

Добавляет  
ценность диагнозу



ЭКСПЕРТ В ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКЕ

Одним из эффективных методов снижения уровня заболеваемости и смертности является выявление факторов, способствующих развитию заболевания, или обнаружение патологии на ранних стадиях. Все это позволяет своевременно назначить либо комплекс профилактических мероприятий, либо лечение, которое на ранних стадиях наиболее эффективно. Так или иначе, именно скрининговые программы, основанные на оценке чувствительных маркеров того или иного заболевания, позволяют прогнозировать развитие или выявлять патологию. В некоторых случаях результаты скрининговых программ позволяют заподозрить заболевание и обосновать проведение более детального обследования пациента. Однако эффективность любой скрининговой программы в снижении заболеваемости будет напрямую зависеть от процента целевого охвата обследованием населения.

В акушерско-гинекологической практике хорошо известными и широко применяемыми являются программы пренатального скрининга хромосомных аномалий и врожденных пороков развития, которые позволяют эффективно выявлять среди беременных группу высокого риска возможного наличия патологии у плода для обоснования использования инвазивных методов диагностики. Сегодня предлагается дополнить пренатальный скрининг трисомий первого триместра беременности оценкой риска развития преэклампсии (ПЭ) для возможности обоснованно назначить профилактические дозы аспирина. Это связано с несколькими фактами: время проведения пренатального скрининга первого триместра является оптимальным для оценки риска развития ПЭ; один из биохимических маркеров хромосомной патологии – плазменный протеин А, ассоциированный с беременностью (РАРР-А), – является маркером не только анеуплоидий, но и ПЭ; один из предлагаемых новых маркеров ПЭ – плацентарный фактор роста – показал свою эффективность как для прогноза развития ПЭ, так и наличия анеуплоидий у плода.

#### Программы пренатального скрининга

Между первым описанием в 1866 г. Лэнгдоном Дауном характерных особенностей внешности пациента при трисомии 21 и первой скрининговой программой оценки риска наличия данной патологии у плода прошло чуть более 100 лет – в 1970 г. была предложена программа, основанная на достоверном увеличении вероятности данного риска с увеличением возраста беременной женщины. С того времени история пренатального скрининга была историей поиска наиболее чувствительных и специфичных маркеров патологии. Основными требованиями к данной программе являются повышение диагностической чувствительности (исключение ложноотрицательных результатов) и снижение уровня ложноположительных результатов (ЛПР). На сегодняшний день уровень ЛПР пренатальных программ не должен превышать 5%. Это обусловлено стремлением обеспечить обоснованные инвазивные методы диагностики, так как положительный результат пренатального скрининга приводит к необходимости использования данных методов, позволяющих установить диагноз и обладающих хоть и небольшим, но имеющимся процентом осложнений. При скрининге, основанном на возрасте матери при пороге риска 38 лет, 5% женщин попадет в группу «высокого риска», однако эта группа будет включать только 30% плодов с трисомией 21 из всей популяции. В конце 1980-х гг. были предложены лабораторные методы скрининга, которые учитывали возраст и результаты исследования в 16 нед беременности концентрации различных биохимических продуктов плодового и плацентарного происхождения в крови беременной женщины: альфа-фетопротеина (АФП), неконъюгированного эстриола (НЭ), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). В случае наличия у плода трисомии 21 наблюдаются типичные отклонения: снижение уровня АФП и НЭ на фоне повышения уровня ХГЧ. Этот метод скрининга позволяет выявить 50-70% плодов, имеющих трисомию 21 при уровне ЛПР 5%. В 1990-х гг. был предложен метод скрининга, основанный на возрасте матери и толщине воротникового пространства плода (ТВП) в 11-13+6 нед беременности, позволяющий обнаружить до 75% плодов с хромосомной патологией при уровне ЛПР 5%. В последующем метод скрининга, основанный на возрасте матери и ТВП в 11-13+6 нед беременности, был дополнен определением концентраций биохимических маркеров (свободной фракции β-ХГЧ и РАРР-А) в сыворотке крови матери в первом триместре беременности, что позволило выявить 85-90% плодов, имеющих трисомию 21. В случае наличия у плода данной патологии наблюдаются типичные отклонения: снижение уровня РАРР-А на фоне повышения уровня свободной фракции β-ХГЧ. В 2001 г. было обнаружено, что у 60-70% плодов при наличии трисомии 21 носовые кости не визуализируются, и данный ультразвуковой маркер был внесен в программу, что позволило повысить диагностическую чувствительность до 95% при уровне ЛПР 5%. На сегодняшний день программы пренатального скрининга первого триместра являются наиболее эффективными, так как включают

О. Рыкова, руководитель клинического направления лабораторной диагностики медицинской лаборатории «Синэво»

## Программа пренатального скрининга на наличие анеуплоидий у плода и оценка риска развития преэклампсии в первом триместре: современные лабораторные возможности

наиболее чувствительные биохимические маркеры трисомий. Одним из современных алгоритмов пренатальной диагностики с низким процентом ЛПР являются тесты, основанные на анализе фетальной ДНК плода, выделенной из крови матери.

#### Программы прогноза риска развития ПЭ

Гипертензивные состояния осложняют течение 9-25% всех беременностей и являются одними из основных причин серьезных осложнений беременности и перинатальной смертности, поэтому вопросы своевременной диагностики и эффективного лечения – актуальная тема современного акушерства. ПЭ является одной из клинических форм, сопровождающейся гипертензивным состоянием. Как известно, ПЭ – патологический синдром, который развивается во время беременности и осложняет ее течение в 3-5% случаев (по некоторым данным – до 8%), в 0,5% развивается тяжелой ПЭ. Кроме того, что ПЭ является одной из причин материнской и перинатальной смертности, наличие ПЭ во время беременности увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в 2 раза, что требует соответствующего наблюдения и своевременного лечения после беременности. Причины возникновения ПЭ до конца не определены, данная патология развивается после 20 нед беременности (в редких случаях может быть более раннее начало или развитие после родоразрешения в сроки до 6 нед). Клинические проявления: артериальная гипертензия и протеинурия, головная боль и нарушения со стороны зрения, быстрое увеличение веса и отеки. В случае прогрессирования патологического процесса могут присоединиться судороги, развиваться HELLP-синдром (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets). ПЭ может привести к развитию таких грозных осложнений, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, нарушение мозгового кровообращения, инсульт. Осложнения со стороны плода выражаются в задержке внутриутробного развития; возникновении дистресс-синдрома; развитии поражения головного мозга, которое впоследствии проявляется клиникой церебрального паралича; эпилепсии; нарушений зрения (вплоть до слепоты) и слуха (вплоть до глухоты). К сожалению, лечение данного осложнения беременности в случае прогрессирования процесса является только срочное родоразрешение. Поэтому решение вопроса об уменьшении количества случаев возникновения данного осложнения беременности лежит в профилактике его развития. Основы профилактики ПЭ были заложены еще в 1979 г. Crandon и Isherwood, которые заметили, что у беременных, принимающих аспирин, данное заболевание развивалось значительно реже, чем у беременных, которые не принимали указанный препарат. Это послужило основанием для дальнейших исследований, которые показали эффективность приема аспирина для профилактики ПЭ с 16 нед беременности. В последние годы данные исследований говорят о необходимости более раннего назначения препарата (с 12 нед гестации) для повышения эффективности профилактики и увеличения дозы.

Все это привело к необходимости поиска и выбора наиболее достоверных факторов прогноза в первом триместре беременности. На сегодняшний день традиционным методом оценки риска является формирование среди беременных группы высокого риска на основании наличия факторов риска. В приказе МОЗ Украины № 417 от 15.07.2011 г. (приложение 21) выделены следующие факторы риска: гипертонические эпизоды в предыдущих беременностях, хронические заболевания почек, аутоиммунные заболевания (антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка и другие), сахарный диабет, хроническая артериальная гипертензия, повышение индекса массы тела, ПЭ у матери беременной. В данных случаях для профилактики развития ПЭ регламентируется назначение аспирина (75 мг) с 16 нед беременности. Кроме перечисленных факторов риска, исследователи отмечают повышенные риски при наличии многоплодной беременности, заболеваний почек; принадлежности к афроамериканской и азиатской расе; использовании методов ЭКО. Однако необходимо учитывать, что используя традиционные методы скрининга для определения риска развития ПЭ, основанные на оценке только

данных анамнеза и клинических факторов риска, можно только в 30-36% случаев эффективно прогнозировать риск развития ПЭ. Большое количество различных биохимических маркеров были исследованы для прогноза ПЭ (более 70). Однако только два из них (РАРР-А и PLGF – плацентарный фактор роста) оказались наиболее чувствительными и достоверными маркерами, которые эффективно увеличивают чувствительность имеющегося комплекса прогностических факторов.

**Плазменный протеин А, ассоциированный с беременностью (РАРР-А)** – это металлопротеиназа, которая синтезируется синцитиотрофобластом плаценты и обеспечивает митогенную функцию инсулиноподобного фактора роста (ИФР) благодаря расщеплению комплексов, в которых ИФР связан с белками, ограничивающими его функциональную активность. В условиях низких уровней РАРР-А, ИФР не может обеспечить адекватный рост и развитие плаценты. Данный маркер сегодня широко используется в программах пренатального скрининга анеуплоидий первого триместра. В ходе исследований установлено, что низкие уровни РАРР-А в первом триместре связаны с повышенным риском ПЭ. Однако измерение уровня только РАРР-А недостаточно чувствительно, так как только в 8-23% случаев уровень РАРР-А был ниже 5-го перцентиля (что соответствует 0,4 МоМ).

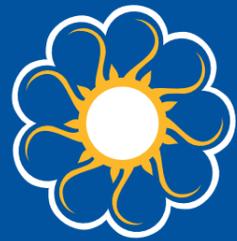
**Плацентарный фактор роста (Placental Growth Factor – PIGF)** – это гликопротеин, который относится к семейству сосудистого эндотелиального фактора роста (Vascular Endothelial Growth Factors – VEGF), связывается с рецептором VEGFR-1, также известным как FMS-like Tyrosine Kinase-1 (Flt-1), и обеспечивает нормальный ангиогенез. Во время беременности PIGF синтезируется главным образом в плаценте и обеспечивает ангиогенез у растущего плода, концентрация его при физиологически протекающей беременности увеличивается в 4 раза к концу второго триместра, пик концентрации отмечается в 29-32 нед беременности. В ходе исследований было достоверно показано, что в случае беременности, осложненной ПЭ, уровень данного фактора значительно снижен по отношению к уровню для соответствующего гестационного возраста, и самое важное – снижение отмечается уже с первого триместра. Это позволяет использовать уровень данного фактора роста не только для выявления наличия ПЭ, но и в качестве прогностического маркера ранней ПЭ. Кроме того, исследования показали, что при наличии у плода трисомии 21 уровень PIGF значительно снижен.

Добавление оценки биохимических маркеров к данным относительно материнских факторов риска улучшает прогностическую модель с 36 до 60% для ранней ПЭ при 5% ЛПР и до 74% при 10% ЛПР. Эффективное использование принципа комплексной оценки риска наличия анеуплоидий (программы пренатального скрининга) послужило поводом для формирования программы расчета риска ПЭ. Сегодня Фонд медицины плода (Fetal Medicine Foundation – FMF) предлагает комплексную программу оценки риска развития ПЭ в первом триместре, включающую данные о беременной (вес, этническая принадлежность), наличие клинических факторов риска, УЗИ-признаков (индекса пульсации маточных артерий), данных о среднем уровне АД, уровень PLGF и РАРР-А, которые при высоком риске значительно снижены. Данный комплекс позволяет прогнозировать развитие ранней ПЭ в 93% случаев при уровне ЛПР 5% и должен быть проведен у всех беременных в первом триместре (оптимально в 11-13 недель). При выявлении высокого риска беременной рекомендуется назначение низких доз аспирина и тщательный мониторинг состояния здоровья ее и плода.

#### Заключение

Эффективный и достоверный прогноз развития ранней ПЭ может быть обеспечен уже в первом триместре с частотой выявления 95% при 10% ЛПР. Сегодня предлагается на сроках 11-13 нед у всех беременных вместе с оценкой риска возникновения анеуплоидий оценивать риски развития ПЭ для возможности профилактического назначения аспирина, что приведет к снижению развития ранней ПЭ.

# НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР



**СІНЕВО**  
медична лабораторія

Понад 140 лабораторних  
центрів у 34 містах України

> **15'000** ЛІКАРІВ  
ОБРАЛИ «СІНЕВО»



Міжнародний  
контроль якості



Найкраще світове  
обладнання



Автоматизований  
лабораторний процес



Більше ніж 1500  
лабораторних тестів

1256 **PRISCA**

**I триместру,**

**10 т + 0 дн – 13 т + 6 дн**

1599 **Плацентарний  
фактор росту  
(PLGF)**

**0 800 50 70 30**

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

**www.synevo.ua**

[facebook.com/SynevoLab](https://facebook.com/SynevoLab)