

Н. К. Никифоровский,
Е. А. Степанькова,
Н. В. Лукина

УО «Смоленская
государственная медицинская
академия»,

г. Смоленск

ОГУЗ «Смоленская областная
клиническая больница»

г. Смоленск

Роль современных методов пренатальной диагностики в выявлении хромосомных аномалий у плода

Проведена пренатальная диагностика врожденных и наследственных заболеваний плода у 50 беременных. Использована компьютерная программа «Life Cycle» для расчета индивидуального риска рождения детей с хромосомными синдромами и пороками развития. Определены эхографические маркеры хромосомных аномалий плода. Выполнено пренатальное кариотипирование в группе пациенток высокого риска. Показана эффективность пренатального биохимического и ультразвукового скринингов в выявлении хромосомной патологии и врожденных пороков развития у плода.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, биохимический скрининг, ультразвуковое исследование, пренатальное кариотипирование, хромосомные аномалии, врожденные пороки развития.

Введение

Пренатальная диагностика (ПД) врожденных и наследственных заболеваний (ВНЗ) является одним из приоритетных направлений медицинской генетики. ВНЗ, частота которых среди новорожденных составляет около 5%, представляют серьезную медицинскую и социальную проблему, так как стабильно занимают лидирующие места в структуре перинатальной и младенческой смертности, детской заболеваемости и инвалидности [1]. В подавляющем большинстве случаев хромосомные аномалии (ХА) у плода возникают в результате спорадических мутаций de novo. Одним из основных принципов ПД является формирование групп беременных высокого риска хромосомных aberrаций и других врожденных дефектов у плода. Использование пренатального биохимического и ультразвукового скринингов позволяет определить круг пациенток, нуждающихся в своевременном выполнении инвазивной диагностики с последующим цитогенетическим анализом полученного материала, и тем самым снизить частоту ро-

ждения аномальных детей [3].

Цель исследования

Повышение эффективности пренатальной диагностики врожденных заболеваний у плода за счет проведения комбинированного скрининга и инвазивных методов обследования у беременных высокого риска.

Материалы и методы

Нами обследовано 50 беременных, у которых обнаружены врожденные пороки развития (ВПР) и/или ХА плодов в I и II триместрах. Возраст женщин варьировал от 18 до 43 лет. Средний возраст составил $28 \pm 6,17$ лет, при этом до 35 лет было 40 (80%) пациенток, а старше 35 лет – 10 (20%). Исследования проводились на базе медико-генетической консультации (МГК) ОГУЗ «Смоленская областная клиническая больница» и ОГУЗ «Перинатальный центр» г. Смоленска.

У всех пациенток изучены генеалогический анамнез, особенности течения беременности, выполнено ультразвуковое сканирование на аппарате SONOACE 8800 с использованием трансвагинального датчика в 10 – 14 недель и трансабдоминального в 20 – 24 недели беременности. У 40 беременных в сыворотке крови определены концентрации альфафетопротеина (АФП) и свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) при сроках 15 – 20 недель. Измерения осуществлялись на тест-системах фирмы «Wallac Oy» методом иммунофлуорометрии. Расчет индивидуального риска (высокий или низкий) рождения детей с хромосомными синдромами и дефектами нервной трубки с учетом возраста пациенток, их анамнестических данных и содержания АФП и β -ХГЧ проводился с использованием компьютерной программы «Life Cycle» производства «Wallac Oy». У 44 пациенток группы высокого риска выполнен кордоцентез в сроке от 20 до 28 недель, а у 6 в связи с выявлением ультразвуковых маркеров ХА плода I триместра – аспирация ворсин хориона в 11 – 12 недель беременности. Цитогенетическое исследование осуществлено по лимфоцитам пуповинной крови и клеткам цитотрофобласта ворсин хориона.

Беременность прервана у 25 женщин, выполнено патологоанатомическое исследование плодов.

Результаты исследования

Отягощенный наследственный анамнез установлен в 3 наблюдениях в виде рождения ребенка с синдромом Дауна (СД), ВПР мочеполовой системы плода и мозаичного набора хромосом. По данным акушерско-гинекологического анамнеза половина пациенток были первобеременные, а у 9 (36%) из 25 повторно-беременных отмечены самопроизвольные аборты в I триместре. Отягощенный гинекологический анамнез выявлен у каждой второй пациентки: инфекции, передающиеся половым путем (16 – 32%), первичное или вторичное бесплодие с нарушением менструального цикла (13 – 26%), хронические воспалительные заболевания органов малого таза (12 – 24%), кисты яичников (6 – 12%) и поликистоз (3 – 6%). Экстрагенитальная патология имела у каждой четвертой женщины: хронический пиелонефрит, патология щитовидной железы, сердечно-сосудистые заболевания.

Из особенностей течения настоящей беременности обращает внимание, что угроза прерывания с малых сроков наблюдалась у половины пациенток, а острые инфекционные заболевания в I триместре перенесены каждой третьей. У большинства женщин отмечались профессиональные вредности (постоянная работа с вредными химическими соединениями, с компьютером, психоэмоциональные нагрузки) и хронические интоксикации (курение).

Результаты биохимического скрининга оценивались по содержанию сывороточных маркеров и пороговой величине риска для СД, составляющей 1:250 по данным автоматизированной программы. Нормальными значениями сывороточных маркеров для любого срока беременности принято считать значения от 0,50 до 2,00 МоМ. Средний оптимальный уровень АФП = 0,98 МоМ, а β -ХГЧ = 1,10 МоМ [3]. Риск СД у плода увеличивается в случае повышения концентрации β -ХГЧ при снижении или норме АФП. Такие отклонения прослеживались у 20 (40%) беременных, из которых в 13 (65%) случаях вследствие превышения порогового значения пациентки вошли в группу высокого риска. Риск по трисомии 18 и триплоидии повышается при низком уровне β -ХГЧ в сочетании с нормальным или сниженным АФП, что выявлено у 9 (18%) беременных. Риск врожденных дефектов плода или антенатальной его гибели возрастает при повышении АФП изолированно или в сочетании с высоким β -ХГЧ, что отмечено у 4 пациенток.

Основополагающее значение для решения вопроса о пренатальном кариотипировании (ПК) имеют маркеры хромосомной патологии, выявлению которых уделялось особое внимание при ультразвуковом исследовании (УЗИ) [4]. В большинстве случаев наличие ХА у плода проявляется эхографическими отклонениями – пороками развития или «мягкими» признаками [2], что было обнаружено в нашем исследовании у 46 (92%) пациенток. Отмечены следующие

пороки развития плода (18): мультикистозная дисплазия почек (3); голопрозенцефалия (2), гидроцефалия (1); транспозиция магистральных сосудов сердца (2), дефект сердечных перегородок (2); единственная артерия пуповины (3); аномалии стоп и кистей (2); расщелина губы и неба (1); аномалии желудочно-кишечного тракта (1); диафрагмальная грыжа (1). «Мягкие» признаки представлены в виде гипоплазии/аплазии носовой кости (15), увеличения толщины воротникового пространства (12), пиелюэкстазии (11), укорочения трубчатых костей (9), гиперэхогенного кишечника (8), вентрикуломегалии (7), аномальной формы головки плода (3), гиперэхогенного фокуса в желудочках сердца (3), кист сосудистых сплетений головного мозга (1) в сочетании с аномальным количеством околоплодных вод (9) и ЗВРП (4). В I и II триместрах беременности ультразвуковые маркеры ХА плода диагностированы у 10 и 39 женщин соответственно. Сочетанные анатомические изменения отмечены в 27 (58,70%) наблюдениях, из них у 10 плодов – 2 признака, у 7 – 3, у 4 – 4, а у 6 – 5 и более маркеров ХА. У 9 беременных кроме «мягких» признаков ХА выявлены и ВПР плода. Единичные ультразвуковые маркеры обнаружены у 10 (21,74%) пациенток.

Показаниями к применению инвазивных методов диагностики (ИМД) являлись возраст пациентки старше 35 лет, отягощенный клинико-генеалогический анамнез, отклонение уровня эмбриональных сывороточных белков и высокий индивидуальный риск ХА по данным программы «Life Cycle» в сочетании с эхографическими маркерами (ЭГМ) патологии плода [1].

Возраст пациенток как изолированный фактор риска ХА плода для проведения ИМД в нашем исследовании не использовался, а в сочетании с отклоненными результатами биохимического и ультразвукового скринингов явился показанием для ПК в 9 (18%) наблюдениях. В данной группе патология диагностирована у 3 (33,33 %) плодов, из них 2 синдрома Дауна и 1 синдром Эдвардса (СЭ).

В связи с наличием генеалогических маркеров патологии и семейной хромосомной перестройки ПК выполнено только у 3 (6%) женщин, из которых в 2 случаях отмечалось сочетание данных анамнеза и результатов биохимического скрининга. В этой группе ХА плода не выявлено.

Данные биохимического скрининга послужили причиной проведения кордоцентеза и ПК только в случаях сочетания с ЭГМ, возрастом и/или анамнезом. На их долю пришлось 26 исследований (52%). В группе пациенток с высоким β -ХГЧ и низким или нормальным уровнем АФП трисомия 21 диагностирована у 6 плодов. Средний уровень сывороточного АФП при СД у плода составил 0,86 МоМ (0,63 – 1,26 МоМ), а β -ХГЧ - 3,87 МоМ (0,92 – 10,00 МоМ). В случае снижения концентрации β -ХГЧ у 3 пациенток подтверждена хромосомная патология плода: 2 СЭ и 1 триплоидия. Средний уровень маркеров АФП и β -

ХГЧ составил 0,82 и 0,46 МоМ соответственно. Во всех случаях высокого содержания АФП данные УЗИ подтверждали пороки развития плода. Изменений его кариотипа при цитогенетическом анализе не выявлено.

ЭГМ ХА плода преобладали в структуре показаний для проведения инвазивных пренатальных процедур беременным группы высокого риска врожденной патологии плода и составили 92%. Данные эхографии явились поводом для проведения ИМД как изолированный фактор у 21 (42%) и в составе сочетанных показаний у 26 (52%) беременных. В этих группах было выявлено 23,81% и 38,46% ХА плода соответственно.

У 28 (56%) пациенток инвазивные манипуляции проведены при наличии высокого риска врожденных заболеваний плода по данным комбинированного скрининга. Биохимические и ЭГМ явились показанием к ИМД у 16 (32%) беременных молодой возрастной группы и у 8 (16%) старше 35 лет, ХА диагностированы у 6 (37,50%) и 4 (50%) плодов соответственно.

В 4 случаях сочетанных факторов риска, таких как данные эхографии и возраст, отклонение уровня маркерных белков и отягощенный анамнез хромосомных изменений у плода не обнаружено.

Диагностировано всего 15 хромосомных аномалий плода, что составляет 30% от общего количества проведенных инвазивных исследований. Грубые изменения хромосомного набора, влияющие на прогноз жизни и здоровья, обнаружены у 14 плодов (93,33%), у одного – структурная хромосомная перестройка. Наиболее частой патологией была трисомия 21 (9 плодов), второе место занимал синдром Эдвардса и Патау – по 2 случая и 1 триплоидия.

Ретроспективный анализ выявленных ХА подтвердил, что доминирующим показанием к проведению ПК являются эхографические данные [4]. У всех плодов с ХА зарегистрированы те или иные ультразвуковые отклонения. При наличии только ЭГМ ХА

подтверждены у 5 (33,33%) плодов. При обнаружении биохимических и ультразвуковых маркеров хромосомная патология диагностирована у 6 (40%) плодов.

Оценены исходы беременности после инвазивных процедур. Наличие ХА плодов, а также грубых ВПР с неблагоприятным прогнозом для жизни и здоровья даже при нормальном кариотипе послужили причиной их элиминации у 13 и 11 пациенток соответственно. Одна супружеская пара при подтвержденной трисомии 21 отказалась от прерывания. У 1 пациентки (2%) с диагностированной структурной хромосомной перестройкой плода на четвертые сутки после ИМД произошел самопроизвольный выкидыш. Полное совпадение клинического и патологоанатомического диагнозов имеет место в 100% случаев. Беременность пролонгирована до доношенного срока в 48% наблюдений. У 1 пациентки отмечена антенатальная гибель плода в 36 недель, обусловленная выраженной фетоплацентарной недостаточностью и задержкой внутриутробного развития плода тяжелой степени.

Выводы

Таким образом, комплексная пренатальная диагностика ВНЗ у плода включает основные методы: ультразвуковое исследование, определение содержания эмбриональных маркерных белков в сыворотке крови беременной с использованием автоматизированных программ расчета индивидуального риска, инвазивные вмешательства по показаниям с забором плодного материала и его цитогенетический анализ. Комбинированный скрининг с обязательным наличием эхографических маркеров ХА способствует обоснованному формированию группы беременных высокого риска для ИМД. Выполнение всех этапов пренатального обследования позволило своевременно выявить и предотвратить рождение детей с тяжелыми некорректируемыми врожденными аномалиями, снизить детскую заболеваемость и инвалидность по причине ВНЗ.

Литература

1. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Иващенко Т.Э., Кащеева Т.К. [и др.] / *Пренатальная диагностика в акушерстве // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике / Под ред. А.Б. Масленникова.- Вып. 5. – Новосибирск: Альфа Виста, 2004. – С. 29–80.*
2. Медведев М.В., Юдина Е.В. *Дифференциальная пренатальная ультразвуковая диагностика. 2-е изд., перер. – М.: Реальное Время, 2004. – 192 с.*
3. *Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.С. Баранова. – 2-е изд. – М.: «МЕДпресс-информ», 2007. – 416 с.*
4. Nicolaidis K. *Screening for chromosomal defects // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2003. V. 21. P. 313–321.*