaterjal

NIPT (*Non-invasive Prenatal Testing*), eesti keeles mitte-invasiivne sünnieelne testimine, on koondnimetus testide grupile, millega analüüsitakse platsentast pärinevaid rakuvaba DNA fragmente raseda naise vereplasmas.

NIPTi kasutatakse loote kromosoomhaiguste sõeluuringuks.

Inimesel on 46 kromosoomi, mis sisaldavad pärilikku informatsiooni. Iga raseduse ajal on väike tõenäosus, et oodatav laps ei ole saanud vanematelt õige arvu kromosoomi või mõnest kromosoomist on suurem või väiksem osa puudu või üleliia. Neid muutusi nimetatakse kromosoomianomaaliateks ja nende poolt põhjustatud haigusi kromosoomhaigusteks.

Kõige sagedamini diagnoositavad kromosoomhaigused on Downi sündroom (21. kromosoomi trisoomia e kolm koopiat), Edwardsi sündroom (18. kromosoomi trisoomia), Patau sündroom (13. kromosoomi trisoomia) ja sugukromosoomide (X,Y) arvu muutused.

NIPT võimaldab tuvastada ema verest platsenta DNA-d ja seda analüüsida. Testiga võrreldakse ema ja platsenta kromosoomide suhtarvu ema veres ning selle alusel arvutatakse tõenäosus loote kromosoomhaiguse esinemiseks.

NIPT test tuvastab Downi, Edwardi ja Patau sündroomiga loote 98-99% tõenäosusega (testi tundlikkus), kusjuures avastamata jääb vaid 1–4 haiget last 1000st anomaaliaga lapsest (testi spetsiifilisus). Kuna NIPT analüüsib platsentast pärit DNAd, siis kõrge riski tulemuse korral on alati vaja teha kinnitav analüüs loote materjalist. Selleks tuleb teha invasiivne protseduur ja loote kromosoomianalüüs. Downi sündroomi korral kinnitub leid 90-91% juhtudest, kuid Edwardsi ja Patau sündroomi korral vaid 35–65% juhtudest (testi ennustusväärtus).

Lisaks sagedasematele kromosoomianomaaliatele võimaldavad mitmed NIPT-testid määrata loote sugu ning avastada erinevaid sündroomi põhjustavaid kromosoomide mikroanomaaliaid (mikrodeletsioonid, mikroduplikatsioonid).

Kui on kasutatud testi, mille korral on määratud ka sugukromosoomi, siis nende anomaaliate korral (näiteks Turneri sündroom) kinnitub diagnoos vaid pooltel juhtudel.

NIPTi teostamise aeg

NIPT-uuringut saab teha olenevalt testist alates 9. või 10. rasedusnädalast kuni raseduse lõpuni. Soovitav aeg uuringu tegemiseks on enne 14. nädalat, sest siis saab sõeluuringu tulemuse teada juba varases raseduses ja vajadusel teostada lisauuringuid diagnoosi kinnitamiseks või välistamiseks. Vereproovi võtmise eel peab kinnitama raseduse suuruse, loote südametöö ja loodete arvu.

NIPTi tulemused ja nende tähendus

NIPT on sõeluuring, mis annab madala või kõrge riskihinnangu enam levinumate ja raskemate loote kromosoomhaiguste esinemise kohta.

Kui riski hinnang on kõrge, siis on vajalik diagnostiline uuring, et leidu kinnitada. Selleks on vaja võtta materjali lootelt lootevee uuringu (amniotsenteesi) teel. Mõnedel juhtudel

tehakse koorionibiopsia. Saadud materjali analüüsid antakse lõplik vastus lootel kahtlustatud kromosoomianomaalia kohta.

Kõrge riskiga rasedat peab nõustama naistearst või meditsiinigeneetik. Ainult NIPTi tulemuse põhjal ei tohiks teha raseduse katkestamise otsust.

Madal risk NIPTi tulemusena tähendab, et tõenäosus testitud kromosoomhaiguste esinemiseks lootel on madal.

NIPT ei võimalda avastada loote väärandeid ega pärilikke haigusi, mis on tingitud muutustest geenides.

Juhuleiud NIPTi tulemusena

Kui NIPT-uuringul kasutatakse ülegenoomset ehk kõiki kromosome hõlmavat uuringumeetodit (näiteks Niptify), võib ilmned a kõrvalakaldeid, mida ei otsitud, neid nimetatakse juhuleidudeks. Mõned neist on kliiniliselt olulised ja põhjustavad erinevaid sündroome.

Näiteks kõige sagedasem mikroleetsiooni sündroom, DiGeorge või CATCH-sündroom on tingitud väikse osa kadumisest 22. kromosoomis (22q11.2 deletsioon). Haigus esineb 1 juhul 2000-4000 elussünni kohta. Sündroomiga lastel esineb kerget kuni mõõdukat vaimse arengu mahajäämust ja kõne hilistumist, paljudel lastel diagnoositakse südamerikkeid, immuunsüsteemi puudulikkust, lapseea skisofreeniat ja/või teisi terviseprobleeme.

NIPTi piirangud

Kõik NIPTi teel avastatud leiud ei kinnitu diagnostilisel testil. Paljudel juhtudel on keeruline hinnata leiu tähendust sündivale lapsele, eriti juhtudel kui ultraheliuuringul ei ole tuvastatavat arenguriket. Avastatud anomaalia võib olla normi variant või põhjustada kergeid terviseprobleeme.

Tuleb arvestada, et NIPT määrab platsentast pärinevat rakuvaba DNAd, mistõttu võib anomaalia piirduda vaid platsentaga ja loode on terve.

Kui ema veres ringleva rakuvaba DNA hulgas on väga vähe platsentast pärit materjali (rasedus liiga väike, ema rasvumine, kaksikrasedus jt põhjused), siis test ei ole usaldusväärne. Testi teostav labor hindab esmalt proovi sobivust ja vajadusel on vaja saata laborisse uus proov.

Enamik NIPTi variantidest ei erista, kas määratud kõrvalekalle on ema enda kromosoomides või lootel. Seega kõrge riskiga NIPT tulemus või osutuda ema kromosoomide muutustest tingituks. On ridamisi anomaaliaid, millest ema pole seni teadlik olnud ning mis ei häiri ema elu ja tervist.

Kui tegemist on kaksikrasedusega ja ühe kaksiku areng on peetunud (ingl. k „*vanishing twin*“), siis temalt pärinev DNA võib segada teise, elusa kaksiku kohta käiva NIPTi tõlgendamist. Isegi juhul, kui üks kaksik hukkus nii vara, et ta ei ole ultraheliuuringul selgelt eristatav, võib NIPTi leid olla temalt pärineva materjali tõttu valepositiivne. Seega ei ole juhtudel, kui üks kaksik on hukkunud, NIPT usaldusväärse tulemusega.

Kui emal on kasvaja haigus, siis kasvaja eritab vereplasmasse rakuvaba DNAd ja see ei võimalda määrata, kas anomaalia on pärineb lootest või kasvajast.

Enamik NIPTe ei võimalda avastada geneetilisi haigusi, mida põhjustavad muutused üksikutes geenides. Tuleb arvestada, et paljud haigusseoselised muutused geenides tekivad juhuslikult ning nende arvele langeb hinnangult pool kõikidest pärilikest haigustest.

Mõned kromosoomianomaaliad, eriti mikroanomaaliad on sellised, mille kliiniline pilt on varieeruv ja DNA leid ei võimalda prognoosida sündiva lapse seisundit.

Kõikide selliste kõrvalekallete tähendust aitab selgitada meditsiinigeneetik. Kindlasti on vajalik geneetiku konsultatsioon enne täiendavate uuringute ja raviotsuste tegemist.

Kui kiiresti saab NIPT-analüüsi vastused?

Uuringu vastused saab arst tavaliselt 7-10 päeva pärast vereanalüüsi võtmist ja tulemused teada nii kiiresti kui võimalik (vastavalt eelnevale kokkuleppele).

NIPTi maksumus

NIPT kompenseeritakse Eesti Tervisekassa poolt järgmistel näidustustel:

- risk trisoomia 21 suhtes 1 : 11 – 1 : 1000
- risk trisoomia 18 ja trisoomia 13 suhtes 1 : 11 – 1 : 100
- kromosoomhaigusega (T21, T18, T13) laps või loode anamneesis
- olukorrad, kus invasiivne diagnostika kannab oluliselt suuremat riski raseduse tüsistusteks (reesus-konflikt, ravimata HIV infektsioon, korduvad raseduse katkemised)

Teistel juhtudel tuleb NIPTi eest maksta rasedal endal.

Tuleb arvestada, et Eesti Tervisekassa hüvitab kõikidele rasedatele täies mahus esimese trimestri kombineeritud sõeluuringu, mis sisaldab ema seerumist määratavate hormoonide ja ultrahelis mõõdetavate parameetrite alusel arvutatud sagedasemate kromosoomhaiguste riski. Kombineeritud testiga on avastatakse ligikaudu 95% Downi, Edwardsi ja Patau sündroomiga loodest. Ultraheli uuringul avastatakse raskemad arenguanomaaliad ja lisaks saab hinnata ka preeklampsia tekkeriski.

LISA2 Информация о NIPT для пациентов

NIPT (*non-invasive prenatal testing*, неинвазивное пренатальное тестирование) — это обобщающее название группы тестов, которые анализируют фрагменты внеклеточной ДНК, происходящие из плаценты и циркулирующие в плазме крови беременной женщины.

NIPT используется для скрининга хромосомных аномалий плода.

У человека 46 хромосом, которые содержат наследственную информацию. Во время каждой беременности существует небольшая вероятность того, что будущий ребенок не получит от родителей нужного количества хромосом или что большая, или меньшая часть некоторых хромосом отсутствует или является избыточной. Эти изменения называются хромосомными аномалиями, а заболевания, которые они вызывают, — хромосомными заболеваниями.

Наиболее часто диагностируемыми хромосомными заболеваниями являются синдром Дауна (трисомия те. 3 копии 21й. хромосомы), синдром Эдвардса (трисомия 18), синдром Патау (трисомия 13) и изменения числа половых хромосом (X, Y).

NIPT позволяет обнаружить и проанализировать плацентарную ДНК в крови матери. Тест сравнивает соотношение материнских и плацентарных хромосом и на основании этого рассчитывает вероятность наличия хромосомного заболевания у плода.

NIPT-тест выявляет плод с синдромом Дауна, Эдварда и Патау с вероятностью 98-99% (чувствительность теста); при этом только 1-4 случая из 1000 детей с данными аномалиями остаются необнаруженными (специфичность теста). Поскольку NIPT анализирует ДНК плаценты, в случае результата высокого риска всегда необходимо выполнить подтверждающий анализ материала плода. Для этого необходимо провести инвазивную процедуру и хромосомный анализ. При синдроме Дауна результат подтверждается в 90–91% случаев, а при синдромах Эдвардса и Патау – только в 35–65% случаев (прогностическая ценность теста).

Помимо наиболее частых хромосомных аномалий, ряд NIPT-тестов позволяют определить пол плода и выявить хромосомные микроаномалии (микроделеции, микродупликации), вызывающие различные синдромы.

Если использовать тест, в котором определяют еще и половые хромосомы, то при этих аномалиях (например, синдроме Тернера) диагноз подтверждается лишь в половине случаев.

Время выполнения NIPT

NIPT-обследование можно проводить с 9-й или 10-й недели беременности и вплоть до ее окончания. Рекомендуемое время проведения теста – до 14-й недели, поскольку тогда результат скрининга можно будет узнать уже на ранних сроках беременности и при необходимости провести дополнительные исследования для подтверждения или исключения хромосомной болезни. Перед взятием образца крови для NIPT необходимо подтвердить размер беременности, сердцебиение плода и количество плодов.

Результаты NIPT и что они означают

NIPT — это скрининговый тест, который позволяет оценить наличие высокого или низкого риска для наиболее распространенных и тяжелых хромосомных аномалий плода.

Если риск высокий, то необходимо провести диагностическое исследование для подтверждения полученных результатов. Для этого нужно взять материал у плода посредством забора околоплодных вод (амниоцентез). В некоторых случаях проводят биопсию ворсинок хориона. Анализ полученного материала дает окончательный ответ о наличии или отсутствии хромосомной болезни у плода.

При высоком риске беременную необходимо направить на консультацию гинеколога или медицинского генетика. Решение о прерывании беременности нельзя принимать только на основании результатов NIPT.

Низкий риск в результате NIPT означает, что вероятность наличия тестируемых хромосомных нарушений у плода очень маленькая.

NIPT не может выявить пороки развития плода или наследственные заболевания из-за изменений в генах.

Случайные находки в результате NIPT

Если в исследовании NIPT используется полногеномное секвенирование, т. е. метод исследования, охватывающий все хромосомы (например, Niptify), то могут быть выявлены побочные отклонения, которые не являлись целью скрининга. Они называются "случайные находки". Некоторые из них клинически важны и вызывают различные синдромы.

Например, наиболее распространенный синдром микроделеции (ДиДжордж или синдром САТСН) вызван потерей небольшой части хромосомы 22 (делеция 22q11.2). Заболевание встречается в 1 случае на 2000-4000 родов. У детей с этим синдромом наблюдается легкая или умеренная умственная отсталость и задержка речи. У многих детей диагностируются пороки сердца, иммунодефицит, детская шизофрения и/или другие проблемы со здоровьем.

Ограничения NIPT

Не все результаты, обнаруженные с помощью NIPT скрининга, подтверждаются диагностическими тестами. Во многих случаях трудно оценить значение случайной находки для будущего ребенка, особенно в тех случаях, когда при ультразвуковом исследовании не обнаруживается пороков развития. Обнаруженная случайная аномалия может быть вариантом нормы или вызывать незначительные проблемы со здоровьем.

Следует отметить, что NIPT определяет внеклеточную ДНК, происходящую из плаценты, поэтому аномалия может ограничиваться плацентой и плод здоров.

Если внеклеточная ДНК, циркулирующая в крови матери, содержит очень мало материала из плаценты (слишком ранний срок беременности, ожирение матери, беременность двойней и т. д.), то тест может быть недостоверным. Лаборатория, проводящая исследование, сначала оценивает пригодность образца крови матери и при необходимости запрашивает новый образец для анализа.

Большинство вариантов NIPT не различают, находится ли определенная аномалия в собственных хромосомах матери или в плоде. Таким образом NIPT высокого

риска может быть результатом изменений в хромосомах матери. Существует определённый ряд аномалий, о которых мать может не знать и которые не нарушают её жизнь и здоровье.

Если присутствует беременность двойней и развитие одного из близнецов остановилось («исчезающий близнец»), ДНК этого близнеца может мешать интерпретации NIPT другого, живого близнеца. Даже если один из близнецов умер так рано, что его невозможно четко различить на УЗИ, результат NIPT может быть «ложноположительным» из-за генетического материала от этого близнеца. Таким образом, в случаях смерти одного близнеца NIPT не является надежным.

Если у матери имеется неопластическое заболевание, опухоль секретирует внеклеточную ДНК в плазму крови, и это не позволяет определить, является ли аномалия плодом или опухолью. В крайне редких случаях нетипичная находка в профиле внеклеточной ДНК может указывать на онкологическое заболевание матери, о котором не было заранее известно. В этих, чрезвычайно редких случаях, все исследования, которые необходимы дополнительно будут организованы лечащим врачом.

Большинство NIPT не выявляют генетические заболевания, вызванные изменениями в отдельных генах. Следует учитывать, что многие, связанные с заболеваниями изменения в генах происходят случайным образом и, по оценкам, составляют половину всех наследственных заболеваний.

Следует учитывать, что клиническая картина некоторых хромосомных аномалий, особенно микроаномалий, переменна и данные ДНК не позволяют прогнозировать состояние будущего ребенка.

Медицинский генетик поможет объяснить значение всех подобных отклонений. Прежде чем назначать дополнительные анализы и принимать решения о лечении, обязательно необходимо проконсультироваться с генетиком.

Как быстро можно получить результаты теста NIPT?

Врач обычно получает результаты анализов через 7-10 дней после сдачи анализа крови.

Стоимость NIPT

Eesti Tervisekassa компенсирует NIPT при следующих показаниях:

- Риск трисомии 21 1:11–1:1000.
- Риск трисомии 18 и трисомии 13 составляет 1:11–1:100.
- Ребенок или плод с хромосомным заболеванием в анамнезе (T21, T18, T13).
- Ситуации, когда инвазивная диагностика несет в себе значительно более высокий риск осложнений беременности (резус-конфликт, нелеченая ВИЧ-инфекция, повторные выкидыши)

В остальных случаях NIPT должна оплатить сама беременная женщина.

Следует учитывать, что Tervisekassa полностью возмещает всем беременным женщинам комбинированный скрининг первого триместра, который включает в себя риск более частых хромосомных заболеваний, рассчитанный на основе гормонов,

определенных по сыворотке матери и параметров, измеренных с помощью УЗИ. Комбинированный тест выявляет около 95% плодов с синдромами Дауна, Эдвардса и Патау. Ультразвуковое исследование выявляет более тяжелые аномалии развития, а также позволяет оценить риск развития преэклампсии.