МОНГОЛД ПРЕНАТАЛ ОНОШИЛГООНЫ ЧИГ ХАНДЛАГА

Б. Мөнхцэцэг[1], Ө. Оюунчимэг[2], Ж. Ганзүг[1], М. Наранхажид[1], У. Удвал[1], И. Пүрэвдорж[1]

АШУҮИС, Био-Анагаахын Сургууль[1]
ЭХЭМҮТ, АУ-ны удамзүйн лаборатори[2]
munkhtsetseg.ba@mnums.edu.mn

Түлхүүр үг:
Пренатал илрүүлэг шинжилгээ, цитогенетик, FISH

Товч утга: Монгол улсад пренатал оношилгоо 2011 оноос эхлэн хөгжиж эхэлсэн бөгөөд жирэмсний эх барихын тусламж үйлчилгээнд ургийн хромосомын эмгэгийг эрт илрүүлж, урьдчилан сэргийлэхийн тулд мэс ажилбарт бус (инвазив бус) аргаас жирэмсний эхний болон хоёр дахь 3 сарын илрүүлэг шинжилгээ (биохимийн маркер тодорхойлох), ЭХО хяналт, мэс ажилбарт (инвазив) аргаас амниоцентез (ураг орчмын шингэн), ихсийн биопсийн (ихсийн цэлмэнгийн эд) шинжилгээг практикт нэвтрүүлсэн байна.

2014 оноос амниоцентез болон цитогенетикийн шинжилгээ ЭХЭМҮТ(Эх Хүүхдийн Эрүүл Мэндийн Үндэсний төв)-д нэвтрүүлж уламжлалт кариотип тодорхойлох шинжилгээ болон FISH (Fluorescent in situ hybridization) техник амжилттай нэвтрүүлсэн байна.

Тэгэхээр одоо пренатал оношилгоонд сүүлийн үеийн технологи болох эхийн цусан дахь ургийн чөлөөт ДНХ оношилгооны арга болон преимплантаци мөн ургийн хромосомын микроаррай анализ гэх мэт молекул генетик аргуудыг нэвтрүүлэх л үлдэж байна. Цаашид Монголд пренатал оношилгоо улам боловсронгуй болж өсөх нь дамжиггүй юм.

Үндэслэл: Удамшлын ба төрөлхийн олон өвчнийг үр хөврөл, урагт оношлох боломжтой. Ийм арга ажиллагааг пренатал оношилгоо гэдэг. Пренатал оношилгоо нь өвчтэй хүүхэд төрүүлэх эрсдэл бүхий гэр бүлд удмын прогноз гаргахад боломж олгодог учраас удам зүйн зөвлөгөөнд онцгой ач холбогдолтой. Удамзүйн зөвлөгөөнд ирж байгаа 8-10 тохиолдол тутмын нэг пренатал оношилгоо шаардлагатай байдаг. Ялангуяа хромосомын эмгэг олон эрхтэн системийн хавсарсан гажиг үүсгэдэг төдийгүй үр зулбалтын 40-60%, амьгүй хүүхэд төрөх шалтгааны 7%-ийг эзэлдэг. Жирэмсний хяналтын иж бүрдэл арга гэж юу вэ? Түүнээс бид юуг нь чадаж юуг нь чадахгүй байна вэ? Орчин цагт дэлхийн дахинд молекул генетик технологи хурдацтай хөгжиж байгаатай холбоотой удамшлын эмгэг ба төрөлхийн хөгжлийн гажгийг эрт илрүүлэн, урьдчилан сэргийлэх боломж улам сайжирсан байна. Тэр ч бүү хэл урагт генетик технологи ашиглан эмчилгээ хийсэн тухайн судалгаа гарсан байдаг. Энэ нь өндөр хөгжилтэй орнуудад пренатал оношилгоо амжилттай хөгжиж буйг харуулж байна.

Харин Монголд пренатал оношилгоо 2011 оноос эхлэн хөгжиж эхэлсэн бөгөөд одоогоор дараах түвшинд нэвтрүүлж чадсан.

Пренатал оношилгоо ба илрүүлэг шинжилгээ:

1. Жирэмсний эхний 3 сарын илрүүлэг шинжилгээ ба ЭХО хяналт (10-13 долоо хоног)
   - Жирэмслэлттэй хамаат плазмын А-уураг (Pregnancy associated plasma A-protein-PAPP-A)
   - Хорионы гонадотропины β-хэсэг-HCG-β
   - Хэт авиан шинжилгээ
2. Жирэмсний 2 дахь 3 сарын илрүүлэг шинжилгээ (16-20 долоо хоног)
   - Альфафетопротеин-AFP
   - Хорионы гонадотропин-HCG
   - Чөлөөт эстриол-uE3
   - Хэт авиан шинжилгээ+ингибин А
3. Пренатал оношилгооны мэс ажилбарт арга
   - Амниоцентез
   - Хорион биопси
   - Ихсийн биопси
   - Кордоцентез

Эдгээр гурван багц аргууд манай орны эх барихын практикт нэвтэрч эхэлсэн ч мэс ажилбарт аргуудаас одоогоор амниоцентез буюу ураг орчмын шингэн, ихсийн цэлмэнгийн эд авах арга хийгдэж байна.

Жирэмсний эхний 3 сарын хэт авиан шинжилгээ:

Жирэмсний тээлтийн эхний 3 сарын хэт авиан шинжилгээгээр ургийн хромосомын гажгийн эрсдэлийг үнэлэхдээ дараах үндсэн үзүүлэлтийг тодруулдаг. Үүнд: ургийн шилэн хүзүүний арын зайг хэмжих, хамар ясны байдал, ургийн хоншоор яс, нүүрний өнцөг, ургийн чихний хэмжээ, ургийн дунд чөмөг, атгаал ясны хэмжээ, хүйн судас, давсагны хэмжээ, хэвлийн өмнө хананы байдал, ихсийн эзэлхүүн, ургийн зүрхний цохилт, венийн цорго (Ductus venosus)-ын допплер зэргийг үнэлдэг байна. Жирэмсний 11-13 долоо хоногтойд ургийн шилэн хүзүүний арын зайг хэмжинэ. Ургийн

зулай-ахар сүүлний хэмжээ 45-84 мм байхад хэмжилт хийнэ. Хэрэв энэхүү хэмжигдэхүүн өөрчлөлттэй бол хэт авиан бусад үзүүлэлтийг шинжилдэг байна.



Зураг 1. Ургийн шилэн хүзүүний арын шингэн болон хамрын ясны байдал. А. Хэвийн, Б. Дауны хамшинжтэйураг

Ургийн шилэн хүзүүний арын зайг олон улсын эх-ургийн анагаах ухааны нийгэмлэгээс боловсруулсан стандарт аргачлалын дагуу тусгай гэрчилгээтэй мэргэшсэн эх барих, эмэгтэйчүүдийн эмч нар хэмжилт хийдэг байна.

Пренатал илрүүлэг шинжилгээ нь эцсийн оношт тавих, оношийг бүрэн батлах шинжилгээ биш юм. Жирэмсэн эхийн тээж буй ураг нь хромосомын эмгэгийн магадлал хир зэрэг байна гэдгийг тодорхойлдог. Гэхдээ жирэмсний 11-13 долоо хоногтойд ургийн шилэн хүзүүний арын зайн хэмжээсийг эхийн настай харьцуулан тооцоход ургийн хромосомын эмгэгийг илрүүлэх хувь 75% байдаг бол үүн дээр эхийн цусанд биохимийн маркер болох жирэмслэлтэй хамаат плазмын А- ууураг (PAPP-A), хүний хорионы гонадотропины дааврын түвшинг тодорхойлоход илрүүлэлтийн хувь 85-90%, дээр нь нэмээд ургийн хамар яс тодорхойлох шинжилгээ хийхэд хромосомын эмгэгийг илрүүлэх хувь 95% болж нэмэгддэг. Жирэмсний хяналтын иж бүрдэл шинжилгээ хийснээр ургийн гаж хөгжлийн жирэмсний эрт хугацаанд илрүүлэлтийн хувь сайжирсан байна.

Пренатал судалгаа: Монголд 2011 оноос пренатал илрүүлэг шинжилгээ нэвтэрч эхэлсэнтэй холбоотой Ж. Ганзүг нарын 2011-2014 оны судалгаагаар хот, хөдөөгийн эрүүл мэндийн нэгдэл (ЭМН)-ийн жирэмсний хяналтанд орсон болон өмнөх жирэмслэлт нь эх барихын ужиг өгүүлэмжтэй 1096 жирэмсэн эмэгтэйчүүдийг сонголтот түүвэрлэлтийн аргаар, 24-өөс доош, 25-29, 30-34, 35-39, 40-өөс дээш насны бүлэгт ангилан, жирэмсний эхний 3 сарын тээлтийн 11-13 долоо хоногтой, жирэмсний хоёрдахь 3 сарын тээлтийн 16-21 долоо хоногтой эмэгтэйчүүдийг сонгон судалгаанд тус тус хамруулсан байна[1,2].

Эдгээр жирэмсэн эхчүүд пренатал оношилгоонд дараах заалтаар орсон байна. Үүнд: Жирэмсэн эмэгтэйн өмнөх төрөлтөнд төрөлхийн болон ямар нэг хөгжлийн гажигтай, хромосомын өвчтэй хүүхэд төрүүлж байсан өгүүлэмжтэй, зуршмал үр зулбалт , амьгүй төрөлт, өсөлтгүй жирэмслэлт , дутуу төрөлт, ургийн гажиг үүсэхэд нөлөөлөх вирүсын халдвартай, эх тератоген хүчин зүйлийн нөлөөнд өртсөн, хэт авиан шинжилгээгээр урагт хөгжлийн гажиг сэжиглэгдсэн 20-49 насны эмэгтэйчүүдийг хамруулсан байна[3].

Нийт 1096 эмэгтэйгээс эхлээд жирэмсний тээлтийн хугацаанаас хамаараад эхний 3 сарын илрүүлэг шинжилгээгээр 415 жирэмсэн эмэгтэйчүүдийн захын цусны ийлдсийн PAPP-A, β-hCG биомаркерууд болон ургийн NT-ийн хэмжээг тодорхойлсон. Харин жирэмсний тээлтийн хоёрдахь 3 сарын шинжилгээгээр 681 жирэмсэн эмэгтэйчүүд хамрагдсан ба цусны ийлдсийн AFP, hCG, uE3 биомаркеруудын хэмжээг тодорхойлсон[4].

Үүний дараа жирэмсний тээлтийн эхний болон хоёрдахь 3 сарын илрүүлэг шинжилгээнд хамрагдсан нийт жирэмсэн эмэгтэйчүүдийн цусны ийлдсийн биомаркеруудыг дундаж түвшингээс хэлбэлзсэн, хэт авиан маркер ургийн NT-тэй хамтатган эрсдлийг тодорхойлоод өндөр эрсдэлтэй 30 тохиолдлуудыг сонгон цитогенетикийн шинжилгээнд хамруулсан байна. Эдгээр эхчүүдийн жирэмсний 13 долоо хоногтойд нь 1 тохиолдолоос ихсийн цэлмэнгийн эд авч, үлдсэн 29 тохиолдолуудаас ураг орчмын шингэнээс сорьц авч ургийн кариотипыг тодорхойлсон байна.

Үр дүнгээс танилцуулахад судалгаанд хамрагдсан эхчүүдээс төрөлхийн хөгжлийн гажигтай хүүхэд төрүүлсэн эхийн нас дунджаар 32.1±6.5 байсан ба биомаркерууд ямар нэгэн хэлбэрээр өөрчлөлттэй гарч байсан эхчүүдэд өвчний олон улсын ангилал-10 (ӨОУА-10)-ын бүтцээр авч үзэхэд 35-аас доош насны эхийн 24.1% мэдрэлийн тогтолцооны төрөлхийн гажиг, 17.3% хоол боловсруулах тогтолцооны төрөлхийн гажиг, 14.9% яс-булчингийн тогтолцооны төрөлхийн гажиг ба гаж хөгжил, 13.7% сэтэрхий уруул ба тагнайн гажиг, 9.2% нүд, чих, нүүр ба хүзүүний төрөлх гажиг тохиолдсон ба 5.74% (n=5) амьсгалын тогтолцооны төрөлхийн гажиг, 4.6% (n=4) шээс ялгаруулах тогтолцооны төрөлхийн гажиг, 4.6% (n=4) цусны эргэлтийн тогтолцооны төрөлхийн гажиг, 2.3% (n=2) олон эрхтний хавсарсан болон бусад гажгууд оношлогдсон байна[5].

Харин өндөр эрсдэлтэй гарсан 30 тохиолдолд ургийн хромосомын шинжилгээ хийхэд 3.3%-д 13-р хромосомын гурвалаар үүссэн Патаугийн хамшинж (кариотип 47,XY,13+), 6.6%-д 21-р хромосомын энгийн гурвалаар үүссэн Дауны хамшинж (кариотип 47,XX,21+) оношлогдсон ба хромосомын эмгэгтэй ураг тээсэн эхчүүд 35 наснаас дээш байсан байна[6].

Цитогенетикийн шинжилгээнд хамрагдсан 30 тохиолдолоос 10% (n=3) хромосомын тооны өөрчлөлт илэрсэн бол үлдсэн 90% (n=27) ургийн хромосомын бүрдэл хэвийн байсан боловч төрөлхийн хөгжлийн хүнд гажгууд тус тус оношлогдсон. Үүнд: Төв мэдрэлийн тогтолцооны хөгжлийн гажиг - 7 тохиолдол, Нүд, чих, нүүр ба хүзүүний төрөлх гажиг - 4 тохиолдол, Хоол боловсруулах эрхтэн тогтолцооны хөгжлийн гажиг - 5 тохиолдол, Шээс ялгаруулах тогтолцооны хөгжлийн

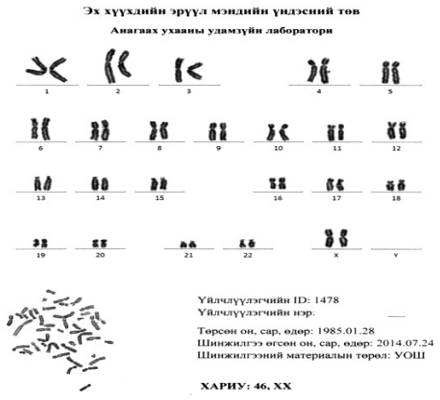
гажиг - 2 тохиолдол , Яс булчингийн тогтолцооны хөгжлийн гажиг - 6 тохиолдол , Тератома -1 тохиолдол, Уруул, тагнайн сэтэрхийтэй олон эрхтний хавсарсан хөгжлийн гажигтай - 2 тохиолдол илэрсэн[7].

Судлаачийн дүгнэлт нь хоймсон (хоёрол) болон гурвал сорилын биомаркерууд, эхийн нас, ургийн шилэн хүзүүний арын зайн үзүүлэлтийг хамтатган эрсдлийг үнэлэхэд 21 болон 13-р хромосомын гурвалыг илрүүлэх мэдрэг чанар 75%, бусад хромосомын эмгэгийн илрүүлэлт 83.3%, өвөрмөц чанар 96.5%, хуурамч эерэгийн түвшин 3.9%-тай байсан гэж дүгнэжээ[8].

Цитогенетик шижилгээ: Манай оронд 2014 оноос амниоцентез болон цитогенетикийн шинжилгээ ЭХЭМҮТ-ийн АУ-ны удамзүйн лабораторид нэвтрүүлсэн түүхтэй.

Дээр дурьдсан пренатал илрүүлэг шинжилгээ нь ургийн хромосомын эмгэгийн магадлалыг гаргадаг ба оношбаталгаажуулах зорилгоор инвазив арга, цитогенетийкийн шинжилгээнд хамруулдаг байна. Онош баталгаажуулах нь эцэг эхэд удамзүйн зөвлөгөө өгөх мөн жирэмсний асуудлыг шийдвэрлэхэд нь чухал ач холбогдолтой юм.

Сүүлийн жилүүдэд кариотипын болон FISH шинжилгээ хийгдсэн сонирхолтой үр дүнг харуулах болсон. Тухайлбал П. Болортулга нарын судалгаагаар 2016-2017 онд 9-12 долоо хоногтой нийт 1500 жирэмсэн эх пренатал илрүүлэг шинжилгээнд хамрагдсанаас 16-20 долоо хоногтой 88 жирэмсэн эхийг оношодруулах зорилгоор цитогенетикийн шинжилгээнд хамруулсан байна. Жирэмсний дундаж хугацаа 16+5 долоо хоног байсан. Цитогенетикийн шинжилгээгээр нийт 13 тохиолдолд хромосомын эмгэгтэй ураг тээж буйг оношилсон ба эхчүүдийн дундаж нас 38±2.0 жил байсан байна[9].



Зураг 2. Кариотипын шинжилгээний үр дүн

Цитогенетикийн шинжилгээгээр хромосомын эмгэг 99.4-99.8% тодорхойлогддог.

Хромосомын бүрдлийг тогтоох уламжлалт арга нь хромосомын тооны болон бүтцийн өөрчлөлтийг илрүүлэхэд найдвартай арга юм. Гэхдээ олон улсын түвшинд кариотип шинжилгээний оронд илүү нарийвчлалтай эсвэл илүү өргөн хүрээнд шинжлэх боломжийг олгодог өөр арга техникүүд улам бүр нэмэгдэж байна. Тухайлбал анэуплойди хэлбэрийг хурдан илрүүлэх техник (RAD), микроаррай дээр суурилсан харьцуулсан геномын эрлийзжүүлэлт (array CGH) гэх мэт аргуудыг удамшлын олон хэлбэржилт, олон янзын гажиг илрүүлэхэд ашиглаж байна.

Мөн дэлхий дахинд эхийн цусанд эргэлдэж буй ургийн чөлөөт ДНХ-г ялгаж шинжилгээ хийх болсон байна. Энэ арга хамгийн сүүлийн үеийн арга бөгөөд 6 долоо хоногтойд хүйсийг нь тодорхойлох боломжтой байдаг[10].

Дүгнэлт: Монгол улсад жирэмсний эх барихын тусламж үйлчилгээнд ургийн хромосомын эмгэгийг эрт илрүүлж, урьдчилан сэргийлэхийн тулд мэс ажилбарт бус (инвазив бус) аргаас жирэмсний эхний болон хоёр дахь 3 сарын илрүүлэг шинжилгээ (Биохимийн маркер тодорхойлох), ЭХО хяналт, мэс ажилбарт (инвазив) аргаас амниоцентез (ураг орчмын шингэн), ихсийн биопсийн (ихсийн цэлмэнгийн эд) шинжилгээг практикт нэвтрүүлсэн байна.

Цитогенетикийн шинжилгээнээс уламжлалт кариотип тодорхойлох болон FISH (Fluorescent In situ hybridization) арга амжилттай нэвтрүүлсэн байна.

Тэгэхээр одоо пренатал оношилгоонд сүүлийн үеийн технологи болох эхийн цусан дахь ургийн чөлөөт ДНХ оношилгооны арга болон преимплантаци мөн ургийн хромосомын микроаррай анализ гэх мэт молекул генетик аргуудыг нэвтрүүлэх л үлдэж байна. Цаашид Монголд пренатал оношилгоо улам боловсронгуй болж өсөх нь дамжиггүй юм.

Ном зүй:

1. *Ж. Ганзүг ӨО, П. Эрхэмбулган, Г. Мэндсайхан, И. Пүрэвдорж. Дауны хамшинж болон төрөлхийн хөгжлийн гажгийг илрүүлэх шинжилгээний дүнгээс. Эрүүл мэндийн шинжлэх ухаан сэтгүүлийн тусгай дугаар. 2014;2(30):29-33.*
2. *Ж. Ганзүг ПЭ, И. Пүрэвдорж, Ө. Оюунчимэг. Жирэмсэн үед төрөлхийн хөгжлийн гажгийг илрүүлэх биохимийн скрининг шинжилгээ. Монголын анагаах ухаан. 2014;2(168):92-97.*
3. *Phadke SR, Puri RD, Ranganath P. Prenatal screening for genetic disorders: Suggested guidelines for the Indian Scenario. The Indian journal of medical research. 2017;146(6):689-699.*
4. *Ж. Ганзүг ӨО. Ураг орчмын шингэн дэх эсийн бүлэг. 2019;1(187):65-70.*
5. *Bianchi DW. From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges. Nat Med. 2012;18(7):1041-1051.*
6. *Bianchi DW. From prenatal genomic diagnosis to fetal personalized medicine: progress and challenges. 2012.*
7. *Д С. Пренатал оношилгооны биохимийн скрининг нэвтрүүлэх асуудалд. Эрүүл мэндийн шинжлэх ухаан сэтгүүл 52. 2010;52(14):83-88.*
8. *С. Хишигээ ХБ. Пренатал үеийн илрүүлэг оношилгоо ургийн зарим эмгэг. 2012.*
9. *П. Болортулга ӨО, П. Жамъяан, Б. Туул, Б. Ганбаяр, Ц. Үржиндэлгэр, Г. Сансар, С. Амаржаргал, Ж. Сарантуяа. Ургийн хромосомын эмгэгийг цитогенетикийн шинжилгээгээр тодорхойлсон дүн. Эрүүл мэндийн шинжлэх ухаан сэтгүүл 52. 2019;1(49).*
10. *Everett TR, Chitty LS. Cell-free fetal DNA: the new tool in fetal medicine. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015;45(5):499-507.*

DETERMINATION IN PRENATAL DIAGNOSIS IN MONGOLIA

Munkhtsetseg B[1], Oyunchimeg U[2], Ganzug J[1], Narankhajid M[1], Udval U[1], Purevdorj I

MNUMS, Department of Molecular biology and Genetics[1]
National Center for Maternal and Child Health of Mongolia, Medical Genetics Laboratory[2]

Prenatal diagnosis has been developing in Mongolia since 2011 and the obstetric care of a pregnancy, as it is practiced today, prenatal screening including noninvasive screening approaches of first and second trimesters, ultrasound test, invasive procedure of amniocentesis, chronic villus sample and cytogenetic diagnosis for early detection and prevention of chromosomal abnormalities of fetus. In 2014, amniocentesis and cytogenetic testing were introduced in Medical Genetics Laboratory of National Center for Maternal and Child Health of Mongolia. Currently, conventional karyotyping and FISH (Fluorescent in situ hybridization) techniques were successfully introduced in Mongolia.

Now it remains to introduce recent advanced prenatal screening, such as cell free fetal DNA testing and preimplantation and as well as other molecular genetic methods such as chromosomal microarray analysis into prenatal diagnosis. In the future, prenatal diagnosis in Mongolia will definitely become more developed.