

ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
ЛАБОРАТОРИЯ

LABORATORY

№2
2008

ТЕМАТИЧЕСКИЙ ВЫПУСК:
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ
- ДИАГНОСТИКА ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ
- ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ФАКТОР РОСТА И ПРЕЭКЛАМПСИЯ

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

Гузов И.И., к. м. н., генеральный директор Клиники и лаборатории ЦИР

Что такое пренатальная диагностика?

Слово «пренатальный» означает «дородовый». Поэтому термин «пренатальная диагностика» означает любые исследования, позволяющие уточнить состояние внутриутробного плода. Поскольку жизнь человека начинается с момента зачатия, различные проблемы со здоровьем могут быть не только после рождения, но и до рождения. Проблемы могут быть разными:

- довольно безобидными, с которыми плод может справиться сам,
- более серьезными, когда своевременная медицинская помощь сохранит здоровье и жизнь внутриутробного пациента,
- достаточно тяжелыми, с которыми современная медицина справиться не может.

Для выяснения состояния здоровья внутриутробного плода используются методы пренатальной диагностики, к которым относятся ультразвуковое исследование, кардиотокография, различные биохимические исследования и пр. Все эти методы имеют разные возможности и ограничения. Некоторые методы вполне безопасны, как, например, ультразвуковое исследование. Некоторые сопряжены с определенным риском для внутриутробного плода, например, амниоцентез (проба околоплодных вод) или биопсия ворсинок хориона.

Понятно, что методы пренатальной диагностики, сопряженные с риском осложнений беременности, должны применяться только в том случае, когда для их использования имеются веские показания. Для того, чтобы максимально сузить круг пациенток, нуждающихся в инвазивных (т. е. связанных с вмешательством в организм) методах пренатальной диагностики, используется выделение *групп риска* развития тех или иных проблем у внутриутробного плода.

Что такое группы риска?

Группами риска являются такие группы пациенток, среди которых вероятность обнаружения той или иной патологии беременности выше, чем во всей популяции (среди всех женщин данного региона). Существуют группы риска по развитию невынашивания беременности, гестоза (позднего токсикоза), различных осложнений в родах и т. д. Если женщина в результате обследования оказывается в группе риска по той или иной патологии, это не означает, что данная патология обязательно разовьется. Это означает только то, что у данной пациентки тот или иной вид патологии может возникнуть с большей вероятностью, чем у остальных женщин. Таким образом, группа риска не тождественна диагнозу. Женщина может находиться в группе риска, но никаких проблем в течение беременности может не быть. И наоборот, женщина может не находиться в группе риска, но проблема у нее возникнуть может. Диагноз же означает то, что у данной пациентки уже обнаружено то или иное патологическое состояние.

Зачем нужны группы риска?

Знание того, что пациентка входит в ту или иную группу риска, помогает врачу правильно спланировать тактику ведения беременности и родов. Выделение групп риска позволяет оградить пациенток, не входящих в группы риска, от ненужных медицинских вмешательств, и наоборот, позволяет обосновать

назначение тех или иных процедур или исследований пациенткам, входящим в группы риска.

Что такое скрининг?

Слово скрининг означает «просеивание». В медицине под скринингом понимают проведение простых и безопасных исследований большим группам населения с целью выделения групп риска развития той или иной патологии. Пренатальным скринингом называются исследования, проводимые беременным женщинам с целью выявления групп риска осложнений беременности. Частным случаем пренатального скрининга является скрининг по выявлению групп риска развития врожденных пороков у плода. Скрининг не позволяет выявить всех женщин, у которых может быть та или иная проблема, но дает возможность выделить относительно небольшую группу пациенток, внутри которой будет сосредоточена большая часть лиц с данным видом патологии.

Зачем нужен скрининг пороков развития плода?

Некоторые виды врожденных пороков у плода встречаются довольно часто, например, синдром Дауна (трисомия по 21-й паре хромосом или трисомия 21) – в одном случае на 600 – 800 новорожденных. Это заболевание, так же как и некоторые другие врожденные заболевания, возникает в момент зачатия или на самых ранних стадиях развития зародыша и с помощью инвазивных методов пренатальной диагностики (биопсии ворсинок хориона и амниоцентеза) может быть диагностировано на достаточно ранних сроках беременности. Однако такие методы сопряжены с риском целого ряда осложнений беременности: выкидыша, развития конфликта по резус-фактору и группе крови, инфицирования плода, развития тугоухости у ребенка и т. д. В частности, риск развития выкидыша после таких исследований составляет 1:200. Поэтому эти исследования следует назначать только женщинам высоких групп риска. К группам риска относятся женщины старше 35 и особенно старше 40 лет, а также пациентки с рождением детей с пороками развития в прошлом. Однако дети с синдромом Дауна могут родиться и у совсем молодых женщин. Методы скрининга – совершенно безопасные исследования, проводимые в определенные сроки беременности, – позволяют с очень большой степенью вероятности выявить группы женщин с риском синдрома Дауна, которым может быть показано проведение биопсии ворсинок хориона или амниоцентеза. Женщины, не попавшие в группы риска, не нуждаются в проведении дополнительных инвазивных исследований. Обнаружение повышенного риска развития пороков развития плода с помощью методов скрининга не является диагнозом. Диагноз может быть поставлен или отвергнут с помощью дополнительных тестов.

На какие виды врожденных пороков проводится скрининг?

В настоящее время рекомендуется проведение скрининга на следующие виды врожденных пороков у плода:

- Синдром Дауна (трисомия по двадцать первой паре хромосом)
- Синдром Эдвардса (трисомия по восемнадцатой паре)
- Дефекты нервной трубки (spina bifida и анэнцефалия)

Какие виды исследований проводятся в рамках скрининга риска пороков развития у плода?

По видам исследований выделяют:

- **Биохимический скрининг:** анализ крови на различные показатели
- **Ультразвуковой скрининг:** выявление признаков аномалий развития с помощью УЗИ.
- **Комбинированный скрининг:** сочетание биохимического и ультразвукового скринингов.

Общей тенденцией в развитии пренатального скрининга является желание получать достоверную информацию о риске развития тех или иных нарушений на как можно ранних сроках беременности. Оказалось, что комбинированный скрининг в конце первого триместра беременности (сроки 10–13 недель) позволяет приблизиться к эффективности классического биохимического скрининга второго триместра беременности.

Ультразвуковой скрининг, используемый для математической обработки рисков аномалий плода, проводится только 1 раз: в конце первого триместра беременности.

Что касается *биохимического скрининга*, то набор показателей будет различным в разные сроки беременности. В сроки беременности *10-13 недель* проверяются следующие показатели:

- свободная β -субъединица хорионического гормона человека (св. β -ХГЧ)
- РАРР-А (pregnancy associated plasma protein A), связанный с беременностью плазменный протеин А

Расчет риска измерения аномалий плода, проведенный на основании измерения этих показателей, называется *двойным биохимическим тестом первого триместра беременности*.

С помощью двойного теста в I триместре рассчитываются риск обнаружения у плода *синдрома Дауна (T21)* и *синдрома Эдвардса (T18)*. Риск дефектов нервной трубки с помощью двойного теста посчитать нельзя, поскольку ключевым показателем для определения этого риска является α -фетопротеин, который начинают определять только со второго триместра беременности.

Специальные компьютерные программы позволяют рассчитать комбинированный риск аномалий развития плода с учетом биохимических показателей, определяемых в двойном тесте первого триместра и результатов УЗИ, сделанного в сроки 10-13 недель беременности. Такой тест называется *комбинированным с ТВП двойным тестом первого триместра беременности* или *тройным тестом первого триместра беременности*. Результаты расчета рисков, полученные с помощью комбинированного двойного теста, гораздо точнее, чем расчеты риска только на основании биохимических показателей или только на основании УЗИ.

Если результаты теста в первом триместре указывают на группу риска хромосомных аномалий плода, для исключения диагноза хромосомных аномалий пациентке может быть проведена *биопсия ворсин хориона*.

В сроки беременности *14-20 недель* по последней менструации (*рекомендуемые сроки: 16-18 недель*) определяются следующие биохимические показатели:

- Общий ХГЧ или свободная β -субъединица ХГЧ
- α -фетопротеин (АФП)
- свободный (неконъюгированный) эстриол

По этим показателям рассчитываются следующие риски:

- синдрома Дауна (трисомии 21)
- синдрома Эдвардса (трисомии 18)
- дефектов нервной трубки (незаращение спинномозгового канала (spina bifida) и анэнцефалия).

Такой тест называется *тройным тестом второго триместра беременности* или *тройным биохимическим скринингом во втором триместре беременности*. Усеченным вариантом теста является так называемый двойной тест второго триместра,

включающий в себя 2 показателя: ХГЧ или свободная β -субъединица ХГЧ и АФП. Понятно, что точность двойного теста II триместра ниже, чем точность тройного теста II триместра. Еще одним вариантом биохимического пренатального скрининга является *биохимический скрининг риска только дефектов нервной трубки во втором триместре беременности*. При этом производится определение только одного биохимического маркера:

- α -фетопротеин

В какие сроки беременности проводится скрининг второго триместра?

В 14–20 недель беременности. Оптимальным сроком является 16–18 недель беременности.

Что такое комбинированный тройной тест второго триместра беременности?

Более точным и качественным вариантом тройного теста второго триместра является учет данных УЗИ, выполненного в 10-13 недель беременности (т. е. того самого УЗИ, которое используется и в первом триместре). Такой тест называют *комбинированным с ТВП тройным тестом второго триместра*, или (иногда) *четверным тестом беременности*.

Что такое четверной тест второго триместра беременности?

Еще одним вариантом биохимического скрининга во время беременности является так называемый *четверной* или *квадрупл-тест*, когда к определению трех вышеперечисленных показателей добавляется определение ингибина А. В настоящее время группа компаний ЦИР рассматривает варианты ввода четверного теста с ингибином.

Ультразвуковой скрининг в первом триместре беременности

В первом триместре беременности главным размером, используемым при расчете рисков является ширина шейной прозрачности (англ. «nuchal translucency» (NT) », франц. «clarté nuchale»). В русском медицинском обиходе данный термин часто переводится как «воротниковое пространство» (ТВП) или «шейная складка». Шейная прозрачность, воротниковое пространство и шейная складка – полные синонимы, с которыми можно встретиться в разных медицинских текстах и обозначающие одно и то же.

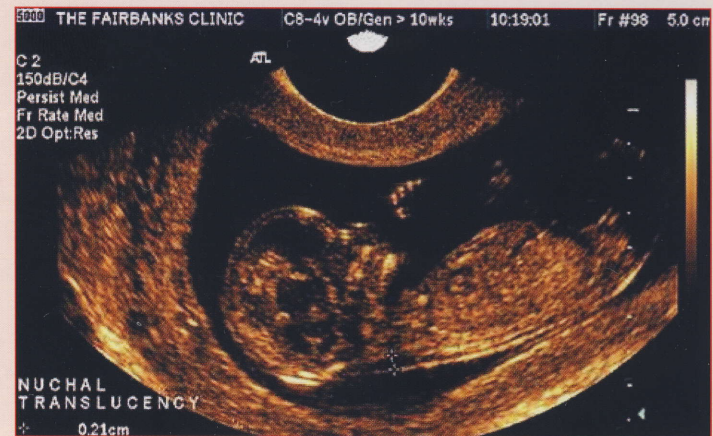


Рисунок 1.

Шейная прозрачность – определение

- Шейная прозрачность – это то, как выглядит при ультразвуковом исследовании скопление подкожной жидкости на задней поверхности шеи плода в первом триместре беременности
- Термин «шейная прозрачность» используется независимо от того, имеются ли в ней перегородки или от того, ограничена ли она шейной областью или окружает плод целиком
- Частота хромосомных и иных аномалий связана прежде всего с шириной прозрачности, а не с тем, как она выглядит в целом
- В течение второго триместра прозрачность обычно рассасывается, но в некоторых случаях может превращаться либо в шейный отек, либо в кистозные гигромы в сочетании или без сочетания с генерализованным отеком.

Измерение шейной прозрачности

Сроки беременности и копчиково-теменной размер

Оптимальным сроком беременности для измерения ШП является срок от 11 недель до 13 недель 6 дней. Минимальный размер КТР – 45 мм, максимальный – 84 мм.

Имеются две причины для выбора срока в 11 недель в качестве самого раннего срока для измерения ШП:

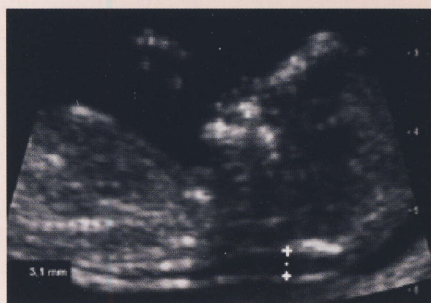
1. Скрининг требует возможности выполнения биопсии ворсин хориона до того срока, когда это исследование может осложниться отсечением конечностей плода.
2. С другой стороны, многие грубые дефекты плода могут быть обнаружены только после 11 недель беременности.
 - Постановка диагноза омфалоцеле возможна только после 12 недель.
 - Диагностика анэнцефалии возможна только после 11 недель беременности, поскольку только с этого срока появляются ультразвуковые признаки окостенения черепа плода.
 - Оценка четырехкамерности сердца и крупных сосудов возможна только после 10 недель беременности.
 - Мочевой пузырь визуализируется у 50% здоровых плодов в 10 недель, у 80% – в 11 недель и у всех плодов – в 12 недель.

Изображение и измерение

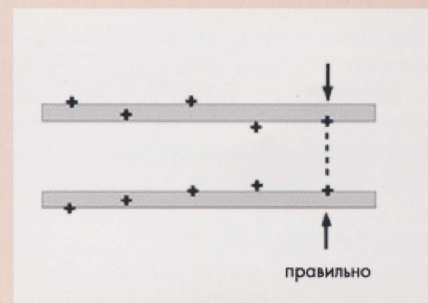
Для измерения ШП ультразвуковой аппарат должен иметь высокое разрешение с функцией видео-петли и калибраторами, которые могут измерять размер с точностью до десятых долей миллиметра. ШП можно измерить с помощью абдоминального датчика в 95% случаев, в случаях, когда это невозможно выполнить, следует использовать влагалищный датчик.

При измерении ШП в картинку должны попадать только голова и верхняя часть грудной клетки плода. Увеличение должно быть максимальным, так что небольшое смещение маркеров дает изменение в измерении не более чем на 0,1 мм. При увеличении картинки, до или после фиксации изображения, важно уменьшить гейн. Это позволяет избежать ошибки измерения, когда маркер попадает в размытую область и тем самым размер ШП будет недооценен.

Должен быть получен хороший сагитальный срез, такого же качества, как при измерении КТР. Измерение должно производиться в нейтральном положении головки плода: разгибание



Измерение шейного пространства



Правильное измерение толщины воротникового пространства

Рисунок 2.

головки может увеличивать значение ТВП на 0,6 мм, сгибание головки – уменьшать показатель на 0,4 мм.

Важно не спутать кожу плода и амнион, поскольку в эти сроки беременности оба образования выглядят как тонкие мембраны. При сомнении следует дождаться момента, когда плод сделает движение и отойдет от амниона. Альтернативным способом является попросить беременную покашлять или легонько постучать по брюшной стенке беременной.

Замеряется наибольшее перпендикулярное расстояние между внутренними контурами шейной прозрачности (см. рисунок ниже). Замеры проводятся трижды, для расчета используется наибольшее значение размера. В 5-10% случаев обнаруживается обвитие пуповины вокруг шейки плода, что может значительно затруднить измерение. В таких случаях используется 2 измерения: выше и ниже места обвития пуповины, для расчета рисков используется среднее значение этих двух измерений.

Стандарты ультразвукового сканирования в конце первого триместра беременности разрабатываются базирующейся в Англии организацией Fetal Medicine Foundation (FMF). В группе компаний ЦИР УЗИ проводится по протоколу FMF.

Дополнительные ультразвуковые признаки риска синдрома Дауна

В последнее время дополнительно к измерению ШП для диагностики синдрома Дауна в конце первого триместра беременности используются следующие ультразвуковые признаки:

- **Определение носовой кости.** В конце первого триместра носовая кость *не определяется* с помощью УЗИ у 60–70% плодов с синдромом Дауна и только у 2% здоровых плодов.

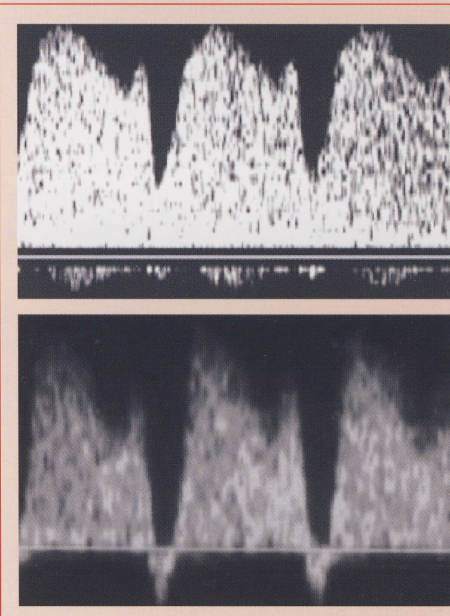


Рисунок 3. Форма кровотока в аранциевом протоке при доплерометрии.

Вверху: норма; внизу: при трисомии 21

- Оценка кровотока в аранциевом (венозном) протоке. Нарушения формы волны кровотока в аранциевом протоке обнаруживаются у 80% плодов с синдромом Дауна и только у 5% хромосомно нормальных плодов
- Уменьшение размеров верхнечелюстной кости
- Увеличение размеров мочевого пузыря (“мегацистит”)
- Умеренная тахикардия у плода

Не только синдром Дауна!

Во время УЗИ в конце первого триместра оценка контура плода поставляет выявить также следующие аномалии плода:

- Экзенцефалия – анэнцефалия
- Кистозная гигрома (отечность на уровне шеи и спины плода), более чем в половине случаев обусловлена хромосомными аномалиями
- Омфалоцеле и гастросхизис. Диагноз омфалоцеле может быть поставлен только после 12 недель беременности, поскольку до этого срока физиологическая пупочная грыжа, довольно часто обнаруживаемая, не имеет клинического значения
- Единственная пупочная артерия (в большом проценте случаев сочетается с хромосомными аномалиями у плода)

Каким образом рассчитываются риски?

Для вычисления рисков используется специальное программное обеспечение. Простое определение уровня показателей в крови недостаточно для того, чтобы решить, повышен риск аномалий развития, или нет. Программное обеспечение должно быть сертифицировано для использования с целью пренатального скрининга. На первом этапе компьютерного обобщения цифры показателей, полученные при лабораторной диагностике, переводятся в так называемые МоМ (multiple of median, кратное медианы), характеризующие степень отклонения того или иного показателя от медианы. На следующем этапе расчета производится поправка МоМ на различные факторы (масса тела женщины, расовая принадлежность, наличие некоторых заболеваний, курение, многоплодная беременность и т. д.). В результате получают так называемые скорректированные МоМ. На третьем этапе расчета скорректированные МоМ используются для расчета рисков. Программное обеспечение специальным образом настраивается под используемые в лаборатории методы определения показателей и реактивы. Недопустимо рассчитывать риски с использованием анализов, сделанных в другой лаборатории. Наиболее точным расчет рисков аномалий плода бывает при использовании данных ультразвукового исследования, выполненного в 10-13 недель беременности.

Что такое МоМ?

МоМ – английская аббревиатура термина “multiple of median”, что в переводе означает “кратное медианы”. Это коэффициент, показывающий степень отклонения значения того или иного показателя пренатального скрининга от среднего значения для срока беременности (медианы). МоМ рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{МоМ} = \frac{\text{[Значение показателя в сыворотке крови пациентки]}}{\text{[Значение медианы показателя для срока беременности]}}$$

Поскольку значение показателя и медиана имеют одни и те же единицы измерения, значение МоМ не имеет единиц измерения. Если значение МоМ у пациентки близко к единице, то значение показателя близко к среднему в популяции, если выше единицы – выше среднего в популяции, если ниже единицы – ниже среднего в популяции. При врожденных пороках плода могут быть

статистически значимые отклонения МоМ маркеров. Однако в чистом виде МоМ почти никогда не используются в расчете рисков аномалий плода. Дело в том, что при наличии целого ряда факторов, средние значения МоМ отклоняются от средних в популяции. К таким факторам относятся масса тела пациентки, курение, расовая принадлежность, наступление беременности в результате ЭКО и др. Поэтому после получения значений МоМ программа расчета рисков делает поправку на все эти факторы, в результате чего получается так называемое “скорректированное значение МоМ”, которое и используется в формулах расчета рисков. Поэтому в бланках заключения по результатам анализа рядом с абсолютными значениями показателей указываются скорректированные значения МоМ для каждого показателя.

Типичные профили МоМ при патологии беременности

При различных аномалиях плода значения МоМ сочетанно отклонены от нормы. Такие сочетания отклонений МоМ называются профилями МоМ при той или иной патологии. В таблицах ниже приведены типичные профили МоМ при разных сроках беременности.

Типичные профили МоМ - Первый триместр		
Аномалия	РАРР-А	Своб. β-ХГЧ
Тр. 21 (синдром Дауна)	0,41	1,98
Тр. 18 (Синдром Эдвардса)	0,16	0,34
Триплоидия типа I/II*	0,75/0,06	
Синдром Шерешевского-Тернера	0,49	1,11
Синдром Клайнфельтера	0,88	1,07

Типичные профили МоМ - Второй триместр				
Аномалия	АФП	Общ. ХГЧ	Св. эстриол	Ингибин А
Тр. 21 (синдром Дауна)	0,75	2,32	0,82	1,79
Тр. 18 (Синдром Эдвардса)	0,65	0,36	0,43	0,88
Триплоидия типа I/II*	6,97	13	0,69	
Синдром Шерешевского-Тернера	0,99	1,98	0,68	
Синдром Клайнфельтера	1,19	2,11	0,60	0,64-3,91

*Триплоидия I типа (= мужского типа) – это такой вид триплоидии, когда источником лишнего гаплоидного хромосомного набора является сперматозоид.

Триплоидия II типа (= женского типа) – это такой вид триплоидии, когда дополнительный гаплоидный набор хромосом получен зиготой со стороны яйцеклетки. Типичным проявлением триплоидии I типа является пузырный занос. Типичным проявлением триплоидии II типа является синдром пустого плодного яйца (анэмбриония). Различия в симптоматике триплоидий I и II типов связаны с различием геномного импринтинга при разных источниках лишнего гаплоидного набора хромосом. Развитие плаценты целиком контролируется генами, полученными от отца. Парные им материнские гены выключены в связи с импринтингом (метиловыми метками). Биохимический пренатальный скрининг позволяет не только заподозрить наличие трисомии, но и установить «виновника» – мать или отца, что может иметь клиническое значение для планирования следующей беременности.

Показания к пренатальному скринингу I и II триместра на риск аномалий плода

В настоящее время пренатальный скрининг рекомендуется проводить всем беременным женщинам. Приказ Минздрава РФ от 2000

г. обязывает женские консультации проводить биохимический пренатальный скрининг всем беременным пациенткам во втором триместре беременности по двум показателям (АФП и ХГЧ).

Приказ № 457 от 28.12.2000 г. «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей»:

«В 16-20 недель производить забор крови у всех беременных для проведения исследований не менее двух сывороточных маркеров(АФП,ХГЧ)»

Важность проводить мониторинг врожденных заболеваний на постоянной основе в г.Москве рассматривается также в постановлении правительства Москвы об учреждении городской программы «Здоровье детей» на 2003-2005 годы.

Постановление Правительства Москвы от 23 июля 2002 г. № 572-ПП

«Целесообразно начать в Москве проведение генетического мониторинга врожденных пороков развития новорожденных, пренатального скрининга на болезнь Дауна и дефектов нервной трубки»

С другой стороны, пренатальный скрининг должен быть сугубо добровольным делом. В большинстве западных стран обязанностью врача является информирование пациентки о возможности проведения таких исследований и о целях, возможностях и ограничениях пренатального скрининга. Главной проблемой является то, что никакого лечения обнаруженных аномалий не существует. В случае подтверждения наличия аномалий супружеская пара становится перед выбором: прервать беременность или сохранить ее. Это нелегкий выбор.

Что такое синдром Эдвардса?

Это состояние, обусловленное наличием в кариотипе лишней 18-й хромосомы (трисомия 18). Синдром характеризуется грубыми физическими аномалиями и умственной отсталостью. Это летальное состояние: 50% больных детей умирают в первые 2 месяца жизни, 95% – в течение первого года жизни. Девочки поражаются в 3-4 раза чаще, чем мальчики. Частота в популяции колеблется от 1 случая на 6000 родов до 1 случая на 10000 родов (примерно в 10 раз реже, чем синдром Дауна).

Что такое свободная β -субъединица ХГЧ?

Молекулы ряда гормонов гипофиза и плаценты (тиреотропного гормона (ТТГ), фолликул-стимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и хорионического гормона человека (ХГЧ)) имеют сходную структуру и состоят из α и β -субъединиц. Альфа-субъединицы этих гормонов очень сходны и основные различия между гормонами заключаются в строении β -субъединиц. ЛГ и ХГЧ являются очень сходными не только по строению α -субъединиц, но и по строению β -субъединиц. Вот почему они являются гормонами с одинаковым действием. Во время беременности выработка ЛГ гипофизом падает практически до нуля, а концентрации ХГЧ очень высоки. Плацента вырабатывает очень большие количества ХГЧ, и хотя в основном этот гормон поступает в кровь в собранном виде (димерная молекула, состоящая из обеих субъединиц), в небольшом количестве в кровь поступает также свободная (не связанная с α -субъединицей) β -субъединица ХГЧ. Концентрация ее в крови во много раз меньше, чем концентрация общего ХГЧ, но этот показатель гораздо надежнее может указывать на риск проблем у внутриутробного плода на ранних сроках беременности. Определение свободной β -субъединицы ХГЧ в крови имеет значение также для диагностики трофобластической болезни (пузырного заноса и хорионэпителиомы), некоторых

опухолей яичка у мужчин, мониторинге успеха процедур экстракорпорального оплодотворения.

Какой показатель: общий ХГЧ или свободная β -субъединица ХГЧ – предпочтительнее использовать в тройном тесте второго триместра?

Использование определения свободной β -субъединицы ХГЧ по сравнению с определением общего ХГЧ дает более точный расчет риска синдрома Дауна, однако в классических статистических расчетах риска синдрома Эдвардса в популяции использовалось определение уровня общего ХГЧ в крови матери. Для β -субъединицы ХГЧ таких расчетов не проводилось. Поэтому нужно делать выбор между более точным вычислением риска синдрома Дауна (в случае β -субъединицы) и возможностью вычисления риска синдрома Эдвардса (в случае общего ХГЧ). Напомним, что в первом триместре для вычисления риска синдрома Эдвардса используется только свободная β -субъединица ХГЧ, но не общий ХГЧ. Синдром Эдвардса характеризуется низкими цифрами всех 3-х показателей тройного теста, поэтому в подобных случаях можно сделать оба варианта тройного теста (с общим ХГЧ и со свободной β -субъединицей).

Что такое РАРР-А?

Ассоциированный с беременностью плазменный протеин А (pregnancy-associated plasma protein-A, РАРР-А) впервые был описан в 1974 г. в виде высокомолекулярной белковой фракции в сыворотке крови женщин на поздних сроках беременности. Оказалось, что это большой цинк-содержащий металогликопротеин с молекулярной массой около 800 кДа. Во время беременности РАРР-А вырабатывается синцитиотрофобластом (тканью, являющейся наружным слоем плаценты) и экстраворсинным цитотрофобластом (островками клеток плода в толще слизистой оболочки матки) и поступает в кровоток матери. Биологическое значение этого белка не до конца изучено. Было показано, что он связывает гепарин и является ингибитором эластазы гранулоцитов (фермента, индуцируемого при воспалении), поэтому предполагается, что РАРР-А модулирует иммунный ответ материнского организма и является одним из факторов, который обеспечивает развитие и выживание плаценты. Кроме того, было установлено, что он является протеазой, расщепляющей протеин 4, связывающий инсулиноподобный фактор роста. Существуют серьезные основания полагать, что РАРР-А является одним из факторов паракринной регуляции не только в плаценте, но и в некоторых других тканях, в частности в атеросклеротических бляшках. Предлагается использовать данный маркер как один из факторов риска ишемической болезни сердца.

Концентрации РАРР-А в крови матери постоянно увеличиваются с увеличением срока беременности. Наибольший рост этого показателя отмечается в конце беременности.

В течение последних 15 лет РАРР-А изучался в качестве одного из трех маркеров риска трисомии 21 (синдром Дауна) (вместе со свободной β -субъединицей ХГЧ и толщиной воротникового пространства). Оказалось, что уровень этого маркера в конце первого триместра беременности (8-14 недель) значительно снижен при наличии у плода трисомии 21 или трисомии 18 (синдром Эдвардса). Уникальностью этого показателя является то, что значимость его как маркера синдрома Дауна исчезает после 14 недель беременности. Во втором триместре уровни его в материнской крови при наличии у плода трисомии 21 не отличаются от таковых у беременных со здоровым плодом. Если рассматривать РАРР-А в качестве изолированного маркера риска синдрома Дауна в первом триместре беременности, наиболее

значимым было бы его определение в сроки 8–9 недель. Однако свободная β -субъединица ХГЧ является стабильным маркером риска синдрома Дауна в сроки 10–18 недель, т. е. позже РАРР-А. Поэтому оптимальным сроком сдачи крови для двойного теста первого триместра беременности – 10–12 недель.

Комбинация измерения уровня РАРР-А с определением концентрации свободной β -субъединицы ХГЧ в крови и определением ТВП с помощью УЗИ в конце первого триместра беременности позволяет выявить до 90% женщин с риском развития синдрома Дауна в старшей возрастной группе (после 35 лет). Вероятность ложноположительных результатов при этом составляет около 5%.

Кроме пренатального скрининга риска синдрома Дауна и синдрома Эдвардса, в акушерстве определение РАРР-А используется также при следующих видах патологии:

- Угроза выкидыша и остановки развития беременности на малых сроках
- Синдром Корнелии де Ланж.

Диагностика риска *остановки развития плода* на малых сроках беременности явилось исторически первым клиническим применением определения РАРР-А в сыворотке крови, предложенным в начале 1980-х годов. Было показано, что женщины с низкими уровнями РАРР-А на ранних сроках беременности попадают в группы риска последующей остановки развития беременности и *тяжелых форм позднего токсикоза*. Поэтому рекомендуется определение этого показателя в сроки 7–8 недель женщинам с тяжелыми осложнениями беременности в анамнезе.

Синдром Корнелии де Ланж – это редкая форма врожденных пороков развития плода, обнаруживаемая в 1 случае на 40 000 родов. Синдром характеризуется отставанием умственного и физического развития, пороками сердца и конечностей и характерными особенностями черт лица. Было показано, что при данном состоянии уровни РАРР-А в крови в сроки 20–35 недель значимо ниже нормы. Исследование группы Эйткена в 1999 г. показало, что данный маркер может использоваться для скрининга на синдром Корнелии де Ланж и во втором триместре беременности, поскольку уровни показателя у таких беременных в среднем были в 5 раз ниже нормы.

Реактивы, используемые для определения РАРР-А и свободной β -субъединицы ХГЧ, на порядок дороже реактивов, используемых для большинства гормональных показателей, что делает данный тест более дорогим исследованием по сравнению с определением большинства гормонов репродуктивной системы.

Что такое α -фетопротеин?

Это гликопротеин плода, вырабатываемый вначале в желточном мешке, а потом в печени и желудочно-кишечном тракте плода. Это транспортный белок в крови плода, связывающий целый ряд различных факторов (билирубин, жирные кислоты, стероидные гормоны). Это двойной регулятор роста внутриутробного плода. У взрослого человека никаких известных функций АФП не выполняет, хотя может повышаться в крови при заболеваниях печени (цирроз, гепатит) и при некоторых опухолях (гепатоклеточная карцинома и герминативная карцинома). В крови матери уровень АФП постепенно повышается с увеличением срока беременности и достигает максимума к 30 неделям. Уровень АФП в крови матери повышается при дефектах нервной трубки у плода и при многоплодной беременности, понижается – при синдроме Дауна и при синдроме Эдвардса.

Что такое свободный эстриол?

Эстриол синтезируется в плаценте из 16α -гидрокси-дегидроэпиандростерон-сульфата, поступающего со стороны плода.

Главный источник предшественников эстриола – надпочечники плода. Эстриол является главным эстрогенным гормоном беременности и обеспечивает рост матки и подготовку молочных желез к лактации.

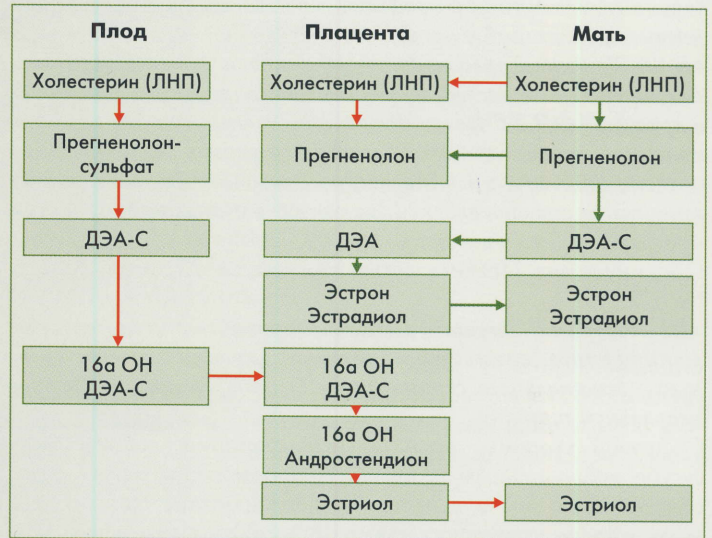


Рисунок 4.

90% эстриола после 20 недель беременности образуются из ДЭА-С плода. Большой выход ДЭА-С из надпочечника плода связан с низкой активностью 3β -гидроксистероид-дегидрогеназы у плода. Протективным механизмом, защищающим плод от избытка андрогенной активности, является быстрая конъюгация стероидов с сульфатом. В сутки плод вырабатывает более 200 мг ДЭА-С в день, в 10 раз больше матери. В печени матери эстриол быстро подвергается конъюгации с кислотами, в основном с гиалуроновой кислотой, и таким образом инактивируется. Наиболее точным методом определения активности надпочечников плода является определение уровня свободного (неконъюгированного) эстриола.

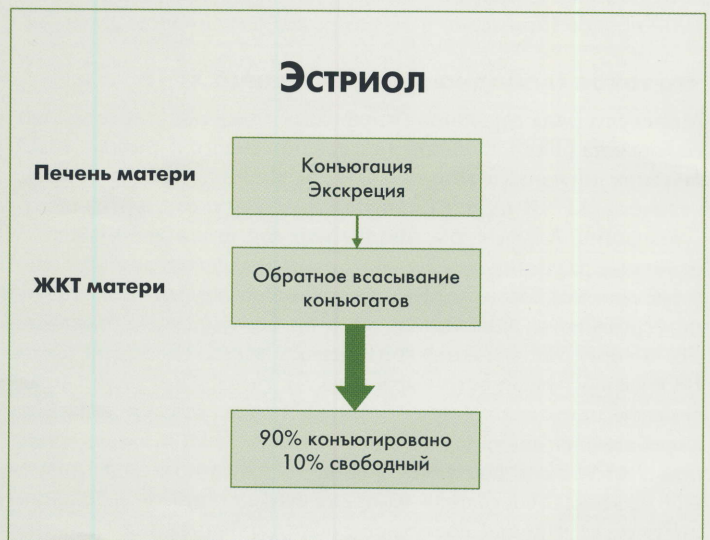


Рисунок 5.

Уровень свободного эстриола постепенно повышается по мере развития беременности и в третьем триместре беременности может использоваться для диагностики благополучия плода. При ухудшении состояния плода в третьем триместре беременности может наблюдаться резкое падение уровня свободного

эстриола. Уровень свободного эстриола часто понижен при синдроме Дауна и при синдроме Эдвардса. Прием дексаметазона, преднизолона или метипреда при беременности подавляет функцию надпочечников плода, поэтому уровень свободного эстриола у таких пациенток часто снижается (снижение поступления эстриола со стороны плода). При приеме антибиотиков усиливается скорость конъюгации эстриола в печени матери и снижается обратное всасывание конъюгатов из кишечника, поэтому уровень эстриола тоже снижается, но уже за счет ускорения его инактивации в организме матери. Для точной интерпретации данных тройного теста очень важно, чтобы пациентка указала полный список лекарств, принимавшихся или принимаемых во время беременности с дозами и сроками приема.

Варианты пренатального скрининга в лабораторной практике

Существует несколько вариантов пренатального биохимического и ультразвукового скрининга:

Полный комбинированный скрининг I-II триместра беременности, включающий в себя:

1. Ультразвуковое исследование в 10-13 недель беременности (по дате менструации)
2. Анализ крови на β -ХГЧ и PAPP-A в сроки 10-13 недель по дате последней менструации
3. Анализ крови на общий ХГЧ (вариант: свободная β -субъединица ХГЧ), АФП и свободный эстриол в сроки 16-18 недель беременности
4. Компьютерную обработку данных комбинированного скрининга первого и второго триместра с помощью лицензированной по европейским стандартам программы, выполняемой специально обученными специалистами
5. Выдачу заключений по комбинированному скринингу первого триместра и по комбинированному скринингу второго триместра в течение одного рабочего дня после сдачи анализа крови.

Комбинированный биохимический скрининг I триместра беременности, включающий в себя:

1. Ультразвуковое исследование в 10-13 недель беременности (по дате менструации)
2. Анализ крови на β -ХГЧ и PAPP-A в сроки 10-13 недель по дате последней менструации

Комбинированный биохимический скрининг II триместра беременности, включающий в себя:

1. Ультразвуковое исследование в 10-13 недель беременности (по дате менструации)
2. Анализ крови на общий ХГЧ (вариант: свободная β -субъединица ХГЧ), АФП и свободный эстриол в сроки 14-20 недель беременности

Ультразвуковой скрининг первого триместра беременности, включающий в себя определение ТВП.

Биохимический скрининг I триместра беременности, включающий в себя:

- Анализ крови на β -ХГЧ и PAPP-A в сроки 10-13 недель по дате последней менструации

Биохимический скрининг II триместра беременности, включающий в себя:

- Анализ крови на общий ХГЧ (вариант: свободная β -субъединица ХГЧ), АФП и свободный эстриол в сроки 14-20 недель беременности

Обязательным условием включения пациентки в такую программу является заполнение специальной анкеты, необходимой для учета всех факторов (масса тела пациентки, одноплодная или многоплодная беременность, прием лекарств, ЭКО и др.).

Алгоритм проведения пренатального скрининга I и II триместра беременности

1. Рассчитываем срок беременности, лучше после консультации с врачом.

Скрининг I триместра имеет свои особенности. Он проводится в сроки 10–13 недель беременности и достаточно жестко ограничен по срокам. Если сдать кровь слишком рано или слишком поздно, если ошибиться в расчете сроков беременности на момент сдачи крови, точность расчета резко уменьшится. Сроки беременности в акушерстве обычно рассчитываются по первому дню последней менструации, хотя зачатие происходит в день овуляции, т. е. при 28-дневном цикле – через 2 недели после первого дня менструации. Поэтому сроки 10 – 13 недель по дню менструации соответствуют 8–11 неделям по зачатию. Сложности в расчете сроков беременности могут быть при нерегулярном менструальном цикле, при беременности, наступившей вскоре после родов, при цикле, более чем на неделю отклоняющемся от 28 дней. Поэтому лучше всего довериться профессионалам, и для расчета сроков беременности, проведения УЗИ и сдачи крови обратиться к врачу.

2. Делаем УЗИ.

Следующим этапом должно быть проведение УЗИ в сроки 10–13 недель беременности. Данные этого исследования будут использованы программой расчета рисков как в первом, так и во втором триместре. Начинать обследование нужно именно с УЗИ, поскольку в процессе исследования могут выявиться проблемы с развитием беременности (например, остановка или отставание в развитии), многоплодная беременность, будут достаточно точно рассчитаны сроки зачатия. Врач, проводящий УЗИ, поможет пациентке рассчитать сроки сдачи крови для биохимического скрининга. Если УЗИ окажется сделанным слишком рано по срокам беременности, то, возможно, врач рекомендует повторить исследование спустя какое-то время. Для расчета рисков будут использоваться следующие данные из заключения УЗИ: дата УЗИ, копчико-теменной размер (КТР) и толщина воротникового пространства (ТВП) (английские сокращения соответственно CRL (crown-rump length) и NT (nuchal translucency)).

3. Осуществляем забор крови.

Имея результаты УЗИ, можно приходить для сдачи крови. Взятие крови проводится натощак.

В день сдачи крови пациентка должна будет заполнить специальную анкету. В идеальном случае анкета должна быть заполнена с помощью врача акушера-гинеколога, наблюдающего беременную женщину. Перед приходом для сдачи крови на биохимические показатели пациентка должна взвеситься — это необходимо для точного расчета рисков. В анкете пациентка должна будет указать точную массу тела. Для учета всех факторов, могущих повлиять на уровни биохимических показателей, пациентка должна заранее составить список, дозировки и даты приема всех лекарств во время беременности. Положения анкеты, которые покажутся непонятными, можно заполнить с помощью нашего сотрудника или лечащего врача.

Оптимальные сроки для сдачи анализа крови на пренатальный скрининг в первом триместре: 10–13 недель, во втором триместре: 16–18 недель, хотя допускаются сроки 14–20 недель.

Внимание!

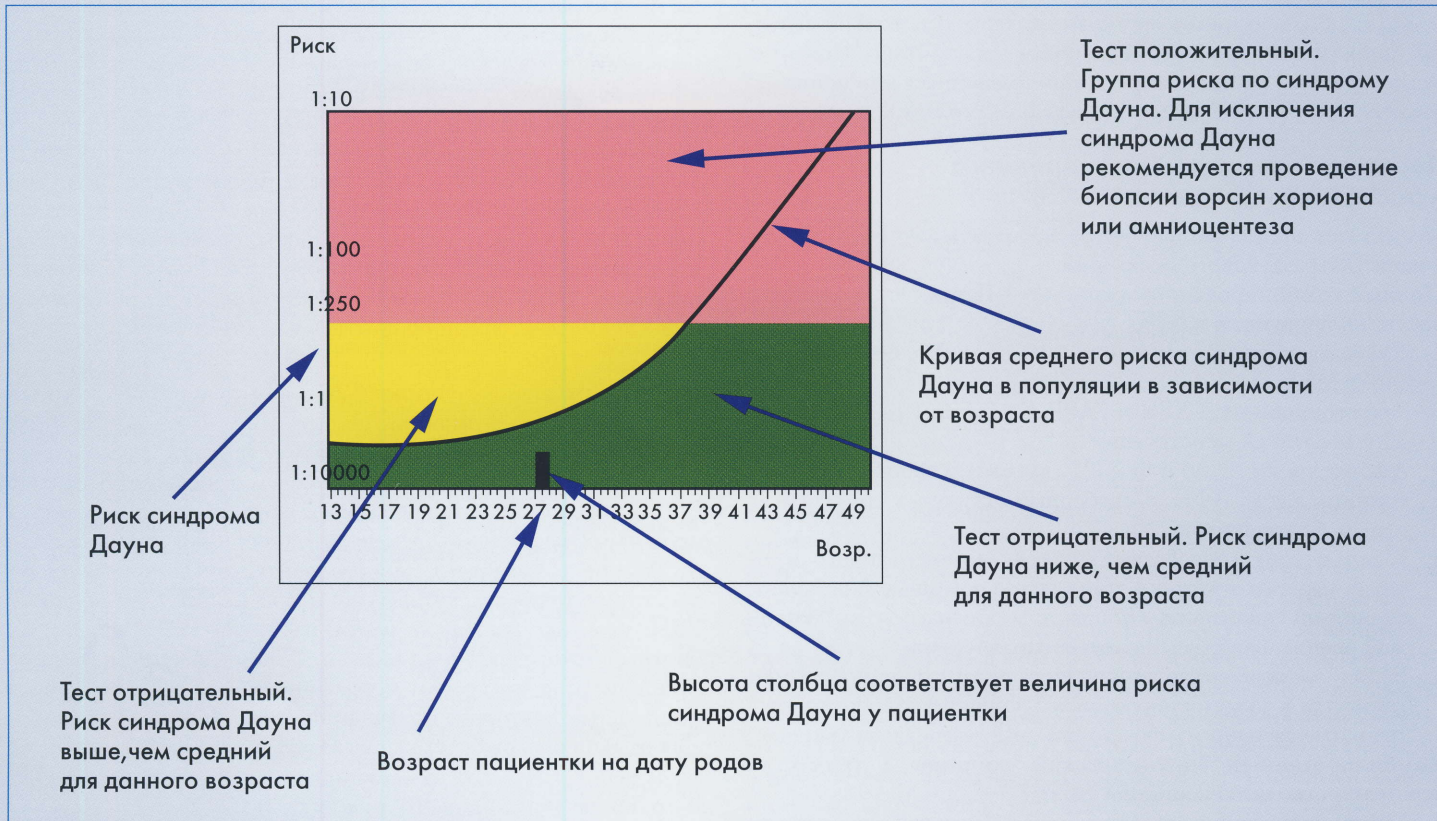
- для скрининга в первом триместре беременности вовсе не обязательно сдавать кровь в тот день, когда будет сделано УЗИ, важно лишь уложиться в сроки беременности.

- *Перед сдачей крови во втором триместре делать УЗИ не нужно*, поскольку будут использоваться данные УЗИ, сделанного в первом триместре.
- Если пациентка сдает кровь в сроки до 10 недель беременности или после 20 недель беременности, рассчитать риски будет невозможно, поэтому в таких случаях пациентка получит только цифры показателей в крови с указанием медианных значений для разных сроков беременности.

4. Получаем результат.

Теперь нужно получить результаты анализа. Это означает, что анализы, сданные с понедельника по четверг будут готовы на следующий день, а сданные с пятницы по воскресенье – в понедельник.

Заключения по результатам исследования выдаются пациентке на русском языке.



Объяснения терминов и сокращений

Дата отчета	Дата компьютерной обработки результатов
Срок беременности	Недели + дни
Дата УЗИ	Дата проведения УЗИ. Обычно не совпадает с датой сдачи крови.
Плоды	Количество плодов. 1 – одноплодная беременность; 2 – двойня; 3 – тройня
ЭКО	Беременность наступила в результате ЭКО
КТР	Копчиково-теменной размер, определенный во время УЗИ
МоМ	Кратное медианы (multiple of median), степень отклонения результата от среднего для данного срока беременности
Скорр. МоМ	Скорректированное МоМ. Значение МоМ после коррекции по массе тела, возрасту, расовой принадлежности, количеству плодов, наличию диабета, курению, лечению бесплодия методом ЭКО.
NT	Толщина воротникового пространства (nuchal translucency). Синоним: шейная складка. В различных вариантах отчетов могут приводиться либо абсолютные значения в мм, либо степень отклонения от медианы (МоМ)
Возрастной риск	Среднестатистический риск для данной возрастной группы. Не учитываются никакие факторы, кроме возраста.
Tr. 21	Трисомия 21, синдром Дауна
Tr. 18	Трисомия 18, синдром Эдвардса
Биохимический риск	Риск аномалий плода после компьютерной обработки данных анализа крови без учета данных УЗИ
Комбинированный риск	Риск аномалий плода после компьютерной обработки данных анализа крови с учетом данных УЗИ.
	Наиболее точный показатель степени риска
fb-HCG	Свободная β-субъединица ХГЧ
ДПМ	Дата последней менструации
AFP	α-фетопротеин
HCG	Общий ХГЧ (human chorionic gonadotropin)
uE3	Свободный эстриол (unconjugated estriol)
+NT	Расчет проводился с учетом данных УЗИ
mIU/ml	мМЕ/мл
ng/ml	нг/мл
IU/ml	МЕ/мл