

УДК 618-07

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

М.И. Чудинова, Г.У. Асымбекова, Т.А. Сарымсакова, Б.Ж. Далбаева

Рассматриваются безопасные методы пренатального скрининга, применяемые в мире для выявления пороков развития плода и состояния плода в различные сроки беременности у женщин из групп риска.

Ключевые слова: биохимический пренатальный скрининг; ХГЧ; АФП; эстриол; PAPP-A; УЗИ; инвазивная диагностика.

PRENATAL DIAGNOSTICS IN PRACTICE OBSTETRICIAN-GYNECOLOGIST

M.I. Chudinova, G.U. Aymbekova, T.A. Sarymsakova, B.J. Dalbaeva

The article considers the safe methods of prenatal screening applied in the world to detection of malformations of a fruit and a condition of a fruit in various terms of pregnancy at women from risk groups.

Keywords: biochemical prenatal screening; HGCh; AFP; estriol; PAPP-A; ultrasonography; invasive diagnostics.

Актуальность. Одним из наиболее информативных показателей здоровья населения, применяемых для оценки эффективности системы здравоохранения, являются уровень и структура младенческой смертности, в которых, по данным ВОЗ, частота врожденных пороков развития (ВПР) плода колеблется от 2,7 до 16,3 %. В России удельный вес ВПР в структуре причин младенческой смертности достигает 20–25 %. По Кыргызской Республике в структуре причин ранней неонатальной смертности удельный вес врожденных пороков развития в январе-июне 2015 г. составил 235 детей (16 %).

По структуре ВПР: 1-е место – ВПС (38 %), 2-е место – аномалии челюстно-лицевого аппарата (17,8 %), 3-е место – ВПР ЦНС (14,9 %) [1]. Мировая тенденция последнего времени показывает постоянное увеличение числа врожденных аномалий развития, связанных как с единичными мутациями, так и с системной хромосомной патологией. Таким образом, все большую актуальность приобретают методы раннего выявления патологии плода. Во всем мире ведется поиск ранних информативных неинвазивных методов диагностики и прогнозирования данного вида заболеваний и усовершенствования медико-генетических программ для скрининга.

На сегодняшний день основными методами скрининга наличия аномалий развития (например, синдрома Дауна, открытых дефектов нервной трубки) являются:

- биохимический скрининг первого триместра: определение ассоциированного с беременностью плазменного протеина А (Pregnancy-associated plasma protein-A – PAPP-A) в комплексе с бета-субъединицей хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ);
- биохимический скрининг второго триместра: определение уровней бета-ХГЧ, альфа-фетопротеина (АФП) и неконъюгированного (свободного) эстриола;
- динамическая (начиная с первого триместра) эхография;
- комплексная (интегрированная) оценка уровня риска рождения ребенка с хромосомными аномалиями на основании данных анамнеза, УЗИ и показателей биохимического скрининга;
- инвазивная пренатальная диагностика с проведением медико-генетических исследований. Обязательным условием успешного проведения пренатальной диагностики является предварительное подробное выяснение семейного и акушерско-гинекологического анамнеза и определение беременных женщин, входящих в группы риска.

Женщины 35 лет и старше составляют самую многочисленную группу среди беременных, которым проводится инвазивная диагностика. Хотя удельный вес этих рожениц не так велик по сравнению с общей популяцией, в последнее время отмечается тенденция к его росту – у более, чем 4 % из них выявляются те или иные аномалии плода.

Подсчитано, что у женщины 40 лет индивидуальный риск синдрома Дауна у плода на 16-й неделе беременности равняется 1:67, тогда как у 20-летней беременной он равен 1:1053. Опыт работы в данной области позволяет констатировать, что если беременным из группы возрастного риска уделяется максимум внимания и проводятся все необходимые исследования, то зачастую более молодые беременные не попадают под прицельный скрининг, что часто приводит к недиагностированным случаям рождения детей с хромосомными аномалиями. Пороговый уровень риска, превышение которого делает целесообразным выполнение инвазивных манипуляций, в отсеивающих компьютерных программах приближается по абсолютной величине к частоте рождения детей с синдромом Дауна у женщин 35–37 лет (1:200–1:400) [2, 3].

Общеизвестно, что частота хромосомной патологии несколько выше у матерей, имеющих в анамнезе детей (плоды) с аномалиями или пороками развития, а также у женщин с привычным невынашиванием на ранних сроках беременности [2].

По нашему мнению, пренатальный скрининг необходимо проводить всем беременным женщинам.

Наиболее распространенными вариантами биохимического скрининга хромосомных нарушений являются оценка в сыворотке крови матери уровня РАРР-А и бета-ХГЧ с 9-й по 14-ю неделю гестации (идеально – 10-12-я недели) и АФП, бета-ХГЧ и неконъюгированного эстриола (“тройной тест”) на 15–20-й неделе беременности (идеально – 16–18-я недели). Пренатальный биохимический скрининг, который проводили в Англии, Швейцарии, США и многих других странах, показал, что выявляемость синдрома Дауна в I триместре беременности при одновременном определении концентраций РАРР-А и бета-ХГЧ, а также с учетом возраста матери достигает 70 % при уровне ложноположительных результатов, приближающемся к 5 % [4].

Эффективность “тройного теста” составляет 60–70 %. Использование АФП в качестве единственного белкового маркера снижает эффективность биохимического скрининга более, чем в 3 раза. Финские исследователи пришли к заключению, что определение концентрации свободного эстриола увеличивает стоимость данной отсеивающей программы без существенного улучшения выявляемости хромосомной патологии, однако, по многочисленным данным других авторов, измерение сывороточного содержания неконъюгированного эстриола достоверно повышает информативность иммунохимического тестирования [3]. В РФ, согласно приказу МЗ РФ № 457 от 28 декабря 2000 года, все беременные на популяционном уровне

подвергаются обследованию по пренатальному скринингу, включающему биохимический пренатальный скрининг I и II триместров и ультразвуковой скрининг в сроках 10–14 и 20–24 недели [5].

Характеристика маркерных белков. Ассоциированный с беременностью плазменный протеин – гликопротеин, синтезируется трофобластом на протяжении всей беременности. Его уровень постепенно нарастает пропорционально сроку беременности. Однако РАРР-А может обнаруживаться как у мужчин, так и у небеременных женщин, правда, в более низких величинах. Биологическая функция – предположительно протеазная (расщепляет инсулиноподобный фактор роста 4). Проведенные исследования показали, что уровни РАРР-А, измеренные между 8–13-й неделями, при синдроме Дауна достоверно ниже (в 2,5 раза – около 0,4 МоМ), чем в норме [2, 3].

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) – гликопротеин, продуцируемый трофобластом плаценты. ХГЧ поддерживает активность желтого тела с 8-го дня овуляции и является основным гормоном ранней беременности. Белок определяется в крови с 10–12-го дня беременности и постепенно повышается до конца I триместра. Состоит из двух субъединиц – α и β [2, 4].

Повышение ХГЧ характерно для: хромосомных аномалий; многоплодия; резус-конфликта.

Снижение ХГЧ характерно для: внематочной беременности; угрозе выкидыша; неразвивающейся беременности.

α -Фетопроtein (АФП) – белок, синтезируемый эмбриональной печенью и желточным мешком со II триместра. АФП выделяется в амниотическую жидкость с мочой, затем всасывается через плодные оболочки в кровь беременной. После рождения АФП быстро снижается в течение 1-го года и остается на низких уровнях на протяжении всей жизни [2, 6].

Повышение АФП характерно для: открытых дефектов плода; внутриутробной гибели плода; тератом.

Понижение АФП характерно для: хромосомных аномалий. Концентрация АФП очень высока в эмбриональном обращении (особенно в эмбриональной цереброспинальной жидкости). В случае открытых дефектов (открытие нервной ткани – анэнцефалия, открытая спинномозговая грыжа, энцефалоцеле; дефектов вентральной стенки – омфалоцеле, гастрошизис; пороков мочеполовой системы – поликистоз, гидронефроз, агенезия почек) в амниотическую жидкость попадают большие количества АФП с дальнейшим его проникновением в материнский кровоток. Скрининг АФП является положительным при результате выше 2,0 МоМ.

При анэнцефалии, открытой spina bifida, гастрошизисе, омфалоцеле уровень АФП приближается к 7, 4, 8 и 4 МоМ со степенью выявляемости дефекта 95, 85, 95 и 75 %, соответственно [2, 3].

Неконъюгированный эстриол (НЭ) – основной эстроген, продуцируемый зародышем. Предшественник стероида синтезируется в надпочечниках плода в виде дегидроэпиандростерона сульфата, затем преобразуется в печени до 16-а-гидроксидегидроэпиандростерона сульфата и в плаценте в результате ряда конвертаций превращается в эстриол. Неконъюгированный эстриол составляет только 9 % от всех форм эстриола в материнской сыворотке и наиболее близко отражает фетоплацентарное производство [2, 3].

Повышение НЭ характерно для многоплодной беременности; крупного плода; приближающихся родов.

Снижение НЭ характерно для хромосомных аномалий; тяжелых пороков развития плода; задержки развития плода.

Содержание сывороточных маркеров в крови беременных меняется в соответствии со сроком беременности, каждая лаборатория использует свои нормативы в зависимости от вида используемых реактивов. Для удобства оценки уровня сывороточных маркеров значения принято выражать в относительных единицах – МоМ (multiples of median – кратное от среднего значения). Норма в МоМ для любого сывороточного маркера в любом сроке беременности составляет 0,5–2,0 МоМ [2].

Неинвазивный пренатальный тест Panorama представляет собой новый тип неинвазивного пренатального скринингового исследования. В отличие от биохимического анализа материнской сыворотки Panorama исследует генетическую информацию самого ребенка, которая также содержится в образцах крови матери.

Благодаря этому тест Panorama позволяет определять хромосомные показатели с высокой точностью, по сравнению с традиционным скринингом крови [7].

Panorama диагностирует:

Хромосомные патологии:

- трисомия 21 (синдром Дауна);
- трисомия 18 (синдром Эдвардса);
- трисомия 13 (синдром Патау);
- триплоидия.

Патологии половых хромосом:

- синдром Клайнфельтера;
- трисомия по X-хромосоме;
- моносомия по X-хромосоме (синдром Тёрнера).

Микроделеционные синдромы:

- синдром 1p36 делеции;
- синдром кошачьего крика;

- синдром Прадера – Вилли;
- синдром Ангельмана;
- синдром Ди Джорджи.

Пол ребенка (дополнительно).

Комбинированный скрининг хромосомных аномалий плода. Основан на получении уровня сывороточных маркеров матери и вычисления их в медианы, проведение ультразвукового исследования и компьютерный расчет материнского риска по различным программам (PRISCA, Live Cycle) в один день в специализированной клинике.

Соответствие полученного результата и медианы, определенной для конкретного срока беременности и веса, дает коэффициент отклонения от медианы, или МоМ (the Multiple of the Median). На основании полученных МоМ для PAPP-A, бета-ХГЧ, АФП и НЭ, а также анализа данных о гестационном возрасте (оцененном ультрасонографически), даты рождения, веса и расы матери, анамнеза о возможных семейных хромосомных аномалиях, наличии диабета и других соматических заболеваний беременной определяется уровень материнского риска.

Ультразвуковой скрининг. УЗИ – безопасный метод перинатальной диагностики, который может быть использован при подозрении на наличие структурных аномалий [5].

Ультразвуковой скрининг предусматривает не менее чем 3-кратное обследование плода – в 10–14 недель, 20–24 недели, 30–32 недели.

При исследовании в 10–14 недель можно обнаружить грубые дефекты развития – анэнцефалию, омфалоцеле, шейную гигрому и некоторые другие. Также определяют маркер хромосомных и ряда нехромосомных аномалий развития плода – толщину воротникового пространства (ТВП, синонимы – воротниковая зона, шейная складка). Нормальное значение ТВП – менее 3 мм. Также определяют наличие носовой косточки и кровотока в венозном протоке плода [5, 8].

В 20–24 недели УЗИ позволяет выявить большинство грубых анатомических аномалий развития – пороки головного и спинного мозга, почек, лицевые расщелины, грубые пороки сердца, дефекты развития конечностей, грубые аномалии желудочно-кишечного тракта. Большинство аномалий развития, выявленных в середине беременности, не подлежат хирургическому лечению и являются медицинским показанием к прерыванию беременности.

На этапе 30–32 недели можно обнаружить аномалии развития с малой анатомической выраженностью и поздней манифестацией – пороки сердца, гидроцефалию, обструкцию (сужение) мочевыводящих путей. Многие подобные аномалии

развития подлежат хирургической коррекции после рождения ребенка [5, 8].

Правильно организованный массовый ультразвуковой скрининг позволяет выявить большинство грубых анатомических дефектов до достижения плодом возраста жизнеспособности. Однако ультразвуковое исследование имеет свои пределы информативности. УЗИ не может выявить ряд распространенных генетических нарушений плода, не имеющих значительных анатомических проявлений, в частности – хромосомные заболевания (в том числе синдром Дауна).

Инвазивная диагностика. Следует помнить о том, что наличие повышенного уровня риска и наличие характерных изменений в биохимических маркерах являются показаниями для направления беременной на дальнейшую медико-генетическую консультацию и решения вопроса о проведении инвазивной диагностики.

Инвазивные (разрушающие) методы пренатальной диагностики:

1. Амниоцентез.
2. Биопсия хориона.
3. Фетоскопия.
4. Кордоцентез.

Перед тем как решить вопрос о необходимости инвазивного метода диагностики, необходимо учесть следующие условия:

- а) достаточно ли тяжелым является заболевание, чтобы проводить вмешательства;
- б) существуют четкие тесты для пренатальной диагностики заболевания;
- в) действительно генетический риск столь значителен, чтобы оправдать риск проведения инвазивного метода диагностики [9, 10].

Изолированное изменение какого-либо одного из показателей биохимического скрининга не имеет существенного значения, всегда необходим анализ многих клинических данных. Корректная оценка результата пренатального скрининга может быть получена при использовании компьютерных программ расчета генетического риска, в которых учитываются индивидуальные показатели каждой

пациентки – возраст, вес, этническая принадлежность, наличие некоторых заболеваний, данные УЗИ. Результаты расчетов не служат диагнозом заболевания, а представляют собой только статистическую оценку индивидуального риска.

В целом, результатами пренатального скрининга являются: обнаружение грубых анатомических аномалий развития плода (ультразвуковой скрининг) и формирование группы риска по наличию у плода хромосомной патологии с рекомендациями дальнейшего обследования с использованием методов инвазивной пренатальной диагностики и медико – генетического консультирования.

Литература

1. Сборник статистических данных Департамента МЗ КР от 10 августа 2015 года. Бишкек, 2015.
2. *Кащева Т.К.* Биохимический скрининг маркерных белков в сыворотке крови беременных (лекция) / Т.К. Кащева // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. № 2.
3. *Niernimaa M., Suonpaa M., Perheentupa A. et al.* Eur J Human Genet 2001; 9: 404–408.
4. *Wessels M.W., Los F.S., Frohn-Mulder I.M.* Am J Med Genet 2003; 116A: 147–168.
5. Приказ МЗ РФ “О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей” № 457 от 28 ноября 2000 года.
6. *Bennaceraff B.R., Beryl R.* Prenatal diagnosis. 2002; 22: 296–307.
7. Компания Natera, panoramatest.ru
8. *Медведев М.В.* Дифференциальная пренатальная ультразвуковая диагностика / М.В. Медведев, Е.В. Юдина. М.: Реальное время, 2004. 190 с.
9. *Wald N.J.* Sequential and contingent prenatal screening for Down syndrome / N.J. Wald, A. Rudnicka, J.P. Bestwick // Prenat. Diagn. 2006. Vol. 26. P. 769–777.
10. *Баранов В.С.* Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы: методическое пособие / В.С. Баранов и др. СПб.: Изд-во Н-Л., 2002. 64 с.