

О.Б. Демченко, О.В. Грищенко, С.М. Коровай, А.Э. Ткачев, И.В. Полторацкая, кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, Харьковский городской перинатальный центр

Пrenатальная диагностика сегодня: что знаем и что можем сделать? Место и роль акушера-гинеколога в стратегии пренатальной диагностики

Проводимые в нашей стране реформы здравоохранения осуществляются в приоритетных направлениях XXI века, соответствуют основам политики достижения здоровья для всех в Европейском регионе и нацелены на сохранение здоровья нации. Одним из направлений совершенствования системы здравоохранения Украины является оптимизация перинатальной помощи. В настоящее время в мире ежегодно рождается от 1,5 до 2,5 детей с врожденными пороками развития (ВПР), которые в трети случаях являются причинами смерти детей первого года жизни. Причем в их числе велика доля детей с клинически значимыми врожденными пороками сердца (ВПС). Из всех родившихся детей с ВПС 60% не доживают до года и являются основной причиной младенческой смертности от ВПР (рис. 1).



О.Б. Демченко

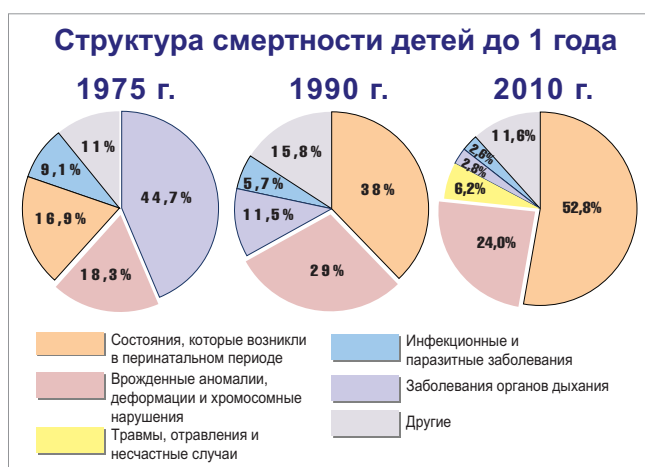


Рис. 1. Структура смертности детей первого года жизни

По данным Госкомстата Украины, младенческая смертность в стране в 2011 году составила 9,08% при аналогичном показателе в странах ЕС 4,35%. В структуре смертности детей в возрасте до года врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения устойчиво занимают второе место и составляют 24% по данным 2010 года по сравнению с 18,3% в 1975 году.

Ежегодно в Украине рождается более 400 детей с болезнью Дауна. Более 90% таких детей становятся воспитанниками детских домов и приютов. Ранние перинатальные потери происходят по причине хромосомных аномалий в 50-70% случаях.

Прошло немногим более 50 лет, когда были получены доказательства того, что именно хромосомные нарушения (трисомия по 21 паре) являются причиной болезни Дауна. Задача диагностики болезни Дауна, наиболее изученной и часто встречающейся патологии среди хромосомных анеуплоидий, в настоящее время является нелегкой, но выполнимой. Стратегия пренатальной диагностики осуществляется с помощью комплекса принятых системных методологических подходов, при этом диагностика болезни Дауна считается ее стандартом, а результативность в современных ведущих медицинских центрах достигает 95-97% при 5% частоте ложноположительных результатов. В настоящее время Национальный комитет по скринингу (UK National Screening Committee) рекомендует оптимальное значение частоты ложноположительных результатов до 5% и ниже. Методологические подходы пренатальной диагностики направлены на снижение числа ложноположительных результатов. Важным при этом является сохранение чувствительности метода. Риск прерывания беременности при использовании главных в политике пренатальной диагностики инвазивных методов около 1%, практически он не должен превышать потери от врожденных и хромосомных аномалий в популяции. Перспективным, но пока не получившим широкого распространения является метод диагностических тестов исследования периферической крови беременной, исключающий инвазивную пренатальную диагностику.

Пrenатальная диагностика осуществляется в несколько этапов. Первый этап — консультирование пары, планирующей беременность, или пациентки, имеющей беременность. II этап — пренатальная двухступенчатая диагностика хромосомных нарушений плода, аномалий развития сердца и его основных артерий, а также широкого спектра генных синдромов (включает скрининговые ультразвуковые и биохимические исследования). Биохимические маркеры в пренатальной диагностике для многоплодной беременности неспецифичны. III этап — беременным из группы высокого перинатального риска развития врожденных аномалий проводится

инвазивная диагностика. На IV этапе вырабатывается тактика ведения беременной и прогноз для плода. В такой схеме существует оценка суммарного и промежуточного риска.

В семидесятые годы прошлого столетия, когда отсутствовали возможности современных высокоспецифичных и чувствительных биохимических методов оценки маркеров врожденной патологии, не было ультразвуковой аппаратуры экспертного класса, пренатальная диагностика основывалась на возрастных критериях. У беременных женщин в возрасте 35 лет и старше в 10-15% случаев использовались инвазивные методы диагностики болезни Дауна, но выявлялось всего 30-35% случаев этого порока.

Недиагностированными оставались случаи синдрома Дауна у молодых женщин. Сегодня нет сомнений в том, что частота трисомии 21 пары имеет прямую зависимость от возраста матери. Если среди беременных в возрасте 20 лет частота этого порока составляет 1:1000, 35 лет — 1:250, то в сорокалетнем возрасте риск трисомии возрастает до 1:40. Доля женщин позднего репродуктивного возраста в 70-х годах XX века составляла 5% от числа всех беременных; в настоящее время, особенно с развитием вспомогательных репродуктивных технологий, каждая пятая беременная в возрасте 35 лет и старше.

Во многих европейских странах осуществляется декларированная современная стратегия проведения пренатального скрининга. Пренатальный скрининг врожденных пороков подразумевает вовлечение в медицинские исследования по программе не менее 80% всех беременных популяции. Схема скрининга основана на вычислении суммарного риска развития врожденной, в том числе хромосомной, патологии у плода. Чтобы выделить пациенток с высоким, средним или низким индивидуальным риском врожденной патологии по сравнению с популяционным, необходим расчет комбинированного перинатального риска. В случае высокого перинатального риска только инвазивные методы (амниоцентез, кордоцентез, аспирация хориона и плаценты) с молекулярно-цитогенетическим исследованием дают возможность поставить окончательный диагноз. С помощью пренатального консилиума решается вопрос о наличии и характере врожденного порока, возможности протонирования или прерывании беременности, особенностях наблюдения, сроках, методах и месте коррекции порока в антенатальном или постнатальном периоде, прогнозе исхода гестационного процесса. Пациенткой подписывается информированное согласие. Суммарный перинатальный риск оценивается по модулям с помощью разработанных компьютерных программ. Одной из используемых компьютерных программ является

автоматизированная программа PRISCA 1, 2 (Prenatal Risk Calculation, Германия). В Интернете доступна пробная версия программы пренатальной диагностики SsdwLab5. В компьютерную программу вводятся комбинация данных конкретной пациентки: возраст, раса, вес, статус курения, вспомогательные репродуктивные технологии, количество плодов, наличие сахарного диабета, срок беременности, величина толщины воротникового пространства (ТВП), точнее «воротниковая прозрачность» (nuchal translucency), результат оценки носовых костей плода, оценка кровотока в венозном (аранциевом) протоке в фазу сокращения предсердий и кровотока через трикуспидальный клапан (рис. 2-6) и уровни сывороточных маркеров биохимического скрининга (свободной бета-фракции хорионического гонадотропина человека — ХГЧ и ассоциированного с беременностью протеина А плазмы — РАРР-А). Результатом обработки данных является суммарный перинатальный риск. Используемые эмбриоспецифические биохимические маркеры определяются в сыворотке крови матери. Маркерные белки попадают в кровотоки беременной из клеток плода или плаценты. При биохимическом скрининге измеренные величины маркерных белков преобразуются в число МоМ (кратное медианы — multiple of median), при этом используются кривые показателей при нормальной беременности и беременности большим плодом в одинаковые сроки гестации. Таким образом, оценивают МоМ — скорректированные значения уровней маркерных белков конкретной пациентки. Эффективной схемой пренатальной диагностики является предложенная К.Н. Nikolaides (2005) комбинация учета возраста беременной, величины ТВП, оценка носовых костей плода, характеристика лицевого угла, изучение кривых кровотока в венозном протоке и через трикуспидальный клапан плода + определение уровней бета-ХГЧ и РАРР-А. При этом можно добиться 95% точности пренатальной диагностики болезни Дауна и другой хромосомной патологии. Уровень ложноположительных результатов составит 2-3%, таким образом, снизится количество пациенток, которым необходимо проведение инвазивных методов с определенным риском потери беременности.

Оптимальный срок проведения I биохимического скрининга — 10-11 недель, I ультразвукового скрининга — с 11 недель + 1 день до 13 недель + 6 дней, II биохимического скрининга — 18-19 недель и II ультразвукового скрининга — 20-21-я неделя гестации, поэтому первостепенным является вопрос о возможности определения срока беременности. Перед исследователями возникает три вопроса: наличие беременности, ее локализация и срок беременности. Чрезвычайно важным является определение

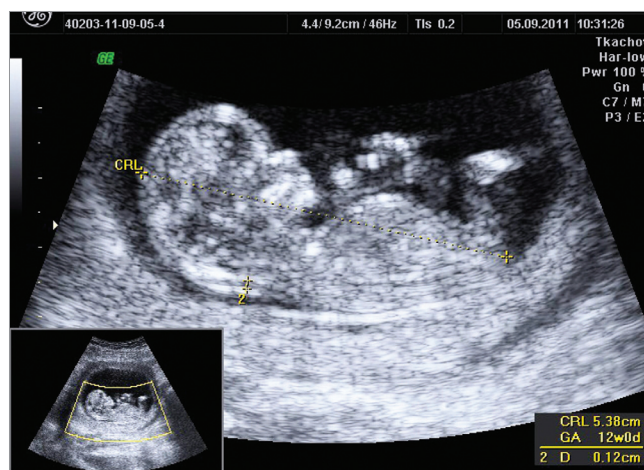


Рис. 2. Измерение ТВП

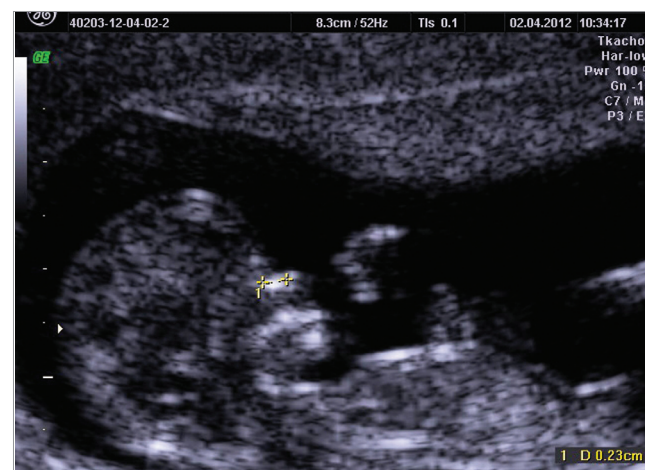


Рис. 3. Оценка носовых костей плода

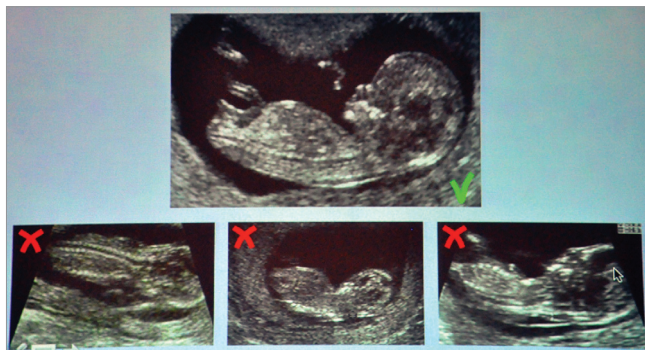


Рис. 4. Правильное (верхнее) и неправильные (3 нижних) изображения для измерения маркеров согласно правилам, установленным Фондом медицины плода

срока беременности для выбора даты проведения пренатального скрининга согласно требованиям Национального комитета по скринингу (UK National Screening Committee). В приказе МЗ Украины № 417 «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» от 15.07.2011 не оговорена необходимость доскринингового ультразвукового определения срока беременности для своевременного направления на пренатальный скрининг. Известно, что сероконверсия анализов крови пациентки на уровень бета-ХГЧ уже является подозрением на наличие беременности. Уровень бета-ХГЧ в крови женщины на ранних сроках служит более надежным, чем тест на определение ХГЧ в моче, но не абсолютным признаком беременности. Современные ультразвуковые сканеры влагалищным доступом позволяют диагностировать маточную беременность в сроке 2-3 недель (задержка месячных на 5-7 дней), но еще не визуализируются сердцебиение и двигательная активность эмбриона. После 5-6 недель беременности возможно измерение копчико-теменного размера, оценка сердцебиения и двигательной активности эмбриона. Таким образом, ультразвуковое исследование в период с 6 до 11 недель поможет определить оптимальные сроки направления на пренатальный скрининг. Для достоверной оценки ТВП необходим не только определенный срок беременности, но и минимальная 45 мм и максимальная 84 мм величина копчико-теменного размера.

В большинстве случаев оценка ультразвуковых маркеров у плода (ТВП, характеристика носовых костей, реверсные значения в аранциевом протоке и регургитация через трикуспидальный клапан) проводится согласно правилам, установленным Фондом медицины плода (Fetal Medicine Foundation, FMF). Специалисты ультразвуковой диагностики обучаются методике измерения воротникового пространства и других маркеров по специальной программе и получают международный сертификат ультразвукового специалиста по ультразвуковому исследованию в 11-13 недель + 6 дней беременности сроком на один год с последующим ежегодным подтверждением своей квалификации. Существует возможность сертификации онлайн. Погрешности в измерении ТВП, допущенные специалистами УЗИ, зависят от нескольких факторов и значительно снижают результативность пренатальной диагностики. Системные ошибки



Рис. 5. Кровоток в венозном протоке плода

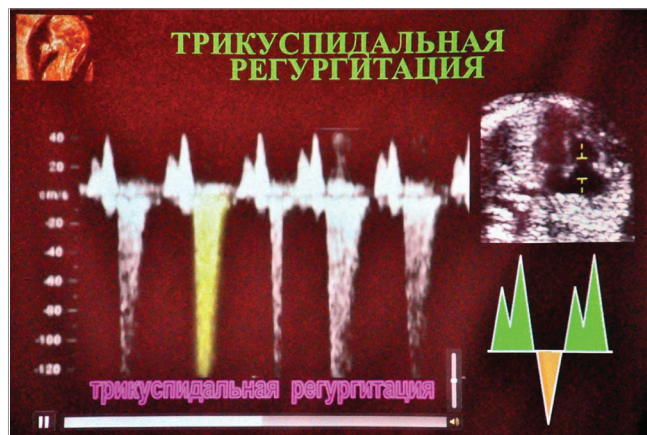


Рис. 6. Кровоток через трикуспидальный клапан плода

измерения ультразвуковых маркеров скорректированы сегодня более совершенными техническими возможностями современных сканеров. Уже имеются автоматические методы измерения ТВП. В то же время освоение врачами с помощью УЗИ новых ультразвуковых маркеров пренатальной диагностики приводит к неоправданно длительному воздействию ультразвука на эмбрион и плод при диагностическом исследовании. Значимость пренатальных эхографических и биохимических маркеров постоянно исследуется медицинской наукой, они модифицируются, все расширяющееся их число вводится в рутинную повседневную практику.

Учитывая важность пренатальной диагностики ВПС у плода, усилия специалистов УЗИ направлены на совершенствование методов этой диагностики. Специалисты ультразвуковой диагностики следуют Международным рекомендациям «Эхокардиография плода» ISUOG (Международного общества ультразвука в акушерстве и гинекологии) 2008 г. К сожалению, не работает принцип выделения среди беременных группы риска возникновения ВПС у плода для углубленного поиска этой патологии. Около 90% плодов с ВПС не относятся к группе риска. Имеющаяся сегодня так называемая система STIC (Spatio Temporal Image Correlation) с помощью новых технологий 3D и 4D позволяет получить качественно новый уровень диагностики ВПС у плода.

Расширенное УЗИ сердца плода (рис. 7) проводится с оценкой дополнительных срезов через главные артерии, с контролем ритма сердечных сокращений



Рис. 7. Оценка дополнительных срезов при расширенном ультразвуковом обследовании плода

М-эхокардиографией, с помощью цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии. Период проведения исследования — II триместр беременности, предпочтительнее с 18 до 22 недель. При величине ТВП свыше 3,5 мм исследование проводят до или после 14 недель беременности и повторяют контрольное УЗИ в 20-22 недели. Для проведения расширенного обследования сердца плода Международными рекомендациями ISUOG 2008 г. определены показания со стороны матери:

- ВПС у родственников I линии;
- инфекционные заболевания (парвовирус B19, вирус Коксаки);
- рождение в анамнезе ребенка с ВПС;
- сахарный диабет I типа, фенилкетонурия;
- наличие аутоиммунных антител — anti Ro(SSA), anti La(SSB);
- влияние тератогенных факторов (ретиноиды, фенитоин, карбамазепин, карбонат лития, вальпроевая кислота, пароксетин).

Показаниями со стороны плода являются:

- расширение ТВП;
- выявленные при скрининге крупные пороки развития;
- аномальное изображение сердца;
- персистирующая тахи- и брадикардия, аритмии;
- неиммунная водянка плода.

Относительно новые биохимические маркеры, например ADAM 12 (A Disintegrin And Metalloproteinase), PIGF (плацентарный фактор роста), а также широко известные стандартные — свободная единица бета-ХГЧ и PAPP-A, альфа-фетопротеин (АФП) являются ранними высокочувствительными предикторами таких осложнений беременности, как преэклампсия, гипертензия, HELLP-синдром, плацентарная дисфункция, невынашивание, рождение маловесного плода. Их оценка может служить способом раннего прогнозирования, диагностики с последующей профилактикой осложнений гестационного процесса.

В Украине проведение пренатальной диагностики регламентируется протоколом № 417 МЗ Украины от 15.07.11. Практическому акушеру-гинекологу и семейному

врачу важно знать, какому четкому алгоритму пренатального скрининга нужно следовать для получения максимальной результативности исследования, какие условия проведения пренатального скрининга должны соблюдаться и какие факторы снижают результативность поиска. В соответствии с приказом № 417 МЗ Украины беременные с высоким риском возникновения у плода врожденной и наследственной патологии должны быть направлены на медико-генетическое консультирование. При отсутствии у беременной факторов высокого риска возникновения у плода врожденной и наследственной патологии она должна быть проинформирована о необходимости проведения I этапа пренатального скрининга — I ультразвукового скрининга (в сроках с 11 недель и 1 дня до 13 недель и 6 дней) и I биохимического скрининга (определение бета-ХГЧ и PAPP-A в МоМ) с последующим расчетом риска у плода хромосомной и другой врожденной патологии.

Второй ступенью пренатального скрининга является применение биохимического «двойного» теста второго триместра — определение концентрации в плазме беременной АФП и бета-ХГЧ или «тройного» теста второго триместра — определение АФП, бета-ХГЧ и неконъюгированного эстриола, или «четверного» теста второго триместра — определение АФП, бета-ХГЧ, неконъюгированного эстриола и ингибина А в комбинации со II ультразвуковым скринингом. На результативность биохимического скрининга при определении маркерных показателей влияют сроки проведения исследования, использование биохимических анализаторов и лабораторных наборов реагентов низкого качества, отсутствие единых методологических подходов в лабораторной службе и низкий уровень диагностических ультразвуковых исследований. Качественно проведенный комбинированный пренатальный скрининг I триместра делает ненужным проведение биохимического скрининга II триместра. Имеются следующие одобренные ВОЗ стандартные показания для направления на инвазивную пренатальную диагностику:

- возраст женщины более 35 лет;
- наличие не менее двух самопроизвольных абортов на ранних сроках беременности;
- наличие в семье ребенка или плода от предыдущей беременности с болезнью Дауна, с другими хромосомными болезнями, с множественными врожденными пороками;
- семейное носительство хромосомных перестроек;
- моногенные заболевания, ранее диагностированные в семье или у ближайших родственников;
- применение перед или на ранних сроках беременности ряда фармакологических препаратов (цитостатиков, противоопухолевых препаратов и др.);
- перенесенные вирусные инфекции (гепатит, краснуха, токсоплазмоз и др.);
- облучение кого-либо из супругов до зачатия.

В последнее время благодаря развитию и применению современных, автоматизированных, скоростных, высокоточных и конкордантных методик (например, иммунохемилюминисцентных) I биохимического скрининга, высокого уровня ультразвукового скрининга определения маркеров врожденных пороков и хромосомной патологии у плода для оценки риска появились клиники пренатальной диагностики одного визита (one-stop clinics for assessment of risk — OSCAR). Скрининг болезни Дауна и большинства пороков проводится путем комбинированного обследования, включающего забор крови пациентки с определением биохимических маркеров из образцов сыворотки, УЗИ с последующим консультированием при однократном посещении клиники в 12-недельном сроке беременности. Выявляемость трисомии по 21 паре по системе OSCAR достигает 90% и имеет 5% ложноположительных заключений. В мире практикуется также пренатальный скрининг с использованием сухих образцов крови беременных, которые транспортируются в централизованные биохимические лаборатории для определения маркерных белков.

Таким образом, способы достижения надежной и эффективной пренатальной диагностики — это выработанная стратегия с системой мероприятий, четким алгоритмом действий, применением стандартных высокотехнологичных методик, работой высококвалифицированных специалистов пренатальной ультразвуковой диагностики при условии своевременного направления беременных с высокой степенью мотивации обследования и при их полном информированном согласии на всех этапах наблюдения.

АКТОВЕГІН



**Потужний
універсальний
антигіпоксанти
для профілактики
і лікування
ішемічного
ураження
органів і тканин**

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ

- Висока ефективність та безпека, доведена багаторічною клінічною практикою
- Прогнозований ефект у складі комплексної терапії
- Широкий вибір лікарських форм



*Препарат
2006, 2010 та 2011 року
у Національному рейтингу
«ПАНАЦЕЯ»*

ТОВ «Нікомед Україна»: Україна, 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г
Тел.: +38 (044) 390 09 09, факс: +38 (044) 390 29 29, www.nycomed.ua
Р.П. МОЗ України: №UA/11232/01/01, №UA/11232/02/01, №UA/11232/04/02, №UA/11232/03/01,
№UA/11232/04/01 від 13.12.2010; №UA/9047/03/01, UA/9047/06/01, UA/9047/05/01 від 22.10.2008.
Представлено в Україні Нікомед Остойрола Маркетинг Сервіс ГмБХ



Nycomed: a Takeda Company