



Пренатальная диагностика в практике акушера- гинеколога

Т.Г. Романенко, д.мед.н., профессор; О.И. Чайка
Кафедра акушерства и гинекологии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика
МЗ Украины



Раскрыта роль пренатальной диагностики в профилактике наследственной и врожденной патологии, которая включает комплекс непрямых (обследование беременной женщины) и прямых (непосредственное обследование плода) методов исследования. Описаны этапы современной пренатальной диагностики, а также условия для качественного пренатального скрининга. Особое внимание уделено выявлению маркеров врожденной и хромосомной патологии, биохимическим показателям.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, врожденные аномалии, хромосомная патология.

Дородовая диагностика хромосомных аберраций остается одной из основных проблем пренатальной диагностики. Несмотря на распространение ультразвуковых методов исследования в акушерстве и внедрение скрининговых программ в практику дородового обследования, количество детей, родившихся с хромосомными аномалиями, не уменьшается.

Поданным ВОЗ, примерно 2,5-3% всех новорожденных имеют различные пороки развития, из них около 1% составляют генные болезни, 0,6-0,8% – хромосомные болезни и около 2% – врожденные пороки развития, обусловленные различными факторами. На 1000 новорожденных приходится 4-7 детей с врожденными пороками развития. В частности, дети с синдромом Дауна составляют 1 на 700 родов, синдромом Эдвардса – 1 на 8000 родов. По статистическим данным МЗ Украины, у нас в стране ежегодно рождается 420 детей с синдромом Дауна, от таких детей 85% родителей отказываются еще в роддоме.

Пренатальная диагностика позволяет эффективно выявлять хромосомную и генную патологию на стадии антенатального развития, снизить частоту врожденных пороков развития плода,

детскую смертность и инвалидность. С помощью дородовой диагностики можно обнаружить до 90% плодов с синдромом Дауна (трисомия 21), 97% – с синдромом Эдвардса (трисомия 18). При этом решение о продолжении или прерывании беременности принимает семья.

Пренатальная диагностика, предназначенная для профилактики наследственной и врожденной патологии, включает комплекс непрямых (обследование беременной) и прямых (непосредственное обследование плода) методов исследования. Актуальность пренатальной диагностики заключается в том, что растет рождаемость детей, происходит увеличение числа беременностей, наступающих с помощью вспомогательных репродуктивных технологий, улучшаются методы сохранения беременности, повышается процент беременных старше 35 лет, увеличивается число детей с врожденными аномалиями, хромосомной патологией. Для выполнения всех задач пренатальной диагностики необходимы информированность населения о возможностях диагностики нарушений развития плода до рождения, а также наличие врачей с хорошими теоретическими и практическими знаниями.

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



Современная пренатальная диагностика состоит из трех этапов:

- 1-й этап – медико-генетическое консультирование;
- 2-й этап – скрининговый (маркеры УЗИ, биохимические показатели);
- 3-й этап – инвазивная пренатальная диагностика с применением цитогенетических методов для точного определения хромосомных заболеваний плода.

В данной статье более подробно рассмотрим 2-й этап пренатальной диагностики. Согласно приказу МЗ Украины от 15.07.2011 г. № 417, регламентируется обязательное обследование всех беременных с помощью неинвазивных методов – УЗИ и анализа маркерных биохимических показателей – в наиболее информативные сроки. В документе, в частности, говорится:

- УЗИ на сроках беременности от 11 нед + 1 день до 13 нед + 6 дней (определение срока беременности, измерение воротникового пространства и выявление ультразвуковых маркеров врожденной и хромосомной патологии).
- Врач предоставляет информацию о целесообразности одновременного проведения первого УЗИ (11 нед + 1 день – 13 нед + 6 дней) и двойного биохимического теста (свободный хорионический гонадотропин человека [ХГЧ], протеин А, ассоциированный с беременностью [РАРР-А], а также расчета риска наличия у плода хромосомной и некоторой распространенной врожденной патологии).
- Исследование выполняют с согласия женщины (приложение В).

Важны также условия для качественного пренатального скрининга, а именно: программа пренатального наблюдения, включающая пренатальный скрининг, лабораторную диагностику высокой степени точности; международная сертифицированная компьютерная программа об-счета биохимических показателей (Prenatal Risk Calculation, PRISCA), ультразвуковая диагностика экспертного уровня.

PRISCA – пренатальная оценка рисков врожденных аномалий – это программа расчета риска осложнений беременности, имеющая европейскую и российскую сертификацию. В этой программе используются надежные алгоритмы вычисления, она позволяет работать с любыми реактивами, обладает гибким интерфейсом и полностью русифицирована.

С помощью пренатального скрининга можно выделить группу беременных, у которых риск развития врожденных хромосомных аномалий выше, чем риск осложнений инвазивной диагностики.

Процесс должен быть максимально быстрым, с минимальной стрессовой нагрузкой на супружескую пару. Пациентку следует проинформировать о цели скрининга, о возможных действиях в случае попадания в группу риска.

К преимуществам пренатального биохимического скрининга относятся: неинвазивность, отсутствие осложнений, пригодность для массового использования и возможность выявления группы пациенток для последующей инвазивной диагностики.

В пренатальном скрининге можно выделить основные этапы расчета рисков:

- получение значений концентрации аналитов;
- определение степени отклонения концентрации каждого показателя от медианы для данного срока беременности (МоМ – кратное медианы);
- коррекция значений МоМ с учетом возраста, массы тела, этнической принадлежности, сопутствующих заболеваний и других факторов;
- вычисление риска развития аномалий плода с учетом скорректированных значений МоМ.

Для расчета рисков лаборатории следует иметь точные данные о сроке беременности, всех факторах, необходимых для расчета МоМ, так как неполные, неточные данные являются источником серьезных ошибок в расчете рисков. В специальную программу для расчета рисков вводятся все показатели: данные пациентки, результаты УЗИ (оценка срока беременности, копчико-теменной размер [КТР], толщина воротникового пространства, визуализация носовых костей), дополнительные факторы (двойня, раса, экстракорпоральное оплодотворение, курение и др.), показатели РАРР-А, свободной β -субъединицы ХГЧ. МоМ показывает степень отклонения показателя от медианы – среднего значения показателя для данного срока беременности. Если $МоМ > 1$, значит риск выше среднего в популяции, если < 1 , риск ниже среднего.

Пренатальный скрининг проводится в I (двойной тест) и II (тройной тест) триместрах беременности. **Двойной тест** пренатального скрининга в I триместре основывается на анализе биохимических сывороточных маркеров, которые могут быть определены в этот период и являются важными в оценке риска хромосомных aberrаций плода. Двойной тест включает:

- определение сывороточных маркеров РАРР-А и свободного β -ХГЧ;
- расчет МоМ для каждого маркера;
- определение биохимического риска синдрома Дауна при рождении (рассчитывается на основе МоМ, корректируемого для каждого из двух маркеров, и на основе возраста матери на момент родов);

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



- определение риска трисомии 18 при рождении (рассчитывается на основе МоМ, корректируемого для каждого из двух маркеров, и на основе возраста матери);
- расчет МоМ для шейного пространства (в случае, когда врач предоставляет в лабораторию данные размера шейного пространства и КТР, определенные методом УЗИ);
- расчет сочетанного риска синдрома Дауна.

PAPP-A – белок, определяемый в плазме, который возникает во время беременности и представляет собой гликопротеин, полученный из плаценты. PAPP-A – белок плаценты, усиливающий действие инсулиноподобных факторов роста (IGF) 1 и IGF-2, которые играют роль в плацентации. Низкие уровни PAPP-A приводят к снижению активности IGF-1, IGF-2, участвующих в плацентации и ремоделировании спиральных артерий. Он синтезируется в больших количествах трофобластом и выделяется в кровь матери. Концентрация протеина в крови матери зависит от срока гестации – чем больше срок беременности, тем выше уровень сывороточного PAPP-A. Снижение уровня PAPP-A связано с хромосомными аномалиями плода. Основными показаниями для определения PAPP-A являются:

- скрининговое обследование беременных для оценки риска хромосомных аномалий плода в I и начале II триместра беременности (11-12 нед);
- тяжелые осложнения беременности в анамнезе (оценка угрозы выкидыша и прерывания беременности по абсолютным показаниям);
- возраст женщины старше 35 лет;
- два и более самопроизвольных аборт на ранних сроках беременности;
- наличие в семье ребенка с болезнью Дауна, другими хромосомными аномалиями, врожденным пороками развития, а также в анамнезе – прерванной беременности по медицинским показаниям или заболеваний у ближайших родственников.

Свободный β -ХГЧ – гликопротеин, синтезируемый плацентой. Концентрация β -ХГЧ в сыворотке и моче возрастает, удваиваясь каждые 40-48 ч, максимум достигается к 8-12-й неделе гестации и снижается постепенно с 12-й недели до значений 1/5-1/20 от максимальных концентраций, затем наступает плато. Повышенные уровни свободного β -ХГЧ могут указывать на высокий риск возникновения синдрома Дауна, а выявление сниженных значений связано с повышенным риском самопроизвольного аборта или свидетельствует о хронической фетоплацентарной недостаточности. Чем выше концентрация свободного β -ХГЧ и ниже уровень PAPP-A, тем выше риск трисомии 21.

Толщина воротникового пространства

Воротниковое пространство является ультразвуковым проявлением скопления жидкости под кожей в тыльной области шеи плода в I триместре беременности. Определение толщины воротникового пространства в конце I триместра – важный признак, позволяющий заподозрить хромосомные аномалии, особенно трисомию 21-й хромосомы. Это транзитный признак, обычно определяемый только между 11-й и 13-й неделями беременности при величине КТР плода от 45 до 64 мм. Толщина ≥ 3 мм является общепринятым патологическим признаком. Поэтому всегда, когда толщина воротникового пространства составляет ≥ 3 мм, необходимо проведение кариотипирования. Структурные дефекты (главным образом пороки сердца, дефекты диафрагмы, аномалии почек и передней брюшной стенки) обнаруживаются в 4% случаев при нормальном кариотипе плода. Средние значения толщины воротникового пространства при хромосомных аномалиях следующие: трисомия 21 – на 2 мм больше нормальной медианы для гестационного возраста по КТР; трисомия 18 – на 4 мм больше; трисомия 13 – на 2,5 мм больше; триплоидия – на 1,5 мм больше; синдром Шерешевского-Тернера – на 7 мм больше.

Копчико-теменной размер плода

КТР – наиболее точный параметр для определения срока гестации. При трисомии 18 и триплоидии отмечается выраженное замедление развития плода. При трисомии 13 и синдроме Тернера отмечается умеренное замедление развития плода, тогда как при трисомии 21 его размеры соответствуют норме.

Визуализация костей носа.

При нормальном кариотипе отсутствие визуализации носовых костей характерно для 1% плодов у женщин европейской популяции и для 10% – у женщин афро-карибской популяции. Кости носа не визуализируются у 60-70% плодов при трисомии 21, у 50% – при трисомии 18 и у 30% – при трисомии 13.

Сочетанная оценка биохимических показателей и эхографических данных становится более эффективной для ранней диагностики риска развития аномалий плода. При комплексном тесте уровень обнаружения синдрома Дауна возрастает до 95%. При трисомии 18 характерен уровень обнаружения 90% с помощью комплексного теста.

Во II триместре беременности используют **тройной тест** пренатального скрининга в 15-19 нед (оптимально в 16-18). Эффективность тройного теста составляет 60-70%. Тест включает:

- определение трех биохимических маркеров в сыворотке матери: α -фетопротеина (АФП), β -ХГЧ и свободного эстриола;

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



- расчет МоМ для АФП и β -ХГЧ;
- определение риска синдрома Дауна при рождении (рассчитывается на основании МоМ с поправкой для каждого из этих основных трех маркеров и возраста матери на момент родов);
- расчет риска дефекта нервной трубки при рождении (на основе МоМ с поправкой для АФП и материнского возраста);
- определение риска трисомии 18 при рождении (на основе МоМ с поправкой для АФП и β -ХГЧ, а также возраста матери).

Альфа-фетопротеин — белок, синтезируемый преимущественно печенью плода, концентрация которого возрастает от 0,2 нг/мл примерно до 250 нг/мл на 32-й неделе гестации. Повышенный уровень АФП позволяет предположить открытые дефекты развития нервной трубки (анэнцефалия, spina bifida), пупочную грыжу, атрезию пищевода или двенадцатиперстной кишки, синдром Меккеля (комплекс наследственных аномалий: поли- и синдактилия, гипоспадия, эписпадия, эктопия мочевого пузыря, кистомы почек, печени, поджелудочной железы), некроз печени плода вследствие вирусной инфекции. Повышение концентрации АФП в сыворотке крови женщин во II и III триместрах беременности определяется при тяжелой гемолитической болезни и при гибели плода. Полагают, что повышение уровня АФП связано с лизисом клеток плода, в частности цитолизом печени. Сниженный уровень АФП свидетельствует о синдроме Дауна (на сроке после 10 нед), смерти плода, самопроизвольном выкидыше, пузырном заносе, трисомии 18 и синдроме Клайнфельтера.

Свободный эстриол

Неконъюгированный эстриол составляет только 9% от всех форм эстриола в материнской сыворотке и наиболее близко отражает фетоплацентарное производство. При нормальном развитии плода выработка эстриола постепенно растет, достигая максимума на 36-й неделе гестации. Показаниями для определения свободного эстриола в крови матери являются возраст матери старше 35 лет и отца старше 45 лет, семейное носительство хромосомных болезней, пороки развития у предыдущих детей, привычное невынашивание, прием цитостатиков и антиэпилептических препаратов. Низкие концентрации свободного эстриола наблюдаются при синдроме Дауна и трисомии 18, анэнцефалии плода, гипоплазии надпочечников плода, а также свидетельствует о риске задержки роста плода, его гибели, Rh-иммунизации.

При беременностях с эмбриональным синдромом Дауна, синдромом Тернера (моносомия X) уровни АФП и неконъюгированного эстриола достоверно ниже, а уровень β -ХГЧ выше нормы.

Выделяют факторы, которые влияют на колебание концентрации маркеров в сыворотке крови. К ним относятся: вес матери (женщины с большим весом обладают повышенным объемом крови, который «разбавляет» концентрации исследуемых веществ), многоплодная беременность, диабетический статус (концентрация в сыворотке трех маркеров ниже у женщин с диабетом, риск дефекта нервной трубки возрастает в 10 раз), курение (АФП > 5%, уровень эстриола < 4%, а концентрация ХГЧ < 20%). Уровни маркеров изменяются также при возникновении беременности путем искусственного оплодотворения, при этом уровень ХГЧ выше, а свободного эстриола ниже.

УЗИ во II триместре беременности также имеет большую диагностическую ценность, поскольку выявляет при хромосомных аномалиях и пороках развития характерные синдромальные признаки. При обнаружении крупных пороков развития плода рекомендовано проведение пренатального кариотипирования плода, так как это позволяет получить информацию о возможной причине возникновения патологии и оценить риск повторного возникновения данной проблемы при следующей беременности. Различные пороки развития выявляются у 75% плодов при трисомии 21 и у 10-15% плодов при нормальном кариотипе.

Врачам женских консультаций и акушерам-гинекологам других учреждений здравоохранения целесообразно учитывать, что отклонения уровней сывороточных маркеров следует рассматривать как аргумент для более глубокого обследования беременной. При пренатальном консультировании рекомендуется использовать компьютерную экспертную систему, в которой учитываются все выявленные факторы риска, что позволит индивидуализировать показания к проведению инвазивных методов пренатальной диагностики.

Список использованной литературы

1. Бадюк В.М., Нікітчина Т.В. Комбінований генетичний скринінг вагітних як неінвазивний метод пренатальної діагностики // Перинатологія і педіатрія. — 2008. — № 4 (36). — С. 25-28.
2. Горин В.С. и соавт. Новые методические подходы к пренатальной диагностике хромосомных аномалий (обзор литературы) // Проблемы репродукции. — 2002. — Т. 6, № 2. — С. 34-38.
3. Зукин В. Пренатальный генетический скрининг в современной фетальной медицине // 3 турботою про жінку. — 2009. — № 7. — С. 10-13.
4. Кипрос Николаидес. Перевод с англ. А. Михайлова, Е. Некрасовой. Ультразвуковое исследование в 11-13+6 недель беременности. — СПб.: Петрополис, 2007. — 144 с.

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»



5. Кузнецова Т.В., Баранов А.Н., Киселева Н.В. и др. / Пренатальная диагностика хромосомных болезней: десятилетний опыт // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. – Т. 3. – С. 95-99.

6. Небыльцова О.В. и соавт. Лабораторный справочник СИНЭВО. – К.: Доктор Медиа, 2011. – 420 с.

7. Nicolaides K.H., Syngelaki A., Birdir C. et al. Non-invasive prenatal testing for fetal trisomies in a routinely screened first-trimester population. *Am J Obstet Gynecol* (in press).

8. Nicolaides K.H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 7-15.

9. Snijders R.J.M., Holzgreve W., Cuckle H., Nicolaides K.H. Maternal age-specific risks for trisomies at 9-14 weeks' gestation. *Prenat Diagn* 1994; 14: 543-552.

10. Spencer K., Ong C., Skentou H. et al. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2000; 20: 411-416.

Пренатальна діагностика у практиці акушера-гінеколога

Т.Г. Романенко, О.І. Чайка

Розкрита роль пренатальної діагностики у профілактиці спадкової та вродженої патології, що

включає комплекс непрямих (обстеження вагітної жінки) і прямих (безпосереднє обстеження плода) методів дослідження. Описано етапи сучасної пренатальної діагностики, а також умови для якісного пренатального скринінгу. Особливу увагу приділено виявленню маркерів вродженої та хромосомної патології, біохімічним показникам.

Ключові слова: пренатальна діагностика, вроджені аномалії, хромосомна патологія.

Prenatal diagnostics in obstetric practice

T. Romanenko, O. Chayka

There is revealed the role of prenatal diagnosis in the prevention of hereditary and congenital abnormalities, which includes a complex of indirect (examination of the pregnant woman) and direct (direct examination of the fetus) methods. It is described stages of modern prenatal diagnosis, as well as conditions for quality prenatal screening. Particular attention is paid to identifying markers of congenital and chromosomal pathology, biochemical parameters.

Keywords: prenatal diagnosis, congenital anomalies, chromosomal abnormality



ДАЙДЖЕСТ

Домашние роды оказались в четыре раза опаснее больничных

Роды в домашних условиях, даже в присутствии акушерки, по меньшей мере в четыре раза повышают абсолютный риск смерти новорожденного по сравнению с родами с той же акушеркой в условиях стационара. Причем этот риск связан именно с местом, где проходят роды, а не с квалификацией принимающего их персонала. Таковы итоги наиболее масштабного из проводившихся до сих пор в этой сфере ретроспективного когортного исследования, представленного на ежегодной конференции американского Общества материнско-фетальной медицины в Новом Орлеане.

Авторы исследования А. Grunebaum и F. Chervenak, специалисты из New York-Presbyterian/Weill Cornell Medical Center, провели анализ данных Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) о смертности среди новорожденных с 2007 по 2009 г. При этом анализировали данные только о доношенной одноплодной беременности и новорожденных, не имеющих врожденных

аномалий, с массой при рождении более 2500 г. Под термином «неонатальная смертность» авторы понимали смерть младенца в течение 28 дней после появления на свет.

В итоге было установлено, что уровень неонатальной смертности в случае плановых домашних родов, даже в присутствии акушерки, значительно выше, чем при плановых родах в условиях медицинского учреждения. Так, абсолютный риск смерти новорожденного в случае родов в присутствии акушерки в больничных условиях составляет 3,1 на 10 тыс. рождений. В случае домашних родов с квалифицированной акушеркой этот показатель составляет 13,2. Если речь идет о первых родах, показатель возрастает семикратно – до 21,9 на 10 тыс. рождений.

Если наблюдаемая в США тенденция к росту количества домашних родов с акушеркой, которая сейчас составляет порядка 6% в год, сохранится, то показатель дополнительной неонатальной смертности к 2015 г. практически удвоится, достигнув уровня 42 дополнительных смертей новорожденных в год.

По материалам <http://medportal.ru>

При поддержке медицинской лаборатории «Синэво»