

**Игорь Иванович Гузов, к. м. н**

**Генеральный директор**

**Клиники и лаборатории ЦИР**

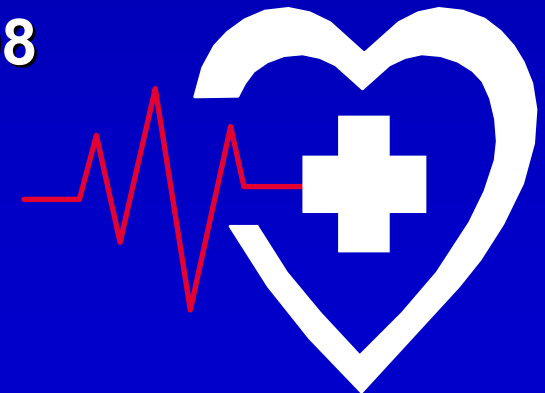
---

*Роль комплексного пренатального  
скрининга в выявлении групп  
риска развития патологии плода*

**Санкт-Петербург 14 марта 2008**

**<http://www.cironline.ru>**

**<http://www.cirlab.ru>**



# *Место пренатального скрининга в диагностике аномалий плода*

---

- Там, где неинвазивные методы недостаточно эффективны, приходится использовать инвазивную диагностику
- Инвазивная диагностика (биопсия ворсин хориона, амниоцентез, кордоцентез) сопряжена с риском осложнений беременности
- Поэтому применение инвазивной диагностики оправдано только в группах риска развития врожденной патологии плода и не применимо для массового использования.



# *Место пренатального скрининга в диагностике аномалий плода*

---

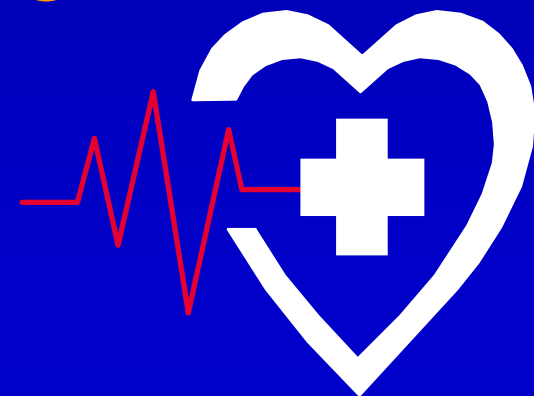
- При некоторых видах врожденной патологии группа риска связана с состоянием здоровья женщины или мужчины (например, носительство генов наследственных болезней)
- Однако есть целая группа аномалий плода, когда никаких факторов риска со стороны здоровья мужа или жены может не быть вообще



*Факторов риска может не быть вообще*

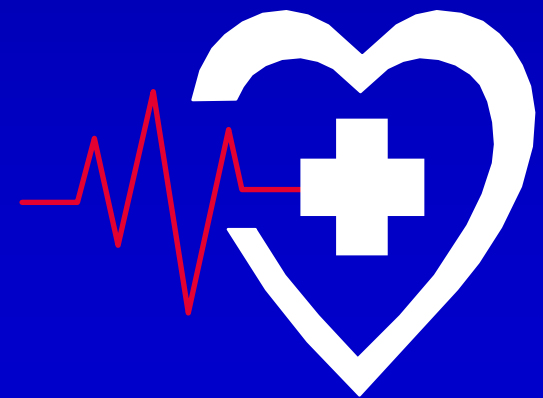
---

- Хромосомные нарушения у внутриутробного плода



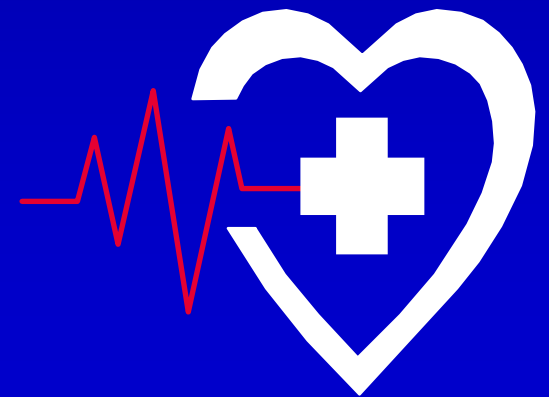
---

# Почему?



---

*Потому что это биологическая  
плата за разнообразие вида*



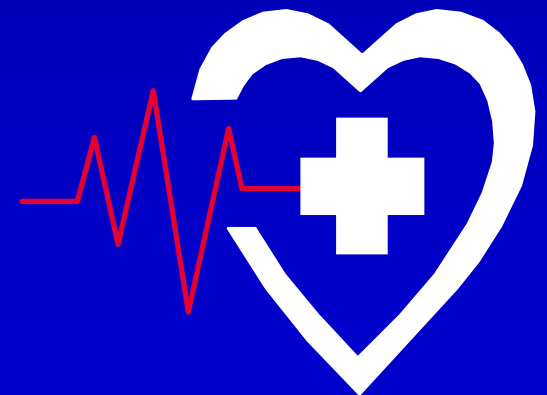
# Мейоз

---

- Главная причина количественных хромосомных аномалий у плода — нерасхождение хромосом в мейозе (non-disjunction)
- Вероятность нерасхождения хромосом составляет 1 — 1,5% на каждую хромосомную пару
- В результате нерасхождения хромосом возникают хромосомно неравновесные гаметы: сперматозоиды и яйцеклетки, имеющие лишнюю хромосому или не имеющие какой-либо хромосомы
- Участие хромосомно неравновесных гамет в оплодотворении приводит к образованию зигот с трисомиями или моносомиями



- 
- Таким образом, процесс мейоза, давая значительные преимущества виду в целом, сопровождается определенным процентом брака на индивидуальном уровне

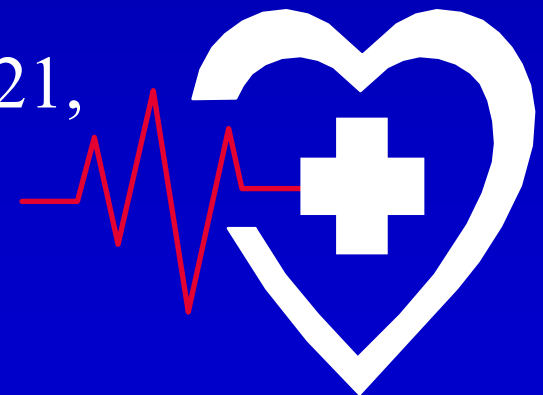




# *Механизмы защиты от ошибок мейоза*

---

- Все моносомии элиминируются на этапе до имплантации или на этапе имплантации (кроме некоторых случаев моносомии X)
- Большая часть трисомий и полиплоидии останавливаются в развитии в первом триместре беременности (кроме отдельных случаев трисомии X, синдрома Клайнфельтера (XXY), трисомии 21, трисомии 18 и некоторых других)



- 
- Только 40% гамет хромосомно нормальны
  - Процент хромосомной патологии гамет может быть выше у некоторых категорий людей (женщины старшего репродуктивного возраста, лица, подвергшиеся действию мутагенных факторов, врожденная нестабильность мейоза, вредные (в том числе и ятрогенные) факторы в период пренатального развития)
  - **Однако хромосомная патология плода может возникнуть у супружеской пары без каких-либо факторов риска**



# Формулировка проблемы

---

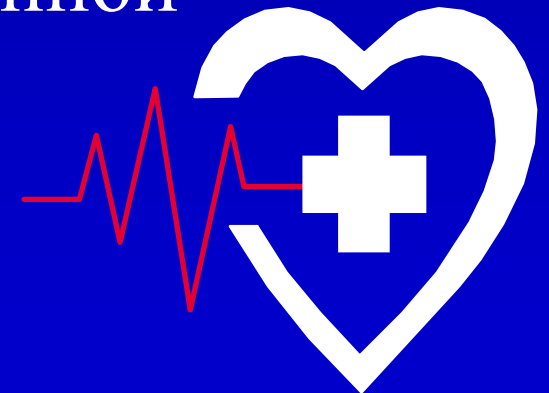
- Поскольку врожденные хромосомные аномалии могут возникнуть у любой женщины, а проведение инвазивной пренатальной диагностики сопряжено с риском осложнений беременности (инфицирование, прерывание беременности, изоиммунизация, ампутация конечностей, снижение слуха и т. д.), были разработаны методы выявления групп риска развития наиболее значимых хромосомных аномалий с помощью неинвазивных методов – **пренатальный скрининг**



# *Синдром Дауна*

---

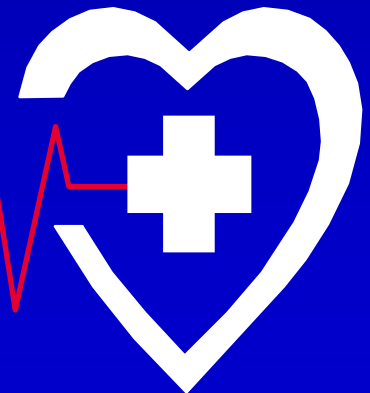
- Трисомия 21
- Причина: лишняя 21 хромосома в сперматозоиде или в яйцеклетке
- Частота: 1 случай на 600-800 родов
- Фактор риска: возраст беременной
- Возникает в момент зачатия



# Синдром Дауна

---

- Основная проблема:
  - Может возникнуть у любой женщины, независимо от возраста и других факторов риска
  - Мало зависит от состояния здоровья женщины, что делает невозможным проведение скрининговых исследований до беременности
  - Диагностика во время беременности сопряжена с риском осложнений



# *PRISCA*

---

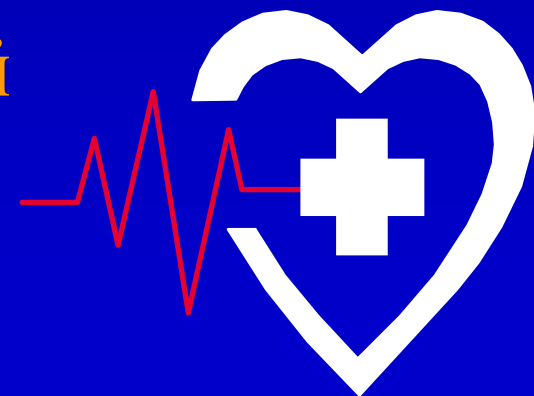
- PRISCA: **P**renatal **R**isk **A**ssessment
- Программа расчета риска осложнений беременности, имеющая европейскую и российскую сертификации
- Использует надежные алгоритмы вычисления
- Позволяет работать с любыми реактивами
- Обладает гибким интерфейсом
- Полностью русифицирована



# *Пренатальный скрининг*

---

- Не может поставить точный диагноз
- Не может выявить все случаи аномалий
- **Может выделить группу беременных, внутри которой риск развития врожденных хромосомных аномалий выше, чем риск осложнений инвазивной диагностики.**



# *Пренатальный скрининг*

---

- Должен быть максимально точным:
  - точная привязка к сроку беременности
  - сочетание скрининга первого и второго триместров
  - сочетание биохимического и ультразвукового скрининга
  - правильный выбор биохимических маркеров
  - надежные методы биохимической диагностики
  - надежные алгоритмы расчета риска





# *Пренатальный скрининг*

---

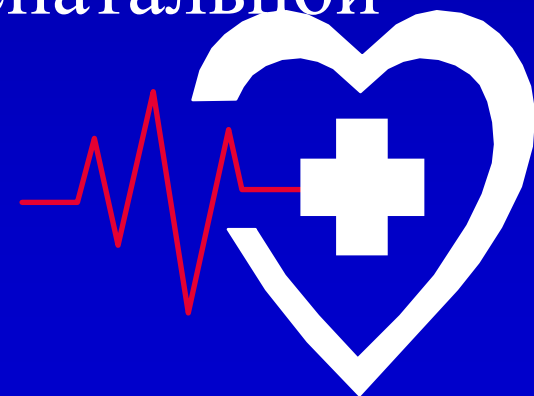
- Должен быть максимально быстрым:
  - минимальная стрессовая нагрузка на супружескую пару
- Пациентка должна быть информирована о цели скрининга и о возможных действиях в случае попадания в группу риска



# *Пренатальный биохимический скрининг*

---

- Неинвазивен
- Не дает осложнений
- Пригоден для массового использования
- Позволяет выявить группу для последующей инвазивной пренатальной диагностики



# Основные этапы расчета риска

---

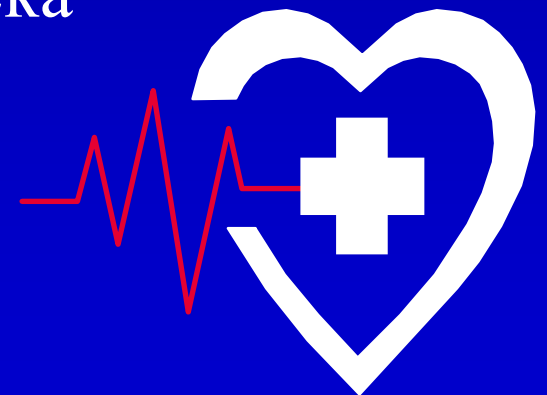
- Получение значений концентрации аналитов
- Определение степени отклонения концентрации каждого показателя от медианы для данного срока беременности (**MoM** – Multiple of Median, кратное медианы)
- Коррекция полученных значений MoM с учетом массы тела, этнической принадлежности, сопутствующих заболеваний и других факторов
- Вычисление риска развития аномалий плода с учетом значений скорригированных MoM и возраста беременной.



# *MoM — кратное медианы*

---

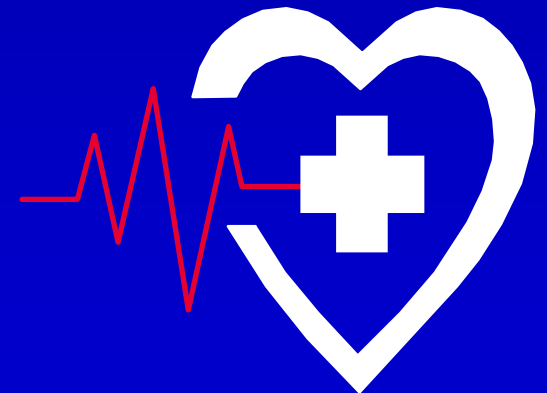
- MoM – multiple of median
- [Концентрация анализа у пациентки]/[Медиана концентрации для данного срока беременности]
- Скорригированное MoM — поправка на массу тела, возраст и факторы риска (сахарный диабет, курение и т. д.)



# *Расчет рисков*

---

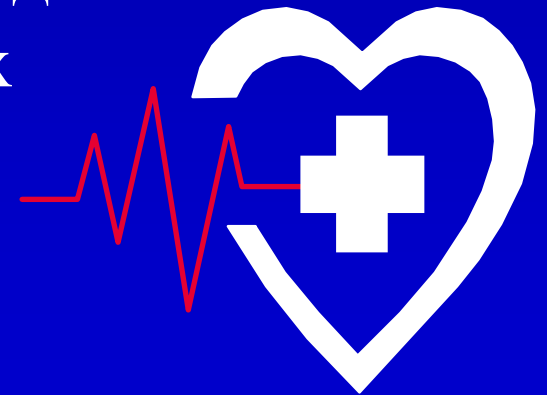
- Простого определения концентраций аналитов недостаточно для расчета рисков
- Расчет рисков проводится с помощью значений скорригированных МоМ



# *Расчет рисков*

---

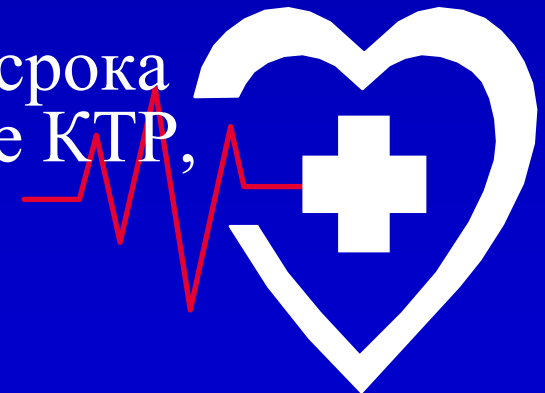
- Лаборатория должна иметь точные данные о сроке беременности и о всех факторах, необходимых для расчета скорригированных МоМ
- Неполные или неточные данные, предоставленные лечебным учреждением могут быть источником серьезных ошибок в расчете рисков



# Скрининг I триместра беременности

---

- 10-13 недель беременности
- Свободная  $\beta$ -субъединица ХГЧ, РАРР-А
- Наилучшие результаты при комбинации с данными УЗИ
- Из протокола УЗИ для расчета рисков требуются три показателя: дата УЗИ, КТР и ТВП
- При наличии данных УЗИ расчет срока беременности ведется по величине КТР, а не по дате менструации



# Типичные профили МоМ - Первый триместр

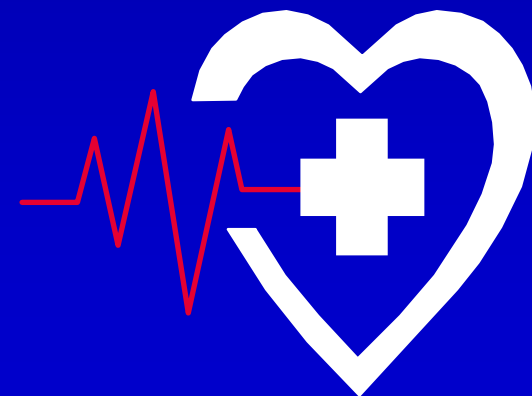
Аномалия	PAPP-A	Своб. $\beta$ -ХГЧ
Тр.21 (синдром Дауна)	0,41	1,98
Тр.18 (Синдром Эдвардса)	0,16	0,34
Триплоидия типа I/II	0,75/0,06	
Синдром Шерешевского-Тернера	0,49	1,11
Синдром Клайнфельтера	0,88	1,07





# *РАРР-А при хромосомных аномалиях*

- Трисомия 21: Median MoM : **0.41** (N=12 публикаций)
- Трисомия 18: Median MoM : **0.16** (N=45, 1-й триместр)  
: **0.11** (N=70, 2-й триместр)
- Трисомия 13: Median MoM : **0.25** (N=42)
- Триплоидия
  - Тип I (отцовский) Median MoM : **0.75**
  - Тип II (материнский) Median MoM : **0.06**
- Шерешевского-Тернера (45,X) MoM : **0.49**
- Другие аномалии половых хромосом :  
47 (XXX,XXY,XYX) Median MoM : **0.88**



# Св. $\beta$ -хГЧ в первом триместре при хромосомных аномалиях

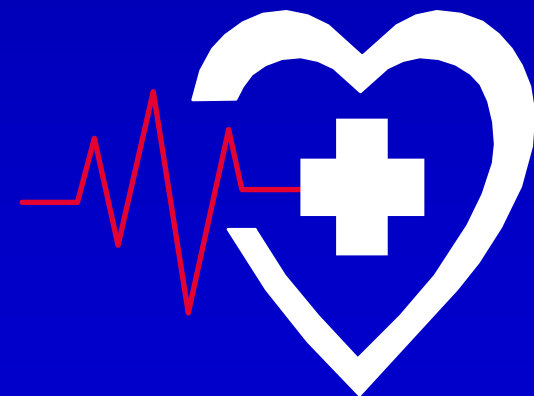
- Трисомия 21: Median MoM : **1.98** (N=579)
- Трисомия 18: Median MoM : **0.34** (N=23, 1-й триместр)
- Трисомия 13: Median MoM : **0.51** (N=42)
- Триплоидия: Median MoM : **4.59** (N=25)
  - Тип I (отцовский): MoM : **8.04**
  - Тип II (материнский): MoM : **0.18**
- Шерешевского-Тернера (45,X) MoM : **1.11** (N=46) (Нет значимых различий!)
- Другие аномалии половых хромосом 47 (XXX,XXY,XYX)  
Median MoM : **1.07** (Нет значимых различий)



# *Разновидности скрининга*

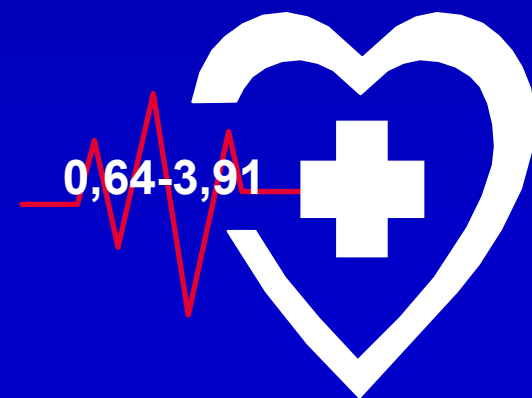
---

- Тройной тест второго триместра беременности
  - 14-20 недель беременности (оптимум: 16-18 недель беременности)
  - Общий ХГЧ, свободный эстриол, АФП
  - Рассчитываются риски:
    - Синдром Дауна (трисомия 21)
    - Синдром Эдвардса (трисомия 18)
    - Дефекты нервной трубки



# Типичные профили МоМ - Второй триместр

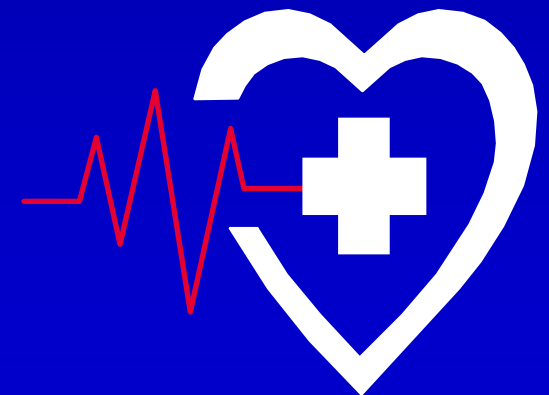
Аномалия	АФП	Общ. ХГЧ	Св. Е3	Ингибин А
Тр.21 (синдром Дауна)	0,75	2,32	0,82	1,79
Тр.18 (синдром Эдвардса)	0,65	0,36	0,43	0,88
Триплоидия типа I/II	6,97	13	0,69	
Синдром Шерешевского-Тернера	0,99	1,98	0,68	
Синдром Клайнфельтера	1,19	2,11	0,60	0,64-3,91



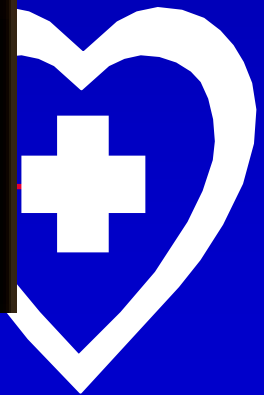
# *УЗИ I триместра беременности*

---

- Сроки: 10 недель — 13 недель 6 дней
- Оптимальный срок: 12 недель
- КТР (копчико-теменной размер): от 45 до 84 мм



# Шейная прозрачность



# *Шейная прозрачность*

---

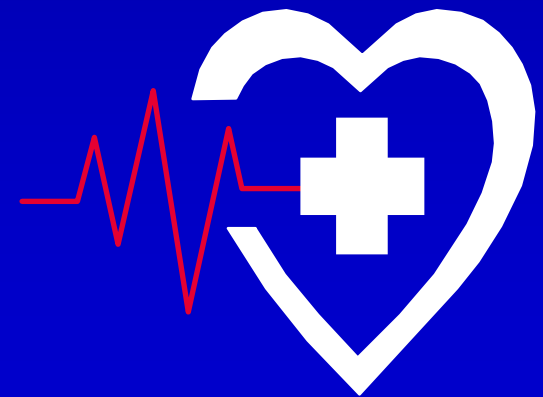
- Шейная прозрачность (nuchal translucency (NT) = толщина воротникового пространства (ТВП) = шейная складка)
- Врач УЗИ должен быть специально обучен и сертифицирован для измерения NT
- Лаборатория должна выработать политику включения в программу пренатального скрининга врачей УЗИ из внешних учреждений



# *Шейная прозрачность*

---

- Так же как и для биохимических показателей важно не абсолютное значение NT, а MoM
- Не учитывать в расчетах рисков данные УЗИ от неизвестных лаборатории врачей!!!





## *Средние значения ТВП при хромосомных аномалиях*

---

- **Трисомия 21**: на 2,0 мм больше нормальной медианы для гестационного возраста (по КТР)
- **Трисомия 18**: на 4,0 мм больше....
- **Трисомия 13**: на 2,5 мм больше....
- **Триплоидия** : на 1,5 мм больше....
- **Шерешевского-Тернера**  
: на 7,0 мм больше...



# *Пренатальный скрининг*

---

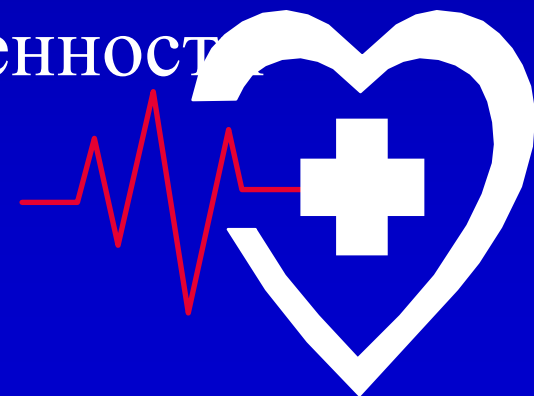
- Основная цель: выявление групп риска аномалий развития плода
- В случае попадания пациентки в группу риска проводится следующий этап: пренатальная диагностика
- Скрининг: биохимический и ультразвуковой
- Стандартный скрининг I и II триместра направлен на выявление грубых аномалий развития (трисомии 21 [синдром Дауна], трисомии 18 [синдром Эдвардса], дефектов нервной трубки)



# *Пренатальный скрининг*

---

- Безопасен сам по себе, но проведение пренатальной диагностики может давать осложнения
- При подтверждении наличия аномалий в большинстве случаев проводится не лечение, а прерывание беременности



# *Психологическая нагрузка*

---

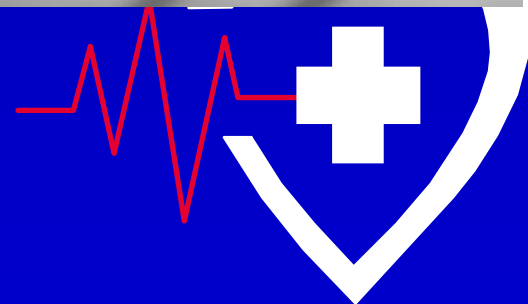
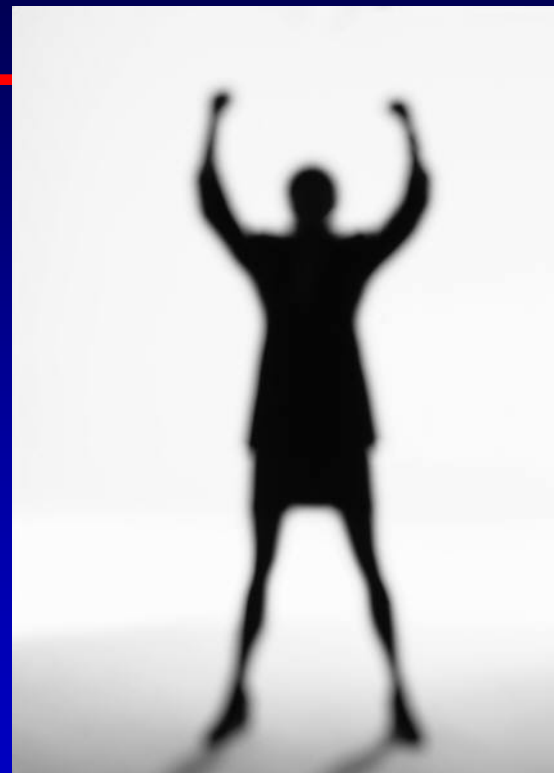
- Окончательное решение о сохранении или прерывании беременности после консультаций специалистов принимается пациенткой
- Период ожидания данных пренатального скрининга и пренатальной диагностики – тяжелый стресс
- В случае принятия решения о сохранении беременности оставшаяся часть беременности пациентка находится в тяжелом стрессе



# *Пренатальный скрининг*

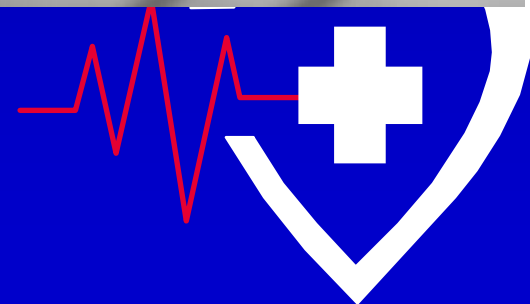
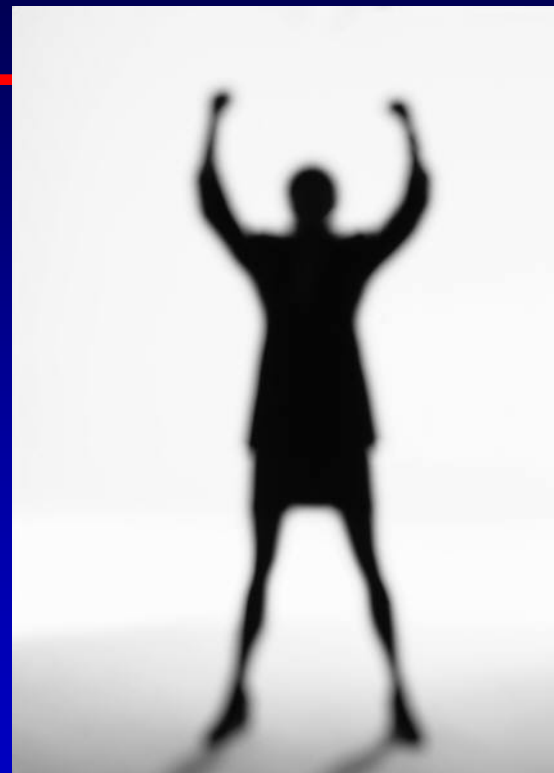
---

- Пренатальный скрининг — очень ответственное действие
- Вопрос стоит о жизни или смерти внутриутробного пациента



# *Пренатальный скрининг*

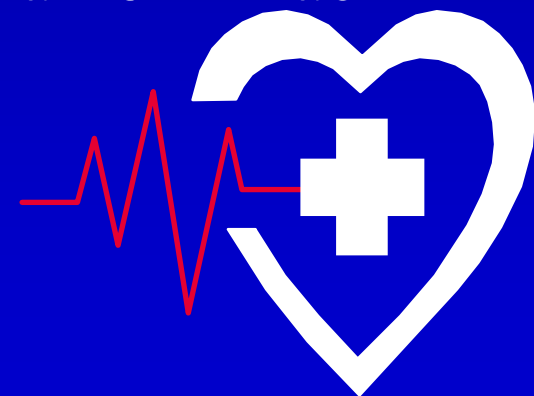
- Ошибки скрининга могут иметь тяжелые юридические последствия для учреждения
- Сотрудники учреждения могут подвергаться жесткому прессингу со стороны пациенток, их родственников, врачей, СМИ, групп влияния



# *Пренатальный скрининг*

---

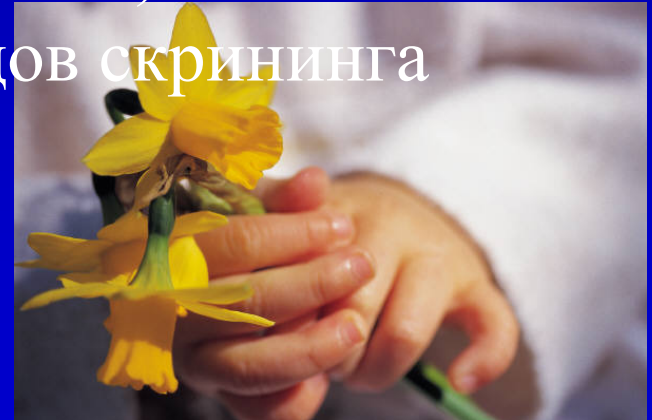
- **Комплексная экспертная услуга высокого класса, являющаяся частью программы дородового наблюдения и требующая слаженного взаимодействия лабораторных и клинических служб**
- **Качественная программа скрининга повышает престиж клиники и лаборатории**



# *Условия для качественного скрининга*

---

- Программа пренатального наблюдения, включающая пренатальный скрининг
- Лабораторная диагностика высокой степени точности (Immulite)
- Международная сертифицированная компьютерная программа обсчета биохимических показателей (Prisca)
- Понимание принципов и методов скрининга сотрудниками лаборатории
- Ультразвуковая диагностика экспертного уровня





# *Ведение пациентки*

---

- До скрининга:
  - подтверждение факта беременности, точное определение даты зачатия и срока беременности
  - Точное (по датам, а не приблизительное, по неделям) определение оптимальных сроков для биохимического и ультразвукового скрининга
  - Объяснение супругам смысла пренатального скрининга, заполнение бланка анкеты с помощью медицинского сотрудника.



# *Скрининг I триместра*

- 11-12 недель: проведение УЗИ (КТР, ТВП, длина носовой кости, кровотоков в венозном протоке и другие маркеры пороков развития).
- 10 недель: двойной биохимический скрининг (РАРР-А и свободная  $\beta$ -субъединица хорионического гонадотропина)
- Сдача пациенткой заполненной анкеты в лабораторию. Если в этот день пациентка не взвешивалась дома, взвесить в пункте забора крови (частый источник ошибок)
- Анкета должна отражать все значимые для расчета рисков данные
- Выдача результатов должно проводиться в максимально сжатые сроки (в день сдачи крови или в течение суток после получения результатов УЗИ)

# *После скрининга I триместра*

---

- Плановая консультация врача акушера-гинеколога. Принятие решения о целесообразности пренатальной диагностики (биопсия ворсин хориона)
- Объяснение пациентке результатов комбинированного двойного теста



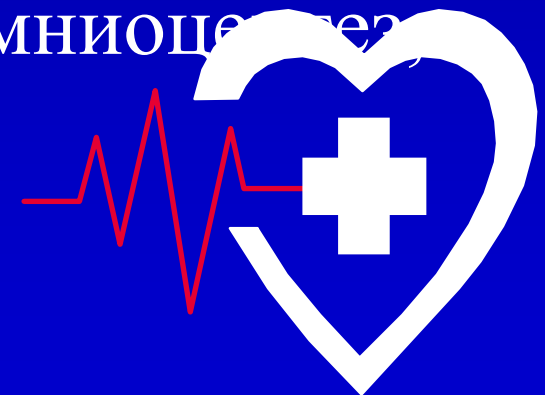
# *Скрининг II триместра*

- В 15-19 (оптимально – в 16-18 недель): тройной биохимический скрининг (общий хорионический гонадотропин, альфафетопротеин, свободный [неконъюгированный] эстриол)
- Сдача пациенткой заполненной анкеты в лабораторию, если в этот день пациентка не взвешивалась дома, взвесить в пункте забора крови
- Анкета должна отражать все значимые для расчета рисков данные
- Выдача результатов должно проводиться в максимально сжатые сроки (идеально: в течение 1 рабочего дня после сдачи крови)

# *После скрининга II триместра*

---

- Плановая консультация акушера-гинеколога, в случае попадания пациентки в группу риска – направление в перинатальный центр для решения вопроса о целесообразности проведения пренатальной диагностики (амниоцентез, кордоцентез)



# *После скрининга II триместра*

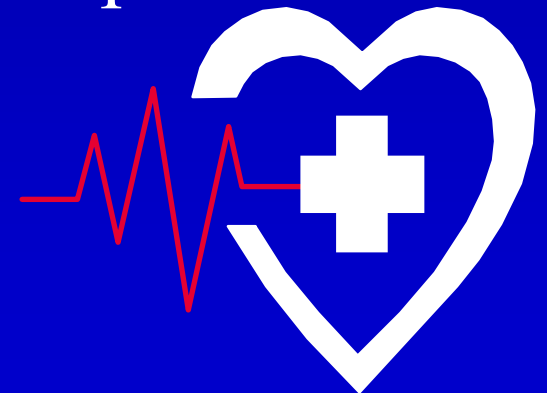
- Плановое ультразвуковое исследование с доплерометрией в 20-22 недели беременности
- Плановая консультация врача акушера-гинеколога по результатам УЗИ
- Принятие решения о целесообразности консультации II уровня в перинатальном центре
- Дальнейшее наблюдение за пациенткой в течение беременности
- Учет исхода беременности и родов у каждой пациентки прошедшей скрининг



# *ГКС и св. эстриол*

---

- Прием лекарственных препаратов может влиять на результаты скрининга
- Самый чувствительный показатель – свободный эстриол
- Может значительно снижаться при приеме глюкокортикоидов и антибиотиков

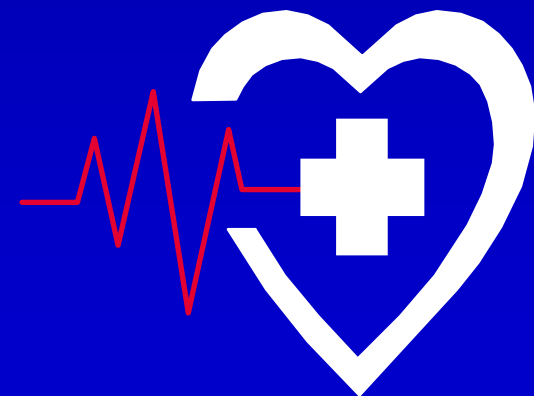




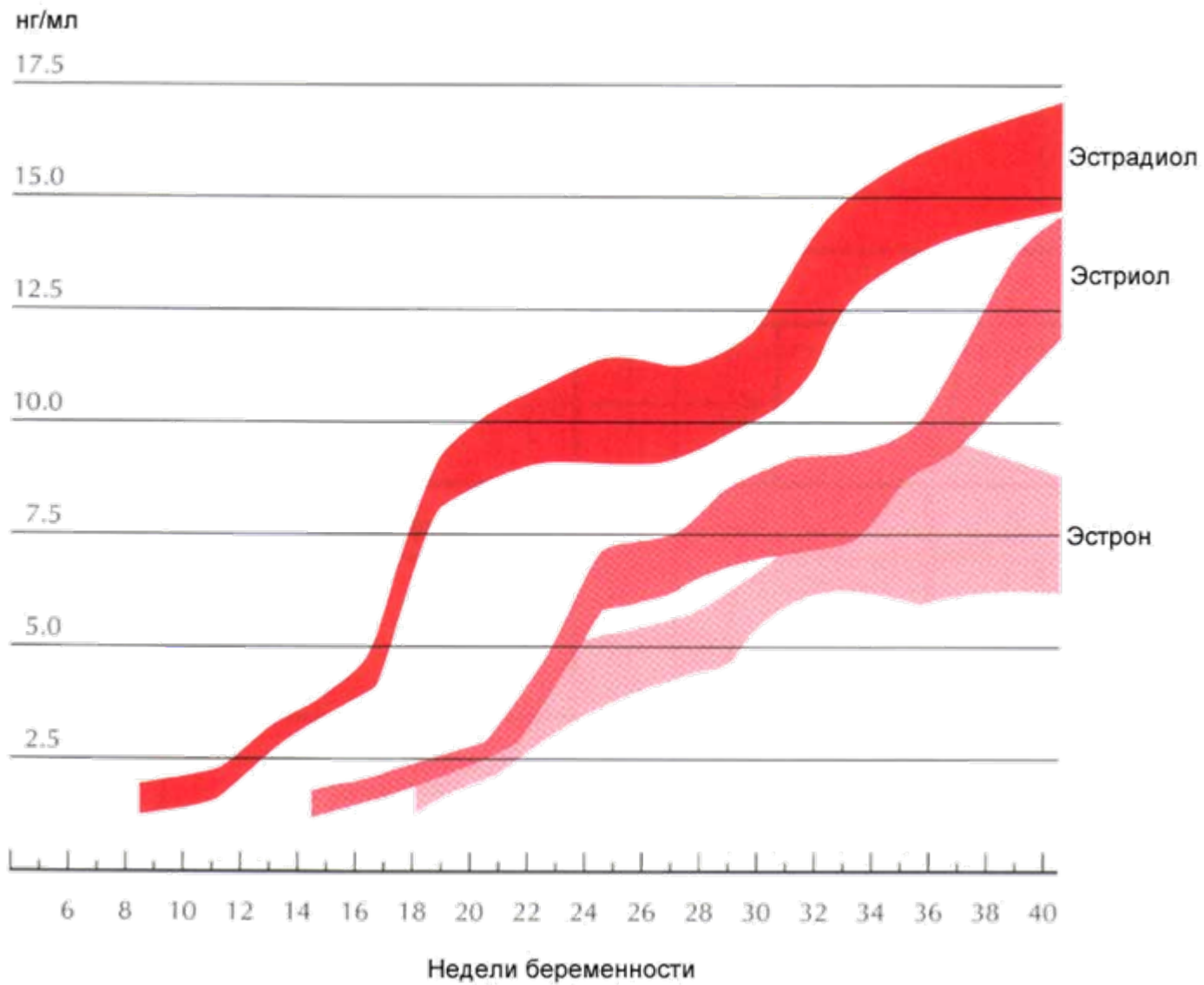


# ДЭА-С и эстрогены

- 90% эстриола после 20 недель беременности ~~образуются из ДЭА-С плода~~
- Большой выход ДЭА-С из надпочечника плода связан с низкой активностью  $3\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы
- 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

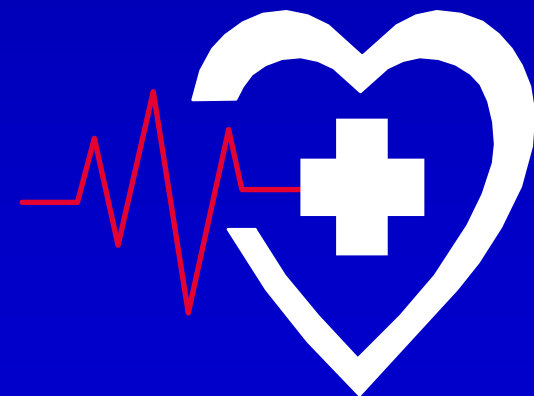


# Свободные эстрогены в плазме беременной



# *Надпочечники плода*

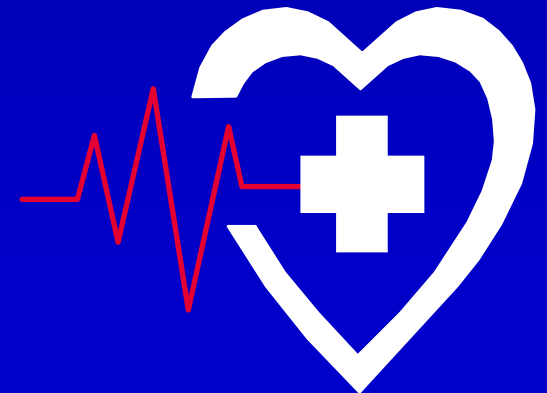
- Дифференцировка к 7 неделям беременности
- Широкая фетальная зона и узкая дефинитивная зона
- К концу первого триместра размеры надпочечников больше размеров почек
- В течение последних недель беременности размеры увеличиваются в 4 раза
- После 20 недель беременности надпочечники нуждаются в стимуляции АКТГ



# *Надпочечники плода*

---

- Фетальная зона
  - ДЭА-С
- Дефинитивная зона
  - Кортизол
  - Альдостерон



# *Надпочечники плода*

- Кортизол плода регулируется отдельно от кортизола матери
- ~~Плацента не пропускает к плоду материнский кортизол за~~ счет высокой активности  $11\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы (кортизол—кортизон)
- Активность  $11\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы стимулируют эстрогены плаценты
- Синтетические стероиды (метипред) легко проходят через плаценту и подавляют секрецию АКТГ у плода, снижая секрецию ДЭА-С и синтез эстрогенов
- Уровень свободного эстриола в крови матери остается сниженным в течение 2 недель после прекращения приема дексаметазона



# Эстриол

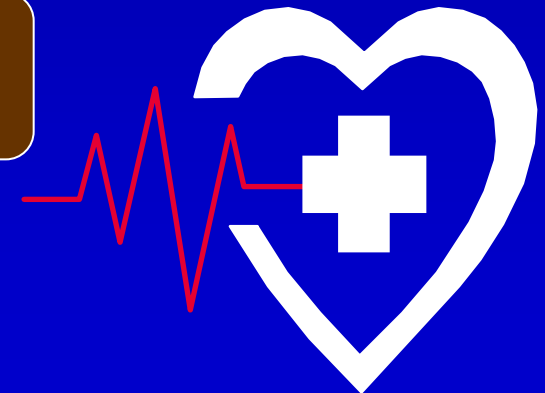
**Печень матери**

Конъюгация  
Экскреция

**ЖКТ матери**

Обратное всасывание  
КОНЪЮГАТОВ

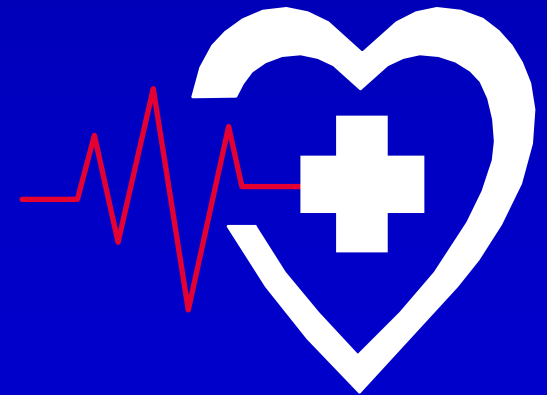
**90% конъюгировано  
10% свободный**



# *Свободный эстриол*

---

- Уровень зависит от синтеза предшественников у плода, трансформации в плаценте, метаболизма в организме матери



# Свободный эстриол

---

- Снижение
  - Аномалии плода (анэнцефалия, трисомия 18)
  - Наследственная недостаточность сульфатазы плаценты (сцепленное с полом рецессивное наследование)
  - Хроническая гипоксия плода
  - Прием глюкокортикоидов и антибиотиков

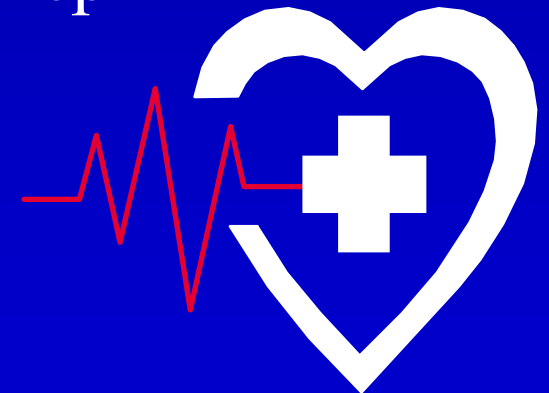




# *Свободный эстриол*

---

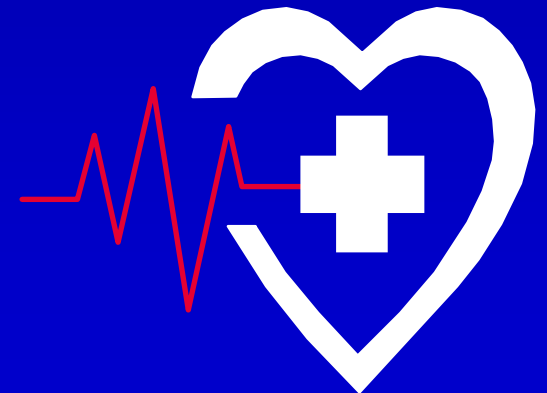
- Повышение
  - Острая гипоксия плода
  - Врожденная гиперплазия коры надпочечников
  - Почечная недостаточность у матери



# *Вывод*

---

- При проведении тройного теста недооценка значимости клинической информации, в частности, приема лекарств и особенностей медицинской практики в регионе может приводить к грубым ошибкам скрининга



*Спасибо!*

---

