

УДК 577.16

Л.В. ГУТНИКОВА, А.А. АЛЕКСАНДРОВА, СВ. ЛОМТЕВА, Е.А. ДАНЬКО, Е.В. МАШКИНА, Т.П. ШКУРАТ**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ****Реферат**

Проанализирована эффективность пренатального скрининга в первом триместре беременности. Исследован уровень хорионического гонадотропина человека и ассоциированного с беременностью белка плазмы А у женщин с 8 по 13 неделю гестации. Выявлена частота отклонений от нормальных показателей биохимических маркеров в зависимости от срока гестации и возраста, определены наибольшие и наименьшие патологические значения. На основании проведенных исследований сформирована группа женщин с высоким риском, осложнений беременности и рождения детей с ВПР, подтверждая тем самым необходимость и целесообразность неинвазивных методов пренатальной диагностики.

Проблема наследственной и врожденной патологии, прежде всего врожденных пороков развития (ВПР) и хромосомных болезней, продолжает оставаться актуальной. Существенно увеличился удельный вес ВПР в структуре причин перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности. Не снижается, а имеет тенденцию к росту показатель детской инвалидизации, в большинстве случаев обусловленной врожденной и наследственной патологией. Биохимические исследования маркерных сывороточных белков крови беременной, также как ультразвуковое обследование, в настоящее время рассматривают как обязательные скринирующие методы дородовой диагностики, направленные на выявление женщин групп высокого риска рождения детей с хромосомными болезнями и пороками развития [4,9,10]. Согласно данным литературы, комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг в I триместре беременности позволяет выявить 73 - 85 % плодов с хромосомной патологией [1,7,8].

Массовое внедрение системы пренатального скрининга может иметь существенное значение не только для женщин с высоким риском рождения детей с наследственной и врожденной патологией, но и женщин с потенциальным риском угрозы прерывания или неблагоприятного исхода беременности. «Задача пренатального скрининга – формирование групп высокого риска рождения детей с ВПР и наследственными болезнями, требующих более детального анализа состояния плода с помощью специальных методов клинического и лабораторного обследования» [4,8,10].

Целью работы было проанализировать эффективность пренатального скрининга состояния плода по биохимическим маркерам и показателям ультрасонографии в I триместре беременности среди жительниц г. Ростова-на-Дону.

Материал и методы

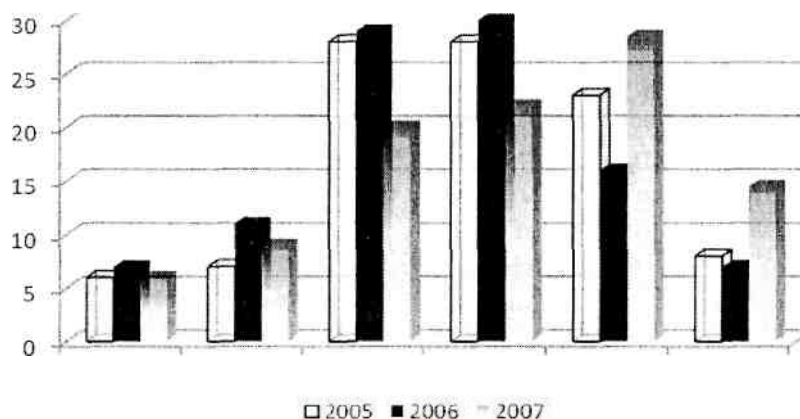
В работе проанализированы результаты клинико-лабораторных исследований беременных женщин, направленных на пренатальный скрининг в период с 2005 по 2007 г. Материалом для исследования служили образцы венозной крови беременных, взятые после проведения ультразвукового исследования в первом триместре беременности. В I триместре (8-13 недели) диагностическое значение имеет так называемый «двойной тест» — определение уровня хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) и ассоциированного с беременностью белка плазмы А (РАРР-А). Измерения выполняли на тест-системах фирмы «Алкор Био» и DRG методом твердофазного иммуноферментного

анализа (ИФА). Исследования проводили на базе КДЛ «Наука» и НИИ биологии ЮФУ на автоматическом иммуноферментном анализаторе Alisei (Италия).

Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием критерия Стьюдента (t).

Результаты и их обсуждение

В Ростовской области в течение ряда лет проводится массовое обследование беременных на содержание маркерных сывороточных белков - ХГЧ и PAPP-A в I триместре с целью выявления групп женщин высокого риска рождения детей с ВПР и/или хромосомными болезнями. За три анализируемых года (с 2005 по 2007) в КДЛ «Наука» пренатальный скрининг в I триместре прошли 979 женщин. Чаще всего «двойной тест» - определение уровня ХГЧ и PAPP-A - назначается беременным женщинам с 10 по 12 неделю, поскольку именно в этот период два вышеуказанных биохимических маркера наиболее информативны. В Ростове-на-Дону сроки проведения пренатального обследования в первом триместре беременности соответствуют общероссийским показателям (рисунок). В 2005 г. 28 % женщин пошли скрининг на показатели ХГЧ и PAPP-A на 10 и 11 неделе беременности. В 2006 г. 30 % беременных прошли «двойной тест» на 11 неделе, а в 2007 г. 28,5 % на 12 неделе гестации.



Динамика проведения биохимического скрининга в I триместре

Содержание ХГЧ в сыворотке крови женщин анализировали с учётом возраста беременных. Результаты биохимического скрининга в I триместре показали, что за три анализируемых года уровень ХГЧ входил в пределы нормы у 100 % беременных младше 20 лет. Скрининг беременных старше 40 лет также не обнаружил отклонений уровня ХГЧ от нормы (табл. 1). Такой феномен может быть объяснён тем, что количество беременных старше 40 весьма незначительно, следовательно, вероятность нахождения патологий по биохимическим маркерам также невелика.

Повышение и понижение концентрации маркера имело место у обследованных женщин остальных возрастных групп. У 89 % беременных в возрасте от 20 до 24 лет концентрация маркера была в пределах нормы - 69989 МЕ/л, однако имелись достоверно повышенный и пониженный уровни ХГЧ, которые составили 144634 МЕ/л у 6 % и 18782 МЕ/л у 5 % обследованных женщин соответственно.

В остальных возрастных группах, наряду с нормальными значениями гормона, наблюдалось только увеличение его содержание в сыворотке крови до 130490 МЕ/л у беременных от 25 до 29 лет; до 131849 МЕ/л у беременных от 30 до 34 лет и до 117044 МЕ/л у беременных от 35 до 39 лет.

В целом следует обратить внимание на наличие уровней ХГЧ, превышающих нормальные значения в возрастных группах старше 30 лет. Общеизвестно, что повышение содержания маркера в сыворотке крови может, в частности, сигнализировать о хромосомных болезнях

плода. А женщины старше 35 лет имеют заведомо повышенный риск рождения ребёнка с хромосомной патологией.

Таблица 1

Уровень ХГЧ в зависимости от возраста беременных

| Возраст женщин | Уровень ХГЧ, МЕ/л | | |
|------------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|
| | х ± m (в пределах нормы) | х ± m (выше нормы) | х ± m (ниже нормы) |
| до 20 лет | 74453 ± 6556 | - | - |
| 20 - 24 года | 69989 ± 2235 | 144634 ± 4403* | 18782 ± 2572* |
| 25-29 лет | 70426 ± 2267 | 130490 ± 5059* | - |
| 30 - 34 года | 72107 ± 2650 | 131849 ± 6593* | - |
| 35-39 лет | 72811 ± 4000 | 117044 ± 38245 | - |
| после 40 лет включительно | 56589 ± 13319 | - | - |

* различия достоверны при $P < 0,001$

В пренатальной диагностике корреляция концентрации какого-либо маркера с патологией оценивается статистически - по вкладу в вероятность рождения больного ребенка, рассчитываемую на основании нескольких факторов. Все факторы риска, биохимические и ультразвуковые, оценивают в единицах МоМ (multiplies of median, кратности медиане). МоМ - отношение абсолютной измеренной величины у конкретной беременной к нормальной величине маркерного белка для данного срока беременности (медиане).

В нашем исследовании также была проведена оценка уровней ХГЧ в зависимости от срока гестации. В ходе анализа результатов мы использовали критерий снижения маркерных сывороточных белков (МСБ) ниже 0,5 МоМ и/или повышения более 2 МоМ [6]. Согласно литературным данным, при таком отборе беременных с отклонениями по показателям МСБ, группа высокого риска хромосомной патологии у плода составляет 60 - 75 % [3,6]. Как свидетельствуют данные табл. 2, у большинства обследованных женщин на сроках беременности с 8 по 13 неделю уровень ХГЧ в сыворотке крови находится в пределах нормы. Однако у 16 % беременных на 10 неделе гестации выявлено повышение уровня гормона до 2,45 МоМ, у 20 % беременных на 11 неделе срока - до 2,3 МоМ, у 17 % на 12 неделе срока - до 2,46 МоМ.

Понижение уровня ХГЧ было отмечено лишь в единичных случаях, что не позволило нам провести статистический анализ этих данных. Таким образом, повышение уровня ХГЧ относительно нормы было зарегистрировано в срок 10-13 недель беременности. В разные годы этот показатель имел место у 6 - 20 % обследованных женщин.

Колебания содержания ХГЧ в крови беременных как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения концентрации гормона, могут быть вызваны разными причинами. Согласно [2], увеличение уровня ХГЧ может быть обусловлено многоплодной беременностью; ранним гестозом; сахарным диабетом; хромосомными болезнями плода; Rh-конфликтом; трофобластической болезнью; хорионэпителиомой; пузырным заносом.

Таблица 2

Уровень ХГЧ (МЕ/л) в сыворотке крови беременных в I триместре

| | I триместр, недели | | | | | |
|-----------------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| х ± m (в пределах) | 97293 ± 8167 | 87018 ± 4685 | 76564 ± 2893 | 80027 ± 2640 | 71006 ± 2220 | 59109 ± 2690 |

| | | | | | | |
|------------------------|-------------|-------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| нормы) | | | | | | |
| МоМ | 1,39 | 1,34 | 1,28 | 1,46 | 1,29 | 1,18 |
| x±t (выше нормы) | - | - | 147131± 6360* | 128481± 5541* | 135330± 5824* | 121177± 4748* |
| МоМ | - | - | 2,45 | 2,34 | 2,46 | 2,42 |

Уменьшение уровня ХГЧ обусловлено в ранние сроки беременности угрозой самопроизвольного прерывания беременности; в более поздние сроки наблюдается при: истинном перенашивании; длительном течении позднего гестоза; хронической плацентарной недостаточности; неразвивающейся беременности; антенатальной гибели плода.

Оптимальным вариантом проведения биохимического скрининга в I триместре беременности является определение уровня РАРР-А в дополнение к ХГЧ.

В период с 2005 по 2007 гг. уровень РАРР-А был исследован у 1302 беременных. Значения этого маркера варьировали в разных возрастных группах обследуемых женщин. Практически во всех возрастных группах зафиксировано увеличение и снижение значений маркеров по сравнению с нормой (табл. 3, 4). Наибольшее значение РАРР-А -24,19 мкг/мл было выявлено у женщин в возрасте 35 - 39 лет, а наименьшее - 3,77 мкг/мл у беременных в возрасте от 25 до 29 лет.

В нашей работе были исследованы также уровни РАРР-А в зависимости от срока гестации. Согласно данным табл. 5 на каждой неделе беременности (с 8 по 13) значения маркера варьировали от нормы. По показателю МоМ наибольшее патологическое значение РАРР-А-11,35 мкг/мл (4,42 МоМ) выявлено у 24 % обследованных на 8 неделе беременности. Снижение концентрации маркера до 6,98 мкг/мл (0,31 МоМ) было зафиксировано у 17 % женщин на 13 неделе беременности.

Применение РАРР-А в практике пренатального скрининга на сегодняшний день является целесообразным. При использовании данного маркера параллельно с определением ХГЧ чувствительность скрининга врожденных пороков развития в ходе I триместра беременности может превысить 60 %. «Двойной тест» с 8 по 13 неделю беременности является наиболее эффективной независимой системой скрининга, поскольку ожидаемый процент выявленных аномалий - около 90 % при количестве ложноположительных результатов около 5 %. Обследование беременных в I триместре позволяет определить риск наличия некоторых хромосомных синдромов. При синдроме Эдвардса уровни обоих биохимических маркеров значительно понижаются. При синдроме Дауна уровень ХГЧ повышается, а РАРР-А понижается.

Таблица 3

Уровень РАРР-А в зависимости от возраста беременных

| Возраст женщин | Уровень РАРР-А, мкг/мл | | |
|------------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|
| | x ± t (в пределах нормы) | x ± t (выше нормы) | x ± t (ниже нормы) |
| до 20 лет | 12,0 ±2,89 | 23,31 ±3,87* | 4,85 ±0,95* |
| 20 -24 года | 14,32 ±0,79 | 22,16 ± 1,33** | 4,87 ±0,54** |
| 25 - 29 лет | 15,7 ±0,79 | 22,29 ±0,03** | 3,77 ±0,53** |
| 30-34 года | 11,83 ±0,87 | 19,14 ± 1,82** | 5,31 ±0,63** |
| 35-39 лет | 10,36 ± 1,02 | 24,19±2,81** | 4,69 ± 1** |
| после 40 лет включительно | 18,01 ±4,52 | - | - |

* различия являются достоверными при уровне значимости P < 0,05; ** различия достоверны при P < 0,001.

Таблица 4

Процентное соотношение беременных по показателям PAPP-A, мкг/мл в норме и при патологии с 2005 по 2007 гг., %

| Возрастные группы | 2005 | | | 2006 | | | 2007 | | |
|---------------------------|-------|------------|------------|-------|------------|------------|--------|------------|------------|
| | норма | выше нормы | ниже нормы | норма | выше нормы | ниже нормы | норма. | выше нормы | ниже нормы |
| до 20 лет | 75 | 25 | 0 | 100 | 0 | 0 | 56 | 22 | 22 |
| 20-24 года | 78 | 6 | 16 | 75 | 16 | 9 | 70.5 | 16.5 | 13 |
| 25-29 лет | 78 | 15 | 7 | 75 | 10 | 15 | 70 | 19 | И |
| 30 - 34 года | 80.5 | 13 | 6.5 | 79 | 14 | 7 | 73 | 13 | 14 |
| 35 - 39 лет | 81 | 9 | 0 | 85 | 15 | 0 | 72 | 12 | 16 |
| после 40 лет включительно | 100 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0 |

Таблица 5

Уровень PAPP-A, мкг/мл в сыворотке крови беременных в I триместре

| | I триместр, недели | | | | | |
|-----------------------------|--------------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|---------------|
| | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
| x ± t (в пределах нормы) | 3,66 ± 0,65 | 4,04 ± 0,3 | 6,78 ± 0,11 | 11,31 ± 0,68 | 14,24 ± 0,66 | 19,0 ± 1,02 |
| MoM | 1,42 | 1,02 | 1Д | 1,2 | 0,98 | 0,85 |
| x ± t (выше нормы) | 11,35 ± 2,48* | 15,03 ± 2,18** | 1,6,37 ± 1,51** | 22,17 ± 1,14** | 26,86 ± 1,09** | 30,0 ± 0** |
| MoM | 4,42 | 3,79 | 2,67 | 2,35 | 1,85 | 1,34 |
| x ± t (ниже нормы) | 1,07 ± 0,17** | 2,02 ± 0,45** | 2,87 ± 0,48** | 4,13 ± 0,11** | 5,36 ± 0,45** | 6,98 ± 0,77** |
| MoM | 0,42 | 0,5 | 0,47 | 0,44 | 0,37 | 0,31 |

* различия достоверны при P < 0,01; ** различия достоверны при P < 0,001.

Важно отметить, что биохимический скрининг в I триместре эффективно выявляет не только хромосомную патологию, но и группу высокого риска по осложнениям беременности. Вероятность задержки развития плода увеличивается в 5,4 раза, если содержание PAPP-A ниже 1 перцентиля, а преждевременные (ранее 34 недель) роды наступают в 3,5 раза чаще, если уровень свободной р-ХГЧ выше 99 перцентиля [5].

Полученные данные об уровне биохимических сывороточных маркеров позволили отобрать группу женщин, у которых данные показатели не укладывались в пределы нормы. Нами были проанализированы обменные карты 52 беременных из этой группы. Анализ обменных карт беременных позволил проследить течение всей беременности, а самое главное - её исход. При ультразвуковом исследовании в I триместре определяют жизнеспособность плода, число плодов в матке, уточняется срок беременности, определяют грубые анатомические пороки, измеряют толщину воротникового пространства (ТВП), состояние носовых костей и др. По данным УЗИ беременных, проведённого в срок 10-14 недель, ни у одного из плодов не был выявлен дефект нервной трубки. У 1,9 % плодов была обнаружена амниотическая перетяжка в полости амниона. У 5,6 % беременных наблюдали нарушение маточно-плацентарной гемодинамики. ТВП менее 2,5 мм (что является нормой) был у всех обследованных плодов. Носовые кости визуализировались в

100 % случаев. Низкое предлежание плаценты было зарегистрировано у 17,3 % беременных, показавших аномальные концентрации сывороточных маркерных белков.

Как показывают данные анализа медицинских карт беременных, все женщины, попавшие в группу риска по показателям биохимических маркеров, имели те или иные патологии течения беременности. У 1,9 % плодов по результатам УЗИ выявлены гиперэхогенный кишечник и дефект межжелудочковой перегородки сердца. 3,8 % плодов страдали синдромом внутриутробной задержки развития. Такие патологические состояния околоплодных вод, как мало- и многоводие были отмечены у 5,6 % и 11,5 % беременных соответственно. Преждевременное созревание плаценты наблюдалось у 17,3 % обследованных женщин. УЗИ диагностика беременных во II триместре выявила 44,2 % случаев фетоплацентарной недостаточности (ФПН). Известно, что одним из клинических проявлений ФПН является гипоксия плода, которая и была отмечена в 26,9 % случаев. В одном случае был зафиксирован самопроизвольный аборт на сроке 11 недель. Так же имела место антенатальная гибель плода в 34 недели (до начала родовой деятельности). Исключая эти два неблагоприятных исхода беременности, роды остальных женщины прошли благополучно. Подобный результат был достигнут благодаря принятым мерам по сохранению беременности. Из этапного эпикриза беременных следует, что им была оказана своевременная медицинская помощь, выраженная в комплексном лечебном воздействии на ведущие звенья патогенеза. Так же врачами был обеспечен адекватный контроль за состоянием каждой беременной и плода.

По результатам нашего исследования, комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг беременных позволяет сформировать группу женщин с высоким риском осложнений беременности и рождения детей с хромосомными болезнями и/или с ВПР, подтверждая тем самым необходимость и целесообразность неинвазивных методов пренатальной диагностики.

Исследования выполнены в рамках проекта 2.2.3.3/2370 «Разработка системы мониторинга здоровья школьников, студентов, преподавателей Ростовской области на основе молекулярно-генетических и биохимических маркеров», аналитической ведомственной целевой программы «Развитие научного потенциала высшей школы (2009-2010 гг.)» Министерства образования и науки РФ.

Abstract

The efficiency of prenatal screening in the first trimester of pregnancy is analysed in this work. The level HCG and PAPP-A of women with 8 for 13 week of pregnancy is investigated. Frequency of deviations from normal indicators of biochemical markers depending on pregnancy and age term is revealed, the greatest and least pathological values are defined. The group of women with high risk of complications of pregnancy was formed, confirming with that necessity and expediency of noninvasive methods of prenatal diagnostics.

Литература

1. Алтынник Н.А., Юдина Е.В., Медведев М.В. Перинатальные исходы при эхографических маркерах врожденной и наследственной патологии. IV. Расширенное воротниковое пространство // Пренатальная диагностика. 2003. Т. 2. № 3. С. 174 -179.
2. Биохимический скрининг в пренатальной диагностике заболеваний плода : пособие для акушеров-гинекологов / под. ред. СИ. Куцева, Е.П. Гусь-кова. Ростов н/Д., 2004. 32 с.
3. Внедрение алгоритма комбинированного скрининга хромосомной патологии плода в I триместре беременности: опыт работы за 4 года / СЕ. Некрасова [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. 2007. Т. LVI. Вып. 1. С. 28 - 34.
4. Использование программ пренатального скрининга - возможности и перспективы / Т.К. Кащеева [и др.] // Справочник завед. КДЛ. 2008. № 10. С. 27-34.
5. Кащеева Т.К. Перспективы использования дополнительных сывороточных маркеров в

- биохимическом скрининге беременных // Журн. акушерства и женских болезней. 2007. Т. LVI. Вып. 1. С. 104 -108.
6. *Кащеева Т.К., Вахарловский В.Г., Баранов В.С.* О соблюдении принципов проведения биохимического скрининга беременных в Санкт-Петербурге // Алкор Био в современной лабораторной диагностике : юбил. сб. статей. СПб., 2007. С. 114- 117.
 7. *Кащеева Т.К., Некрасова Е.С.* Первый опыт комбинированного биохимического и ультразвукового скрининга в 1-м триместре беременности // Лабораторная диагностика. 2004. Т. 3. С.24 -25.
 8. *Кречмар МВ.* Особенности пренатального медико-генетического консультирования // Журн. акушерства и женских болезней. 2007. Т.106. Вып. 1. С. 16 - 20.
 9. *Мутовин Г.Р.* Основы клинической генетики. М, 2001. 234 с.
 10. Пренатальный биохимический скрининг и автоматизированный расчет риска патологии плода / Т.К. Кащеева [и др.] // Справочник завед. КДЛ. 2008. № 8. С. 24-28.

Научно-исследовательский институт биологии
Южный федеральный университет;
Клинико-диагностическая лаборатория «Наука»

Статья поступила в редакцию 02.09.09