

Э Н Ц И К Л О П Е Д И Я
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ
В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Главный редактор энциклопедии М.В. Медведев

ОСНОВЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Под редакцией
Е.В. Юдиной и М.В. Медведева



Российская ассоциация врачей
ультразвуковой диагностики
в перинатологии и гинекологии

Издательство «Реальное Время»

УДК 616-007-07

ББК 57.16

Ю21

ЭНЦИКЛОПЕДИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ

В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Главный редактор энциклопедии Медведев М.В.

ОСНОВЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Под редакцией Юдиной Е.В. и Медведева М.В.

1-е изд. - М.: РАВУЗДПГ, Реальное Время, 2002. — 184 с.: ил.

ISBN 5-900770-11-7

ISBN 5-900080-17-X

В книге широко представлены современные аспекты организации службы пренатальной диагностики. Проведен подробный анализ состояния службы пренатальной диагностики в зарубежных странах и в субъектах Российской Федерации. Детально освещены диагностические возможности, методика и организация скринингового ультразвукового исследования во время беременности. Особое внимание уделено описанию рациональных подходов к биохимическому скринингу и инвазивным методам пренатальной диагностики. Отдельные главы посвящены лабораторным методам в пренатальной диагностике и актуальным проблемам медико-генетического консультирования.

Для организаторов здравоохранения, акушеров-гинекологов, генетиков, врачей ультразвуковой диагностики и специалистов по пренатальной диагностике.

ISBN 5-900770-11-7

ISBN 5-900080-17-X

© Российская ассоциация врачей ультразвуковой диагностики и перинатологии и гинекологии, 2002

© М.В. Медведев, 2002

Ни одна из частей этой книги не может быть перепечатана и воспроизведена в любом виде (электронном, механическом, фотографическом, рукописном и др.), полностью или частями, без письменного разрешения редакции.

Подготовлено к печати в издательстве «Реальное Время»

Директор издательства Логвиненко Т.В.

Оформление обложки Касьяненко О.П.

Верстка Алексеев Д.Р., Кан Ю.А.

Технический редактор Харланова О.А.

Подписано в печать 15.09.2002. Формат 60х90/8. Бумага мелованная.

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленных диапозитивов
ОАО «Можайский полиграфический комбинат», 143200, г. Можайск, ул. Мира 93.

При оформлении обложки использован рисунок А. Парре (1575 г.) «Приспособление для вынашивания 20-плодной беременности». На четвертой странице обложки рисунок «Лабиринт», специально подготовленный художником А.В. Щелковым.

Авторский коллектив

Баранов Владислав Сергеевич	профессор, член-корреспондент РАМН, заведующий лабораторией пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург
Гузеев Геннадий Григорьевич	кандидат медицинских наук, руководитель медико-генетического центра Москвы, главный медицинский генетик Комитета здравоохранения Москвы
Ивашенко Татьяна Эдуардовна	доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург
Кашеева Татьяна Константиновна	кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург
Кузнецова Татьяна Владимировна	доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург
Медведев Михаил Васильевич	доктор медицинских наук, руководитель курса пренатальной диагностики Института повышения квалификации врачей МБ и ЭП МЗ РФ, Москва
Юдина Елена Владимировна	кандидат медицинских наук, заведующая Центром пренатальной диагностики при клиническом родильном доме № 27, Москва

Содержание

Авторский коллектив	6
Предисловие. <i>О.В. Шарпова</i>	7
Глава 1. Основы скринингового исследования <i>Е.В. Юдина</i>	11
Скрининг на синдром Дауна по возрасту	12
Глава 2. Биохимический скрининг <i>Е.В. Юдина</i>	16
Биохимический скрининг с использованием альфафетопротеина	16
Скрининг на синдром Дауна с использованием других биохимических маркеров	23
Хорионический гонадотропин человека	23
Неконъюгированный эстриол	23
Тройной тест с использованием альфафетопротеина, хорионического гонадотропина и неконъюгированного эстриола	24
Двойной тест с использованием альфафетопротеина и хорионического гонадотропина	24
Применение двойного и тройного тестов в практическом здравоохранении	24
Новые биохимические маркеры хромосомной патологии плода	26
PAPP-A	26
SPI	27
Ингибин А	27
SOD	27
Гипергликозилат ХГЧ	28
Протеин S100	28
CA-125	28
Биохимический скрининг сывороточных маркеров в ранние сроки беременности	28
Биохимический скрининг, направленный на выявление трисомий 18, 13, триплоидий и аномалий половых хромосом	32
Скрининг на синдром Дауна и другие хромосомные аномалии с использованием биохимических исследований мочи	34
Глава 3. Ультразвуковой скрининг <i>М.В. Медведев, Е.В. Юдина</i>	41
Исторические аспекты	41
Правила организации скрининговых пренатальных ультразвуковых исследований	43
Квалификация врачей ультразвуковой диагностики	48
Сроки проведения и количество исследований	49
I и II уровни обследования	53
Диагностические возможности ультразвукового исследования	56
Протоколы ультразвукового исследования	57
Протокол скринингового ультразвукового исследования в 10–14 нед беременности	58

Протокол скринингового ультразвукового исследования во II и III триместрах беременности	63
<i>Единый учет врожденной и наследственной патологии. Верификация ультразвукового диагноза. Качество, объем и длительность обследования детей с врожденными и наследственными заболеваниями в неонатальном периоде</i>	82
Глава 4. Инвазивные методы исследования в пренатальной диагностике	
<i>Е.В. Юдина</i>	89
<i>Виды инвазивных методов исследования</i>	90
<i>Безопасность инвазивных методов исследования</i>	91
<i>Показания к инвазивным методам исследования</i>	93
Моногенные заболевания	93
Возраст как показание к пренатальному кариотипированию	95
Отягощенный акушерский анамнез и хромосомные перестройки у родителей	99
Отклонения сывороточных маркеров крови как показание к пренатальному кариотипированию	101
Данные эхографии и пренатальное кариотипирование	105
<i>Тактика формирования показаний к пренатальному кариотипированию</i>	113
Глава 5. Лабораторные методы в пренатальной диагностике	
<i>В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова, Т.Э. Иващенко, Т.К. Кащева</i>	122
<i>Диагностика хромосомных болезней</i>	122
<i>Основные принципы цитогенетической пренатальной диагностики</i>	123
<i>Особенности цитогенетического анализа клеток различного плодного происхождения</i>	123
Клетки амниотической жидкости	123
Клетки ворсин хориона (плаценты): «прямой» метод и длительное культивирование	125
Лимфоциты крови плода	126
<i>Диагностические проблемы кариотипирования плода</i>	126
Структурные перестройки хромосом, возникшие de novo	126
Маркерные хромосомы	126
<i>Мозаицизм хромосом</i>	127
Контаминация образца материнскими клетками	127
Псевдомозаицизм	127
Мозаицизм, ограниченный плацентой	127
<i>Алгоритм пренатальной диагностики хромосомных болезней</i>	129
<i>Верификация диагноза</i>	130
<i>Пренатальная диагностика генных болезней</i>	131
<i>Общие положения</i>	131
<i>Основные принципы пренатальной диагностики генных болезней</i>	132
Точность клинического диагноза	132
Своевременность обследования семьи высокого риска	132
Правильность оценки риска рождения больного ребенка	132
Выбор оптимального срока пренатальной диагностики	134
Получение материала для пренатальной диагностики молекулярными методами	134

Четкость рекомендаций после молекулярной диагностики	134
Скринирующие программы ДНК-диагностики	135
<i>Основные подходы к пренатальной диагностике генных болезней</i>	135
Прямая диагностика	136
Косвенная диагностика	137
<i>Точность молекулярной диагностики, возможные источники ошибок</i>	138
Комбинированная диагностика	138
<i>Биохимические методы в пренатальной диагностике</i>	140
<i>Клетки амниотической жидкости</i>	140
<i>Содержание альфафетопротейна в амниотической жидкости</i>	141
<i>Ацетилхолинэстераза и пренатальная диагностика дефектов нервной трубки</i>	143
<i>Изучение активности ферментов кишечника плода в пренатальной диагностике муковисцидоза</i>	143
<i>Биохимическая пренатальная диагностика врожденной гиперплазии коры надпочечников</i>	144
<i>Доимплантационная диагностика</i>	145
<i>Нетрадиционные методы пренатальной диагностики</i>	148
Клетки плода в трансцервикальных образцах	148
Клетки плода в кровяном русле матери	148
Глава 6. Актуальные проблемы медико-генетического консультирования	
<i>Г.Г. Гузев</i>	153
<i>Практические проблемы постнатального медико-генетического консультирования</i>	154
Отсутствие диагноза у пробанда	154
Диагноз у пробанда неправильный или неполный	155
Клиническая и генетическая гетерогенность заболевания	156
Отсутствие проявления гена у некоторых членов семьи	156
Вариабельность клинических симптомов у разных членов семьи	156
Болезни экспансии генов, генетический импринтинг, митохондриальные болезни	157
Гонадальный мозаицизм	158
<i>Современные генетические технологии</i>	158
<i>Проблемы организации медико-генетической службы</i>	159
<i>Информационные проблемы медико-генетического консультирования</i>	160
Проблемы классификации в медицинской генетике	160
Источники информации	161
Регистры наследственных болезней	162
<i>Психологические проблемы в генетическом консультировании</i>	163
Оценка и восприятие генетической информации	163
Этапы семейной психодинамики и модели поведения в условиях генетического консультирования	164
Генетическое тестирование и психологические реакции родителей	168
<i>Этические проблемы в генетическом консультировании</i>	169
<i>Юридические проблемы в генетическом консультировании</i>	170
Глава 7. Пренатальная диагностика: настоящее и будущее	
<i>Е.В. Юдина, М.В. Медведев</i>	174

Предисловие

Что такое пренатальная диагностика? Это область медицины, которая занимается дородовым выявлением различных патологических состояний плода, в том числе диагностикой врожденных и наследственных заболеваний.

Пренатальная диагностика сегодня – это самостоятельная область медицины, которая лежит на стыке многих специальностей. Вполне уместно сравнение пренатальной диагностики с некой звездой, в орбиту которой вовлечены акушерство, генетика, ультразвуковая диагностика, неонатология, вирусология, биохимия, патологическая анатомия и много других специальностей. Каждая из этих специальностей существует самостоятельно, решает свои специфические задачи и абсолютно самодостаточна. Тем не менее такие разные зоны интереса пересекаются там, где объектом заботы медиков становится плод.

Активное развитие пренатальной диагностики началось в 70-х годах XX века. За короткое время специалисты, работающие в этой области медицины, достигли больших успехов. Уже в начале 80-х годов они объединились под эгидой Международного общества по пренатальной диагностике, которое в течение двух последних десятилетий регулярно проводит Всемирные конгрессы, конференции, семинары. Много лет издается международный журнал «Пренатальная диагностика».

Основная цель этого союза – борьба с врожденными и наследственными заболеваниями, то есть с плохо излечимыми недугами, которые в большинстве своем в конечном итоге приводят либо к гибели ребенка, либо к его тяжелой инвалидности. Дети с врожденными и наследственными заболеваниями – это во всех случаях дети «с ограниченными возможностями», лечение, воспитание и социальная адаптация которых требует значительных усилий от семьи и государства.

По данным Всемирной организации здравоохранения, частота врожденных и наследственных заболеваний среди новорожденных невелика и в целом не превышает 4–6%. При этом пороки и аномалии развития встречаются с частотой 25/1000 новорожденных, хромосомные нарушения – с частотой 7–8/1000 (хромосомные синдромы – 2–3/1000), моногенные заболевания – 0,5–1,4%.

Среди беременных, проходящих пренатальное обследование в ранние сроки, частота врожденных и наследственных заболеваний существенно выше, чем перед родами, поскольку по законам естественного отбора значительная часть неполноценных беременностей самопроизвольно прерывается. Из условных 500 эмбрионов с врожденными и наследственными заболеваниями от 50 до 70%

погибают до конца I триместра. Из оставшихся 250 в течение II триместра еще 25–30% беременностей станут жертвами эволюционного развития и прервутся самостоятельно без какого-либо вмешательства пренатальной медицины. В III триместре беременности темпы потерь, связанные с врожденными и наследственными заболеваниями, значительно снизятся, тем не менее еще 3–5% плодов погибнут внутриутробно.

Таким образом, в смоделированной ситуации из 500 беременностей, пораженных врожденными и наследственными заболеваниями, родами живым плодом закончатся только 175. Простой расчет показывает, что такое количество случаев врожденной и наследственной патологии у новорожденных можно зарегистрировать в регионе, где ежегодно происходит около 5000 родов. Следовательно, усилия всей службы пренатальной диагностики большого региона должны быть направлены на выявление всего нескольких десятков случаев этой патологии. К сожалению, многие из этих заболеваний не подлежат дородовой диагностике в силу несовершенства пренатальных методик и недостаточности знаний медицины о природе тех или иных нозологических форм.

Несмотря на то, что врожденные и наследственные заболевания — явление редкое, усилия медиков, направленные на их пренатальную диагностику абсолютно оправданы. Например, официальная статистика свидетельствует о том, что пороки развития стабильно занимают II место в структуре причин перинатальной смертности.

Хорошо известно, что врожденная и наследственная патология — это удел не столько пациентов, относящихся к группе риска, сколько молодых, ничем неотягощенных семей. К сожалению, в подавляющем большинстве случаев эти заболевания возникают неожиданно в результате новых мутаций или как следствие неких «неблагоприятных факторов», которые не подлежат достоверному выявлению и тем более эффективной профилактике.

Очевидно, что одной из главных задач дородового обследования является своевременная диагностика врожденной и наследственной патологии и комплексное обследование плода с целью составления максимально точного прогноза для жизни и здоровья. Пренатальная служба не должна быть карающим мечом. Даже в случае выявления абсолютно неизлечимого заболевания или порока развития, не совместимого с жизнью, врач не должен настаивать на прерывании беременности по медицинским показаниям. Судьбу неродившегося ребенка могут решить только родители.

Задача медиков — предоставление полной и объективной информации о заболевании и реальных возможностях его лечения. Врач должен донести информацию до пациентки в доступной ей форме, помочь семье сформировать решение, но не настаивать на его изменении.

Вопросы пренатального консультирования при выявлении у плода врожденной и наследственной патологии — самая сложная задача для специалиста, работающего в этой области. Нет единых рекомендаций, унифицированных рецептов ведения беременностей; более того, до сих пор не существует универсальных схем обследования плода. Со всей очевидностью можно утверждать лишь одно: пренатальная диагностика должна быть поэтапной, комплексной и многоуровневой. Она не должна замыкаться в рамках одного диагностического метода, каким бы многообещающим он не казался.

Современная пренатальная диагностика включает в себя широкий спектр исследований:

- 1) ультразвуковые (скрининговые и селективные);
- 2) биохимические (определения уровней сывороточных маркеров крови);
- 3) инвазивные (амниоцентез, кордоцентез, аспирация ворсин хориона или плаценты);
- 4) методы лабораторной генетики (цитогенетика, молекулярная генетика и т.д.);
- 5) функциональная оценка состояния плода (доплерография, кардиотокография, цветное доплеровское картирование);
- 6) методы верификации диагноза (патологоанатомические и синдромологические исследования);
- 7) пре- и постнатальное консультирование;
- 8) другие лабораторные и клинические исследования, перечень которых расширяется с каждым днем.

В этой книге авторы постарались рассказать об основных методах выявления врожденных и наследственных заболеваний. С этой целью была предпринята попытка обобщения мирового опыта службы пренатальной диагностики. Несмотря на различия в социально-экономических условиях, уровне развития медицины, менталитете людей в разных странах, в этой области медицины много общего. Кроме того, авторский коллектив поделился с читателями собственным опытом, накопленным более чем за 20 лет работы в области пренатальной медицины, а также представил результаты российских мультицентровых исследований, посвященных различным аспектам дородовой диагностики.

Министерство здравоохранения РФ уделяет большое внимание вопросам охраны здоровья матери и ребенка и считает пренатальную диагностику одним из приоритетных направлений службы. Издание этого тома энциклопедии ультразвуковой диагностики, посвященного основам пренатальной диагностики, является исключительно своевременным.

Очевидно, что некоторые аспекты проблемы остались за рамками книги, поскольку объять необъятное невозможно. Многие вопросы пренатальной

медицины (например, внутриутробное инфицирование) до сих пор не имеют однозначных ответов и не подлежат рассмотрению на страницах издания, посвященных основам пренатальной диагностики. Тем не менее материал, собранный в книге, уникален и представляет несомненный интерес для специалистов, работающих в разных областях медицины, но так или иначе связанных с проблемами врожденных и наследственных заболеваний.

*Заместитель Министра здравоохранения
Российской Федерации
О.В. Шарапова*



1

ОСНОВЫ СКРИНИНГОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.В. Юдина



Многие разделы медицины, в том числе и пренатальная диагностика, используют как диагностические, так и скрининговые методы. Диагностическим можно назвать исследование, проводимое конкретному пациенту, имеющему жалобы или клинические проявления того или иного заболевания, и направленное на уточнение диагноза. Скрининговые исследования — это исследования, проводящиеся в определенных группах населения вне зависимости от наличия или отсутствия жалоб и клинических признаков изучаемой патологии.

В переводе с английского языка глагол «to screen» означает «просеивать, сортировать». Суть термина включает в себе и основной смысл метода. Во-первых, скрининг — это массовое исследование. По правилам, установленным Всемирной организацией здравоохранения, нельзя говорить о скрининге, если в нем участвует менее 85% изучаемой группы пациентов. Во-вторых, скрининговое исследование направлено не на диагностику заболевания, а на «сортировку» пациентов, т. е. на выделение «группы риска», угрожаемой по развитию изучаемой патологии.

В пренатальной диагностике скрининговые и диагностические методы часто пересекаются. Например, с помощью самого популярного исследования —

эхографии — можно диагностировать порок развития плода у конкретной беременной, а также из общего потока беременных выделить тех, кто угрожаем по рождению детей с хромосомной патологией, и предложить им пренатальное карiotипирование с целью уточнения диагноза.

«Что искать?» — это первый вопрос, на который мы должны ответить, прежде чем приступить к скрининговому обследованию в регионе. Предмет скрининга — это патология с неблагоприятным прогнозом для жизни и здоровья и высокой популяционной частотой, лечение которой требует больших социально-экономических затрат.

«Где искать?» — это второй вопрос скринингового исследования. Цель скрининга — формирование группы риска, которая в дальнейшем будет подлежать дополнительному обследованию. Следовательно, любому скринингу должны предшествовать популяционные исследования, направленные на изучение явления в целом.

Наиболее популярными видами скрининга в пренатальной диагностике являются ультразвуковой и биохимический. Им посвящены следующие главы нашей книги, а сейчас нам бы хотелось рассказать о других скрининговых исследованиях.

СКРИНИНГ НА СИНДРОМ ДАУНА ПО ВОЗРАСТУ

Классический пример скрининга в пренатальной диагностике — это скрининг на синдром Дауна (СД) по возрасту.

СД — это неизлечимая патология, резко ухудшающая прогноз для жизни и приводящая к тяжелой инвалидности с детства. Хорошо известно, что риск рождения ребенка с СД заложен в человеке природой. Ребенок с трисомией 21 пары хромосом может появиться на свет в любой семье. На первый взгляд, частота рождения таких детей относительно невысока и составляет 1 случай на 700–1000 новорожденных [1–3]. С другой стороны, если в регионе (например, в таком крупном городе как Москва) ежегодно происходит 70 000–75 000 родов, это означает, что каждый год на свет появляется около 100 детей с этим синдромом. В разных странах показатели частоты СД на 1000 новорожденных варьируют, хотя и не зависят от географического расположения и расового состава населения региона [4]. Зная фактическую частоту рождения детей с СД в конкретном регионе, можно рассчитать и средний популяционный риск этой патологии [5]. Например, по данным американских исследователей [6], в 1987 г. в США он составлял в среднем 1/830.

Частота рождения детей с СД тесно связана с возрастом матери. Впервые такая зависимость была установлена J. Fraser и A. Mitchell [7] в 1876 г., т. е. задолго до получения сведений о хромосомной природе этого синдрома. В начале XX века G. Shuttleworth [8] также обратил внимание на то, что от 1/3 до 1/2 детей с этой патологией рождаются у матерей «близких к климактерическому возрасту». В 60-х годах эту же зависимость подтвердили в своих исследованиях R. Collman и A. Stoller [9]. Наибольшая группа — 3 289 114 новорожденных — была исследована H. Cuckle и соавт. [5] в середине 80-х годов. Их данные полностью совпали с предыдущими исследованиями. Несмотря на очевидность яв-

ления, даже в середине 90-х годов продолжали появляться работы, посвященные взаимосвязи СД и возраста беременной [10].

Все сказанное выше позволяет ответить на оба вопроса, предваряющих скрининговое исследование. Во-первых, определен предмет поиска — синдром Дауна. Во-вторых, найдена группа риска — беременные старшего возраста. Следующая проблема организации скринингового исследования заключается в поиске границы, разделяющей пациентов, входящих в группу риска, от пациентов с низким риском искомой патологии.

«Где границы группы риска?» — это третий вопрос, на который необходимо ответить в ходе любого скрининга. Благодаря многочисленным популяционным исследованиям, о которых мы упоминали выше, сегодня хорошо известен график зависимости риска рождения ребенка с СД от возраста матери (рис. 1.1) [3]. Глядя на него, можно сказать, что в 20 лет вероятность рождения ребенка с СД в среднем составляет 1/1500, в 30 лет — уже 1/900, а в 40 лет достигает рубежа 1/100. Из графика

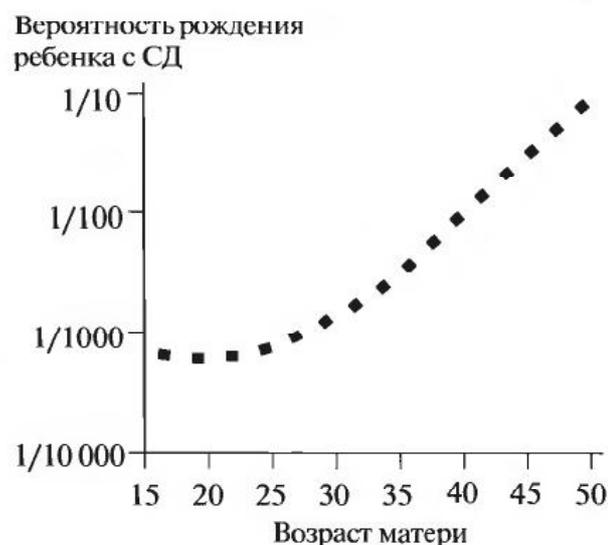


Рис. 1.1. Вероятность рождения ребенка с СД в зависимости от возраста матери.

следует, что именно после 30 лет кривая возрастного риска становится все более и более крутой, однако не совсем ясно, где расположена граница, после которой пациентка должна быть включена в группу риска.

Понятие «граница риска» (cut-off) существует в любом скрининговом исследовании. Именно она разделяет пациентов на две группы: тех, у кого риск искомой патологии невысок, и тех, кому требуются дополнительные обследования, направленные на выявление скринингового заболевания в связи с его повышенным риском. Помимо медицинской целесообразности, эта граница во многих странах определяет и финансовую политику в здравоохранении. Именно с этого рубежа затраты на лечение пропущенных случаев искомой патологии начинают превышать затраты на дополнительные диагностические методы, применение которых требуется в группе риска. Последнее обстоятельство объясняет несоответствие в разных странах границ риска и различия в скрининговых подходах к одной и той же проблеме.

Где лежит граница риска при скрининге СД по возрасту? В большинстве стран это рубеж 35 лет. Доказано, что именно в этом возрасте риск рождения ребенка с СД (в среднем 1/380) становится сопоставимым с риском прерывания беременности после инвазивной процедуры, проведенной с целью пренатального кариотипирования [11]. Именно в этой группе пациенток в случае несвоевременной диагностики СД затраты на содержание и социальную адаптацию больных детей в большинстве стран начинают превышать затраты на дородовую диагностику этой патологии и затраты на прерывание беременности по медицинским показаниям.

Таким образом, традиционный вопрос, адресованный беременной, «Сколько Вам лет?» по сути своей является началом проведения скринингового исследования. К слову сказать, в акушерстве до середины 80-х годов XX века скрининг по возрасту

был единственно доступным скринингом на СД.

Объясняя пациентке значение фактора возраста, не следует забывать, что риск рождения ребенка с СД и риск выявления этой патологии до родов существенно отличаются. Вероятность диагностики трисомии 21 в 16–20 нед на 30% выше, чем при рождении, а в сроке 9–14 недель – на 50% [12]. В 35 лет во II триместре риск обнаружения СД составляет 1/290, а при доношенной беременности у той же пациентки – 1/380. Такая разница объясняется тем, что, практически 1/4 часть плодов с СД (23%) погибает во II и III триместрах [12–15].

Это соотношение остается постоянным для всех популяций, поэтому во избежание ошибки при расчете риска необходимо вводить соответствующую поправку в зависимости от срока беременности.

«Какова эффективность скринингового теста?» – это вопрос, который является определяющим при выборе скрининговой политики. Отвечая на него, необходимо учитывать два параметра: чувствительность скрининга и уровень ложноположительных результатов. Еще до начала скри-

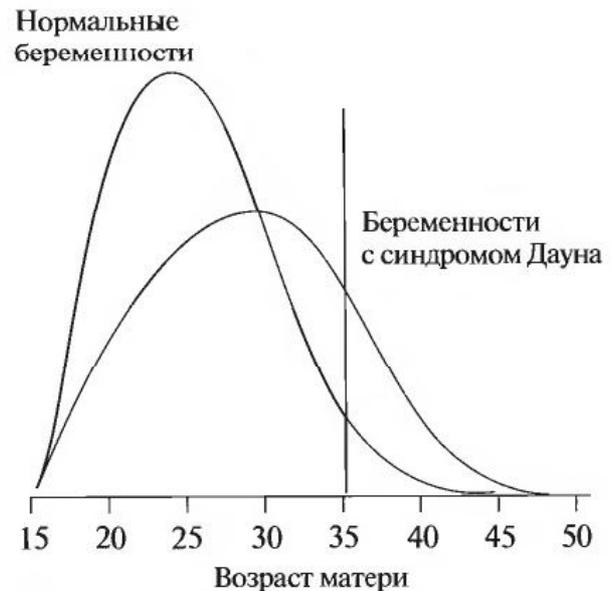


Рис. 1.2. Количество нормальных родов и родов с СД в зависимости от возраста матери.

нингового исследования на СД по возрасту матери следует получить данные о количестве родов в регионе и распределении их в зависимости от возраста беременных. На рисунке 1.2 показаны графики распределения возраста пациенток, родивших здоровых детей и детей с СД, построенные на основании популяционных исследований, проведенных в США в 1987 г. [6]. Перпендикуляр, восстановленный из точки «35 лет», соответствует границе риска.

На кривой «нормальные беременнос-ти» справа от перпендикуляра располагается область, отражающая количество беременных старше 35 лет, попавших в группу риска по возрасту, но родивших детей без СД. Это, так называемые, ложноположительные результаты скрининга. По данным разных авторов, в ложноположительную группу при скрининге по возрасту приходится от 5 до 8% всех беременных в популяции.

На графике «СД» справа от перпендикуляра располагаются случаи рождения детей с СД у матерей старше 35 лет. На эту часть приходится от 20 до 30% от всех случаев СД. Таким образом, чувствительность скринингового теста по возрасту невысока и составляет от 20 до 30% при уровне ложноположительных результатов 5–8% [3, 16–18]. Другими словами, использование возрастного критерия как единственного показателя к пренатальному кариотипированию, позволяет выявить только 20–30 случаев СД из 100, поскольку остальные 70–80 приходятся на беременных молодого возраста.

Следует отметить, что на показатель чувствительности скрининга и частоту ложноположительных результатов большое влияние оказывает демографическая ситуация в конкретном регионе. Чем больше количество родов приходится на молодой возраст (левая часть графика), тем меньше уровень ложноположительных результатов (правая часть графика) и ниже чувствительность скрининга по возрасту. Например, по данным В. Sheu и соавт. [18] (популяционные исследования

1975–1995 гг.), только 11,6% детей с СД родились у матерей старше 35 лет, поскольку в изучаемой авторами популяции только 3,2% приходилось на беременных старшей возрастной группы.

Таким образом, скрининг на СД по возрасту – это классический пример скринингового исследования. Его несомненным достоинством является то, что он не требует дополнительных материальных затрат, а главным недостатком – низкая эффективность. Именно невысокая чувствительность скрининга по возрасту потребовала использования дополнительных критериев отбора в группу риска по СД. С середины 80-х годов их поиск сосредоточился в сфере биохимических исследований, которые представлены в следующей главе этого тома энциклопедии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benacerraf B.R. The second-trimester fetus with Down syndrome: detection using sonographic features // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1996. V. 7. P. 147–155.
2. Золотухина Т.В. Пренатальная диагностика хромосомных болезней: Дисс. ... докт. биол. наук. М. 1994.
3. Simpson J., Elias Sh. Essentials of prenatal diagnosis. Ch. Livingstone, 1993. P. 3–405.
4. Kallen B., Knudsen L.B. Effect of maternal age distribution and prenatal diagnosis on the population rates of Down syndrome – a comparative study of nineteen populations // *Hereditas.* 1989. V. 110. P. 55.
5. Cuckle H., Wald N., Thompson S. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1987. V. 94. P. 387–402.
6. Haddow J.E., Palomaki G.E. Prenatal screening for Down syndrome // *Essentials of prenatal Diagnosis* / Ed. by Simpson J.L., Elias S. N.Y., 1993. P. 185–220.
7. Fraser J., Mitchell A. Kalmuk idiocy. Report of a case with autopsy // *J. Ment. Sci.* 1876. V. 98. P. 169–179.
8. Shuttleworth G.E. Mongoloid imbecility // *Br. Med. J.* 1909. V. 2. P. 661–665.

9. Collman R., Stoller A. A survey of mongoloid births in Victoria (Australia) // *Amer. J. Public Health*. 1962. V. 52. P. 813–815.
10. Hecht C.A., Hook E.B. The imprecision in rates of Down syndrome by one year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening // *Prenat. Diagn.* 1994. V. 14. P. 729–738.
11. National Institute for Child health and Development: National Registry for Amniocentesis Study Group. Mid-trimester amniocentesis for prenatal diagnosis. Safety and accuracy // *JAMA*. 1975. V. 236. P. 1471.
12. Snijders R.J.M., Sebire N.J., Nicolaides K.H. Maternal age and gestational age – specific risk for chromosomal defects // *Fetal Diag. Ther.* 1995. P. 221–224.
13. Cuckle H.S., Wald N.J. Screening for Down syndrom // *Prenatal Diagnosis and Prognosis* / Ed. Lilford R.J. L., 1991. P. 67.
14. Ferguson-Smith M.A., Yates J.R.V. Maternal age specific rates for chromosomal aberrations and factors influencing them: report of a collaborative European study on 52,965 amniocenteses // *Prenat. Diagn.* 1984. V. 4. P. 5–44.
15. Hook E.B., Schrienermachers D.M., Cross P.K. Use of prenatal cytogenetic diagnosis in New York state // *N. Engl. J. Med.* 1981. V. 305. P. 1410.
16. Nicolaides K.H. Screening for fetal chromosomal abnormalities: need to change the rules // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1994. V. 4. P. 353–354.
17. Adams M.M., Erickson J.D., Layde P.M., Oakley G.P. Down's syndrome: recent trends in the United States // *J. Am. Med. Assoc.* 1981. V. 246. P. 758.
18. Sheu B., Shyu M., Lee C. et al. Maternal age-specific risk of Down syndrome in an asian population: a report of the Taiwan Down syndrome screening group // *Prenat. Diagn.* 1998. V. 18. P. 675–682.

2

БИОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ

Е.В. Юдина

С самых ранних сроков беременности фетоплацентарный комплекс начинает вырабатывать специфические для беременности вещества, в основном белки, которые разными путями попадают в кровь матери, а затем частично выводятся из ее организма. При нормальной беременности уровни этих веществ в сыворотке крови матери и в моче изменяются в зависимости от срока, состояния фетоплацентарного комплекса, наличия соматической патологии у матери и т.д. При

возникновении у плода пороков развития, хромосомных aberrаций и некоторых других отклонений от нормы (например, задержки внутриутробного развития плода – ЗВРП) содержание белков существенно изменяется, что позволяет использовать эти вещества в качестве биохимических маркеров различных патологических состояний плода.

Наиболее популярный в пренатальной диагностике биохимический скрининговый параметр – это альфафетопротеин (АФП).

БИОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АЛЬФАФЕТОПРОТЕИНА

АФП является белком, специфичным для плода. Его продукция начинается в синцитиотрофобласте и желточном мешке, а с 11–12 нед источником секреции АФП становится печень плода [1–3]. В амниотическую жидкость АФП попадает в результате функционирования почек плода, в кровь матери – в основном (94%) за счет диффузии, происходящей в плацентарном звене фетоплацентарного комплекса, и только 6% плодного АФП проникает в материнскую кровь путем трансмембранозного транспорта из околоплодных вод [4].

Сложные взаимоотношения звеньев фетоплацентарного комплекса приводят к

тому, что при нормальной беременности концентрации АФП в сыворотке крови плода, водах и сыворотке крови матери существенно различаются, но тесно связаны со сроком беременности.

Еще в начале 70-х годов внимание исследователей привлекли изменения уровней АФП в сыворотке крови матери при наличии пороков развития плода. Первые сообщения о повышении уровня АФП во II триместре беременности при открытых дефектах нервной трубки были опубликованы М. Нипо и соавт. в 1972 г. [5]. В дальнейших исследованиях были определены сроки беременности, в которые изменения АФП при этом виде патологии явля-

ются наиболее достоверными. Оптимальными скрининговыми сроками для выделения группы риска по рождению детей с дефектами нервной трубки оказался интервал от 15 до 22 нед [6].

Достоверные различия в уровнях АФП при нормальной и патологической беременности легли в основу биохимического скрининга, который прочно вошел в практическую медицину. С помощью этого метода у врачей появилась возможность в начале II триместра до проведения эхографии выделить беременных, нуждающихся в тщательном ультразвуковом исследовании для исключения открытых дефектов нервной трубки плода. Последующие фундаментальные исследования доказали, что уровень АФП повышается не только при открытых пороках нервной трубки, но и при тератомах, кистозно-аденоматозном пороке развития легких, омфалоцеле, гастрошизисе, агенезии почек, обструктивных поражениях мочевыводящего тракта, врожденных заболеваниях кожи, атрезии двенадцатиперстной кишки, диафрагмальной грыже, хорионангиомах плаценты и других пороках развития.

В большей степени научный, чем практический, интерес представляют данные о повышении уровня АФП при маточно-плацентарном кровотечении, Rh-конфликте, гестозе и его тяжелой форме – HELLP-синдроме (гемолиз, повышение уровней печеночных ферментов, снижение количества тромбоцитов) [7–16]. Было доказано, что все эти состояния приводят либо к повышению содержания АФП в водах и вторично к изменению его концентрации в крови матери, либо к непосредственному выбросу АФП в материнский кровоток.

Интересные факты были представлены в исследованиях L. Robinson и соавт. [17]. Ретроспективный анализ исходов 35 787 беременностей показал, что частота ЗВРП и преждевременных родов повышается при изменении уровней АФП во II триместре беременности. Авторы выделили 4 группы пациенток с высоким уровнем

АФП во II триместре: 2,5–2,9 МоМ; 3,0–3,9 МоМ; более 4,0 МоМ; более 6,0 МоМ. Неблагоприятные исходы составили соответственно 19, 23, 25 и 67%.

С развитием ультразвуковой техники и введением скринингового эхографического обследования в практическую медицину актуальность биохимической диагностики открытых дефектов нервной трубки и других грубых пороков развития плода существенно уменьшилась. Совершенствование практического акушерства и клинических лабораторных методов привело к исключению биохимического скрининга из процесса выявления акушерской патологии. Тем не менее у биохимического скрининга с использованием АФП появилась новая цель – синдром Дауна (СД).

В середине 80-х годов в ходе исследований свойств АФП I. Merkatz и соавт. [18] обратили внимание на снижение его уровня в крови матери во II триместре при наличии СД у плода. Материалы этого исследования были доложены на XIV Всемирном симпозиуме по врожденным порокам в 1983 г. и сыграли важную роль не только в судьбе биохимического скрининга, но и в развитии пренатальной диагностики в целом. К тому времени уже было доказано, что скрининг на СД по возрасту матери обладает низкой чувствительностью, не удовлетворяющей практическую медицину. Знания об эхографических признаках этой патологии только начинали накапливаться, поэтому на биохимические исследования возлагались большие надежды. Используя данные I. Merkatz и соавт., группа, возглавляемая H. Cuckle [19], провела в Великобритании первое проспективное исследование и сообщила о небольшой, но статистически достоверной разнице в уровнях АФП в сыворотке крови матери при пораженных и здоровых плодах и доказала, что эти различия достаточны для того, чтобы положить их в основу скринингового теста. Эти же авторы обратили внимание на отсутствие зависимости уровня АФП от возраста беременной. Это означало, что биохимический

скрининг по АФП мог быть направлен на выделение среди беременных дополнительной группы риска, не связанной с группой риска по возрасту.

Традиционно уровни АФП измеряются в международных единицах (ме) в единице объема крови. Исследования показали, что при нормальной беременности во II триместре концентрация АФП в крови матери изменяется с увеличением срока. От 15 до 20 нед беременности уровень АФП увеличивается линейно на 15% еженедельно, в среднем с 25 до 52 ме/мл.

Еще на заре биохимического скрининга в начале 70-х годов, было отмечено, что данные разных лабораторий существенно различаются в связи с использованием разного оборудования и реактивов. Невозможность корректного сравнения результатов разных клиник затрудняло проведение мультицентровых исследований. В 1977 г. во время первого коллаборативного исследования по изучению уровней АФП при дефектах нервной трубки была предложена система унификации данных, полученных при биохимическом скрининге [6]. Всем лабораториям было рекомендовано определить средний уровень АФП в конкретном регионе для каждой недели нормальной одноплодной беременности и построить собственные кривые распределения уровней АФП в зависимости от срока в интервале от 15 до 20 нед. Показатели, полученные при анализе крови конкретной пациентки, следовало сравнивать с нормативами данной лаборатории, т.е. со средним значением уровня АФП для этого срока беременности. Частное от деления двух показателей являлось конечным результатом исследования и выражалось в таких единицах, как МоМ (multiples of median, или кратное среднему). В настоящее время определение уровня АФП и других биохимических маркеров в МоМ является мировым стандартом, использование которого позволяет легко сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях.

Таким образом, первым принципом организации биохимического скрининга в регионе является определение собственных нормативов для каждого биохимического маркера в зависимости от срока беременности и введение системы определения маркеров в МоМ.

На уровень АФП в сыворотке крови матери существенное влияние оказывают различные факторы, поэтому точность конечного результата возрастает при использовании определенных поправок. В 1981 г. впервые были опубликованы данные о значительном влиянии массы тела матери на концентрацию АФП в крови [20]. Содержание АФП у полных беременных ниже, у худых выше, чем среднее значение для конкретного срока беременности. В дальнейшем такая же зависимость была установлена и для других биохимических маркеров. Предположительно с ростом массы тела увеличивается объем циркулирующей крови, что способствует уменьшению концентрации биохимических маркеров в единице объема сыворотки. Следовательно, при пересчете показателей в МоМ необходимо вводить поправку в зависимости от исходной массы тела беременной.

Несколько позже было достоверно доказано, что уровни АФП зависят не только от массы тела, но и от таких факторов, как количество плодов, расовая принадлежность матери, некоторые соматические заболевания матери и особенности течения беременности (наличие плода малой массы, маловодия и т.д.) [21–24]. Например, при сахарном диабете значения АФП в среднем на 20% ниже, чем в норме. Истинные значения АФП при сахарном диабете можно получить путем деления показателя, выраженного в МоМ, на коэффициент 0,8. Другие биохимические маркеры менее чувствительны к этой патологии и не нуждаются в корректировке [25, 26].

Помимо заболеваний матери, на содержание АФП в крови оказывают влияние курение (изменение уровней в среднем на 20–30%), а также расовая принадлежность матери (повышение на 10–15% у чернокожего населения) [27–30].

Следовательно, вторым принципом организации биохимического скрининга является введение соответствующих корректирующих коэффициентов, знание факторов, влияющих на уровень маркеров в крови матери. При учете этих факторов снижается уровень ложноположительных результатов и повышается точность исследования.

Соблюдение двух первых принципов биохимического скрининга – неременное условие организации исследования, но далеко не единственное. Интерпретировать результаты анализа, т.е. абсолютные значения биохимического маркера, выраженные в международных единицах или в МоМ, полученные у конкретной беременной, практическому врачу очень сложно. Третий принцип организации биохимического скрининга – расчет индивидуального риска рождения ребенка с конкретной патологией (например, с СД при определении уровня АФП в сыворотке крови матери) и соответственно получение ответа на вопрос, попала ли пациентка в группу риска. Как и в случае организации скрининга по возрасту, ответить на него можно только после проведения популяционных исследований с целью получения кривых распределения уровней АФП

в крови матерей при нормальных беременностях и при СД (рис. 2.1), как это сделали американские авторы во время популяционных исследований в 1987 г. [31]. Очевидно, что медиана для здоровых плодов лежит на уровне 1 МоМ, для пораженных – на уровне 0,75 МоМ.

Какова схема расчета индивидуального риска у конкретной беременной после того, как биохимическая лаборатория определила абсолютные значения АФП в ее крови, ввела коэффициенты поправки с учетом массы тела, расы и других факторов и пересчитала абсолютные значения в МоМ?

Если из точки С, соответствующей индивидуальному значению АФП в крови пациентки Т. (например, 0,5 МоМ), восстановить перпендикуляр до пересечения с обеими кривыми (точки А и В), то окажется, что отношение длины отрезка АС к длине отрезка ВС составляет 2,6. Это так называемый коэффициент вероятности. Зная общепопуляционный риск рождения ребенка с СД в регионе (по данным этого исследования, он составил 1/830) и коэффициент вероятности, можно рассчитать индивидуальный риск пациентки Т. по данным АФП-теста, составив пропорцию: 2,6 так относится к 830, как 1 – к искомо-

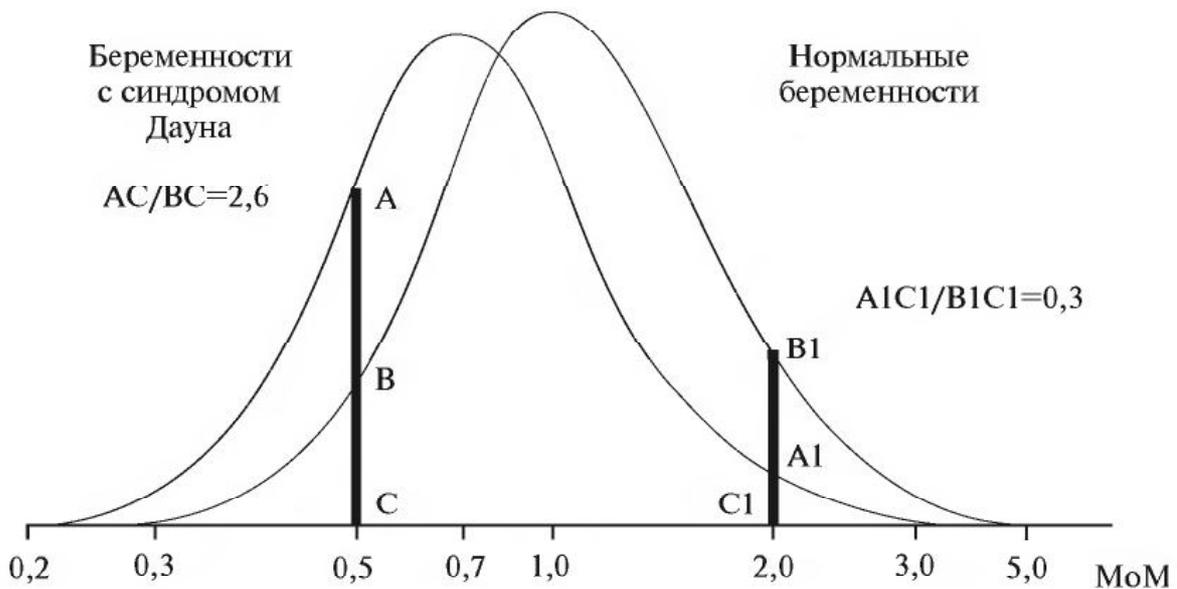


Рис. 2.1. Распределение уровней АФП при нормальной беременности и при синдроме Дауна.

му числу. Индивидуальный риск окажется равным 1/320, что выше установленной в этом исследовании границы риска 1/350. Какой вывод должен сделать врач, консультирующий пациентку? Беременная Т. попала в группу риска по рождению ребенка с СД и поэтому ей показано дальнейшее обследование.

Другой пример: значения АФП в крови пациентки Н. соответствуют 1,8 МоМ. Очевидно, что отношение длины отрезка А1С1 к длине отрезка В1С1 существенно меньше, чем в первом случае, и составляет 0,3. Следовательно, индивидуальный риск рождения ребенка с СД у пациентки Н., по данным биохимического скрининга, будет более чем в 3 раза меньше, чем общепопуляционный риск и составит соответственно 1/2770 ($830 : 0,3 = 2766$). Вывод ясен: беременная не попала в группу риска по СД, следовательно, по данным биохимического скрининга, дальнейшее пренатальное кариотипирование можно не проводить.

При подробном изучении принципов организации скрининга невольно возникают несколько вопросов. Во-первых, можно ли использовать несколько скрининговых параметров для повышения точности исследования? Можно ли сочетать биохимический скрининг на СД со скринингом по возрасту матери? Другими словами, можно ли рассчитать индивидуальный совокупный риск? Попытаемся получить ответы, используя уже упомянутые исследования американских авторов.

Ситуация с подсчетом индивидуальных рисков по данным биохимического



Рис. 2.2. Количество нормальных родов и родов с СД в зависимости от возраста матери.

скрининга с использованием только АФП остается абсолютно ясной до того момента, когда мы зададим нашим пациенткам скрининговый вопрос: «Сколько Вам лет?». Изменится ли индивидуальный риск, если пациентке Т. 25 лет, а пациентке Н. 40 лет? Как уже упоминалось выше, возраст не влияет на уровни АФП, поэтому у исследователей и практических врачей есть возможность рассчитать индивидуальный совокупный риск с учетом этих двух параметров. Расчет индивидуального риска по возрасту проводится так же, как расчет по АФП, но с использованием кривых распределения рождений детей с СД и здоровых детей в зависимости от возраста матери (рис. 2.2). При воз-

Таблица 2.1. Индивидуальный совокупный риск по рождению ребенка с СД с учетом возраста беременных и уровней АФП в сыворотке крови [31]

Возраст матери	Уровень АФП, МоМ				
	0,5	0,8	1,0	1,5	2,0
20 лет	1/650	1/1530	1/2100	1/3400	1/4500
25 лет	1/570	1/1350	1/1800	1/3000	1/4000
30 лет	1/380	1/710	1/1300	1/2000	1/2700
35 лет	1/160	1/385	1/530	1/860	1/1140
40 лет	1/50	1/110	1/150	1/240	1/320

расте пациентки Т. 25 лет отношение отрезков перпендикуляров, восстановленных из точки «25 лет», составит 0,6, а индивидуальный риск по возрасту – соответственно $1/1380$ ($830 : 0,6 = 1383$). Совокупный коэффициент вероятности можно посчитать, перемножив коэффициент по АФП (2,6) и коэффициент по возрасту (0,6). Исходя из полученного значения 1,56, легко рассчитать индивидуальный совокупный риск по АФП и возрасту для пациентки Т. Он составит $1/530$ ($830 : 1,56 = 532$), что значительно отличается от риска по возрасту ($1/1380$) и риска по АФП ($1/320$).

Если аналогичные расчеты провести для пациентки Н. 40 лет, у которой значения АФП соответствуют 1,8 МоМ, то риск по АФП составит $1/2770$, риск по возрасту – $1/110$ ($830 : 7,4 = 112$), а совокупный риск – $1/380$ [$830 : (7,4 \times 0,3) = 377$]. В табл. 2.1 приведены значения индивидуального совокупного риска по рождению ребенка с СД, рассчитанные J. Haddow и G. Palomaki на основании возраста беременных и уровней АФП [31]. Следует подчеркнуть, что популяционная частота СД в разных странах различается, уровни АФП зависят от многих факторов, в том числе от национального состава популяции, поэтому использование данных американских авторов в других регионах не совсем корректно.

Для практического здравоохранения особенно важное значение приобретают сведения о чувствительности биохимического и, в частности, АФП-теста. Только эти данные позволяют в итоге судить об эффективности и экономической целесообразности применения скрининга. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что использование изолированного АФП-теста в режиме скрининга при установлении границы риска 0,5 МоМ позволяет выявить только треть всех плодов с СД при уровне ложноположительных результатов около 5%. Например, в масштабных исследованиях, проведенных Н. Cuckle и соавт. в 1984 г. [19], было установлено, что чувствительность АФП-тес-

та составляет 35% при частоте ложноположительных результатов 5,5%.

Таким образом, чувствительность изолированного АФП-теста невысока и не превышает чувствительности скрининга по возрасту. Как уже указывалось выше, в среднем чувствительность скрининга по возрасту составляет около 30% при 7,5% ложноположительных результатов. При использовании двух независимых скрининговых тестов общая чувствительность несколько повышается (33%), а частота ложноположительных результатов остается на уровне 5,1%. По данным Н. Cuckle и соавт. [19], при смещении границы риска до уровня 6,8% ложноположительных результатов показатель чувствительности может достигать 40%. Однако даже при таких условиях большая часть случаев СД (60%) остается недиагностированной.

Примером применения скрининга на СД в практическом здравоохранении является мультицентровое исследование, проведенное в США в 1986–1987 гг. [32]. По условиям исследования в 8 крупных центрах у всех беременных в возрасте до 35 лет в сроки от 15 до 22 нед определяли уровень АФП. Беременным старшей возрастной группы исследование крови на АФП не проводилось, поскольку они сразу включались в группу риска и при желании проходили пренатальное кариотипирование. Границей риска по АФП было выбрано отношение $1/270$, поскольку в этом случае ожидаемый показатель выявляемости СД должен был составить 20% при 5% ложноположительных результатов. У всех беременных рассчитывался индивидуальный совокупный риск по уровню АФП с учетом корректировки по возрасту. Пациенткам, попавшим в группу риска в связи с превышением границы $1/270$, проводилось ультразвуковое исследование с целью уточнения срока беременности.

В результате этого в первичную группу риска попали 4,7% обследованных, из которых 41% пациенток были исключены после ультразвукового исследования и уточнения срока беременности. Таким об-

Таблица 2.2. Принципы организации биохимического скрининга

Скрининговый тест – это не диагностический метод, а метод формирования среди общего потока пациентов группы риска	Проведение скринингового исследования на СД позволяет выделить из всех беременных женщин, у которых имеется угроза рождения детей с этой трисомией
Проводить скрининговое исследование можно только при наличии данных о популяционной частоте конкретной патологии в конкретном регионе	Начиная скрининг на СД, необходимо получить данные о частоте этой трисомии среди новорожденных в конкретном регионе
Скрининговые тесты можно использовать только при наличии определенных популяционных данных для построения соответствующих графиков распределения. При использовании популяционных данных других регионов или стран существенно снижаются точность расчетов и соответственно точность прогноза	При проведении скринингового теста на СД по возрасту необходимо иметь сведения о всех здоровых новорожденных и новорожденных с СД в конкретном регионе за определенный период (например, за год) и данные о возрастном составе беременных для построения графиков рождений больных и здоровых детей в зависимости от возраста матери
В ходе скринингового исследования у каждой пациентки необходимо определить индивидуальный риск возникновения конкретной патологии	При проведении скринингового теста на СД по АФП во II триместре необходимы сведения об уровнях АФП во II триместре у всех беременных региона, родивших здоровых детей, а также об уровнях АФП во II триместре у всех беременных региона, родивших детей с СД, для построения кривых распределения уровней АФП при нормальных беременностях и беременностях с СД у плода
Чем больше независимых скрининговых тестов используется, тем выше чувствительность скрининга в целом	Не следует определять риск рождения ребенка с СД формально по возрасту (<35 лет>) или по абсолютным значениям уровня АФП (<0,5 МоМ>). В каждом случае необходим расчет индивидуального риска
	Совокупный индивидуальный риск рождения ребенка с СД должен рассчитываться с учетом всех компонентов скрининга

разом, только 2,7% от всех обследованных были отнесены в истинную группу риска. Всем пациенткам был предложен амниоцентез, но только 75% из группы риска согласились на пренатальное кариотипирование, что составило 2,1% от общего количества обследованных. После проведения пренатального кариотипирования выяснилось, что для выявления 1 случая СД потребовалось проведение 90 амниоцентезов. В группе отказавшихся от инвазивной диагностики этот показатель был оценен ретроспективно и составил 1 СД на 89 амниоцентезов.

Таким образом, скрининговое исследование с использованием АФП и коррек-

ровкой индивидуального риска по возрасту среди беременных моложе 35 лет способствовало выявлению 25% случаев СД при соотношении инвазивных процедур 1/90 (1 амниоцентез с патологическим кариотипом на 90 амниоцентезов с нормальным кариотипом). Для сравнения: в том же исследовании в группе беременных старше 35 лет этот показатель составил 1/150, т.е. в старшей возрастной группе, где уровни АФП не определялись, для выявления 1 СД требовалось проведение 150 амниоцентезов.

Несмотря на достаточно низкую эффективность АФП скрининга с учетом корректировки по возрасту, с конца 80-х

годов этот тест стали применять достаточно широко. Параллельно с проведением в практическом здравоохранении скрининговых исследований на СД с использованием АФП во многих странах шел активный поиск новых биохимических маркеров и разработка других скрининговых

программ. Прежде чем перейти к рассмотрению последних достижений биохимии в области скрининга, необходимо подвести некоторые итоги и еще раз обратить внимание на основополагающие моменты организации биохимического скрининга в регионе (табл. 2.2).

СКРИНИНГ НА СИНДРОМ ДАУНА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ДРУГИХ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

Хорионический гонадотропин человека

Недостаточная чувствительность АФП-теста в выделении группы риска по СД привела к активному поиску других биохимических маркеров этой патологии. Изучение свойств АФП шло параллельно с изучением хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). ХГЧ – это гликопротеин, который продуцируется синцитиотрофобластом и попадает в материнский кровоток вскоре после имплантации плодного яйца в стенку матки. В сыворотке крови матери и плода можно обнаружить несколько фракций ХГЧ: биологически активную форму ХГЧ, неактивную форму, свободные и связанные α - и β -фракции. В моче выявляется метаболит β -фракции ХГЧ [33]. Поскольку ХГЧ секретируется клетками трофобласта, его можно обнаружить не только у беременных, но и у пациенток с трофобластическими болезнями.

При физиологической беременности с увеличением ее срока значения ХГЧ уменьшаются резко и нелинейно в среднем с 30 до 18 ме/мл. На синтез и секрецию ХГЧ во время беременности влияют многочисленные факторы. Стимулируют выработку ХГЧ гонадотропин-релизинг-фактор, эстрадиол, эпидермальный фактор роста, активин, а подавляют его секрецию – β -фактор роста, прогестерон и др.

В 1987 г. М. Vogart и соавт. [34] сообщили о значительном (двукратном и более) повышении уровня ХГЧ в сыворотке крови матери при трисомии 21 у плода. Дальней-

шие исследования показали, что ХГЧ является одним из наиболее чувствительных биохимических маркеров при скрининге на СД, поэтому различные фракции ХГЧ входят в большинство скрининговых программ, применяемых в настоящее время.

Механизм повышения уровня ХГЧ при трисомии 21 до сих пор до конца не ясен. Известно, что ни одна фракция ХГЧ не имеет генной структуры, локализованной в 21-й хромосоме, поэтому повышение их уровней не может иметь генной этиологии. Существует теория, пытающаяся объяснить повышение уровня ХГЧ при СД нарушением дифференцировки цитотрофобласта в синцитиотрофобласт при этой трисомии, однако абсолютные доказательства этого предположения не найдены.

Ни в одной биохимической программе ХГЧ не применяется в качестве единственного маркера. Это объясняется существенным изменением его уровня при наличии патологии беременности, не связанной с хромосомными нарушениями. Во избежание увеличения числа ложноположительных результатов скрининга на СД в практической медицине часто используются сочетание АФП и ХГЧ (двойной тест), а также комбинация АФП, ХГЧ и неконъюгированного эстриола (тройной тест).

Неконъюгированный эстриол

Вскоре после публикации работ, посвященных изучению ХГЧ, в печати появились результаты исследований неконъюгированного эстриола (НЭ) при СД. По-

водом послужило предположение, высказанное еще в 1972 г. [35], о том, что снижение функции печени у плода с трисомией 21 должно неизбежно привести к снижению синтеза многих веществ, а не только АФП.

При нормальной беременности содержание НЭ в крови матери зависит от срока беременности и линейно возрастает в среднем с 0,6 до 2,0 нг/мл или на 20–25% еженедельно в интервале от 15 до 22 нед. Существенное влияние на содержание НЭ в крови оказывает курение. У курящей беременной уровень НЭ в среднем на 15% ниже нормы. Возраст матери и масса тела не влияют на уровень НЭ в крови.

В 1988 г. J. Canick и соавт. [36], J. Haddow и соавт. [37] продемонстрировали четкую связь низкого уровня НЭ в крови матери и СД у плода. По их данным, медиана для плодов с СД составляла 0,79 МоМ, что статистически достоверно отличалось от медианы для здоровых плодов (1,0 МоМ). Важной вехой в развитии биохимического скрининга на СД стали исследования N. Wald и соавт. [38], также проведенные в 1988 г. По их данным, чувствительность теста с использованием НЭ на СД составила 35%, что было выше, чем чувствительность скрининга по возрасту и изолированному АФП. Этот показатель сыграл решающую роль во включении НЭ в биохимические программы.

Тройной тест с использованием альфафетопротеина, хорионического гонадотропина и неконъюгированного эстриола (triple test)

В конце 80-х годов коллектив исследователей, возглавляемый N. Wald [39], доказал, что все три биохимических параметра (АФП, ХГЧ, НЭ) практически независимы друг от друга и не связаны с возрастом матери, что позволяет рассчитывать совокупный индивидуальный риск рождения ребенка с СД. По данным этих авторов, только 20% беременностей с СД характеризовались достоверным снижением АФП и были включены в группу риска по результатам однокомпонентного скри-

нинга (АФП) при 5% ложноположительных результатов. Показатели по НЭ были несколько выше – 25%, а существенное повышение уровня ХГЧ регистрировалось в среднем в 40% случаев СД. При определении риска рождения ребенка с СД на основании объединенных данных по трем биохимическим маркерам и возрасту был получен лучший показатель выявляемости СД – 60% при 5% ложноположительных результатов. Аналогичные результаты (60–70%) были зарегистрированы и другими авторами [40, 41], поэтому triple-test стал активно использоваться в практической медицине разных стран.

Двойной тест с использованием альфафетопротеина и хорионического гонадотропина (double test)

Некоторые клиники применяют не тройной, а двойной тест, т.е. используют расчет риска по рождению ребенка с СД по результатам определения уровней АФП и ХГЧ в крови матери. Двухкомпонентный тест менее популярен в мире, чем трехкомпонентный, но его преимущество заключается в технической простоте получения результата. Принцип расчета общего и индивидуального риска является таким же, как при проведении тройного теста. По данным разных авторов, чувствительность двойного теста с учетом возраста матери варьирует в пределах 56–70% при 5% ложноположительных результатов [42–45].

Применение двойного и тройного тестов в практическом здравоохранении

Любые расчеты и ретроспективные исследования мертвы, если их результаты не находят применения в практической медицине. Внедрение скрининговых программ всегда направлено на улучшение выявляемости той или иной патологии. Поскольку для пренатальной медицины до сих пор камнем преткновения является СД, большинство анализов и популяционных исследований посвящены именно этой трисомии.

Примером применения двойного теста в практическом здравоохранении может

служить работа группы английских врачей, возглавляемой D. Roberts [46]. Авторы обследовали 36 410 беременных. Анализ крови на определение уровней АФП и ХГЧ брали в интервале от 15 до 20 нед при границе риска 1/250.

В группе, где инвазивная диагностика проводилась в связи с обеспокоенностью беременной (возраст, рождение детей с хромосомными аномалиями, другие причины) без биохимического и эхографического обследования частота выявления СД составила только 2,2% (8/370).

По данным определения АФП и ХГЧ, в группу риска (риск больше 1/250) были включены 5,2% пациенток (1354/26080); выявляемость СД (чувствительность теста) составила 76% (31/41). Были зарегистрированы 31 положительный тест, 1323 ложноположительных, 24 716 отрицательных и 10 ложноотрицательных тестов. Частота ложноположительных результатов составила 5% [1323/(26080-41)], специфичность – 95%, положительный предсказательный результат – 2,3% (31 СД/1354), отрицательный предсказательный результат – 99,96% [(24726-10 СД)/24726]. Среди беременных, попавших в группу риска по данным анализа крови, частота СД составила 2,3% (31/1354).

Ультразвуковое исследование было проведено 24 726 беременным с отрицательным биохимическим тестом и 9960 беременным, не пожелавшим его проводить или опоздавшим на анализ крови, – всего 34 686 исследований. К сожалению, авторы этого исследования не привели данных о количестве беременных, у которых были выявлены эхографические маркеры хромосомных аномалий. Известно только, что по данным эхографии проведено всего 359 инвазивных исследований и частота выявленных случаев СД в этой группе риска составила 1,7% (6/359). Таким образом, чувствительность эхографии составила 35,3% (6/17).

Проведенное исследование показало, что 20% СД (11/56) было пропущено все-

Таблица 2.3. Результаты трехкомпонентного биохимического скрининга [48]

	1984-1989 гг.	1990-1993 гг.
Частота ПК по данным ИФА в группе:		
до 35 лет	22,3%	31,6%
после 35 лет	1,2%	2,6%
Частота выявления СД в группе:		
до 35 лет	0,3%	0,53%
после 35 лет	0,82%	0,96%
Частота сниженного АФП в случаях пренатально диагностированного СД в группе:		
до 35 лет	32,5%	40,9%
после 35 лет	1,4%	5,6%
Частота повышенного АФП в случаях пренатально диагностированного СД в группе:		
до 35 лет	1,6%	7,8%
после 35 лет	0,2%	0,8%

Примечание. ПК – пренатальное кариотипирование; ИФА – иммуноферментный анализ крови.

ми методами, 14% (8/56) пришлось на группу «обеспокоенных» беременных, 11% (6/56) были выявлены с помощью эхографии и 55% (31/56) – с помощью биохимического скрининга.

В 1989–1991 гг. исследование с использованием трех биохимических маркеров и корректировкой по возрасту было проведено в двух центрах США [47]. В отличие от предыдущих исследований граница риска была снижена до уровня 1/190, а в изучаемую группу включили всех беременных, в том числе старше 35 лет. Анализ крови, взятый до проведения ультразвукового исследования и сопоставленный с менструальным сроком беременности, позволил включить в группу риска 6,6% всех пациенток. После корректировки срока по данным эхографии в группе риска остались 3,8% беременных. Амниоцентез был предложен всем пациенткам, имевшим индивидуальный риск выше границы 1/190, но был проведен только у 3% от всех обследованных. На выявление 1 случая СД потребовалось 39 амниоцентезов. Чувствительность теста составила 64% при частоте ложноположительных результатов 6,6%.

При проведении такого же анализа в группе беременных моложе 35 лет оказалось, что в первичную группу риска попали 6,1%, после уточнения срока беременности в группе риска остались 3,2%, амниоцентез прошли 2,6% от общего количества обследованных. Число амниоцентезов, требовавшихся для выявления 1 случая СД, составило 38. Чувствительность тройного теста в «молодой» группе беременных составила 58%.

Положительный опыт применения биохимического скрининга был описан еще одной группой американских врачей [48]. По данным этих авторов, в Нью-Йорке менее чем за 10 лет ситуация с диагностикой СД существенно улучшилась именно благодаря введению трехкомпонентного биохимического скрининга (табл. 2.3). Однако следует отметить, что к середине 90-х годов в США резко активизировалась служба ультразвуковой диагностики, поэтому успехи в борьбе с трисомией 21 нельзя относить только на счет биохимических исследований.

В середине 90-х годов на страницах специализированных журналов разгорелся спор о путях повышения эффективности тройного теста. J. Haddow и соавт. [49] предлагали ограничить применение пренатального кариотипирования (ПК) у беременных старшей возрастной группы и проводить его только тем пациенткам, у которых есть изменения сывороточных маркеров крови. Противники этой концепции утверждали, что достаточно большое коли-

чество ложноотрицательных результатов биохимического скрининга неизбежно должно привести к увеличению числа недиагностированных случаев СД, что существенно повысит расходы на содержание детей, родившихся с хромосомными аномалиями [50].

В 1993 г. J. Fitzgerald и соавт. [51] предложили считать результат тройного теста положительным, если риск по данным биохимического анализа превышает риск по возрасту. G. Palomaki и соавт. [52] выступили с критикой этой системы и доказали, что значительное количество случаев СД не будет диагностировано, поскольку такой подход к оценке данных скрининга равнозначен применению скринингового порога 1/140.

Так или иначе, в настоящее время единого универсального рецепта по применению двойного или тройного теста в практическом здравоохранении нет. Эффективность работы любой пренатальной клиники зависит не столько от вида используемого биохимического теста, сколько от точности соблюдения методики исследования и корректности подсчета индивидуального риска. В настоящее время биохимический скрининг не ограничивается применением АФП, ХГЧ и НЭ. Стремление ученых повысить эффективность метода уже привело к существенному расширению спектра биохимических маркеров, используемых в повседневной практике, и поиск новых маркеров продолжается...

НОВЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА

PAPP-A

PAPP-A (pregnancy associated plasma protein – плазменный протеин А, связанный с беременностью) – это гликопротеин, имеющий большую молекулярную массу, вырабатывающийся синцитиотрофобластом и появляющийся в крови матери с 5 нед беременности. Небольшое ко-

личество PAPP-A содержится в гранулезных клетках и может определяться в крови, фолликулярной жидкости, слизи труб, содержимом цервикального канала и эндометрии небеременных женщин. Во II триместре беременности основными источниками PAPP-A являются плацента и децидуальная ткань [53–55]. С увеличени-

ем срока беременности концентрация РАРР-А в норме постоянно повышается. При различных патологических состояниях (неразвивающиеся беременности, патология хромосом, в том числе СД) содержание РАРР-А в крови матери существенно уменьшается. Изменения уровней этого маркера как в норме, так и при патологии плода более характерны для I триместра беременности, чем для поздних сроков [56, 57].

В настоящее время РАРР-А является одним из самых изучаемых биохимических маркеров, которому придается большое значение при организации пренатального скрининга в ранние сроки беременности.

SP1

SP1 — это специфичный для беременности гликопротеин, который продуцируется синцитиотрофобластом и его производными. В крови матери он начинает регистрироваться с 7-го дня после овуляции [58]. При физиологически протекающей беременности до 35 нед концентрация SP1 растет, а затем остается постоянной.

Снижение его концентрации регистрируется при ранних спонтанных абортках, эктопической беременности, ЗВРП, преэклампсии, трофобластических болезнях, а также при хромосомной патологии плода [59].

При СД в I триместре отмечается снижение концентрации SP1 в крови матери, а во II триместре его уровень превышает нормативные значения [58]. Разница в медианах для здоровых плодов и плодов с СД относительно невелика. Например, во II триместре эти показатели равны соответственно 1,0 и 1,28 МоМ. Это ограничивает использование SP1 в качестве скринингового параметра во II триместре. По данным I. Bartels и A. Lindemann [59], выявляемость СД при применении только SP1 невысока и составляет 20% при 5% ложноположительных результатов.

Ингибин А

Ингибин А — это гликопротеин, характеризующийся способностью подавлять

секрецию фолликулостимулирующего гормона. Некоторые фракции ингибина синтезируются в плаценте и могут быть определены в сыворотке материнской крови. В середине 90-х годов было доказано, что уровень ингибина А в сыворотке крови матери при непораженном плоде с ростом срока беременности значительно уменьшается, а при наличии у плода СД повышается, и эту особенность можно использовать в качестве биохимического маркера трисомии 21 [60–62]. В среднем медиана для пораженных плодов в I триместре составляет 1,41 МоМ, во II триместре — 1,85 МоМ [63]. В настоящее время работы, посвященные ингибину А в качестве пренатального биохимического маркера хромосомной патологии плода, в основном носят экспериментальный характер, поэтому в практическом здравоохранении тест с ингибином пока не применяется.

SOD

SOD (superoxide dismutase) относится к семейству металлопротеинов, которые играют важную роль в защите клеток от токсического воздействия дериватов кислорода. Ген SOD расположен в длинном плече 21-й хромосомы [64]. В настоящее время публикаций, посвященных возможному использованию SOD в качестве маркера на СД, мало, несмотря на то что давно известно свойство этого вещества повышаться при наличии СД у плода [65]. Установлено, что активность SOD в материнской сыворотке при СД выше, чем в контрольной группе ($3,12 \pm 0,73$ и $2,2 \pm 0,7$ мл). Методика определения активности SOD в крови матери относительно проста и не требует дорогостоящих реактивов, однако использовать этот метод в качестве единственного теста на СД нецелесообразно, поскольку чувствительность теста в целом невысока. По данным A. Ognibene и соавт. [65], из 9 плодов с СД удалось выявить 5, используя расчет риска по возрасту матери в комбинации со стандартным тройным тестом. При включении в комбинацию SOD выявляемость патологии значительно не повысилась (6/9).

Гипергликозилат ХГЧ

Гипергликозилат ХГЧ — одна из фракций хорионического гонадотропина, на долю которой приходится около 3% от всех молекул ХГЧ. Гипергликозилат ХГЧ является продуктом клеток цитотрофобласта и может определяться в крови и моче беременной. Популярность этого вещества в качестве биохимического маркера крови невысока, однако некоторые авторы предлагают использовать его определение в крови в качестве скринингового теста на СД. Так, по данным S. Shohreh и соавт. [66], определение гипергликозилата ХГЧ в крови матери позволяет выявить 60% плодов с СД, что сравнимо с эффективностью стандартного тройного теста.

Протеин S100

Протеин S100 — это белок с низкой молекулярной массой, который присутствует во многих тканях организма. Генетический код этого белка зарегистрирован в длинном плече 21-й хромосомы в области 22.2–22.3, которая отвечает за фенотипические проявления СД [67]. При СД кон-

центрация S100 в крови плода резко возрастает, следовательно, можно предположить, что это приводит к увеличению его количества в крови матери. Однако исследования последних лет доказали, что статистически достоверной разницы в количестве S100 в крови матери при здоровом плоде и плоде с СД не существует. Н. Abrahа и соавт. [68] сделали предположение, что S100 не проходит плацентарный барьер и поэтому не может быть использован в качестве маркера СД.

СА-125

В начале 90-х годов высказывались предположения, что концентрация СА-125 в крови матери изменяется при наличии плода с СД [69]. Дальнейшие исследования принесли разочарование. Так, К. Spenser и соавт. [70] подвели итог опыту, накопленному за 10 лет работы с СА-125, и пришли к выводу, что его содержание в крови матери и околоплодных водах практически не изменяется при наличии плода с СД, следовательно, СА-125 не может быть использован в качестве маркера трисомии 21.

БИОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ

К середине 80-х годов постепенно стали накапливаться данные о характере изменений АФП и НЭ в ранние сроки беременности. Выяснилось, что при СД отклонения уровней этих маркеров регистрируются уже в 9–11 нед и эту разницу в медианах можно использовать в качестве скринингового теста в I триместре беременности [71, 72]. Очевидно, что смещение сроков биохимического обследования на начало беременности имеет большое клиническое значение. Именно поэтому в последние 15 лет многие исследователи большое внимание уделяют различным биохимическим маркерам, которые можно определять в ранние сроки, изучают законы их распределения в зависимости от

срока беременности при здоровых плодах и плодах с различной хромосомной патологией, рассчитывают медианы для здоровых и пораженных плодов, оценивают чувствительность тестов. Выяснилось, что большинство известных маркеров II триместра (АФП, различные фракции ХГЧ, НЭ, РАРР-А, ингибин А) можно использовать и в ранние сроки беременности. Эффективность раннего биохимического скрининга существенно повышается при включении в расчет индивидуального риска возраста матери и особенно ультразвуковой оценки толщины воротникового пространства (ТВП) плода (табл. 2.4).

Данные, приведенные в табл. 2.4, демонстрируют, что включение в скрининг

большого количества биохимических маркеров не улучшает выявляемости хромосомной патологии. Объединенные результаты исследований 44 европейских центров [80] убедительно доказали, что эффективность раннего биохимического скрининга по 4 маркерам (АФП, ХГЧ, НЭ, РАРР-А) без эхографии ниже, чем ультразвукового скрининга по ТВП в ранние сроки беременности (70,1 и 72,7% соответственно). Следует учитывать, что стоимость ультразвукового скрининга существенно ниже, чем биохимических исследований нескольких маркеров.

Наибольшую клиническую значимость (чувствительность теста 88,3%) в этих исследованиях имело сочетание скрининга по ТВП с тремя биохимическими маркерами (свободный β -ХГЧ, НЭ, РАРР-А). По данным Н. Cuckle и J. Lith [80], наиболее интересным вариантом раннего скрининга по соотношению цена/качество явилось сочетание оценки ТВП с определением РАРР-А (чувствительность 81,2%) или ТВП + РАРР-А + свободный β -ХГЧ (86,4%).

При организации биохимического скрининга в I триместре следует помнить, что уровни всех маркеров существенно изменяются в зависимости от срока беременности как при нормальном, так и при пораженном плоде. Например, по данным тех же исследователей [80], при СД медианы для РАРР-А в материнской сыворотке в зависимости от срока составляют: в 6–8 нед – 0,35 МоМ, в 9–11 нед – 0,40 МоМ, в 12–14 нед – 0,62 МоМ. Следовательно, срок беременности оказывает большое влияние на чувствительность скрининга.

К. Spencer и соавт. [74] проанализировали результаты работы нескольких крупных клиник, посвященной оценке эффективности раннего биохимического скрининга с использованием общего ХГЧ, и обратили внимание на интересную особенность. Разные авторы, изучая уровни общего ХГЧ в крови матери в одни и те же сроки беременности, сделали диаметрально противоположные выводы о

возможности использования этого маркера в качестве скринингового параметра на СД. Исследователи, заключившие, что общий ХГЧ не может быть использован в качестве скринингового маркера на СД, в своих расчетах получили значение медианы для плодов с СД, в среднем равное 1,119 МоМ (различие по сравнению со здоровыми плодами недостоверно). У авторов, сделавших положительный вывод об использовании общего ХГЧ в режиме скрининга на СД, этот показатель в среднем был равен 1,412 МоМ (различия достоверны). Оказалось, что в первой группе средний срок беременности составлял 10 нед, а во второй был больше и варьировал в пределах 11–12 нед.

Сопоставление результатов работы разных исследователей позволило К. Spencer и соавт. [74] сделать вывод, что эффективность раннего биохимического скрининга без использования эхографических маркеров хромосомных аномалий уменьшается с увеличением срока беременности (табл. 2.5).

Результативность обследования в I триместре зависит и от организационных аспектов. Постановка на учет по беременности в ранние сроки является проблемой не только в России. По данным многих авторов [83, 84], от 30 до 40% беременных обращаются в акушерские клиники позже 14 нед, в связи с чем резко снижается эффективность раннего скрининга.

При проведении раннего биохимического скрининга следует учитывать и этническую принадлежность пациенток. Исследования последних лет [85] показали, что в I триместре беременности уровни биохимических маркеров, в частности свободного β -ХГЧ и РАРР-А, в разных этнических группах различаются значительно, чем во II триместре, несмотря на то что научного объяснения этому факту до сих пор нет. Согласно результатам исследования К. Spencer и соавт. [85], введение в схему расчетов индивидуального риска поправки на национальную принадлежность оказывает большее влияние на точ-

Таблица 2.4. Эффективность биохимического скрининга в ранние сроки беременности

Авторы	Срок беременности, нед	ТВП	Возраст матери	АФП, МоМ	Свободный β-ХГЧ, МоМ	Общий ХГЧ, МоМ	НЭ, МоМ	РАРР-А, МоМ	Ингибин А, МоМ	SP1	Чувствительность теста, %	Ложноположительные результаты, %
K. Spencer и соавт., 1999 [73]	10-14	+			+			+			89	5
											33	5
											38	5
											46	
											48	
										67		
K. Spencer и соавт., 2000 [74]			+	+		+					20	5
											15	
											31	
											31	
											40	
E. Casals и соавт., 1999 [75]	10-14			+	1,73			+				
N. Wald и соавт., 1999 [76]	5-9									0,27 **	44	5
N. Wald и соавт., 1998 [77]	10-14			0,75	2,69	1,9	0,73		2,53	0,86 ***	до 16	
M. Macintosh и соавт., 1993 [78]	15-20		+	0,72	2,22	2,01	0,72		1,79			60
D. Wheeler и соавт., 1998 [79]	до 12		+		+			+			66,6	5
H. Cuckle, J. Liff, 1999 [80]	до 12		+		2,06			0,4			68,8	5
Объединенные данные 44 Центров по всем	I триместр	+			+			+			41,8	5
											77,7	
											52,2	
											81,2	
											64,6	
											86,4	
											66,6	
											87,2	

Продолжение таблицы 2.4

Авторы	Срок беремен-ности, нед	ТВП	Возраст матери	АФП, МоМ	Свободный β-ХГЧ, МоМ	Общий ХГЧ, МоМ	НЭ, МоМ	РАРР-А, МоМ	Ингибин А, МоМ	SP1	Чувстви-тельность теста, %	Ложноположительные результаты, %
сыворо-точным мар-керам в I триместре		+		+	+	+	+	+			68,6 87,9 70,1 88,3 72,7	
J. Haddow и соавт., 1998 [81]			+		+	+		+			63 60	5
T. Hallahan и соавт., 1998 [82]					+						29 25	5

Примечание. * – конкретные значения медиан в МоМ указаны для СД; ** – можно использовать как маркер; *** – различия не достоверны.

Таблица 2.5. Чувствительность раннего биохимического скрининга на СД в зависимости от срока беременности при уровне ложноположительных результатов 5% [74]

Срок беремен-ности, нед	Биохимические исследования				Биохимические исследования + ТВП			
	РАРР-А+β-ХГЧ	+АФП	+НЭ	4 маркера	РАРР-А+β-ХГЧ	+АФП	+НЭ	4 маркера
	чувствительность, %							
9	71,6	73,1	74,6	75,8	89,1	89,7	90,2	90,5
10	65,6	67,5	69,3	70,8	86,8	87,6	88,2	88,6
11	58,2	60,4	63,0	64,9	84,0	84,9	85,7	86,4
12	50,9	53,7	57,3	59,4	81,2	82,4	83,5	84,2
13	46,4	49,3	53,9	56,1	79,5	80,8	82,2	83,0

ность результатов, чем введение поправки на массу тела беременной.

Таким образом, биохимический скрининг в ранние сроки беременности, безусловно, является перспективным направлением развития пренатальной диагностики. В настоящее время делать однозначные выводы о схемах и сроках обследования в I триместре еще рано.

Очевидно, что использование только биохимического скрининга не позволит существенно улучшить диагностику хромосомных аномалий в ранние сроки беременности. Эффективность пренатального обследования может значительно возрасти лишь при совокупной оценке уровней биохимических маркеров с данными эхографии.

БИОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ, НАПРАВЛЕННЫЙ НА ВЫЯВЛЕНИЕ ТРИСОМИЙ 18, 13, ТРИПЛОИДИЙ И АНОМАЛИЙ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

В пренатальном периоде СД является самым фенотипически «бедным» хромосомным синдромом. Затруднения в формировании эхографических показаний к пренатальному кариотипированию с целью диагностики трисомии 21, которые испытывает врач, проводящий ультразвуковое исследование, наверное, являются основной причиной организации биохимического скрининга на этот синдром. Другие аномалии хромосом характеризуются, как правило, значительными внешними отклонениями в развитии плода, которые могут быть выявлены при ультразвуковом исследовании во II триместре беременности. Эта особенность пренатального проявления хромосомных аномалий существенно снижает актуальность биохимического скрининга во II триместре на другие хромосомные синдромы. Тем не менее до сих пор в специальной литературе продолжают появляться публикации, посвященные сывороточным маркерам хромосомной патологии плода.

Несомненный интерес у практических врачей вызывают работы, рассматривающие возможности биохимического скрининга в выявлении хромосомных дефектов в ранние сроки беременности, когда внешние признаки патологии еще могут отсутствовать.

Наиболее распространенными хромосомными синдромами после СД являются

синдромы Эдвардса и Патау. В I триместре беременности эти трисомии характеризуются снижением уровня свободного β -ХГЧ, РАРР-А и ингибина А, при этом концентрация РАРР-А снижается в большей степени, чем β -ХГЧ и эстриола. При синдроме Тернера в ранние сроки беременности уровень β -ХГЧ не изменяется, а концентрация РАРР-А и ингибина А снижается [86].

По данным К. Spencer и соавт. [87, 88], при определении в I триместре беременности уровней β -ХГЧ и РАРР-А в сочетании с оценкой ТВП можно выявить 84–90% случаев трисомии 13 при 0,1–0,5% ложноположительных результатов. Для синдрома Тернера этот показатель, по данным этих же авторов, составил 90%. Данные об эффективности раннего биохимического скрининга в выявлении синдрома Эдвардса приведены в табл. 2.6.

Уровни биохимических маркеров при хромосомных дефектах во многом зависят от фенотипических проявлений одной и той же аномалии хромосом. Например, при синдроме Тернера без неиммунной водянки плода медиана для ингибина А составляет 0,64 МоМ, а при наличии водянки — 3,91 МоМ. При триплоидиях в ранние сроки беременности можно выделить два основных фенотипических вида: I — большая кистозно измененная («моллярная») плацента при нормальном пло-

Таблица 2.6. Выявляемость синдрома Эдвардса по данным биохимического скрининга в I триместре беременности

Авторы	Срок беременности, нед	Возраст	ТВП	Свободный β-ХГЧ, МоМ	PAPP-A, МоМ	Чувствительность теста, %	Ложноположительные результаты, %
N. Tul и соавт., 1999 [89]	10–14			+		64	5
	10–14			0,281			
	10–14				+	78	5
	10–14				1,177		
Совокупные данные по нескольким регионам Великобритании, [89]	I триместр			+		58	1
				+		70	1
			+			70	1
			+	+		73	1
			+	+	+	78	1
			+	+	+	77	1
R. Biagiotti и соавт., 1998 [90]	I триместр			+		45,8	0,5
				+		32,5	0,5
				+	+	74	0,5

Таблица 2.7. Медианы биохимических маркеров в ранние сроки беременности в зависимости от типа триплоидии [91]

Биохимический маркер	Триплоидия	
	тип I	тип II
Свободный β-ХГЧ, МоМ	8,04	0,18
Общий ХГЧ, МоМ	4,91	0,16
PAPP-A, МоМ	0,75	0,006
АФП, МоМ	3,22	0,77

де; II – неизменная плацента при наличии плода с тяжелой формой ЗВРП. Данные об изменении уровней биохимических маркеров в I триместре при этой патологии представлены в табл. 2.7 [91].

Приведенные данные демонстрируют возможности биохимических исследований в пренатальной диагностике различной хромосомной патологии. Однозначных рекомендаций по применению или исключению этого вида скрининга из диагностики и про-

филактики врожденной и наследственной патологии не существует. Использование сывороточных маркеров крови в ранние сроки, несомненно, может положительно сказаться на раннем выявлении хромосомных аномалий у плода, однако эффективность исследований необходимо соотносить с эффективностью ультразвукового скрининга, а также с затратами на организацию и постоянную финансовую поддержку этого вида скрининга.

СКРИНИНГ НА СИНДРОМ ДАУНА И ДРУГИЕ ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МОЧИ

В последнее десятилетие на страницах специализированных журналов были опубликованы многочисленные работы, посвященные новому направлению пренатального биохимического скрининга — определению биохимических маркеров хромосомной патологии плода в моче матери. Тесты с использованием мочи имеют ряд преимуществ перед тестами по крови, поскольку они не являются инвазивными и не вызывают дискомфорта у пациенток. Кроме того, при работе с анализами мочи снижается актуальность таких проблем, как инфицирование персонала вирусами гепатита и ВИЧ.

В настоящее время большинство статей посвящены изучению содержания в моче беременных различных фракций ХГЧ. В качестве маркера на СД связанная фракция β -ХГЧ (β -core фрагмент) была предложена в 1994 г. Н. Cuckle и соавт. [92]. Это конечный продукт распада β -фракции и основной метаболит ХГЧ. Исследования Н. Cuckle и соавт. [92] показали, что при СД у плода содержание связанной фракции β -ХГЧ в моче матери резко возрастает. В первой серии исследований авторы установили 80% выявляемость СД при 5% ложноположительных результатов в слу-

чае использования этого показателя в качестве изолированного маркера, что, естественно, привлекло внимание практических врачей. Данные, полученные другими авторами, существенно различались, но были вполне сопоставимыми с результатами биохимического скрининга по сывороточным маркерам крови (табл. 2.8).

Анализируя возможные причины разницы в чувствительности теста, L. Cole и соавт. [103] пришли к выводу, что точные результаты можно получить при анализе свежих порций мочи. При использовании замороженных образцов и их последующей обработке процессы агрегации приводят к искажению результатов, что отражается на конечных показателях чувствительности. Для улучшения результатов эта группа авторов предложила использовать определение не только связанного фрагмента β -ХГЧ, но и эстриола в свежей моче с одновременным учетом возраста пациентки. По их данным, эта комбинация повышает чувствительность теста до 82%.

Помимо СД, в некоторых исследованиях [94, 99] была отмечена связь очень низкого уровня связанной фракции β -ХГЧ в моче с синдромом Эдвардса у плода. Однако делать выводы о возможном клини-

Таблица 2.8. Чувствительность теста с использованием связанного фрагмента β -ХГЧ мочи матери для выявления СД

Авторы	Количество случаев СД	Медиана для плодов с СД, МоМ	Чувствительность теста, %
Н. Cuckle и соавт., 1994 [93]	7	6,1	71
J. Canick и соавт., 1995 [94]	14	5,3	93
Н. Cuckle и соавт., 1995 [95]	24	6,0	88
М. Hayashi, Н. Kozo, 1995 [96]	5	2,8	20
К. Spencer и соавт., 1996 [97]	29	2,4	41
L. Cole и соавт., 1997 [98]	12	4,5	58
T. Isozaki и соавт., 1997 [99]	13	4,1	62
L. Kellner и соавт., 1997 [100]	32	5,4	66
Y. Lam и соавт., 1997 [101]	29	3,4	35
T. Hallahan и соавт., 1998 [102]	13	2,4	31
L. Cole и соавт., 1999 [103]	23	5,4	65

ческом применении этого вида скрининга пока рано в связи с небольшим количеством наблюдений. Для других трисомий (например, синдром Патау) никаких закономерностей не было установлено.

Несмотря на то что связанная фракция является основным метаболитом ХГЧ в моче, свободная фракция β -ХГЧ тоже может быть использована в качестве биохимического маркера, поскольку она имеет низкую молекулярную массу и легко выводится почками. В качестве биохимического маркера свободная фракция β -ХГЧ в моче была предложена в 1996 г. двумя группами исследователей, возглавляемыми М. Hayashi и К. Spencer [96, 97]. Было доказано, что в ранние сроки беременности быстро достигается пиковая концентрация свободной фракции β -ХГЧ в моче, а затем ее содержание прогрессирующе снижается параллельно уменьшению содержания этой фракции в крови. При СД уровень свободной фракции β -ХГЧ в моче резко возрастает. Медиана для плодов с СД колеблется от 2,47 до 4,01 МоМ [97, 104]. Предположительно, различия медиан могут быть связаны с расовыми особенностями изучаемых групп пациенток. По данным литературы [97, 98, 105, 106], чувствительность теста с мочой в выявлении СД с использованием свободной фракции β -ХГЧ составляет от 47 до 58% при 5%-ном среднем уровне ложноположительных результатов.

В последние годы появились сообщения о возможности скринингового использования гипергликолизата ХГЧ — вещества, на долю которого в крови и моче беременной приходится около 3% от всех фракций ХГЧ. В ранние сроки беременности гипергликолизат ХГЧ является продуктом клеток цитотрофобласта. Этот маркер можно использовать из предварительно замороженных образцов мочи, поскольку его свойства не изменяются под влиянием низких температур в отличие от связанной фракции β -ХГЧ. Медиана для плодов с СД, по данным L. Cole и соавт. [104], составляет 7,8 МоМ. Исследования, проведенные этой группой авторов, про-

демонстрировали, что гипергликолизат ХГЧ можно использовать в качестве скринингового теста как в I (11–14 нед), так и во II (15–22 нед) триместре. Выявляемость СД в I триместре беременности, согласно результатам, полученным этими авторами, составила 80%, во II триместре — 78% при 5% ложноположительных результатов. Комбинация гипергликолизат ХГЧ + связанная фракция β -ХГЧ + возраст матери повысила выявляемость СД до 92% при 5% ложноположительных результатов. При присоединении определения уровня общего эстриола в моче исследователями была достигнута 97%-ная частота выявления СД. Таким образом, по данным этой группы исследователей, тройной тест по анализам мочи в несколько раз превысил эффективность тройного теста по анализам сыворотки крови.

Несмотря на такие обнадеживающие результаты, окончательные выводы об эффективности мочевого биохимического скрининга делать рано. Исследования M. Weinans и соавт. [107], проведенные в небольшой группе пациенток в 10–11 нед беременности, продемонстрировали существенно более низкую чувствительность теста, которая составила 38% при 5% ложноположительных результатов.

Интересные данные были получены при комбинировании различных фракций ХГЧ в моче с уровнем эстриола, который при СД снижается. Используя соотношение этих двух маркеров, L. Cole и соавт. [108] достигли 75% выявляемости СД при очень низком показателе ложноположительных результатов — 0,5%. Введение возраста матери в расчет индивидуального риска СД другими авторами повысило этот показатель до 81% при 5% ложноположительных результатов [109].

Несмотря на высокие показатели чувствительности тестов с мочой в выявлении СД, до сих пор исследования во всех клиниках носят экспериментальный или ретроспективный характер. В настоящее время ни в одной стране мира биохимические исследования мочи не введены в програм-

му практического здравоохранения в качестве обязательного скринингового теста. Тем не менее эти исследования заслуживают самого пристального внимания, поскольку могут внести существенный вклад в решение проблем пренатальной диагностики хромосомной патологии плода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gitlin D., Voesman M. Serum alpha-fetoprotein, albumin and c-G-globulin in the human conceptus // *J. Clin. Invest.* 1966. V. 45. P. 1826–1838.
2. Lau Y., Linkins S. Alpha-fetoprotein // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1976. V. 124. P. 533.
3. Newby D., Aitken D., Crossley J. et al. Biochemical markers of trisomy 21 and pathophysiology of Down's syndrome pregnancies // *Prenat. Diagn.* 1997. V. 17. P. 941–951.
4. Gitlin D. Normal biology of alpha-fetoprotein. Part I. Biology of alpha-fetoprotein // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1975. P. 259.
5. Hino M., Koki Y., Nishi S. Nimpu ketsu naka no alpha-fetoprotein // *Igaku. No. Ayumi.* 1972. V. 82. P. 512–513.
6. Wald N., Cuckle H. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of the UK Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural-Tube Defects // *Lancet.* 1977. № 1. P. 1323.
7. Balfour R., Laurence K. Raised serum AFP levels and fetal renal agenesis // *Lancet.* 1980. № 1. P. 317.
8. Bick D., Balkite E., Baumgarten A. et al. The association of congenital skin disorders with acetylcholin esterase in amniotic fluid // *Prenat. Diagn.* 1987. V. 7. P. 543.
9. Brock D., Sutcliffe R. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida // *Lancet.* 1972. № 1. P. 197.
10. Clarke P., Gordon Y., Kitau M. et al. Alpha-fetoprotein levels in pregnancies complicated by gastrointestinal abnormalities of the fetus // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1977. V. 84. P. 285.
11. Walters B., Lao T., Smith V. Alpha-fetoprotein elevation and proteinuric preeclampsia // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1985. V. 92. P. 341.
12. Weinberg A., Milunsky A. Elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein and duodenal atresia // *Lancet.* 1975. № 2. P. 496.
13. Weiss R., Macri J., Eligers K. Origin of amniotic fluid alpha-fetoprotein in normal and defective pregnancies // *Obstet. Gynecol.* 1976. V. 47. P. 697.
14. Yacoub T., Campbell C., Gordon Y. et al. Maternal serum and AF concentration of AFP in epidermolysis bulosa simplex // *Br. Med. J.* 1979. V. 1. P. 307.
15. Crandall B., Chua C. Risks for fetal abnormalities after very and moderately elevated AF-AFPs // *Prenat. Diagn.* 1997. V. 17. P. 837–841.
16. Morssink L., Heringa M., Beekhus J. et al. The HELLP syndrome: its association with unexplained elevation of MSAFP and MShCG in the second trimester // *Prenat. Diagn.* 1997. V. 17. P. 601–606.
17. Robinson L., Grau P., Cradall B. Pregnancy outcomes after increasing maternal serum alpha-fetoprotein levels // *Obstet. Gynecol.* 1989. V. 74. P. 17–19.
18. Merkatz I., Nitowsky H., Maeri J. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984. V. 148. P. 886–894.
19. Cuckle H.S., Wald N.J., Lindenbaum R.H. Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down syndrome // *Lancet.* 1984. № 1. P. 926.
20. Haddow J., Knight G., Kloza E., Smith D. Relation between maternal weight and serum alpha-fetoprotein concentration during the second trimester // *Clin. Chem.* 1981. V. 27. P. 133.
21. Bradley L.A., Simpson G.F., Dickey A.H. The effect of fetal sex on serum alpha-fetoprotein values // *Amer. J. Human Genet.* 1986. V. 39. P. 251–253.
22. Brock D., Bolton A. Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum alpha-fetoprotein // *Amer. J. Human Genet.* 1973. V. 2. P. 923–924.
23. Simpson J.L., Baum L., Depp R. Low maternal serum alpha-fetoprotein and perinatal outcome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987. V. 156. P. 852–862.
24. Wald N.J., Cuckle H., Borham J. Maternal serum alpha-fetoprotein levels and birthweight // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1980. V. 87. P. 860–863.

25. Wald N.J., Cuckle H. Recent advances in screening for neural tube defects in Down's syndrome // Rodsck C. (ed): Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology. International Practice and Research. V. 1. Fetal Diagnosis of Genetic Defects. L.: Bailliere Tindall, 1987.
26. Wald N.J., Cuckle H, Densem J., Stone J. Maternal serum unconjugated oestriol and human chorionic gonadotrophin levels in pregnancies with insulin-dependent diabetes: implications for screening for Down's syndrome // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1992. V. 99. P. 51.
27. Crandall B., Lebherz T., Matsumoto M. et al. Alpha-fetoprotein concentration in maternal serum: relation to race and body weight // Clin. Chem. 1983. V. 20. P. 531.
28. Baumgarten A. Racial difference and bioplogical significance of maternal serum alpha-fetoprotein // Lancet. 1986. № 2. P. 573.
29. Cuckle H, Wald N. J., Densem J. et al. The effects of smoking in pregnancy of maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol, human chorionic gonadotrophin, progesterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1990. V. 97. P. 272.
30. Spenser K. The influence of smoking on maternal serum AFP and free beta hCG levels and the impact on screening for Down syndrome // Prenat. Diagn. 1998. V. 18. P. 225–234.
31. Haddow J.E., Palomaki G.E. Prenatal screening for Down syndrome // Essentials of prenatal Diagnosis / Eds. Simpson J.L., Elias S. N.Y., 1993. P. 185–220.
32. Simpson J., Elias Sh. Essentials of prenatal diagnosis. Ch. Livingstone, 1993.
33. Newby D., Aitken D., Crossley J. et al. Biochemical markers of trisomy 21 and pathophysiology of Down's syndrome pregnancies // Prenat. Diagn. 1997. V. 17. P. 941–951.
34. Bogart M.H., Pandian M.R., Jones O.W. Abnormal maternal serum chorionic gonadotrophin levels in pregnansis with fetal chromosome abnormalities // Prenat. Diagn. 1987. V. 7. P. 623–636.
35. Jorgensen P., Trolle D Low urinary oestriol excretion during pregnancy in women giving birth to infants with Down's syndrome // Lancet. 1972. P. 782–784.
36. Canick J.A., Knight G.J., Palomaki G.E. et al. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in Down syndrome pregnancy // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1988. V. 95. P. 330–333.
37. Haddow J.E. , Palomaki G.E., Knight G.J. Prospective prenatal screening for Down's syndrome using maternal markers // N. Engl. J. Med. 1992. V. 327. P. 588.
38. Wald N.J., Cuckle H.S., Densem J.W. et al. Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome / / Br. J. Obstet. Gynaecol. 1988. V. 95. P. 334–341.
39. Wald N.J., Cuckle H.S., Densem J.W., Nanchacal K. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy // Br. Med. J. 1988. V. 297. P. 883.
40. Norgaard-Pedersen B., Larsen S., Arends J. Maternal serum markers in screening for Down syndrome // Clin. Genet. 1990. V. 37. P. 35–43.
41. Osathanondh R., Canick J., Abell K. et al. Second trimester screening for trisomy 21 // Lancet. 1989. V. 52. P. 865.
42. Hsu J., Hsieh T., Soong Y., Spencer K. Comparison of Down's syndrome screening strategies in Asians comsining serum free beta-hCG and alpha-fetoprotein with maternal age // Prenat. Diagn. 1997. V. 17. P. 707–716.
43. Lam Y., Ghosh A., Tang M. et al. Second trimester maternal serum alpha-fetoprotein and horionic gonadotropin screening for Down's syndrome in Hong Kong // Prenat. Diagn. 1998. V. 18. P. 585–589.
44. Mooney R., Peterson J., French C. et al. Effectivness of combining maternal serum alpha-fetoprotein and horionic gonadotropin in a second-trimester screening program for Down syndrome // Obstet. Gynecol. 1994. V. 84. P. 298–303.
45. Crossley J., Aitken J., Berry E., Connor J. Impact of a regional screening programme using maternal serum alpha-fetoprotein and human horionic gonadotropin on the birth incidence of Down's syndrome in the west of Scotland // J. Med. Screen. 1994. V. 1. P. 180–183.
46. Roberts D., Walkinshaw S., McCormack M., Ellis J. Prenatal detection of trisomy 21:

- combined experience of two British hospitals // *Prenat. Diagn.* 2000. V. 20. P. 17–22.
47. Haddow J, Palomaki G., Knight G. Prospective prenatal screening for Down's syndrome using maternal markers // *N. Engl. J. Med.* 1992. V. 327. P. 588.
 48. Olsen C., Cross P. Trends in the use of prenatal diagnosis in New York state and the impact of biochemical screening on the detection of Down syndrome: 1984–1993 // *Prenat. Diagn.* 1997. V. 17. P. 1113–1124.
 49. Haddow J., Palomaki G., Knight G. et al. Reducing the need for amniocentesis in women 35 years of age or older with serum markers for screening // *N. Engl. J. Med.* 1994. V. 330. P. 1114–1152.
 50. Pauker S.P, Pauker S.G. Prenatal diagnosis – why is 35 a magic number? // *N. Engl. J. Med.* 1994. V. 330. P. 1151–1152.
 51. Fitzgerald J., Streets K., Priest J. Maternal serum screening risk for Down syndrome is considered positive if a triple-marker-derived risk exceeds the age specific risk: use of this definition for women aged 35 and older // *Prenat. Diagn.* 1993. V. 13. P. 152–153.
 52. Palomaki G., Haddow J. Comparison of two Down syndrome screening strategies for women aged 35 and older // *Prenat. Diagn.* 1994. V. 14. P. 898–899.
 53. Newby D., Aitken D., Crossley J. et al. Biochemical markers of trisomy 21 and pathophysiology of Down's syndrome pregnancies // *Prenat. Diagn.* 1997. V. 17. P. 941–951.
 54. Bersinger N., Leporrier M., Herrou M., Leymarie P. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A) but not pregnancy-specific β 1-glycoprotein (SP1) is a useful second-trimester marker for fetal trisomy 18 // *Prenat. Diagn.* 1999. V. 19. P. 537–541.
 55. Милованов А.П., Ляшко Е.С. Структурные основы белоксинтезирующей функции плаценты и децидуальной оболочки матки // *Вест. Рос. Асс. Акуш. Гинек.* 1999. № 4. С. 32–37.
 56. Westergard J., Chemintz J., Teisner B. et al. PAPP-A: a possible marker in the classification and prenatal diagnosis of Cornelia de Lange syndrome // *Prenat. Diagn.* 1983. V. 3. P. 225–232.
 57. Zimmermann R., Hucha A., Savoldelli G. et al. Serum parameters and nuchal translucency in first trimester screening for fetal chromosomal abnormalities // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1996. V. 103. P. 1009–1014.
 58. Qin Q., Christiansen M., Nguyen T. et al. Schwangerschafts-protein 1 (SP1) as a maternal serum marker for Down syndrome in the first and second trimaesters // *Prenat. Diagn.* 1997. V. 17. P. 101–108.
 59. Bartels I., Lindemann A.V. Maternal levels of pregnancy-specific β -1-glycoprotein (SP1) are elevated in pregnancies affected by Down's syndrome // *Hum. Genet.* 1988. V. 80. P. 46–48.
 60. D'Antona D., Wallace E., Shearing C. et al. Inhibin A and pro-6C inhibin in Down syndrome and normal pregnancies // *Prenat. Diagn.* 1998. V. 18. P. 1122–1126.
 61. Wallace E., Grant V., Swanston I. et al. Evaluation of maternal serum dimetric inhibin A as a first trimester marker of Down's syndrome // *Prenat. Diagn.* 1995. V. 15. P. 356–362.
 62. Wallace E., Swanston I., McNeilly A. et al. Second trimester screening for Down's syndrome using maternal serum dimetric inhibin A // *Clin. Endocrinol.* 1996. V. 44. P. 17–21.
 63. Spencer K., Liao A., Ong Ch. et al. Maternal serum levels of dimetric ingibin A in pregnancies affected by trisomy 21 in the first trimester // *Prenat. Diagn.* 2001. V. 21. P. 441–444.
 64. Tan Y., Tischfeld J., Ruddle F. The linkage of genes for the human interferon-induced antiviral protein and oxidase-B traits to chromosome G-21 // *J. Exp. Med.* 1973. V. 137. P. 317–330.
 65. Ognibene A., Ciuti R., Tozzi P., Messeri G. Maternal serum superoxide dismutase (SOD): a possible marker for screening Down syndrome affectede pregnancies // *Prenat. Diagn.* 1999. V. 19. P. 1057–1061.
 66. Shohreh S., Oz U., Bahado-Singh R. et al. Serum hyperglycosylated hCG: a potential screening test for fetal Down syndrome // *Prenat. Diagn.* 1999. V. 19. P. 488–490.
 67. Korenberg J., Kwashima H., Pulst S. et al. Molecular definition of a region of chromosome

- 21 that causes features of Down syndrome phenotype // *Am. J. Genet.* 1990. V. 47. P. 236–246.
68. Abraha H., Noble P., Nicolaides K., Sherwood R. Maternal serum S100 protein in normal and Down syndrome pregnancies // *Prenat. Diagn.* 1999. V. 19. P. 334–336.
69. Check J., Nowroozi K., Vaze M. et al. Very high CA 125 levels during early first trimester in three cases of spontaneous abortion with chromosomal abnormalities // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. V. 162. P. 674–675.
70. Spenser K., Miller F., Aitken A. Amniotic fluid and maternal serum levels of CA125 in pregnancies affected by Down syndrome: a re-evaluation of the role of CA125 in Down syndrome screening // *Prenat. Diagn.* 1999. V. 19. P. 121–127.
71. Brambati B., Simoni G., Bonacchi I., Piceni L. Fetal chromosomal aneuploidies and maternal serum alpha-fetoprotein levels in the first trimester // *Lancet.* 1986. № 2. P. 165.
72. Cuckle H., Wald N., Barkai G. et al. First trimester biochemical screening for Down's syndrome // *Lancet.* 1988. № 2. P. 851.
73. Spencer K., Souter V., Tul N. et al. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1999. V. 13. P. 231–237.
74. Spencer K., Berry E., Crossley J. et al. Is maternal serum total hCG a marker of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy? // *Prenat. Diagn.* 2000. V. 20. P. 311–317.
75. Casals E., Aibar C., Martinez J. et al. First-trimester biochemical markers for Down syndrome // *Prenat. Diagn.* 1999. V. 19. P. 8–11.
76. Wald N., Watt H., Norgaard-Pedersen B., Christiansen M. SP1 in pregnancies with Down syndrome in the first trimester of pregnancy // *Prenat. Diagn.* 1999. V. 19. P. 517–520.
77. Wald N., Watt H., Haddow J., Knight G. Screening for Down syndrome at 14 weeks of pregnancy // *Prenat. Diagn.* 1998. V. 18. P. 291–293.
78. Macintosh M., Brambati B., Chard T., Grudzinskas J. Predicting fetal chromosomal anomalies in the first trimester using pregnancy associated plasma protein A: a comparison of statistical methods // *Meth. Inform. Med.* 1993. V. 32. P. 175–179.
79. Wheeler D., Sinosich M. Prenatal screening in the first trimester of pregnancy // *Prenat. Diagn.* 1998. V. 18. P. 537–543.
80. Cuckle H., Lith J. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome // *Prenat. Diagn.* 1999. V. 19. P. 505–512.
81. Haddow J., Palomaki G., Knight G. et al. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester // *N. Engl. J. Med.* 1998. V. 338. P. 955–961.
82. Hallahan T., Krantz D., Khabbaza E. et al. First trimester maternal serum screening for Down syndrome: intact hCG versus free beta hCG // *Am. J. Hum. Genet.* 1998. V. 63. Suppl. A164.
83. Kogan M., Martin J., Alexandr J. et al. The changing patterns of prenatal care utilization in the United States, 1981–1995, using different prenatal care indices // *J. Am. Med. Assoc.* 1998. V. 279. P. 1623–1628.
84. Thilaganathan B., Slack A., Wathen N. First-trimester nuchal translucency: effect on screening efficiency of second trimester maternal serum biochemistry for Down's syndrome // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1997. V. 10. P. 261–264.
85. Spencer K., Ong Ch., Liao A., Nicolaides K. The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities // *Prenat. Diagn.* 2000. V. 20. P. 491–494.
86. Lambert-Messerlian G., Saller D., Tumber M. et al. Second-trimester serum inhibin A levels in fetal trisomy 18 and Turner syndrome with and without hydrops // *Prenat. Diagn.* 1998. V. 18. P. 1061–1067.
87. Spencer K., Ong C., Skentou H. et al. Screening for trisomy 13 by fetal nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A at 10–14 weeks of gestation // *Prenat. Diagn.* 2000. V. 20. P. 818.
88. Spencer K., Tul N., Nicolaides K. Maternal serum free β -hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester // *Prenat. Diagn.* 2000. V. 20. P. 714.
89. Tul N., Spencer K., Noble P. et al. Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and

- maternal serum free β -hCG and PAPP-A at 10–14 weeks of gestation // *Prenat. Diagn.* 1999. V. 19. P. 1035.
90. Biagiotti R., Cariati E., Brizzi L. et al. Maternal serum screening for trisomy 18 in the first trimester of pregnancy // *Prenat. Diagn.* 1998. V. 18. P. 907–913.
 91. Spencer K., Liao A., Skentou H. et al. Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free β -hCG and PAPP-A at 10–14 weeks of gestation // *Prenat. Diagn.* 2000. V. 20. P. 495–499.
 92. Cuckle H., Iles R., Chard T. Urinary β -core human chorionic gonadotropin: a new approach to Down's syndrome screening // *Prenat. Diagn.* 1994. V. 14. P. 953–958.
 93. Cuckle H., Iles R., Chard T. A new approach to Down's syndrome screening // *Prenat. Diagn.* 1994. V. 14. P. 227.
 94. Canick J., Kellner L., Saller D. et al. Second trimester levels of maternal urinary gonadotropin peptide in Down syndrome pregnancy // *Prenat. Diagn.* 1995. V. 15. P. 752–759.
 95. Cuckle H., Iles R., Sehmi I., et al. Urinary multiple marker screening for Down's syndrome // *Prenat. Diagn.* 1995. V. 15. P. 745–751.
 96. Hayashi M., Kozo H. Maternal urinary β -core fragment of hCG/creatinine ratios and fetal chromosomal abnormalities in the second trimester of pregnancy // *Prenat. Diagn.* 1995. V. 15. P. 11–16.
 97. Spencer K., Aitken D., Macri J. et al. Urine free beta hCG and beta core in pregnancies affected by Down's syndrome // *Prenat. Diagn.* 1996. V. 16. P. 605–613.
 98. Cole L., Acuna E., Isozaki T. et al. Combining β -core fragment and total oestriol measurements to test for Down syndrome pregnancies // *Prenat. Diagn.* 1997. V. 17. P. 1125–1133.
 99. Isozaki T., Palomaki J., Bahado-Singh R. et al. Screening for Down syndrome pregnancy using β -core fragment: prospective study // *Prenat. Diagn.* 1997. V. 17. P. 407–413.
 100. Kellner L., Canick J., Palomaki J. et al. Levels of urinary β -core fragment, total oestriol and the ratio of the two in second trimester screening for Down syndrome // *Prenat. Diagn.* 1997. V. 17. P. 1135–1141.
 101. Lam Y., Tang M., Tang L. et al. Second-trimester maternal urinary gonadotropin peptide screening for fetal Down syndrome in Asian women // *Prenat. Diagn.* 1997. V. 17. P. 1101–1106.
 102. Hallahan T., Krantz D., Tului L. et al. Comparison of urinary free beta (hCG) and beta core (hCG) in prenatal screening for chromosomal abnormalities // *Prenat. Diagn.* 1998. V. 18. P. 893–900.
 103. Cole L., Rinne K., Mahajan M. et al. Urinary screening test for fetal Down syndrome: I. Free β -core fragment // *Prenat. Diagn.* 1999. V. 19. P. 340–350.
 104. Hsu J., Hung T., Liou J. et al. Elevated second trimester maternal urine free beta-human chorionic gonadotropin levels in Asian pregnancies with fetal chromosomal abnormalities // *Fetal Diagn. Ther.* 1998. V. 13. P. 352–356.
 105. Spencer D., Aitken D. Urinary free beta hCG, beta core fragment and total oestriol as markers of Down syndrome in the second trimester of pregnancy // *Prenat. Diagn.* 1999. V. 19. P. 146–158.
 106. Cole L., Shahabi S., Oz U. et al. Urinary screening test for fetal Down syndrome: II. Hyperglycosylated hCG // *Prenat. Diagn.* 1999. V. 19. P. 351–359.
 107. Weinans M., Butler S., Mantingh A., Cole L. Urinary hyperglycosylated hCG in first trimester screening for chromosomal abnormalities // *Prenat. Diagn.* 2000. V. 20. P. 976–978.
 108. Cole L., Acuna E., Isozaki T. et al. Combining β -core fragment and total oestriol measurements to test for Down syndrome pregnancies // *Prenat. Diagn.* 1997. V. 17. P. 1125–1133.
 109. Kellner L., Canick J., Palomaki G. et al. Levels of urinary β -core fragment, total oestriol, and the ratio of the two in second-trimester screening for Down syndrome // *Prenat. Diagn.* 1997. V. 17. P. 1135–1141.



3

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СКРИНИНГ



М.В. Медведь, Е.В. Юдина



Широкие возможности ультразвукового исследования в диагностике врожденной и наследственной патологии сделали этот метод основой пренатальной медицины. Начальной ступенью на пути к сложному пренатальному диагнозу является ультразвуковой скрининг. На первый взгляд проведение скрининговых эхографических исследований – это легко организуемый процесс, который не требует соблюдения каких бы то ни было жестких правил. Тем не менее, на

станицах специализированных изданий до сих пор ведутся дискуссии об эффективности ультразвукового скрининга, сроках и месте его проведения, методических подходах. В этой главе мы постарались объективно и всесторонне рассмотреть все аспекты проблемы, проанализировать факторы, влияющие на эффективность скрининга, предложить и обосновать оптимальную схему его организации в практическом здравоохранении.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Среди всех современных методов пренатальной диагностики ультразвуковой скрининг занимает особое место. В ряду неинвазивных и инвазивных обследований он, несомненно, занимает первое место и выгодно отличается от других методов пренатальной диагностики уникальным сочетанием качеств: высокой информативностью, безопасностью и возможностью массового использования. Несмотря на то, что ультразвуковые исследования применяются в акушерстве уже более 40 лет, эхографический скрининг занял лидирующую позицию в пренатальной диагностике только в конце 80-х–начале 90-х годов.

Первая скрининговая программа ультразвукового исследования в акушерстве была предложена и внедрена в практику в г. Мальмо (Швеция) в 1974 г. Сегодня

кажется странным, но ее основной задачей была диагностика многоплодной беременности. Два года спустя в 1976 г. накопленный опыт позволил специалистам той же клиники предложить двухэтапную скрининговую программу, включающую обследования в 19 и 32 нед и направленную на выявление грубых пороков развития плода [1]. С течением времени ультразвуковой скрининг стал быстро распространяться в европейских странах. Например, уже в 1980 г. в Германии в национальную программу здравоохранения был включен двухэтапный ультразвуковой скрининг [2], а во Франции – трехэтапный [3].

В США в начале 80-х годов ультразвуковые исследования также приобрели массовый характер и к 1984 г. охватывали

уже около 50% беременных, однако концепция скрининга, то есть массовых безвыборочных исследований беременных, американскими организаторами здравоохранения была отвергнута [4]. В 1984 г. на согласовательной конференции в Вашингтоне заокеанские специалисты вынесли следующую резолюцию [5]: «К настоящему времени не было получено убедительных результатов, свидетельствующих о том, что рутинное использование эхографии у всех беременных улучшает перинатальные исходы или приводит к снижению перинатальной заболеваемости и смертности». Отсюда следовал вывод, который сегодня нам кажется странным и нелогичным: «Ультразвуковому исследованию подлежат лишь беременные, относящиеся к группе риска».

Таким образом, эволюционный путь пренатальной диагностики на какое-то время раздвоился. Практический врач оказался на перепутье с двумя указателями, направленными в разные стороны: «Скрининговое исследование в строго определенные сроки беременности» и «Селективная эхография по медицинским показаниям».

Поиск истины привел врачей ультразвуковой диагностики к мысли о необходимости проспективных рандомизированных исследований, направленных на изучение эффективности рутинной эхографии в акушерской практике, которые и были проведены в начале 80-х годов в Европе. В связи с отсутствием данных об эхографических проявлениях большинства пороков развития плода, первым объектом скрининга, а, следовательно, и объектом внимания специалистов ультразвуковой диагностики в то время стала задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП).

Лондонское исследование 1982 г. убедительно доказало, что эхография позволяет более точно определять срок беременности на основании оценки бипариетального размера головы плода в 16 нед, что приводит к более активной акушерской тактике в случаях наличия ЗВРП, но не

улучшает перинатальные исходы [6]. Объектом исследования, проведенного в 1984 г. в Глазго, также стала ЗВРП [7]. Практические выводы превзошли все ожидания: диагностические возможности эхографии значительно лучше других клинических методов исследования.

У современного специалиста ультразвуковой диагностики, вооруженного знаниями о возможностях ультразвукового скрининга при беременности, данные исследований двадцатилетней давности могут вызвать недоумение. Например, в ходе рандомизированных исследований, проведенных в Норвегии в 1984 г., были сделаны диаметрально противоположные выводы: 1) «Скрининговое ультразвуковое исследование позволяет значительно снизить частоту индуцированных родов и выраженной ЗВРП» (клиника в г. Алесунд) [8]; 2) «Скрининговое ультразвуковое исследование достоверно не влияет на перинатальные исходы» (клиника в г. Тронхейм) [9].

В 1985 г. английский исследователь S. Thacker попытался подвести некий общий итог работам, посвященным пренатальному ультразвуковому скринингу и опубликованным к тому моменту в специализированных изданиях. В подготовленном им обзоре был сделан неожиданный вывод о том, что «... достоверных данных, позволяющих рекомендовать эхографию в качестве скринингового метода при беременности, нет, но применение ультразвуковых исследований приводит к значительному снижению частоты индуцированных родов» [10].

С последним утверждением тремя годами позже согласились шведские специалисты [11], которые в ходе собственных рандомизированных исследований сделали вывод о том, что даже однократное скрининговое ультразвуковое исследование, проведенное в 15 нед, позволяет снизить частоту индуцированных родов при переносимой беременности, что объясняется реальной возможностью эхографии уточнять срок беременности.

В нашей стране первое исследование, посвященное ультразвуковому скринингу, было проведено в 1987 г. в Калуге доктором В.Д. Дуболазовым [12]. Предметом его изучения стал, на наш взгляд, более важный, чем индуцированные роды, показатель – перинатальные потери. Исследование продемонстрировало, что скрининговый (то есть безвыборочный) подход к ультразвуковым исследованиям во время беременности приводит к снижению перинатальной смертности на 4,19%. Аналогичные результаты были получены в 1990 г. в Хельсинки А. Saari-Kamrppainen и соавт. [13], которые проводили ультразвуковое исследование однократно в 16–20 нед беременности в двух режимах: скрининговом и селективном. При сравнении двух групп выяснилось, что показатели перинатальной смертности достоверно ниже в скрининговой группе (4,2%) по сравнению с группой селективного обследования (8,4%) ($p < 0,05$). Авторы объяснили снижение частоты перинатальной смертности при скрининговых исследованиях увеличением количества прерываний беременности по медицинским показаниям в случаях ранней диагностики врожденных пороков развития (ВПР).

В целом положительные результаты европейских исследований не были подтвер-

ждены результатами американских работ в этой области. При проведении скрининга американские авторы не получили достоверного снижения частоты неблагоприятных перинатальных исходов, а также индуцированных родов при перенесенной беременности. Следует отметить, что в американском исследовании принимали участие специалисты среднего звена, работающие на I уровне обследования, имеющие среднюю квалификацию и не прошедшие специализированной подготовки по пренатальной ультразвуковой диагностике [14].

Наиболее полный анализ всех опубликованных рандомизированных исследований 80-х годов был проведен Н. Bucher и J. Schmidt [15] в 1993 г., и его результаты опубликованы в Британском медицинском журнале. Богатый фактический материал и его детальная оценка позволили авторам сделать принципиально важные для практического здравоохранения выводы: скрининговое ультразвуковое исследование не приводит к улучшению исходов беременностей в доношенном сроке, но является эффективным методом выявления ВПР у плода. С тех пор своевременная диагностика врожденных пороков стала основным критерием эффективности ультразвукового скрининга при беременности.

ПРАВИЛА ОРГАНИЗАЦИИ СКРИНИНГОВЫХ ПРЕНАТАЛЬНЫХ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В предыдущих главах мы уже рассматривали правила организации скрининговых исследований и упоминали о том, что в пренатальной диагностике в некоторых случаях скрининговые и диагностические методы пересекаются. Очевидно, что с помощью самого популярного исследования – эхографии, – при обследовании беременных в режиме «просеивания» (то есть при массовых или безвыборочных исследованиях) можно как диагностировать ВПР у плода, так и сформировать группу

риска. Таким образом, ультразвуковые исследования помогают врачу выполнять две важные задачи. Во-первых, при выявлении пороков развития – наметить дальнейшую тактику ведения беременности. Во-вторых, при обнаружении определенных эхографических отклонений – сформировать среди пациенток группу риска по рождению детей с врожденной и наследственной патологией (ВНЗ) с целью расширения дальнейшего пренатального обследования для уточнения диагноза.



Рис. 3.1. Процент охвата беременных эхографическими исследованиями и средний показатель чувствительности ультразвукового скрининга по выявлению ВПР (данные российского мультицентрового исследования, 2000 г.).

Основное правило скрининга – организация массовых исследований. Однако большой процент охвата (не менее 85%) скринируемой группы (в данном случае беременных) конкретным исследованием (эхографическим) не означает абсолютно го успеха (рис. 3.1).

Например, по данным российского мультицентрового исследования (РМЦИ), проведенного в 2000 г. по результатам организации ультразвукового скрининга в 29 регионах России, только в 3 из них однократное ультразвуковое исследование было проведено менее чем у 85% беременных, вставших на учет. Следует отметить, что в последующие три года и в этих регионах был достигнут заветный рубеж. Однако средний показатель выявления ВПР в этом исследовании, подлежащих дородовой диагностике, не превысил 55%, то есть 45 ВПР из каждых 100 были пропущены.

Очевидно, что понятие «массовый охват исследованием» не является тождеством понятию «качество исследования», поэтому пришло время рассмотреть вопрос о реальном вкладе скрининговых ультразвуковых исследований при беременности в борьбу с ВНЗ и о правилах организации эхографического скрининга.

В течение очень долгого времени мы по крупицам собирали результаты отдельных публикаций, выходящих в разных странах и посвященных этой теме, чтобы в конце концов попытаться представить единую картину, оценить реальные возможности скрининга и проанализировать наиболее типичные ошибки в его организации (таблица 3.1).

Самый первый и самый очевидный вывод, который можно сделать, глядя на итоговую строчку таблицы, – средняя частота ВПР среди всех плодов, обследованных с помощью эхографии, не превышает 2%. Другими словами, из 100 беременных лишь у 2 мы можем ожидать выявления тех или иных пороков развития плода. Чем же объясняются такие существенные отличия в показателях (от 0,5 до 3,2%), полученных в ходе исследований разных диагностических центров?

Самый простой ответ, который напрашивается сам собой: исследования проведены в разных странах с разной экологической обстановкой и уровнем жизни населения и, соответственно, разным «здоровьем нации», поэтому частота ВПР отличается. Однако это предположение не выдерживает критики, так как в данном

Таблица 3.1. Чувствительность скринингового ультразвукового исследования в пренатальной диагностике ВПР, по данным литературы в хронологическом порядке (модифицированные данные [16])

Авторы	Годы проведения	n	Частота ВПР, %	Чувствительность, %	Стандартизованная чувствительность, %
H. Rosendahl, S. Kivinen, 1989 (Финляндия) [17]	1980–1988	9012	1,0	58,1	30,0
V. Brocks, J. Bang, 1991 (Дания) [18]	1984–1989	14 297	0,5	79,7	20,6
S. Levi и соавт., 1991 (Бельгия) [19]	1984–1989	15 868	2,4	40,4	48,5
G. Macquart-Moulin и соавт., 1989 (Франция) [20]	1985–1987	21 061	0,9	75,0	34,9
D. Baronciani и соавт., 1995 (Италия) [21]	1986–1990	169 157	2,0	28,5	29,1
R. Ashe и соавт., 1996 (Ирландия) [22]	1987–1989	6969	1,0	37,5	19,4
S. Eik-Nes и соавт., 1992 (Норвегия) [23]	1987–1990	10 317	2,5	44,0	55,0
B. Ewigman и соавт., 1993 (США) [24]	1987–1991	7685	2,4	35,7	42,9
В.Д. Дуболазов, 1990 (Россия) [12]	1987–1988	4304	2,2	66,7	73,4
S. Chambers и соавт., 1995 (Великобритания) [25]	1988–1991	19 497	1,2	51,5	31,0
C. Luck, 1992 (Великобритания) [26]	1988–1991	8523	0,9	65,3	28,7
Z. Parr и соавт., 1995 (Венгрия) [27]	1988–1990	51 675	1,5	36,4	27,7
R. Achiron, O. Tadmor, 1991 (Израиль) [28]	1989	800	1,8	57,1	50,0
L. Chitty и соавт., 1991 (Великобритания) [29]	1989–1990	8342	1,5	74,4	55,7
I. Shirley и соавт., 1992 (Великобритания) [30]	1989–1990	6183	1,4	62,1	43,7
C. Stoll и соавт., 1995 (Франция) [31]	1989–1992	56 453	2,4	37,8	46,1
E. Zimmer и соавт., 1997 (Израиль) [32]	1989	4779	2,3	53,9	61,9
G. Bernaschek и соавт., 1994 (Австрия) [33]	1990–1991	25 587	1,3	50,0	32,5
S. Levi и соавт., 1995 (Бельгия) [34]	1990–1992	9601	2,4	51,1	62,5
Eurofetus (мультицентровое европейское исследование), 1999 [35]	1990–1993	170 800	2,2	64,1	69,2
K. Lee и соавт., 1998 (Корея) [36]	1990–1994	3004	0,8	34,8	13,3
A. Queisser-Luft и соавт., 1998 (Германия) [37]	1990–1994	20 248	1,6	30,3	24,2
T. Gillerot, 1995 (Бельгия) [38]	1991–1995	41 074	3,2	23,6	37,8
P. Boyd и соавт., 1998 (Великобритания) [39]	1991–1996	33 375	2,2	54,6	59,3
G. D'Ottavio и соавт., 1997 (Италия) [40]	1991–1996	3514	1,5	80,8	59,8
N. Anderson и соавт., 1995 (Новая Зеландия) [41]	1992–1993	7880	1,8	58,3	53,3
E. Zimmer и соавт., 1997 (Израиль) [32]	1993	4883	2,2	79,6	87,5
O. Behrens и соавт., 1999 (Германия) [42]	1994–1996	11 172	2,5	45,5	55,9
K. Eurenus и соавт., 1999 (Швеция) [43]	1996–1997	8345	1,7	22,1	19,2
T. Stefos и соавт., 1999 (Греция) [44]	1996–1997	7236	2,2	80,2	89,8
Всего		761 641	2,0	45,1	45,0

случае приходится сравнивать страны близкие по уровню жизни, например, Данию и Бельгию [18, 38]. Следовательно, причины отличий в показателях более глубоки и лежат не в социально-экономической плоскости, а в медицинской и организационной. Каковы же они?

Очевидно, что максимальное количество ВПР в условиях скрининга должно быть выявлено в той клинике, где уровень обследования и квалификация врачей выше, а ультразвуковое оборудование отвечает требованиям сегодняшнего дня. Однако при анализе результатов скрининговых исследований следует помнить, что «больше» не означает «лучше». При безвыборочном исследовании (то есть в отсутствии у большинства пациенток факторов риска по ВНЗ) частота выявленных пороков не может превышать 20–25/1000 (или 2,0–2,5%), поскольку в основном природа дарует человеку здоровых детей и частота ВНЗ, как уже указывалось в предыдущих главах, невелика.

Существенное увеличение этого показателя, в первую очередь, свидетельствует о том, что в данном диагностическом центре проводятся не скрининговые (безвыборочные), а селективные исследования (то есть исследования пациенток, относящихся к группе риска по ВНЗ, в которой частота встречаемости ВПР существенно выше, чем в скрининговой). Анализируя собственные данные, мы убедились в значительной разнице показателей в скрининговом и селективном потоках. Частота ВПР при обследовании беременных, относящихся к скрининговой группе, в течение последних 5 лет варьировала в пределах 1,2–1,7%, а в селективной группе – 2,3–3,3%.

Еще одной причиной увеличения частоты выявляемости ВПР при скрининговом ультразвуковом обследовании является постановка ложноположительных диагнозов, не подтвержденных после рождения. Разговор об учете выявленной при эхографии патологии впереди, однако уже сейчас хотелось бы отметить важность со-

блюдения правил оценки анатомических структур плода и методических основ ультразвукового исследования, несоблюдение которых приводит к неправильному диагнозу и нередко к необоснованным прерываниям беременности по медицинским показаниям.

Снижение частоты встречаемости ВПР плода менее 20/1000 в группе пациенток, обследованных в режиме скрининга, может свидетельствовать о невысоком качестве ультразвуковой диагностики и значительном количестве пропущенных ВПР.

Не менее важным показателем эффективности ультразвукового скрининга является его чувствительность, то есть доля выявленных в дородовом периоде ВПР в общей структуре ВПР у плодов и новорожденных. Согласно опубликованным результатам, чувствительность эхографии в пренатальной диагностике ВПР в 80–90-е гг. варьировала от 22,1 до 80,8%. Другими словами, в одних клиниках специалистам ультразвуковой диагностики удавалось выявить не более 1/5 всех ВПР, в других – доля диагностированных ВПР превышала 4/5. Очевидно, что последний показатель значительно лучше. Однако, чувствительность эхографии – понятие очень коварное.

Во многих работах, сообщающих о высокой (более 70%) чувствительности ультразвукового скрининга, частота ВПР, выявленных среди всех обследованных плодов, была самой низкой (около 1%) [18, 20, 40]. Как объяснить такое несоответствие? Почему одновременно показатели свидетельствовали о великолепной работе клиники (выявлено 70 из каждых 100 ВПР!) и о явно недостаточном качестве диагностики (частота встречаемости ВПР в общем потоке обследованных плодов в 2–3 раза ниже ожидаемой!)? Дело в том, что корректная оценка чувствительности скрининга подразумевает очень тщательный сбор результатов «обратной связи», то есть сведений об исходах беременностей у всех пациенток, прошедших эхографическое

исследование в конкретном центре. В том случае, когда информации такого рода не существует или она имеется в неполном объеме, показатель чувствительности скрининга резко повышается за счет отсутствия сведений о пропущенных ВПР и, соответственно, уменьшения общего числа ВПР.

С целью объективизации данных о чувствительности ультразвукового скрининга представленные в таблице 3.1 показатели были приведены к «общему знаменателю» и введено понятие «стандартизованной чувствительности», которое подразумевает перерасчет показателя чувствительности при условии, что частота ВПР при скрининговом ультразвуковом исследовании в среднем составляет 2%. Другими словами, стандартизованная чувствительность дает ответ на следующий вопрос: «Какова была бы чувствительность скрининга в конкретной клинике, если бы ее специалистам удалось выявить не 0,5–1,5% ВПР, как заявлено, а 2%?»

Стандартизованные показатели позволили более объективно сравнить работу различных диагностических центров. Оказалось, что эти показатели варьируют в еще более широких пределах – от 13,3

до 89,8% [36, 44]. В чем причина таких различий?

По нашему мнению, можно выделить несколько факторов, влияющих на качество ультразвукового скрининга и точность диагноза. Однако анализ этих факторов нам бы хотелось предварить демонстрацией результатов РМЦИ, поскольку ошибки и просчеты в организации скрининга – закономерное явление, характерное как для зарубежной службы пренатальной диагностики, так и для российских специалистов.

В РМЦИ приняли участие пренатальные центры из 29 регионов, однако, в анализ эффективности ультразвукового скрининга были включены данные 17 клиник, предоставивших полные сведения на все вопросы специальной анкеты (табл. 3.2). Частота выявления ВПР в среднем составила 20,4/1000, что соответствовало популяционным данным, но различия этого показателя были невероятными: от 2,2 (!) до 34,5 (!)/1000 (0,22–3,45%).

Не менее интересными и демонстративными оказались данные по чувствительности ультразвукового скрининга в различных клиниках России. Эти показатели варьировали в пределах 20–97%.

Таблица 3.2. Данные российского мультицентрового исследования (2000 г.)

Регион	n	Частота ВПР на 1000 плодов	Чувствительность скрининга, %
Адыгея	3996	19,0	55
Астрахань	4082	34,5	74
Башкортостан	38 700	21,9	20
Белгород	5667	17,1	78
Владимир	1331	68,4	84
Иркутск	5250	27,6	97
Казань	8810	12,8	35
Кемеровская область	22 294	20,8	20
Киров	997	16,0	60
Йошкар-Ола	4378	17,4	85
Омск	16 902	2,2	92
Оренбургская область	14 031	20,5	58
Петрозаводск	3025	27,1	62
Ростов-на-Дону	14 962	8,1	39
Самара	36 187	2,6	63
Томск	20 677	4,3	69
Чебоксары	1741	25,8	78

Так же, как и при подведении итогов многолетних европейских исследований, оказалось, что максимально высокому уровню чувствительности скрининга, как правило, соответствовали низкие уровни встречаемости ВПР, что свидетельствовало о погрешностях в сборе «обратной связи».

Следует подчеркнуть, что итоги РМЦИ были подведены в 2000 г., а исследование охватывало период работы с 1 января по 31 декабря 1998 г. Последние 3 года характеризуются положительными тенденциями в развитии пренатальной диагностики в России, поэтому показатели большинства центров, принимавших участие в РМЦИ, существенно улучшились. Тем не менее, приведенные данные оказали неоценимую помощь при анализе факторов, влияющих на эффективность ультразвукового скрининга при беременности.

Каковы эти факторы?

По нашему мнению, приступая к организации ультразвукового скрининга в ре-

гионе, следует учитывать многочисленные обстоятельства, влияющие на качество итоговых показателей. Главными из них являются:

- 1) квалификация врачей ультразвуковой диагностики;
- 2) сроки проведения и количество исследований;
- 3) место проведения исследований (лечебное учреждение I или II уровня);
- 4) диагностические возможности ультразвукового оборудования;
- 5) наличие единого протокола ультразвукового исследования;
- 6) единый учет врожденной и наследственной патологии (наличие национального регистра врожденных и наследственных заболеваний);
- 7) качество верификации ультразвукового диагноза (возможности патологоанатомической службы региона);
- 8) качество и объем обследования детей в неонатальном периоде и продолжительность наблюдения.

КВАЛИФИКАЦИЯ ВРАЧЕЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ

Квалификация врачей ультразвуковой диагностики – важнейший фактор, непосредственно влияющий на точность и своевременность эхографического диагноза. К сожалению, в России до сих пор отсутствует система единой подготовки специалистов ультразвуковой пренатальной диагностики. Специализированные кафедры – большая редкость, поэтому подавляющее большинство врачей ультразвуковой диагностики, проводящих скрининговые исследования, получили свое образование на рабочих местах.

Следует помнить, что эхография и тем более пренатальная ультразвуковая диагностика – это самостоятельная область медицины. С одной стороны, акушер-гинеколог, взявший в руки ультразвуковой датчик, а ргіогі не является специалистом

в области пренатальной диагностики. Он нуждается в длительной и, главное, в специализированной подготовке. С другой стороны, по нашему глубокому убеждению, серьезных успехов в пренатальной области может достичь только врач, хорошо разбирающийся в акушерстве и освоивший ультразвуковую диагностику в качестве второй специальности.

Отсутствие единой школы пренатальной диагностики приводит к разногласиям в трактовке полученных ультразвуковых данных даже у одной и той же пациентки. Это пагубно влияет на точность и объективность диагноза и, соответственно, на тактику ведения беременности, а главное – на психологическое состояние беременной. Отсутствие единых критериев в оценке многих внутриутробных состо-

яний, субъективная и очень вольная трактовка эхографических параметров, несоблюдение методики обследования являются основными причинами постановки ложных диагнозов, которые нередко влекут за собой абсолютно неоправданное и неэффективное лечение, необоснованные госпитализации, а иногда и ошибочное прерывание беременности по медицинским показаниям.

По данным работы нашего центра за последние 2 года, до 80% (sic!) пренатальных диагнозов, поставленных специалистами первого уровня, являются ложноположительными. Эти цифры являются абсолютно объективными, поскольку подтверждены данными «обратной связи». Из оставшихся 20% в 6% диагнозы ВНЗ и другой патологии плода ставятся в пренатальном центре впервые и лишь в 14% случаев диагнозы совпадают.

Таким образом, создание российской школы пренатальной диагностики является первоочередной задачей работников специализированных кафедр ультразвуковой диагностики. Совершенно очевидно, что только хорошо подготовленные специалисты могут эффективно работать в учреждениях как первого, так и второго уровней. Следует помнить, что скрининговые ультразвуковые исследования – это не формальные «примитивные» исследования «низшего» уровня, а основа работы службы пренатальной диагностики. Они должны проводиться врачами, в совершенстве владеющими методикой ультразвукового исследования плода.

В настоящее время скрининговые исследования сосредоточены в основном в женских консультациях. Это связано с особенностями организации акушерской

помощи беременным в России и декларировано в соответствующих приказах Министерства здравоохранения РФ. Однако не следует забывать, что в женских консультациях врачи ультразвуковой диагностики являются, как правило, совместителями, которые, в отличие от врачей пренатальных центров, не сталкиваются с большим потоком пациенток и тем более, с большим количеством ВНЗ плода. Это, несомненно, сказывается на качестве дородовой ультразвуковой диагностики.

Профессор М. Hansmann – один из ведущих и старейших специалистов пренатальной диагностики в мире – как-то подсчитал, что врачу амбулаторного звена необходимо проработать не менее 300 лет, чтобы диагностировать некоторые виды скелетных дисплазий. Другими словами, нередко проблемы неточного или неправильного пренатального диагноза, поставленного специалистами первого уровня, связаны не столько с недостаточной квалификацией врача, сколько с низкой частотой встречаемости той или иной патологии. Очевидно, что нестандартные ситуации ставят в тупик даже маститых специалистов. Тем не менее мы глубоко убеждены в том, что врач, обладающий крепкими знаниями основ ультразвуковой диагностики, точно соблюдающий методику исследования в подавляющем большинстве случаев может заподозрить наличие у плода той или иной патологии и своевременно направить пациентку на консультацию в региональный диагностический центр.

Следовательно, квалификация врача ультразвуковой диагностики – это фундамент, на котором строится все здание пренатальной службы.

СРОКИ ПРОВЕДЕНИЯ И КОЛИЧЕСТВО ИССЛЕДОВАНИЙ

В этой главе мы уже обсуждали вопрос «массовости» ультразвукового скрининга беременных. Напомним, что скрининг –

это исследование, охватывающее не менее 85% изучаемой группы пациентов. Перед тем, как начать проведение акушерского

Таблица 3.3. Особенности национальных скрининговых программ пренатальной ультразвуковой диагностики, по данным Euroscan Study в 1996–1998 гг. [45]

Сроки ультразвукового скрининга	Страна
Однократное ультразвуковое исследование в 18–22 нед	Великобритания
Двукратное ультразвуковое исследование 10 и 20 нед	Швейцария
10 и 16–18 нед	Литва
16–20 и 30 нед	Австрия, Юго-Западная Украина
Трехкратное ультразвуковое обследование (10–20–30 нед)	Германия, Франция, Италия, Испания, Хорватия
Срок скринингового исследования не определен или скрининг отсутствует	Дания, Нидерланды

ультразвукового скрининга следует решить вопрос о сроках обследования и количестве исследований.

Внутриутробное развитие плода – процесс динамический, поэтому эхографическое исследование необходимо проводить в сроки, дающие максимальную информацию об анатомии плода. Несмотря на очевидность этого утверждения, сроки проведения и количество необходимых скрининговых ультразвуковых исследований во время беременности до настоящего времени остаются до конца не решенными вопросами.

Согласно данным Euroscan Study [45] – европейского мультицентрового исследования по оценке эффективности скрининговой пренатальной ультразвуковой диагностики ВПР, проведенного в 20 регионах 12 стран в 1996–1998 гг., схемы ультразвукового исследования во время беременности в разных странах и даже в разных клиниках одной страны существенно различаются (табл. 3.3).

Чем объясняются отличия в схемах обследования?

Во многом скрининговая политика определяется принципами организации пренатальной службы и характером финансирования здравоохранения в целом. Государственное финансирование национальных медицинских программ в большинстве случаев позволяет осуществлять трехкратный скрининг, а также уве-

личивать количество ультразвуковых исследований при наличии показаний. Страхование медицины (например, в США), как правило, резко ограничивает потребности акушерского скрининга и вынуждает врачей ультразвуковой диагностики искать компромисс между стоимостью исследования, оптимальным сроком визуализации структур плода и количеством исследований.

В некоторых странах схема ультразвукового скрининга определяется возможностями национальных диагностических центров. Например, в Израиле используется трехкратное ультразвуковое исследование в 6–8, 14–16 и 23–26 нед [46]. По мнению М. Bronshtein и Е. Zimmer [46], которые являются одними из ведущих специалистов этой страны в пренатальной диагностике, первое скрининговое ультразвуковое исследование в 6–8 нед позволяет уточнить срок беременности, оценить жизнеспособность эмбрионов и их количество, исключить эктопическую беременность, пузырный занос, а также патологию яичников матери. В ходе второго ультразвукового исследования в 14–16 нед возможна оценка основных анатомических структур плода для исключения грубых ВПР. Следует подчеркнуть, что, по мнению этих специалистов, второе скрининговое исследование должно проводиться силами экспертов в условиях пренатальных центров и преимущественно с

использованием трансвагинальной эхографии. При третьем ультразвуковом исследовании в 23–26 нед, согласно этой схеме скрининга, осуществляется диагностика основной массы ВПР, а также решаются многие другие вопросы, включая оценку локализации плаценты, темпов роста плода и состояния шейки матки. Ультразвуковые исследования в III триместре беременности проводятся по клиническим показаниям и не носят скринингового подхода.

Анализ схемы скрининга, предложенный израильскими специалистами, позволяет обнаружить слабые звенья этой цепи. Во-первых, исследование в 6–8 нед может решить некоторые акушерские проблемы, но не несет никакой объективной информации с точки зрения пренатальной диагностики ВНЗ.

Во-вторых, исследование в 14–16 нед не позволяет сформировать группу риска по ВНЗ с помощью оценки толщины воротникового пространства, поскольку этот признак может быть определен только в интервале от 10 до 14 нед.

В-третьих, целесообразность оценки анатомических структур плода в 14–16 нед представляется достаточно сомнительной, поскольку это исследование требует не только высочайшей квалификации специалистов, но и аппаратуры экспертного класса, поэтому не может быть реально внедрено в практическое здравоохранение.

В-четвертых, отсутствие скринингового исследования в III триместре беременности не позволяет диагностировать задержку внутриутробного развития плода и ВПР с поздней манифестацией (киста яичника, аневризма вены Галена, арахноидальные и порэнцефалические кисты, некоторые формы гидроцефалии, гидроцефроз и т.д.).

Организация ультразвукового скрининга в Израиле — лишь один частный пример действующих сегодня схем дородового обследования. Анализ данных литературы показал, что идеально организованного ультразвукового скрининга беременных

фактически нет ни в одной стране мира. В Швеции доминирует двукратное обследование в 19 и 32 нед беременности, в Норвегии и Великобритании — однократное в 18–20 нед, в Финляндии — двукратное, но без определенных сроков.

В США, так же как и в большинстве стран Европы, скрининговая политика не определена, однако более 80% беременных традиционно обследуются в 16–18 нед, согласно протоколу, регламентированному Американским институтом ультразвука в медицине (AIUM) [47] и Американским обществом акушеров и гинекологов (ACOG) [48].

Следует отметить, что с каждым днем в мире возрастает интерес к обследованиям в ранние сроки беременности, поэтому предпринимаются попытки организации скрининговых исследований в I триместре беременности [49].

Так или иначе, но ультразвуковой акушерский скрининг существует. Очевидно, что внедрить единую для всех стран схему его организации невозможно, однако рассмотреть оптимальный вариант стоит. Итак, какая же схема организации ультразвукового скрининга считается сегодня наиболее эффективной?

Наибольшей популярностью в последние годы пользуется трехкратное обследование в 10–14, 20–24 и 30–34 нед беременности. Впервые эта схема, получившая условное название «10–20–30», была внедрена в Германии и в 1996 г. утверждена в качестве национальной программы [50].

Основная цель скринингового ультразвукового исследования в 10–14 нед беременности — формирование группы риска по хромосомной патологии плода и некоторым ВПР на основании оценки толщины воротникового пространства. Четкая связь между увеличением этого эхографического маркера и хромосомными aberrациями, а также некоторыми формами пороков развития позволяет уже в ранние сроки легко выделять из общего потока беременных тех пациенток, кто нуждается в пренатальном кариотипировании и

Таблица 3.4. Возможности оптимальной визуализации (%) анатомических структур плода в зависимости от срока беременности [52]

Показатели	Срок беременности, нед		
	18–18/6	20–20/6	22–22/6
Полная оценка анатомии плода	76,3	90,0	88,8
Невозможность полной оценки головного мозга	4,0	2,2	1,0
Невозможность полной оценки лицевых структур	10,5	1,9	3,8
Невозможность полной оценки органов грудной клетки	20,2	6,8	5,3
Невозможность полной оценки только четырехкамерного среза сердца	18,4	3,9	2,1
Невозможность полной оценки опорно-двигательного аппарата	4,7	1,2	1,8
Невозможность полной оценки других органов плода	3,7	2,4	3,1
Невозможность полной оценки анатомии плода	23,7	10,0	10,9
Невозможность полной оценки анатомии плода при повторном обследовании через 2–3 нед	0,5	–	–
Неправильное определение пола плода	3,2	2,2	2,3

тщательном динамическом контроле. Кроме этого, некоторые крупные ВПР также могут быть диагностированы в эти сроки беременности.

Следует подчеркнуть, что наиболее оптимальными сроками для проведения первого скринингового ультразвукового исследования являются не 10–14, а 12–14 нед беременности [51]. Во-первых, в эти сроки более точно оценивается толщина воротникового пространства. Этот ультразвуковой маркер не является постоянным признаком. Его можно зарегистрировать не ранее 10 нед, но наибольших значений он достигает к 12–13 нед и исчезает после 14 нед беременности. Во-вторых, в 12–14 нед становится более реальной оценка разных органов и структур плода, что оказывает существенное влияние на повышение эффективности ранней пренатальной диагностики ВПР.

Основная цель второго ультразвукового исследования, проводимого во II триместре беременности, заключается в тщательной оценке анатомии плода для диагностики наибольшего количества ВПР, подлежащих родовому выявлению. Выбор сроков проведения второго скринингового исследования является принципиально важной задачей. С одной стороны, срок исследования должен определяться

оптимальной визуализацией внутренних органов плода с целью точной диагностики ВПР. С другой стороны, он регламентируется возможностью прерывания беременности по медицинским показаниям в тех случаях, когда выявляются ВНЗ, не совместимые с жизнью.

Недавно английскими специалистами были проведены исследования, направленные на определение наиболее оптимальных сроков скринингового ультразвукового исследования во II триместре беременности [52]. В качестве основного критерия был выбран процент получения оптимального изображения различных анатомических структур плода (табл. 3.4). Согласно результатам этой работы, в 18–18/6 нед наилучшая визуализация анатомических структур плода была достигнута только в 76,3% случаев, что, по мнению авторов исследования, было обусловлено небольшими размерами плода и значительно более частым (46%) расположением плода в тазовом предлежании. Авторы статьи убедительно доказали, что оптимальными сроками для проведения второго скринингового ультразвукового исследования является интервал от 20 до 22 нед беременности, поскольку в эти сроки четкая визуализация всех структур плода возможна в 90% случаев.

Наш опыт работы полностью подтверждает этот вывод. В течение последних лет второе скрининговое ультразвуковое исследование мы стараемся проводить не ранее 21 нед и не позднее 24 нед беременности, что позволило за последние три года увеличить выявляемость ВПР в среднем до 85–87% при 90% сборе данных «обратной связи».

Цель третьего скринингового ультразвукового исследования – выявление ВПР с поздней манифестацией, диагностика ЗВРП, а также функциональная оценка состояния плода. Следует подчеркнуть, что задержка развития, возникающая к III триместру беременности, в подавляющем большинстве случаев связана с функциональными нарушениями в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, поэтому требует проведения адекватной оценки кровотока с помощью доплерографии, а также выявления признаков дистресса плода с помощью кардиотокографии. Обследование в интервале 32–34 нед позволяет наиболее легко решить поставленные задачи.

Следует подчеркнуть, что незнание врачом особенностей внутриутробного роста и развития плода в начале III триместра и неправильная интерпретация полученных фетометрических данных (не использование процентильных кривых для каждого фетометрического параметра) нередко приводит к ложноположительному диагнозу ЗВРП. В 32–34 нед небольшие диспропорции в размерах плода, нередко наблюдающиеся в 28–30 нед, выравниваются, и количество случаев ложноположительной диагностики ЗВРП уменьшается.

Эти же сроки беременности (32–34 нед) более предпочтительны для проведения кардиомониторного исследования в

тех случаях, когда в клинике отсутствуют фетальные кардиомониторы с автоматическим анализом.

Таким образом, наиболее оптимальной схемой ультразвукового скрининга во время беременности следует считать трехкратное обследование в I, II и III триместрах беременности в 10–14, 20–24 и 32–34 нед. Именно такая схема регламентирована в приказе МЗ РФ № 457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей» от 28.12.2000 г. Повсеместное соблюдение этих интервалов при проведении скрининга безусловно позволит существенно улучшить диагностику ВНЗ и, в частности, ВПР за счет улучшения визуализации структур плода. По данным работы нашего центра, за три последних года, в среднем 27% пропущенных ВПР, подлежащих ультразвуковой диагностике, своевременно не выявляются в учреждениях I уровня только в связи с несоблюдением сроков проведения ультразвукового исследования.

Итак, трехкратный скрининг сегодня является законом, обязательным к исполнению для всех медицинских учреждений, проводящих ультразвуковые исследования во время беременности. В заключение хотелось бы подчеркнуть, что пришло время поменять условное название такой схемы скрининга. С легкой руки немецких специалистов в настоящее время во всем мире она называется «10–20–30». Мы убеждены в том, что оптимальными сроками проведения эхографии являются 12–14, 21–24 и 32–34 нед, поэтому лучшим названием для этой скрининговой программы было бы «12–22–32».

Г И II УРОВНИ ОБСЛЕДОВАНИЯ

В предыдущих разделах мы попытались аргументировать необходимость повсеместного проведения трехэтапного ультразвукового скрининга беременных. Однако прак-

тика показывает, что внедрение этой схемы обследования в здравоохранение не позволяет окончательно решить проблему своевременной диагностики ВНЗ.

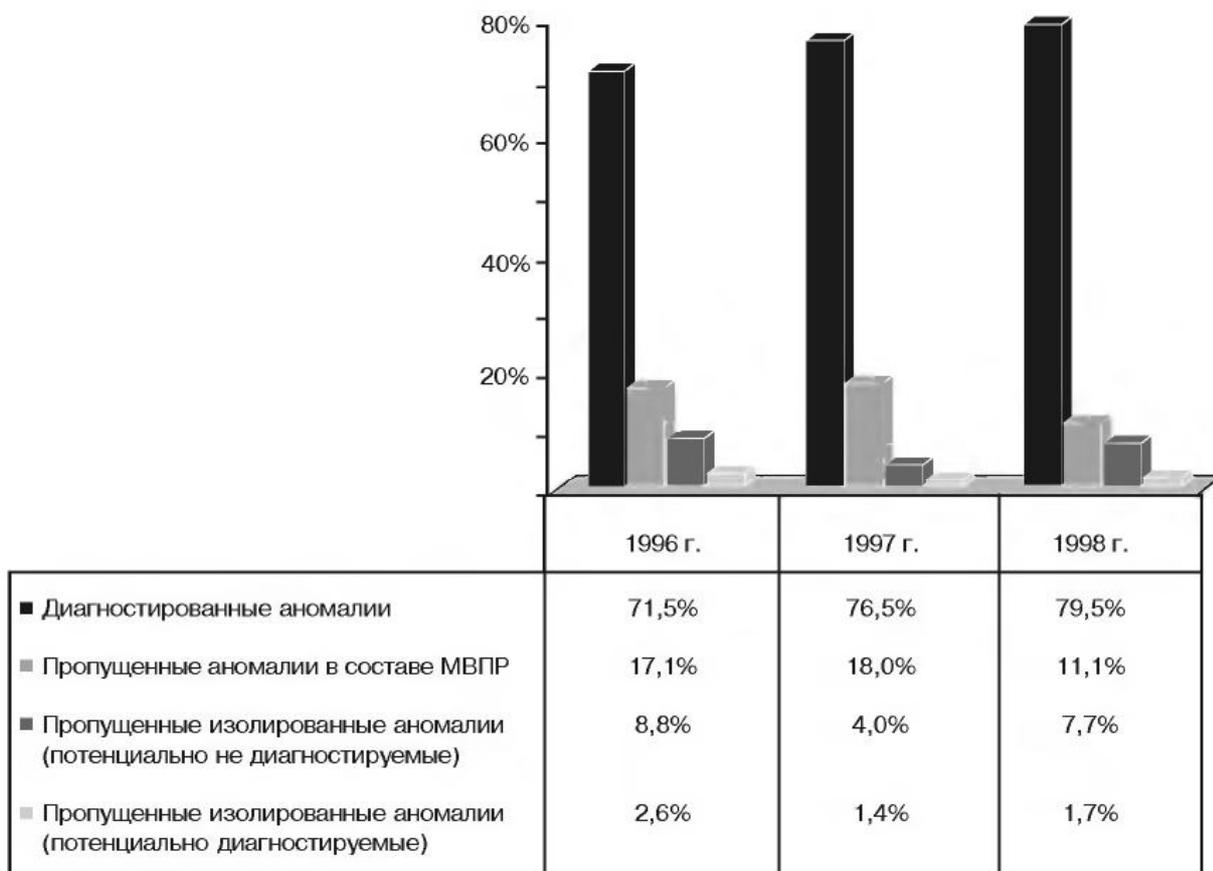


Рис. 3.2. Чувствительность эхографии в выявлении ВПР в условиях центра пренатальной диагностики [54].

Выше мы уже упоминали низкое качество ультразвуковой диагностики в учреждениях так называемого I уровня (женские консультации). Очевидно, что это объясняется наличием объективных факторов, не позволяющих быстро исправить положение и поднять качество эхографии на должную высоту.

Цифры говорят сами за себя. В 1998 г. в крупном регионе Германии был проведен очень интересный анализ, посвященный качеству работы службы пренатальной диагностики за 5 лет, поводом к которому послужил низкий уровень выявляемости ВПР – 30,3% [37]. Подробно анализируя собственные ошибки, немецкие специалисты пришли к выводу, что причиной таких результатов явился недостаточный уровень подготовки специалистов, проводящих скрининговые ультразвуковые исследования I уровня в 19–22 нед беременности.

Аналогичные данные были получены австрийскими специалистами [53], которые продемонстрировали, что в лечебно-диагностических учреждениях I уровня точность диагностики всех ВПР не превышала 22%, в акушерских стационарах – 40%, а в центрах пренатальной диагностики – достигала 90%.

Наши исследования в 1996–1998 гг. [54] показали, что чувствительность эхографии в выявлении ВПР в середине 90-х годов в условиях центра пренатальной диагностики, оснащенного ультразвуковой аппаратурой среднего класса, составляла около 80% (рис. 3.2), тогда как качество работы учреждений I уровня было весьма низким. У каждой второй пациентки, направленной к нам в центр в связи с выявленным на I уровне ВПР, диагноз порока у плода был снят. Из оставшихся 50% пациенток у 24% была установлена другая нозологическая форма ВПР плода или дополни-

тельно выявлены другие пороки и только в 26% случаев диагноз врача I уровня оказался точным. Аналогичные данные были приведены В. Venaceraf (США) в 1994 г.: только у 30% пациенток диагноз ВПР у плода, установленный на I уровне обследования, был подтвержден.

В последние годы в нашей стране интерес к пренатальной диагностике и к эхографии плода значительно возрос, однако наши исследования 2000–2001 гг. не продемонстрировали существенного улучшения показателей работы врачей ультразвуковой диагностики I уровня, что, по-видимому, связано с отсутствием реального улучшения качества обучения этих специалистов. Ярким примером может служить состояние дородового выявления пороков сердца, которые занимают ведущее место в структуре причин младенческой смертности. Согласно исследованиям, проведенным Российской ассоциацией врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии в 1999 г., выявляемость врожденных пороков сердца в нашей стране на I уровне не достигала 10% (то есть 90% пороков сердца были диагностированы только после родов!), тогда как в региональных центрах пренатальной диагностики она превышала 40% [55].

Можно ли решить проблему улучшения качества ультразвуковой диагностики вообще и эффективности эхографического скрининга беременных в частности?

Анализ приведенных данных, а также мирового опыта организации службы пренатальной диагностики и лучшего опыта российских регионов показывает, что значительный потенциал скрыт в более полном использовании, так называемого, двухуровневого обследования беременных.

Разделение лечебно-диагностических учреждений на уровни обследования в настоящее время является весьма условным. Тем не менее, каждый регион имеет систему женских консультаций (I уровень) и диагностических центров (II уровень). В

большинстве случаев диагностические центры оснащены аппаратурой более высокого качества и укомплектованы специалистами более высокого класса.

Женские консультации вносят неоценимый вклад в развитие и ежедневную работу акушерской службы. Тем не менее, качество пренатальных исследований в региональном центре выше, чем в учреждениях I уровня. Это связано с меньшим эхографическим опытом врачей женских консультаций, особенностями организации их работы, редкой встречаемостью ВНЗ и сложностью интерпретации ультразвуковых данных, полученных на аппаратах среднего класса, которыми в основном оснащены учреждения I уровня.

Первым шагом к улучшению качества пренатальной диагностики ВНЗ мог бы стать перевод второго скринингового ультразвукового исследования (20–24 нед) на II уровень в тех регионах, где географические условия позволяют применить эту схему обследования. При подготовке приказа Министерства здравоохранения РФ № 457 такая схема организации ультразвукового скрининга широко обсуждалась. Единственным аргументом против внесения ее в приказ послужили особенности некоторых российских областей и краев, в которых удаленность учреждений II уровня от населения сделала бы невыполнимым на местах распоряжение министерства.

Перенесение второго скринингового обследования в региональный центр, безусловно, носит рекомендательный характер. Убедившись на опыте нашего центра пренатальной диагностики в эффективности этой схемы обследования, мы стали предлагать ее к внедрению на занятиях курса пренатальной диагностики и конференциях Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии. Результат не заставил себя долго ждать. Например, в Оренбурге только за один год работы по этой схеме выявляемость наиболее трудно диагностируемых аномалий развития — по-

роков сердца – возросла с 29% до 66% [56]. Последний, VII съезд Ассоциации (Астрахань, 2002 г.) показал, что с внедрением трехкратного и двухуровневого ультразвукового скрининга с проведением второго исследования в диагностическом центре существенные успехи в пренатальной диагностике ВНЗ были достигнуты в Астрахани, Оренбурге, Красноярске, Казани и многих других регионах [57].

Такая схема организации ультразвукового скрининга беременных не только объективно улучшает качество диагностики ВНЗ и, в частности, ВПР, но и уменьшает нагрузку на врачей ультразвуковой диагностики, работающих в женских консультациях. Врачи I уровня получают возможность сконцентрировать внимание на проведении I и II этапов скрининга, а также расширить спектр гинекологических и акушерских эхографических исследований, проводимых по показаниям, не регламентированным рамками приказа МЗ РФ № 457.

Значительным преимуществом двухуровневой схемы скрининга является кон-

центрация специализированной помощи в одном диагностическом центре и, следовательно, существенная экономия средств региона на оснащении ультразвуковыми аппаратами экспертного класса и другим оборудованием только одного учреждения.

Двухуровневая схема организации ультразвуковой помощи беременным в течение многих лет действует в большинстве стран Европы. Западные специалисты подсчитали, что организация диагностического центра с медицинской и экономической точек зрения оправдывает себя в регионе с населением от 500 тыс. до 1 млн человек. Аналогичные расчеты в российском здравоохранении отсутствуют, однако вольно или невольно, стихийно или путем планомерной организации региональные диагностические центры уже возникли и работают. Пренатальная диагностика дает великолепную возможность реализовать потенциал этих центров и реально в короткие сроки улучшить дородовую диагностику ВНЗ.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ОБОРУДОВАНИЯ

Разрешающая способность диагностического ультразвукового оборудования – один из факторов, существенно влияющих на качество пренатального обследования. Однако вопрос оснащения ультразвуковыми аппаратами учреждений I и II уровней часто лежит за пределами компетенции главных врачей и тем более специалистов ультразвуковой диагностики. Подавляющее большинство российских лечебно-диагностических учреждений как I, так и II уровня оснащены ультразвуковой аппаратурой невысокого класса, что существенно снижает качество пренатальной диагностики ВПР.

Нередко комплектация аппаратов осуществляется без учета основной сферы использования (исследование плода). На-

пример, отсутствие датчика с частотой 5 МГц существенно влияет на качество получаемого изображения. Изучение сердца плода во II триместре продемонстрировало, что получение качественного изображения четырехкамерного среза сердца с помощью датчика с частотой 5 МГц достигается в 93,5% случаев, тогда как при применении датчика 3,5 МГц – в 73,3% наблюдений [58].

Большое влияние на качество диагностики оказывает применение современных технологий: доплерографии, цветового и энергетического доплеровского картирования, тканевой гармоник и т.д. Однако, согласно данным анализа, проведенного Российской ассоциацией врачей ультразвуковой диагностики в перинато-

логии и гинекологии, в настоящее время только 68% региональных центров имеют возможность проводить ультразвуковое исследование в режиме цветового доплеровского картирования, которое имеет важное значение для проведения дифференциальной пренатальной диагностики и прогнозирования перинатальных исходов, особенно при выявлении врожденных пороков сердца.

Помимо разрешающей способности аппаратуры, большую роль играет выбор доступа к объекту изучения. При использовании трансвагинального сканирования диагностические возможности эхографии в I триместре беременности значительно расширяются. Специалисты, ратующие за перенесение скринингового обследования целиком на ранние сроки, как правило, работают на аппаратах экспертного класса, оснащенных современными трансвагинальными датчиками.

Проведенный нами анализ парка ультразвукового оборудования, используемого на I уровне скринингового обследования в 29 регионах России, показал, что только 36% аппаратов укомплектованы

трансвагинальными датчиками. Отсутствие трансвагинальных датчиков не является препятствием для организации скринингового ультразвукового исследования в конце I триместра беременности, поскольку оценку воротниковой зоны можно проводить трансабдоминально. Однако объем дополнительной информации о плоде уменьшается, что ставит под сомнение возможность адекватной оценки анатомических структур в ранние сроки беременности.

Высокая стоимость диагностического оборудования экспертного класса не позволяет ожидать соответствующего оснащения пренатальных центров в ближайшее время. Хотелось бы подчеркнуть еще раз, что качество ультразвуковых аппаратов влияет на качество дородовой диагностики ВНЗ, но квалификация специалистов, по нашему мнению, имеет существенно большее значение для пренатальной диагностики. К сожалению, не так уж редко встречаются ситуации, описанные много лет назад И.А. Крыловым в басне «Квартет»: «А вы, друзья, как ни садитесь, все в музыканты не годитесь...»

ПРОТОКОЛЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Русская литература XIX–XX вв. богата историями из жизни и работы земских врачей. Произведения А.П. Чехова, В.В. Вересаева, М.А. Булгакова прочно сформировали у нас образ тихого, незаметного и энциклопедически образованного доктора, который не любил вести истории болезней, а все назначения писал аптекарю на клочке бумажки. Может показаться странным, но все 20 лет активного применения эхографии в акушерской практике в нашей стране специалисты ультразвуковой диагностики отдаленно напоминали земских врачей, поскольку каждый из них самостоятельно и в абсолютно произвольной форме давал заключения о развитии плода. Каждый специалист самолично ре-

шал, какие фетометрические параметры следует оценивать и включать в протокол ультразвукового исследования. Этот перечень зависел от знаний врача, его практических навыков, а также от диагностических возможностей используемой ультразвуковой аппаратуры.

Все годы существования пренатальной ультразвуковой диагностики отсутствие единого протокола эхографического исследования плода затрудняло взаимопонимание врачей разных клиник, лишало специалистов возможности корректной статистической обработки данных, вносило диссонанс во взаимоотношения доктора и пациентки. Решение проблемы стандартизации эхографического исследова-



Рис. 3.3. Беременность 9 нед 3 дня. Определение копчико-теменного размера – 24,9 мм.



Рис. 3.4. Беременность 13 нед. Двойня. Отчетливо видны два плода.

рый проходил в рамках III Всероссийской зимней школы врачей ультразвуковой диагностики 20–27 января 2001 г. [59].

Быстрое пополнение знаний о развитии плода в I триместре беременности требует внесения некоторых изменений в этот документ. После доработки он также будет представлен на утверждение Министерством здравоохранения РФ, но до того момента носит рекомендательный характер. Следует отметить, что результаты ультразвуковых исследований, проводимых по тем или иным причинам в более ранние сроки беременности, могут быть описаны в произвольной форме, поскольку в

начале I триместра объем объективной информации об эмбрионе и плодном яйце невелик.

Предлагаемый протокол скринингового обследования включает описание эхографических параметров, доступных для изучения в сроки 10–14 нед, которые имеют значение для прогностических оценок развития плода и формирования показаний к другим видам пренатального обследования. Подробное обсуждение протокола было проведено в предыдущем томе энциклопедии, посвященном пренатальной диагностике врожденных пороков развития в ранние сроки беременности [60].

Таблица 3.5. Нормативные показатели копчико-теменного размера эмбриона/плода в зависимости от срока беременности

Срок беременности, нед/дни	Процентильные значения КТР, мм			Срок беременности, нед/дни	Процентильные значения КТР, мм			Срок беременности, нед/дни	Процентильные значения КТР, мм		
	5	50	95		5	50	95		5	50	95
7/0	5	8	11	9/3	19	25	31	11/6	40	49	58
7/1	6	9	12	9/4	20	26	32	12/0	42	51	59
7/2	7	10	13	9/5	21	27	34	12/1	44	53	62
7/3	8	11	14	9/6	22	29	36	12/2	45	55	65
7/4	9	12	15	10/0	24	31	38	12/3	47	57	67
7/5	9	13	16	10/1	25	33	41	12/4	49	59	69
7/6	10	13	17	10/2	26	34	42	12/5	50	61	72
8/0	10	14	18	10/3	27	35	43	12/6	51	62	73
8/1	11	15	19	10/4	29	37	45	13/0	51	63	75
8/2	11	16	21	10/5	31	39	47	13/1	53	65	77
8/3	12	17	22	10/6	33	41	49	13/2	54	66	78
8/4	13	18	23	11/0	34	42	50	13/3	56	68	80
8/5	14	19	24	11/1	35	43	51	13/4	58	70	82
8/6	15	20	25	11/2	36	44	52	13/5	59	72	85
9/0	16	22	27	11/3	37	45	54	13/6	61	74	87
9/1	17	23	29	11/4	38	47	56	14/0	63	76	89
9/2	18	24	30	11/5	39	48	57	14/1	64	78	92



Рис. 3.5. Беременность 9 нед 3 дня. Желточный мешок указан стрелкой.

Фетометрические параметры протокола включают только копчико-теменной размер и его соответствие менструальному сроку беременности, выраженному в полных неделях и днях (рис. 3.3, табл. 3.5) [61]. В случаях обнаружения многоплодной беременности проводится оценка каждого плода (рис. 3.4). Измерение среднего внутреннего диаметра желточного мешка имеет принципиальное значение для составления прогностической оценки течения беременности (рис. 3.5). Следует помнить, что в норме эта структура визуализируется до 12 нед, а затем исчезает. Известно, что при аномальных размерах желточного мешка, изменении его структуры и экзогенности вероятность неразвивающейся беременности возрастает, следовательно, отклонения от нормативных значений при оценке желточного мешка требуют динамического ультразвукового и клинического контроля за пациенткой.



Рис. 3.6. Беременность 12 нед. Определение толщины воротникового пространства плода – 1,5 мм.

Необходимо подчеркнуть, что такие параметры, как абсолютные размеры матки, а также диаметр плодного яйца, не имеют большого клинического значения, поэтому они не были включены в протокол.

Измерение толщины воротникового пространства носит принципиальный характер и должно проводиться во всех случаях согласно общепринятым правилам (рис. 3.6) [62]: 1) в 10–14 нед беременности при численных значениях копчико-теменного размера плода от 45 до 84 мм; 2) при строго сагиттальном сканировании плода. За отклонение от нормы принимается значение, превышающее 95-й процентиль (рис. 3.7, табл. 3.6) [61].

Оценка сердечной деятельности плода введена в протокол в качестве косвенного критерия отбора в группу риска по хромосомной патологии плода, поэтому при каждом ультразвуковом исследовании следует отмечать частоту сердечных сокра-

Таблица 3.6. Нормативные показатели (5-й, 50-й и 95-й процентиля) толщины воротникового пространства плода в зависимости от срока беременности

Срок беременности	Толщина воротникового пространства, мм		
	5-й процентиль	50-й процентиль	95-й процентиль
10 нед 0 дней – 10 нед 6 дней	0,8	1,5	2,2
11 нед 0 дней – 11 нед 6 дней	0,8	1,6	2,4
12 нед 0 дней – 12 нед 6 дней	0,7	1,6	2,5
13 нед 0 дней – 13 нед 6 дней	0,7	1,7	2,7



Рис. 3.7. Беременность 13 нед. Расширенное воротниковое пространство (7 мм) у плода с синдромом Дауна.



Рис. 3.8. Беременность 13 нед. Кистозная гипрома шеи у плода с синдромом Тернера.



Рис. 3.9. Беременность 10–11 нед. Экзэнцефалия.



Рис. 3.10. Беременность 14 нед. Омфалоцеле (стрелка).

щений. Нормативные показатели частоты сердечных сокращений плода в 10–14 нед беременности, разработанные в нашем центре пренатальной диагностики, представлены в таблице 3.7.

В отличие от протокола скринингового обследования во II триместре, протокол ранних сроков содержит обязательную рекомендацию о проведении следующего ультразвукового исследования с указани-

Таблица 3.7. Частота сердечных сокращений плода с учетом индивидуальных колебаний в зависимости от срока беременности [63]

Срок беременности, нед	Частота сердечных сокращений, уд/мин
10	170 (161–179)
11	165 (153–177)
12	162 (150–174)
13	159 (147–171)
14	157 (146–168)

ем конкретной даты или срока беременности. Эта графа является лишним напоминанием пациентке и лечащему врачу о том, что эхография в I триместре не заменяет комплексное пренатальное обследование в более поздние сроки. Как уже указывалось выше, пациентки должны быть подробно информированы о том, что I этап скринингового обследования направлен не столько на выявление пороков развития плода, сколько на формирование группы риска по ВНЗ.

В последнее время результаты работы многих центров пренатальной диагностики нашей страны убедительно продемонстрировали реальные достижения практических врачей в диагностике различных пороков в ранние сроки беременности (рис. 3.8–3.11). Это диктует необходимость внесения определенных изменений в протокол и включение в обязательную

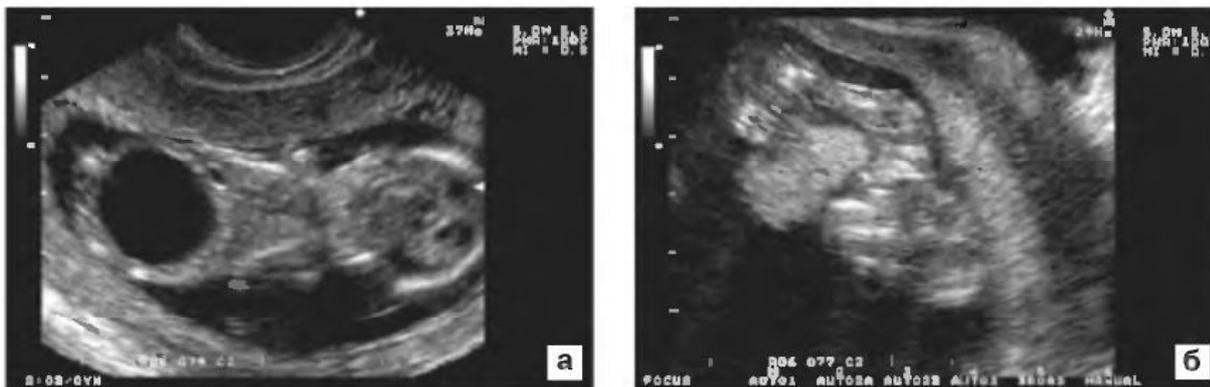


Рис. 3.11. Мегацистик (а) и аномалия развития стебля тела (б) в 13 нед беременности.



Рис. 3.12. Беременность 12–13 нед. Нормальное изображение структур головного мозга, представленное сосудистыми сплетениями боковых желудочков и М-эхо («бабочка»).

оценку некоторых анатомических структур плода [64]. Перечень этих структур подлежит дальнейшему обсуждению, однако, анализ опубликованных результатов и собственных наблюдений позволил и нам сделать вывод о необходимости оценки следующих анатомических образований и органов плода:

- кости свода черепа;
- «бабочка»;
- позвоночник;
- желудок;
- передняя брюшная стенка;
- мочевого пузыря;
- кости конечностей.

При оценке костей свода черепа уже в конце I триместра появляется возможность выявления таких пороков развития как акrania/экзэнцефалия/анэнцефалия,

а также увеличивается вероятность ранней диагностики черпено-мозговой грыжи.

Предложенное нами ранее понятие «бабочка» включает в себя нормальное изображение структур головного мозга, представленное сосудистыми сплетениями боковых желудочков и М-эхо (рис. 3.12) [64]. Четкая визуализация М-эхо позволяет уже в ранние сроки заподозрить многие тяжелые пороки головного мозга, например, голопроэнцефалию.

Позвоночник, желудок, мочевого пузыря и кости конечностей плода оцениваются так же, как и во II триместре беременности. Врачу, проводящему исследование, необходимо констатировать наличие всех перечисленных структур, и в случае нетипичной ультразвуковой картины рекомендовать динамический контроль.

Хотелось бы еще раз подчеркнуть, что основная задача I скринингового ультразвукового исследования состоит в формировании группы риска по ВНЗ. Ранняя диагностика ВПР – это сверхзадача, которая пока не может быть эффективно решена в рамках практического здравоохранения. Безусловно, каждому врачу следует стремиться к совершенствованию обследования в ранние сроки. Но следует помнить, что техническая сложность оценки структур плода в ранние сроки, постоянно меняющаяся эхографическая картина, небольшие размеры внутренних органов не позволяют в подавляющем большинстве случаев в I триместре бере-

менности точно диагностировать пороки развития. Объективные трудности визуализации в ранние сроки беременности диктуют необходимость защитить врача от необоснованной юридической ответственности. «Написанное пером не вырубишь топором» – эта народная мудрость легла в основу решения членов Ассоциации не включать в протокол скринингового обследования в I триместре обязательную анатомическую оценку всех органов и систем плода и ограничиться лишь приведенным выше перечнем. При выявлении той или иной аномалии развития подробное описание диагностированных изменений может быть представлено в разделе «Особенности».

Протокол скринингового ультразвукового исследования во II и III триместрах беременности

Этот протокол в настоящее время является утвержденной формой и должен быть заполнен в конце каждого ультразвукового исследования, проведенного во II триместре беременности.

Создание этого протокола имеет свою историю. Впервые он был предложен вниманию участников V съезда Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии в июне 1998 г., но «обсуждение протокола на съезде было больше эмоциональным, чем осмысленным» и было перенесено на стра-

ницы журнала Ассоциации. Только спустя год состоялось принятие протокола членами Исполнительного комитета Ассоциации, который заседал в рамках I Всероссийской зимней школы специалистов ультразвуковой диагностики [65]. Министерство здравоохранения РФ утвердило протокол без изменений и включило его в качестве составной части приказа № 457.

Как и протокол I триместра этот протокол разрабатывался для скринингового ультразвукового исследования, проводимого в настоящее время в нашей стране преимущественно в женских консультациях. Тем не менее он, на наш взгляд достаточно универсален и может использоваться в диагностических центрах, где осуществляются ультразвуковые исследования II уровня.

Следует подчеркнуть, что все перечисленные параметры являются обязательными для оценки на любом уровне обследования. В случае невозможности судить о каких-либо структурах плода в графе «Визуализация» следует отметить причину (ожирение матери, положение плода, маловодие и т.д.) А priori можно полагать, что диагностические центры включают весь перечень параметров в свои протоколы, поэтому специалисты центров имеют право не придерживаться утвержденной формы, давать заключение об ультразвуковом исследовании в произвольной форме и включать в них дополнительные параметры.

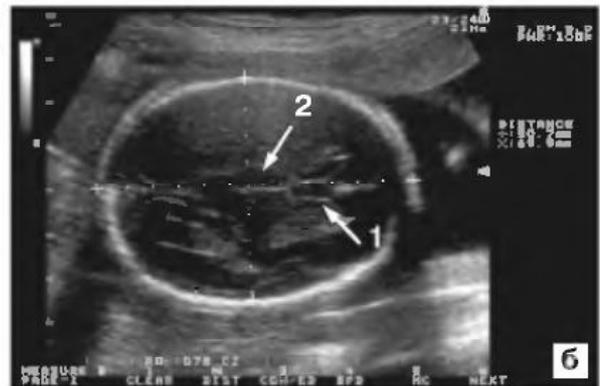
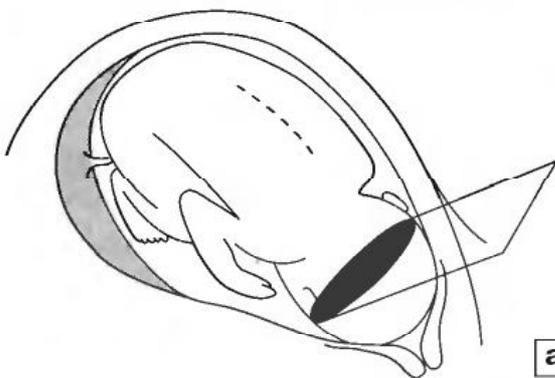


Рис. 3.13. Беременность 21 нед. Поперечное сечение головы плода. а – схематическое изображение; б – эхограмма. Определение бипариетального и лобно-затылочного размеров – 50,7 и 69,9 мм. 1 – полость прозрачной перегородки; 2 – четверохолмие.

Название лечебного учреждения, телефон _____

**ПРОТОКОЛ СКРИНИНГОВОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
В 20–24 НЕД БЕРЕМЕННОСТИ**

Дата исследования _____ № исследования _____
 Ф.И.О. _____ Возраст _____
 Первый день последней менструации _____ Срок беременности _____ нед
 Имеется _____ живой(ые) плод(ы) в головном/тазовом предлежании

ФЕТОМЕТРИЯ:

Бипариетальный размер головы _____ мм	Окружность головы _____ мм
Лобно-затылочный размер _____ мм	Диаметр/окружность живота _____ мм
Длина бедренной кости: левой _____ мм	правой _____ мм
Длина костей голени: левой _____ мм	правой _____ мм
Длина плечевой кости: левой _____ мм	правой _____ мм
Длина костей предплечья: левого _____ мм	правого _____ мм

Размеры плода: соответствуют _____ нед
 непропорциональны и не позволяют судить о сроке беременности

АНАТОМИЯ ПЛОДА:

Боковые желудочки мозга _____	Мозжечок _____
Большая цистерна _____	
Лицевые структуры: профиль _____	
Носогубный треугольник _____	Глазницы _____
Позвоночник _____	Легкие _____
4-камерный срез сердца _____	Срез через 3 сосуда _____
Желудок _____	Кишечник _____
Почки _____	Мочевой пузырь _____

Место прикрепления пуповины к передней брюшной стенке _____

ПЛАЦЕНТА, ПУПОВИНА, ОКОЛОПЛОДНЫЕ ВОДЫ:

Плацента расположена по передней, задней стенке матки, больше справа/слева, в дне, на _____ см выше внутреннего зева, область внутреннего зева _____
 Толщина плаценты: нормальная, уменьшена/увеличена до _____ мм
 Структура плаценты _____
 Степень зрелости: 0, I, II, III, что соответствует/не соответствует сроку беременности
 Количество околоплодных вод: нормальное, многоводие/маловодие
 Индекс амниотической жидкости _____ см
 Пуповина имеет _____ сосуда

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ: данных не обнаружено

Обнаружены: _____
ШЕЙКА И СТЕНКИ МАТКИ: особенности строения _____
ОБЛАСТЬ ПРИДАТКОВ _____
ВИЗУАЛИЗАЦИЯ: удовлетворительная/затруднена
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: _____

Ф.И.О. врача, подпись _____

Протокол скринингового ультразвукового исследования состоит из нескольких частей: 1) сведения о пациентке; 2) измерение основных фетометрических параметров плода; 3) оценка анатомических структур; 4) описание провизорных органов и оценка количества околоплодных вод; 5) заключение и рекомендации.

Сведения о пациентке должны обязательно содержать данные о последней менструации для расчета срока беременности и предполагаемого срока родов. В ходе ультразвукового исследования все полученные данные следует сравнивать с нормативными для срока беременности значениями.

Измерение основных фетометрических параметров плода включает оценку бипариетального и лобно-затылочного размеров (БПР, ЛЗР), окружности головы и живота плода, длины трубчатых костей. Многолетние исследования, проведенные в разных клиниках мира, убедительно доказали, что эти параметры полностью отражают темпы роста плода, поэтому их можно использовать для установления срока беременности, а также для определения соответствия полученных при ультразвуковом исследовании данных ожидаемому менструальному сроку беременности.

БПР, ЛЗР и окружность головы плода следует оценивать при строго поперечном



Рис. 3.14. Беременность 21 нед. Поперечное сечение головы плода. Определение окружности головы плода — 198 мм.

сканировании на уровне полости прозрачной перегородки, зрительных бугров и ножек мозга (четверохолмия). Измерение БПР осуществляется от наружной поверхности верхнего контура до внутренней поверхности нижнего контура теменных костей перпендикулярно М-эхо (рис. 3.13). При этом следует стремиться к четкой визуализации М-эхо на одинаковом расстоянии от внутренних поверхностей теменных костей. ЛЗР представляет собой расстояние между наружными контурами лобной и затылочной костями (см. рис. 3.13), а окружность головы — длину окружности по наружному контуру (рис. 3.14). Для краткости употребляют термины «окружность», «измерение окружности», под-

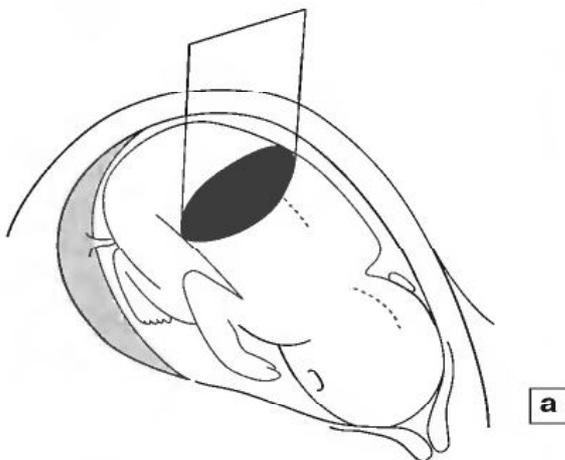
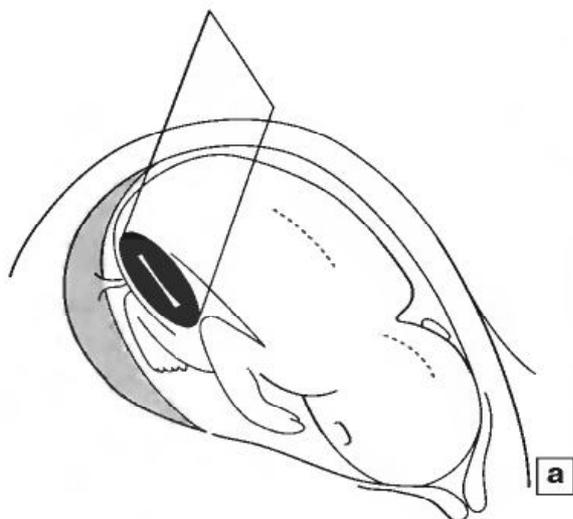


Рис. 3.15. Беременность 21 нед. Поперечное сечение живота плода. а — схематическое изображение; б — эхограмма. Определение переднезаднего и поперечного диаметров — 55,4 и 43,8 мм. Стрелкой указана пупочная вена.



Рис. 3.16. Беременность 23 нед. Поперечное сечение живота плода. Определение окружности живота плода – 180 мм.



разумеая, разумеется, измерение длины окружности.

Оценку размеров живота следует проводить при поперечном сканировании туловища в двух взаимно перпендикулярных направлениях. Основным ориентиром правильно выбранной плоскости сканирования является срез пупочной вены, визуализирующийся как округлое анэхогенное образование небольших размеров, расположенное на 1/3 расстояния от передней брюшной стенки плода. Средний диаметр живота представляет собой среднеарифметическое переднезаднего и поперечного диаметров (рис. 3.15), а окружность – длину окружности по наружному контуру (рис. 3.16). В повседневной практике возможно использование обоих па-



Рис. 3.17. Беременность 21 нед. Продольное сканирование бедра плода. а – схематическое изображение; б – эхограмма. Определение длины бедренной кости плода – 34,4 мм.



Рис. 3.18. Беременность 23 нед. Продольное сканирование костей голени плода.



Рис. 3.19. Беременность 21 нед. Продольное сканирование костей предплечья плода.

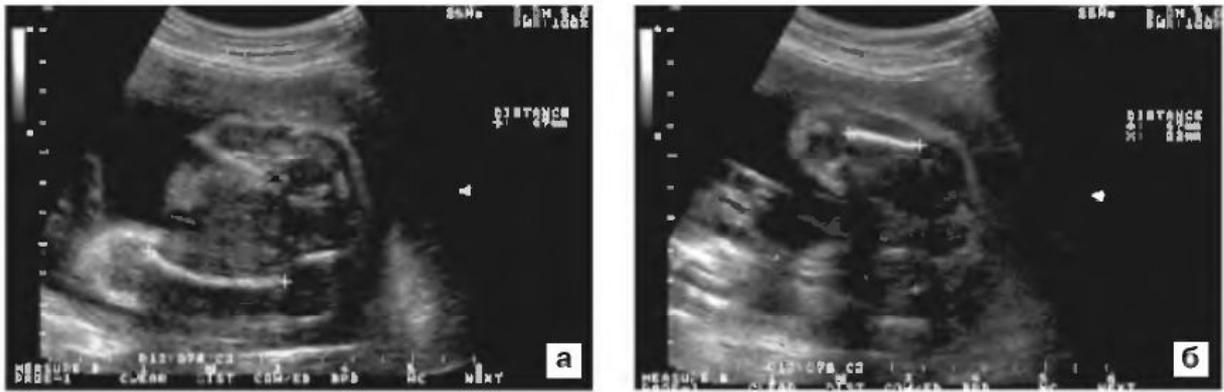


Рис. 3.20. Беременность 24–25 нед. Редукционное поражение правой бедренной кости. а – левая бедренная кость (47 мм); б – правая бедренная кость (23 мм).



Рис. 3.21. Эхограмма голеней плода при кампомелической дисплазии. Отчетливо видно укорочение и искривление костей голени.

раметров, однако большинство зарубежных и отечественных специалистов предпочитают измерение окружности.

Длительное время обязательная фетометрия завершалась измерением длины одной бедренной кости. В последние годы протокол исследования значительно расширился за счет включения в него сведений об обеих бедренных и плечевых костях, а также о костях голени и предплечий плода. Оценка этих параметров подразумевает не только измерение длины, но и оценку их формы и эхогенности (рис. 3.17, 3.18, 3.19). Эти сведения необходимы в первую очередь для пренатальной диагностики скелетных дисплазий, диагностика которых, по данным РМЦИ, вызывает существенные трудности у специалистов (рис. 3.20, 3.21). Следует подчеркнуть,

что протокол исследования должен содержать сведения о численных значениях длины всех перечисленных костей, что является гарантией от пропуска редукционных поражений конечностей.

Оценка фетометрических показателей подразумевает не только внесение в протокол численных значений того или иного параметра, но и интерпретацию полученных данных. Очевидно, что соответствие всех фетометрических параметров нормативным значениям означает, что плод развивается пропорционально и соответствует рассчитанному ранее менструальному сроку беременности. Возникает вопрос: что следует считать нормой и какие нормативные показатели можно использовать в повседневной работе? Простая логика подсказывает, что фетометрия в Японии должна отличаться от данных в странах Скандинавии, а конституциональные особенности родителей неизбежно влияют на весоростовые показатели плода.

Большинство современных ультразвуковых аппаратов содержат данные о наиболее известных фетометрических программах. Чаще других в странах Европы и большинстве регионов России используются программы F. Hadlock, M. Hansmann и S. Campbell. Отечественные фетометрические программы (В.Н. Демидов и соавт., М.В. Медведев и соавт.), безусловно, хороши для подавляющего большинства регионов России, однако их необходимо дополнительно вводить в память ультразву-

ковых аппаратов. Необходимо помнить, что для повышения качества пренатальной диагностики и точности расчетов регионы, имеющие этнические особенности, должны разрабатывать и внедрять в практику собственные нормативные значения [63]. Например, использование региональных нормативов, разработанных М.А. Эсетовым в республике Дагестан, привело к повышению чувствительности эхографии в пренатальной диагностике задержки внутриутробного развития плода с 67 до 83%, а специфичности – с 72 до 89% [66]. В таблице 3.8 представлены нормативные значения фетометрических показателей, разработанных в нашем центре пренатальной диагностики.

В любой фетометрической программе данные о динамическом изменении того или иного параметра представлены в виде процентильных кривых, которые ограничивают область нормы. Другими словами, проводя исследования нескольким пациентам при физиологически протекающих беременностях, например, в 20 недель вправе ожидать, что любой фетометрический параметр будет варьировать. Например, длина бедренной кости может находиться в пределах индивидуальных колебаний от 29 до 37 мм и отличаться от 33 мм, которые являются «золотой серединой» для этого срока беременности.

Оптимальной фетометрической программой, учитывающей многие нюансы оценки параметров плода, следует признать разработку, рекомендованную в середине 90-х гг. Американским Институтом Ультразвука в Медицине (AIUM) [47]. Она не только предусматривает автоматическое сравнение полученных данных с нормативными показателями с учетом индивидуальных колебаний и ожидаемого срока беременности, но и самостоятельно рассчитывает различные индексы (цефалический индекс, отношение длины измеренной кости к длине ожидаемой и т.д.), которые помогают оценить пропорциональность развития плода.

Оценка анатомических структур плода – это самая сложная часть ультразвукового скринингового исследования. Изучение анатомии целесообразно проводить последовательно по единой схеме (голова, лицо, позвоночник, легкие, сердце, органы брюшной полости, почки и мочевой пузырь, конечности) дифференциально-диагностическим методом, основная цель которого – установить норму, то есть соответствие анатомической структуры конкретного органа определенным нормативам. Например, четкая визуализация боковых желудочков, ширина которых в норме не превышает 10 мм, позволяет исключить наличие гидроцефалии у плода в момент исследования.

Анализ анатомии плода начинается уже в ходе измерения фетометрических параметров и продолжается до тех пор, пока все пункты скринингового протокола не будут полностью оценены. Врач, проводящий исследование, не должен бояться пропустить тот или иной порок развития, но должен стремиться к точному соблюдению всех методических правил и рекомендаций по визуализации анатомических структур.

Методически правильное измерение БПР и ЛЗР – первых фетометрических параметров – позволяет оценить практически все структуры головного мозга, входящие в протокол. Очевидно, что БПР и ЛЗР невозможно оценить, не увидев полость прозрачной перегородки и зрительные бугры. При поперечном сканировании головы плода четко визуализируются и легко измеряются боковые желудочки (в норме их ширина не должна превышать 10 мм) (рис. 3.22), а незначительный наклон датчика в сторону затылка плода способствует оценке анатомии мозжечка (червь и оба полушария) и переднезаднего размера большой цистерны (в норме не должен превышать 10 мм) (рис. 3.23).

Результаты измерений БПР и ЛЗР позволяют рассчитать цефалический индекс (БПР/ЛЗР × 100%) и объективно оценить форму головы. При значениях индекса <71% и >87% форма головы плода расце-

Таблица 3.8. Процентильные значения фетометрических показателей при скрининговом ультразвуковом исследовании [63]

Срок беременности, недели	Бипариетальный размер, мм			Лобно-затылочный размер, мм			Окружность головы, мм			Окружность живота, мм			Длина бедренной кости, мм			Длина костей голени, мм			Длина плечевой кости, мм			Длина костей предплечья, мм		
	10	50	90	10	50	90	10	50	90	10	50	90	10	50	90	10	50	90	10	50	90	10	50	90
процентили																								
16	31	34	37	41	45	49	112	124	136	88	102	116	17	20	23	15	18	21	15	18	21	12	15	18
17	34	38	42	46	50	54	121	135	149	93	112	131	20	24	28	17	21	25	17	21	25	15	18	21
18	37	42	47	49	54	59	131	146	161	104	124	144	23	27	31	20	24	28	20	24	28	17	20	23
19	41	45	49	53	58	63	142	158	174	114	134	154	26	30	34	23	27	31	23	27	31	20	23	26
20	43	48	53	56	62	68	154	170	186	124	144	164	29	33	37	26	30	34	26	30	34	22	26	29
21	46	51	56	60	66	72	166	183	200	137	157	177	32	36	40	29	33	37	29	33	37	24	28	32
22	48	54	60	64	70	76	178	195	212	148	169	190	35	39	43	31	35	39	31	35	39	26	30	34
23	52	58	64	67	74	81	190	207	224	160	181	202	37	41	45	34	38	42	34	38	42	29	33	37
24	55	61	67	71	78	85	201	219	237	172	193	224	40	44	48	36	40	44	36	40	44	31	35	39
25	58	64	70	73	81	89	214	232	250	183	206	229	42	46	50	38	42	46	39	43	47	33	37	41
26	61	67	73	77	85	93	224	243	262	194	217	240	45	49	53	41	45	49	41	45	49	35	39	43
27	64	70	76	80	88	96	235	254	273	205	229	253	47	51	55	43	47	51	43	47	51	37	41	45
28	67	73	79	83	91	99	245	265	285	217	241	265	49	53	57	45	49	53	45	49	53	39	43	47
29	70	76	82	86	94	102	255	275	295	228	253	278	50	55	60	47	51	55	47	51	55	40	44	48
30	71	78	85	89	97	105	265	285	305	238	264	290	52	57	62	49	53	57	49	53	57	42	46	50
31	73	80	87	93	101	109	273	294	315	247	274	301	54	59	64	50	55	60	51	55	59	44	48	52
32	75	82	89	95	104	113	283	304	325	258	286	314	56	61	66	51	56	61	52	56	60	45	49	53
33	77	84	91	98	107	116	289	311	333	267	296	325	58	63	68	53	58	63	54	58	62	46	50	54
34	79	86	93	101	110	119	295	317	339	276	306	336	60	65	70	55	60	65	55	59	63	48	52	56
35	81	88	95	103	112	121	299	322	345	285	315	345	62	67	72	56	61	66	57	61	65	49	53	57
36	83	90	97	104	114	124	303	326	349	292	323	354	64	69	74	57	62	67	58	62	66	50	54	58
37	85	92	98	106	116	126	307	330	353	299	330	361	66	71	76	59	64	69	59	63	67	51	55	59
38	86	94	100	108	118	128	309	333	357	304	336	368	68	73	78	60	65	70	60	64	68	52	56	60
39	88	95	102	109	119	129	311	335	359	310	342	374	69	74	79	61	66	71	60	65	70	53	57	61
40	89	96	103	110	120	130	312	337	362	313	347	381	70	75	80	62	67	72	61	66	71	54	58	62

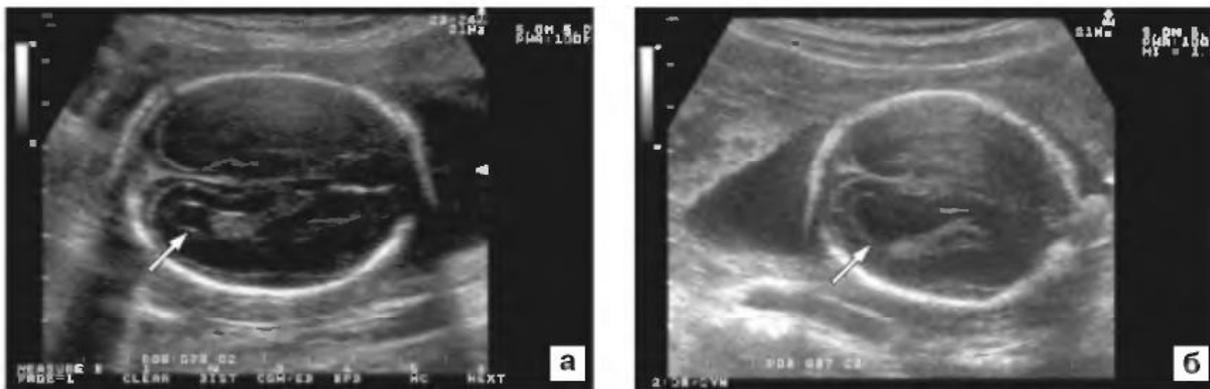


Рис. 3.22. Поперечное сечение головы плода. Изображение заднего рога правого бокового желудочка (стрелка) головного мозга плода в норме – 7 мм (а) и при вентрикуломегалии – 12 мм (б).

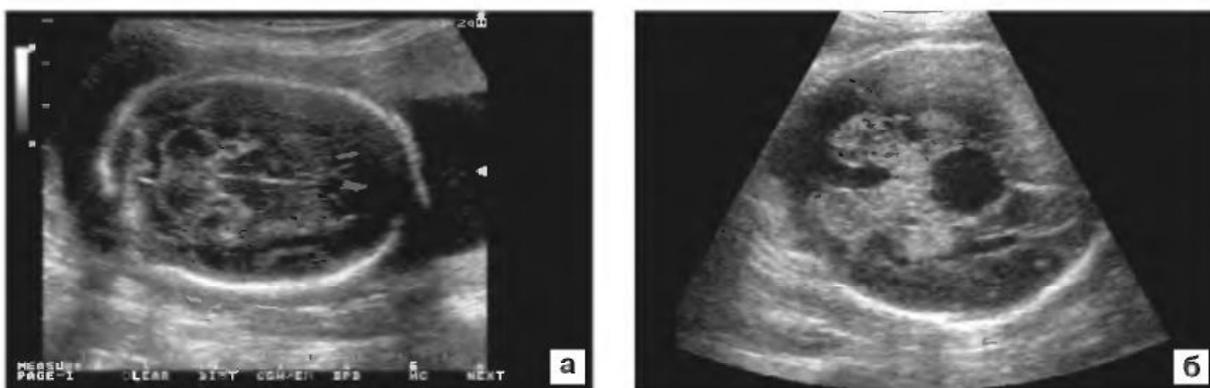


Рис. 3.23. Поперечное сечение головы плода. Изображение структур задней черепной ямки в норме (а) и при синдроме Денди – Уокера в сочетании с агенезией мозолистого тела (б).

нивается как долихоцефалическая и брахицефалическая, соответственно.

При измерении БПР и ЛЗР врач вольно или невольно оценивает и целостность костного контура, нарушение которого наблюдается при некоторых пороках развития центральной нервной системы плода. Наличие интра- и паракраниальных образований также можно заподозрить при изучении стандартной плоскости сканирования для измерения БПР.

Таким образом, изучение структур головного мозга плода при скрининговом обследовании – это методически не сложный процесс, который требует лишь внимания и сосредоточенности врача, а также знаний об ультразвуковой анатомии ряда структур центральной нервной системы. Следует помнить и о соблюдении сроков проведения эхографии, поскольку в нача-

ле II триместра многие пороки развития головного мозга (например, синдром Денди – Уокера, некоторые формы гидроцефалии и т.д.) еще не проявляют себя. Некоторые аномалии центральной нервной системы (аневризма вены Галена, арахноидальные и порэнцефалические кисты и др.) могут манифестировать только в III триместре, поэтому третий этап скрининга является обязательным (рис. 3.24, 3.25).

Лицо плода – это второй объект для изучения в ходе скринингового эхографического исследования, который включает оценку профиля, глазниц и носогубного треугольника и начинается с получения сагиттального сечения головы (рис. 3.26). Изучение профиля позволяет диагностировать ряд пороков развития (например, «выпячивание» верхней челюсти при двусторонней или большой срединной расщели-



Рис. 3.24. Поперечное сечение головы плода. Арахноидальная киста (стрелка). При использовании режима цветовой доплеровской картографии отчетливо видно отсутствие сосудистого генеза образования.



Рис. 3.25. Поперечное сечение головы плода. Аневризма вены Галена (стрелка). При использовании режима цветовой доплеровской картографии отчетливо виден сосудистый генез образования.



Рис. 3.26. Беременность 21 нед. Оценка профиля плода.



Рис. 3.27. Эхограмма профиля плода с аринией (стрелка) при синдроме Эдвардса.



Рис. 3.28. Эхограмма профиля плода при лимфангиоме лица (стрелка).



Рис. 3.29. Эхограмма профиля плода при срединной расщелине. Видно «выпячивание» верхней челюсти.

не лица), а также оценить наличие эхографических маркеров хромосомных аномалий (сглаженный профиль, уменьшение длины костей носа, микрогения и т.д.) (рис. 3.27, 3.28, 3.29).

Глазницы плода визуализируются в коронарном сечении в виде анэхогенных округлых структур (рис. 3.30). В рамках скринингового исследования необходимо проводить общую оценку органов зрения пло-



Рис. 3.30. Беременность 23 нед. Отчетливо видны глазницы плода (стрелки).



Рис. 3.31. Эхограмма нормального изображения носогубного треугольника плода.



Рис. 3.32. Эхограмма носогубного треугольника плода при срединной расщелине (стрелка).



Рис. 3.33. Беременность 21 нед. Позвоночник плода. Продольное сканирование.

да для исключения грубой патологии (анофтальмия, циклопия, новообразования). Не следует забывать о возможности изучения хрусталиков, которые в норме представлены в виде гиперэхогенного кольца, расположенного внутри глазницы, с анэхогенной центральной структурой. При врожденной катаракте хрусталик становится гиперэхогенным.

Носогубной треугольник — важный объект для исследования в ходе скринингового ультразвукового исследования. Его оценивают, используя преимущественно фронтальную плоскость, которая проходит через крылья носа, верхнюю губу и переднюю часть неба (рис. 3.31).

Изучение носогубного треугольника позволяет прежде всего заподозрить наличие расщелин губы и неба — достаточно частых в пренатальном периоде пороков развития, — которые визуализируются как

гипо- или анэхогенные дефекты (рис. 3.32).

В отличие от структур головного мозга эхографическая оценка структур лица в ряде случаев может быть затруднена в связи с положением плода, уменьшением количества вод и т.д. При отсутствии возможности четкой визуализации необходимо сделать соответствующую отметку в графе «Визуализация».

Следующий объект скринингового исследования — позвоночник плода, который необходимо оценивать на всем протяжении как в продольной (рис. 3.33), так и в поперечной плоскости (рис. 3.34). При продольном сканировании появляется возможность визуализации больших грыжевых образований, сопровождающих наличие открытой *spina bifida*, а также крестцово-копчиковой тератомы (рис. 3.35), а при поперечном — оценить замкнутость



Рис. 3.34. Беременность 21 нед. Позвоночник плода. Поперечное сканирование.



Рис. 3.35. Эхограмма позвонка плода при крестцово-копчиковой тератоме (стрелка).



Рис. 3.36. Беременность 24 нед. Spina bifida (стрелка). Поперечное сканирование.



Рис. 3.37. Беременность 23 нед. Эхограмма легких плода.

позвоночных колец, которая нарушается при закрытой spina bifida (рис. 3.36).

При изучении легких плода необходимо оценить их эхогенность, размеры, наличие в грудной полости свободной жидкости или патологических образований. В норме легкие визуализируются в виде однородных структур средней эхогенности, каждое из которых занимает в среднем 1/3 поперечного сечения грудной клетки (рис. 3.37).

Среди врожденных пороков легких наиболее часто в пренатальном периоде диагностируется кистозно-аденоматозный порок, который в зависимости от формы может проявляться различными эхографическими признаками (рис. 3.38).

Исследование сердца плода – один из наиболее сложных этапов скринингового ультразвукового исследования. Оценка этого органа вызывает наибольшие труд-

ности у врачей ультразвуковой диагностики, работающих в учреждениях I уровня и не прошедших специализированного обучения.

В настоящее время в обязательный скрининговый протокол входит только оценка **четырёхкамерного среза сердца**. Исследование анатомии магистральных сосудов – прерогатива диагностических центров. Изучение четырехкамерного среза следует проводить при поперечном сканировании грудной клетки плода на уровне атриовентрикулярных клапанов, для чего датчик устанавливают перпендикулярно позвоночнику плода. При правильном получении четырехкамерного среза четко визуализируются правый и левый желудочки, правое и левое предсердия, межжелудочковая и межпредсердная перегородки, створки митрального и трикуспидального клапана (рис. 3.39).



Рис. 3.38. Поперечное сечение органов грудной клетки плода при кистозно-аденоматозном пороке развития левого легкого I типа (стрелка).



Рис. 3.39. Беременность 22 нед. Нормальное изображение четырехкамерного среза сердца плода.



Рис. 3.40. Аномальное изображение четырехкамерного среза сердца плода при атрезии митрального клапана. Левый желудочек уменьшен в размерах, движение створок митрального клапана отсутствует.



Рис. 3.41. Аномальное изображение четырехкамерного среза сердца плода при фиброэластозе эндокарда. Эндокард левого желудочка значительно утолщен и сравним с эхогенностью костей.

Соблюдение определенной очередности в этапах оценки сердца плода позволяет врачу провести качественное эхокардиографическое исследование и исключить до 80% врожденных пороков сердца. При каждом ультразвуковом скрининговом исследовании при изучении сердца плода целесообразно отвечать на следующие вопросы [67]:

1. Занимает ли сердце плода нормальное расположение?
2. Нормальные ли размеры сердца?
3. Как располагается ось сердца?
4. Одинаковые ли размеры предсердий и желудочков?
5. Нет ли дефектов межжелудочковой перегородки?
6. Занимают ли атриовентрикулярные клапаны нормальное положение?

7. Нет ли изменений эндокарда, миокарда и перикарда?

В норме сердце у плода располагается преимущественно в переднем левом квадранте и занимает не более 1/3 поперечного среза грудной клетки. Угол между осью сердца и сагиттальным направлением в среднем составляет 45° (индивидуальные колебания – 30–60°). Предсердия и желудочки сердца выглядят приблизительно равными по размерам, миокард желудочков имеет одинаковую толщину, а межжелудочковая перегородка визуализируется на всем протяжении. Створки атриовентрикулярных клапанов находятся практически на одном уровне и открываются с каждым сердечным циклом. В заключение эхокардиографии следует обращать вни-



Рис. 3.42. Аномальное изображение четырехкамерного среза сердца при общем атриовентрикулярном канале в сочетании с перикардиальным выпотом (стрелка). Отчетливо видны дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки.

мание на эхогенность эндокарда (в норме эхогенность средняя) и наличие перикардиального выпота более 2 мм.

Любое отклонение от «классического» изображения четырехкамерного среза сердца должно быть поводом к направлению пациентки в региональный центр пренатальной диагностики (II уровень) для расширенной эхокардиографии с целью исключения врожденных пороков сердца или другой патологии (например, изменение положения сердца может быть проявлением наличия у плода диафрагмальной грыжи) (рис. 3.40, 3.41, 3.42).

Несмотря на то, что четырехкамерный срез в настоящее время является единственным регламентированным объектом скринингового ультразвукового исследо-



Рис. 3.43. Беременность 23 нед. Нормальное изображение среза через три сосуда.

вания сердца плода, врачи, желающие получить дополнительную информацию об анатомии магистральных сосудов, могут легко использовать в повседневной практике **срез через три сосуда** [67].

Ультразвуковое изображение трех главных сосудов сердца (легочный ствол, восходящая аорта, верхняя полая вена) можно получить вслед за изображением четырехкамерного среза путем смещения датчика в сторону головы плода при сохранении поперечной плоскости сканирования (рис. 3.43). Дополнительно в этой плоскости визуализируется место деления основной легочной артерии на левую и правую ветви, а также грудная аорта.

При изучении среза через три сосуда особое внимание следует уделять оценке размеров сосудов и их взаимного расположения. Любая диспропорция размеров сосудов может свидетельствовать о патологии. Например, выраженное расширение легочной артерии при нормальных размерах восходящей аорты чаще всего отмечается при объемной перегрузке правого желудочка и стенозе клапана легочной артерии; расширение легочной артерии и отсутствие изображения восходящей аорты – при атрезии аорты, гипоплазии дуги аорты и/или левого желудочка; расширение восходящей аорты при нормальных размерах легочной артерии – при мышечных дефектах межжелудочковой перегородки, постстенотическом расширении в случа-



Рис. 3.44. Аномальное изображение среза через три сосуда при транспозиции главных артерий.



Рис. 3.45. Беременность 22 нед. Поперечное сечение брюшной полости. Желудок плода (стрелка).

ях стеноза аортального клапана; расширение восходящей аорты и отсутствие изображения легочной артерии – при атрезии легочной артерии, общем артериальном стволе; расширение восходящей аорты и сужение легочной артерии – при гипоплазии легочной артерии, тетраде Фалло; изменение расположения главных артерий – при полной транспозиции главных артерий (рис. 3.44).

Простота получения среза через три сосуда, легкость при интерпретации результатов его исследования и информативность в диагностике трудно выявляемых пороков магистральных сосудов послужили основанием для рекомендации по его включению в скрининговое пренатальное исследование сердца плода. Это решение было принято участниками специализированного семинара «Допплерография в акушерстве. Эхокардиография плода», который прохо-



Рис. 3.46. Крупный одиночный печеночный кальцификат (стрелка).

дил в рамках IV Всероссийской зимней школы врачей ультразвуковой диагностики с 13 по 20 октября 2001 г. [68]. Предварительные результаты работы тех учреждений, которые прислушались к этой рекомендации, свидетельствуют о реальном повышении качества диагностики врожденных пороков сердца [69, 70].

Получение изображения среза через три сосуда увеличивает продолжительность ультразвукового исследования плода не более, чем на 40–50 секунд. Техника получения изображения этой плоскости очень проста, необходим лишь короткий тренинг специалистов, организация которого возможна на базе региональных пренатальных диагностических центров силами местных ведущих специалистов. Члены Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии надеются, что срез через три сосуда будет в ближайшем будущем по достоинству оценен отечественными специалистами и получит широкое распространение в повседневной практике врачей пренатальной диагностики.

Оценка органов брюшной полости плода в режиме скрининга, на первый взгляд, достаточно проста и заключается в получении изображения желудка и кишечника. Включение в протокол описания именно этих органов связано с тем, что пороки их развития встречаются в практике наиболее часто. Кроме того, изменение структуры, положения, размеров



Рис. 3.47. Продольное сканирование туловища плода. 1 – желудок; 2 – киста селезенки.



Рис. 3.48. Беременность 22 нед. Поперечное сечение брюшной полости. Кишечник плода (стрелка).



Рис. 3.49. Беременность 19 нед. Отчетливо виден гиперэхогенный кишечник (стрелка).

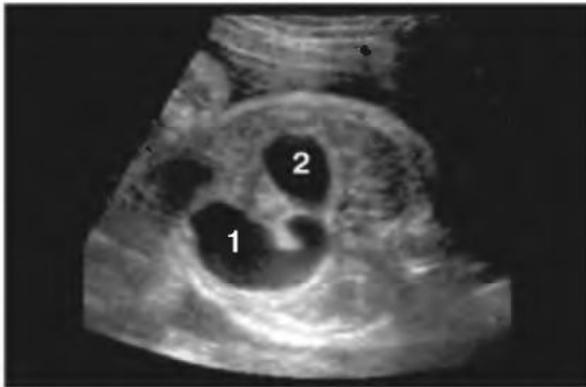


Рис. 3.50. Атрезия двенадцатиперстной кишки. 1 — желудок; 2 — двенадцатиперстная кишка.



Рис. 3.51. Косое сечение брюшной полости плода. Стрелкой указана абдоминальная лимфангиома.

этих органов может косвенно свидетельствовать о наличии патологии других органов брюшной полости.

Желудок плода в норме визуализируется как анэхогенное образование округлой или овоидной формы, расположенное преимущественно в заднем левом квадранте поперечного сечения брюшной полости и занимающее не более 1/4 площади этого сечения (рис. 3.45). Резкое расширение желудка или визуализация рядом с ним дополнительного анэхогенного образования должно служить поводом для консультации пациентки в диагностическом центре, поскольку может быть связано с обструкционным поражением верхних отделов тонкого кишечника. Смещение желудка к боковой стенке или в центр может отражать патологические процессы в селезенке или печени (рис. 3.46, 3.47) [71].

При исследовании во II триместре беременности кишечник плода в норме выглядит как структура средней эхогенности, схожая по эхогенности с печенью и не имеющая четких контуров (рис. 3.48). Основное внимание при оценке кишечника следует уделять его эхогенности и состоянию петель. Гиперэхогенный кишечник (то есть схожий по эхогенности с костной тканью) может быть маркером врожденных и наследственных заболеваний, инфекционного поражения, а также других патологических состояний (рис. 3.49) [72]. Выраженное расширение петель кишки чаще всего бывает обусловлено обструктивными поражениями различного генеза (рис. 3.50).

Дополнительную информацию о развитии органов брюшной полости плода может дать измерение фетометрических пара-



Рис. 3.52. Беременность 23 нед. Поперечное сканирование. Нормальное прикрепление пуповины.



Рис. 3.53. Беременность 24 нед. Пуповина прикреплена к омфалоцеле (стрелка).



Рис. 3.54. Беременность 22 нед. Поперечное сечение брюшной полости. Желчный пузырь плода (стрелка).



Рис. 3.55. Беременность 22 нед. Поперечное сечение брюшной полости. Желчный пузырь плода (стрелки).

метров, то есть диаметров и длины окружности брюшной полости. Например, значительное увеличение размеров живота встречается при гепато- и спленомегалии различной этиологии, новообразованиях брюшной полости, а также при неиммунной волянке (асцит, подкожный отек тканей) (рис. 3.51). Уменьшение размеров живота может быть проявлением задержки внутриутробного развития, а также быть связанным с таким пороком развития, как гастрошизис, когда петли кишечника выходят в амниотическую полость через дефект передней брюшной стенки.

Как уже указывалось выше, правильная методика измерения живота плода требует визуализации внутрибрюшного отдела пупочной вены на расстоянии 1/3 от передней брюшной стенки. Следовательно, уже на первом этапе скринингового исследова-

ния, то есть при проведении фетометрии, врач обязательно должен оценить место вхождения пуповины в брюшную полость (рис. 3.52), а также дифференцировать срез пупочной вены с другими анэхогенными образованиями, находящимися рядом (например, с желчным пузырем).

Расширение пупочного кольца с образованием грыжевого мешка, содержащего органы брюшной полости (рис. 3.53), наблюдается при омфалоцеле.

Желчный пузырь при поперечном сканировании брюшной полости плода выявляется в виде продолговатого анэхогенного образования, расположенного справа от пупочной вены (рис. 3.54). Неправильная форма желчного пузыря или отсутствие его эхографического изображения позволяет выявить различные anomalies желчевыводящих путей (рис. 3.55).



Рис. 3.56. Беременность 22 нед. Поперечное сканирование. Почки плода (стрелки).



Рис. 3.57. Беременность 23 нед. Поперечное сканирование. Отчетливо видны расширенные лоханки.



Рис. 3.58. Беременность 24 нед. Поперечное сканирование. Инфантильный тип поликистоза почек.



Рис. 3.59. Беременность 23 нед. Поперечное сканирование. Мочевой пузырь плода (стрелка).

При скрининговом исследовании почек плода следует оценить их форму, размеры, локализацию, состояние паренхимы и чашечно-лоханочного комплекса (рис. 3.56). В норме при поперечном сканировании почки визуализируются как округлые образования средней эхогенности, занимающие не более 1/3 площади изучаемого среза. Переднезадний размер почечных лоханок плода в 20–24 нед в норме не должен превышать 4 мм. Увеличение этого показателя свидетельствует о пиелэктазии или об истинных обструктивных поражениях мочевыводящей системы (рис. 3.57). Повышение эхогенности почек может наблюдаться при многих врожденных и наследственных заболеваниях (рис. 3.58).

Визуализация мочевого пузыря является обязательным компонентом ультразву-

кового исследования плода (рис. 3.59). Размеры пузыря не имеют принципиального значения, учитывая его способность к регулярному опорожнению, а также к значительному растяжению. Исключение составляют случаи выраженного уменьшения или увеличения размеров пузыря, когда они остаются неизменными в ходе динамического эхографического наблюдения.

Следующим разделом протокола скринингового ультразвукового исследования во II триместре беременности является оценка плаценты, пуповины и околоплодных вод. Исследование плаценты проводится по общепринятой схеме и включает оценку ее локализации, толщины, структуры и степени зрелости.

Отличительной особенностью нового протокола является обязательная оценка



Рис. 3.60. Эхограмма нормальной пуповины. Отчетливо видны 3 сосуда — одна вена и две артерии.



Рис. 3.61. Эхограмма пуповины при единственной артерии.



Рис. 3.62. Эхограмма пуповины при единственной артерии и множественных кистах (стрелки).

количества сосудов пуповины. В норме пуповина содержит три сосуда — одну вену и две артерии (рис. 3.60), в некоторых случаях — только два: вену (большого диаметра) и артерию (меньшего диаметра) (рис. 3.61). Единственная артерия пуповины, так же как и кисты (рис. 3.62), может быть проявлением врожденных и наследственных заболеваний.

На протяжении многих лет при ультразвуковом исследовании количество околоплодных вод оценивалось субъективно, что приводило к ложноположительным диагнозам маловодия и многоводия. Для повышения точности диагностики аномального количества вод в новый протокол была введена оценка индекса амниотической жидкости. Поэтому его следует определять только в тех случаях, когда заподозрено мало- или многоводие.

Для определения этого индекса полость матки необходимо условно разделить на четыре квадранта: вертикально по белой линии живота и горизонтально по линии на уровне пупка (рис. 3.63). Далее в каждом квадранте определяется глубина (вертикальный размер) наибольшего кармана амниотической жидкости, свободного от частей плода. Сумма четырех значений, выраженная в сантиметрах, представляет собой индекс амниотической жидкости. Нормативные значения индекса представлены в таблице 3.9.

Диагноз маловодия устанавливают в случаях, когда численные значения индекса находятся ниже 5 перцентилей. Глубина наибольшего кармана амниотической жидкости при этом составляет менее 2 см. Особого внимания заслуживают случаи, в которых численные значения индекса составляют менее 2,5 перцентилей. Многоводие характеризуется увеличением численных значений индекса амниотической жидкости более 97,5 перцентилей, а глубины наибольшего кармана околоплодных вод — свыше 8 см [73].

Совершенно очевидно, что самым сложным разделом в ультразвуковом заключении является резюмирующая часть, подводящая итог ультразвуковому исследованию. Прежде всего, специалист, проводящий скрининговое исследование, обязан сделать вывод о соответствии или несоответствии размеров плода менструальному сроку беременности. В тех случа-

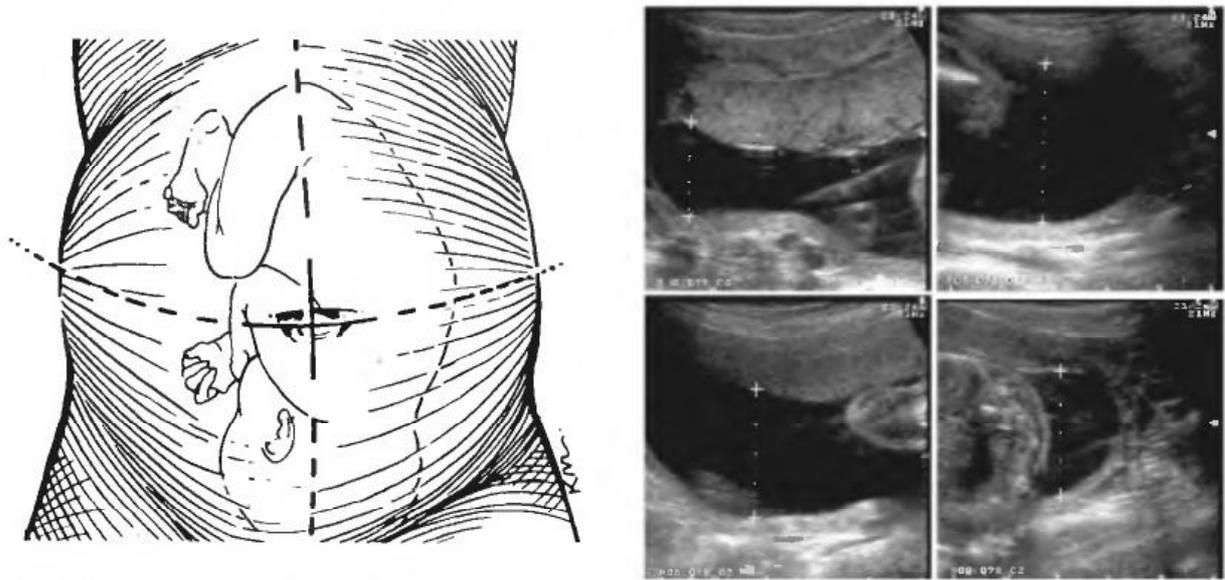


Рис. 3.63. Схематическое и эхографическое изображение квадрантов для вычисления амниотического индекса. Амниотический индекс составляет $(27,0+47,1+37,9+36,6)$ 148,6 мм.

Таблица 3.9. Показатели индекса амниотической жидкости в разные сроки беременности [73]

Срок беременности, нед	Индекс амниотической жидкости, мм				
	процентиля				
	2,5	5	50	95	97,5
16	73	79	121	185	201
17	77	83	127	194	211
18	80	87	133	202	220
19	83	90	137	207	225
20	86	93	141	212	230
21	88	95	143	214	233
22	89	97	145	216	235
23	90	98	146	218	237
24	90	98	147	219	238
25	89	97	147	221	240
26	89	97	147	223	242
27	85	95	156	226	245
28	86	94	146	228	249
29	84	92	145	231	254
30	82	90	145	234	258
31	79	88	144	238	263
32	77	86	144	242	269
33	74	83	143	245	274
34	72	81	142	248	278
35	70	79	140	249	279
36	68	77	138	249	279
37	66	75	135	244	275
38	65	73	132	239	269
39	64	72	127	226	255
40	63	71	123	214	240
41	63	70	116	194	216
42	63	69	110	175	192

ях, когда размеры плода пропорциональны, соответствуют менструальному сроку беременности, а структуры, включенные в протокол и подлежащие оценке, нормальны, очередная явка пациентки на прием назначается в срок, регламентированный скринингом.

Если размеры плода непропорциональны или не соответствуют предполагаемому сроку беременности (< 10 или > 90 перцентиля нормативных значений), в разделе «Особенности» или «Заключение» следует отметить возможную причину этого несоответствия (задержка внутриутробного развития плода, нарушение менструального цикла, конституциональные особенности родителей и т.д.). Выявление диспропорций в развитии плода даже при отсутствии анатомических нарушений является основанием для ультразвукового контроля в условиях центра пренатальной диагностики не позднее, чем через 2–3 нед с момента эхографического исследования. При наличии пороков развития,

ультразвуковых маркеров врожденных и наследственных заболеваний или другой патологии плода, а также при подозрении на аномалии развития пациентка должна быть направлена в региональный диагностический центр. Даже в тех случаях, когда пренатальный диагноз не вызывает сомнений, беременную направляют на консультацию в учреждение II уровня для определения тактики ведения и объема дородовой и послеродовой помощи.

Протокол скринингового ультразвукового исследования является одним из основополагающих документов пренатального обследования. Строгое соблюдение методических рекомендаций и последовательное заполнение всех пунктов протокола способствует повышению качества дородовой диагностики, улучшает преемственность между учреждениями I и II уровня и позволяет получать достоверные статистические данные о структуре врожденных и наследственных заболеваний у плода.

ЕДИНЫЙ УЧЕТ ВРОЖДЕННОЙ И НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ. ВЕРИФИКАЦИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДИАГНОЗА. КАЧЕСТВО, ОБЪЕМ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С ВНЗ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Точный учет патологии, выявленной в ходе скринингового исследования, является важной составляющей частью работы врача ультразвуковой диагностики. Очевидно, что объективно оценивать эффективность эхографии можно только в том случае, когда есть возможность беспристрастно сравнивать данные, полученные в пренатальном периоде, с результатами патологоанатомических исследований или с полными данными инструментального обследования новорожденных. Повседневная практика постоянно доказывает, что настоящее положение вещей далеко от идеального.

Во-первых, до сих пор единая классификация ВНЗ в нашей стране отсутству-

ет. Международная классификация пороков развития, принятая ВОЗ, международная статистическая классификация болезней и причин, связанных со здоровьем, классификации ВПР, предлагаемые в различных руководствах по ультразвуковой диагностике, а также система учета пороков развития у новорожденных, существенно различаются между собой. Очевидно, что в таких условиях сравнить показатели работы различных медицинских учреждений, занимающихся перинатальной диагностикой ВНЗ, а, следовательно, и оценивать точность ультразвуковой диагностики, практически невозможно.

Во-вторых, официально существующий в России регистр ВНЗ [74] у новорожденных включает в себя крайне ограниченный и несистематизированный перечень нозологических форм. Одновременно в него входят пороки, однозначно подлежащие выявлению в пренатальном периоде (например, анэнцефалия), и аномалии развития не доступные эхографии (например, микроотия). Еще одно противоречие заключается в том, что количество видов ВПР, которые можно диагностировать при ультразвуковом скрининге, значительно шире, чем регламентированный перечень. Следовательно, оценить эффективность ультразвукового скрининга, используя этот регистр, невозможно.

В-третьих, обязательный объем обследования новорожденных с ВНЗ не определен, поэтому ряд заболеваний, диагностированных пренатально, не удастся подтвердить после родов. Это не только влияет на показатели эффективности скрининга, но и снижает качество лечения новорожденных.

Ярким примером может служить кистозно-аденоматозный порок развития легких, который достаточно легко диагностируется в пренатальном периоде. После родов это заболевание может иметь разную степень выраженности клинических симптомов: от полного их отсутствия до постепенного развития стойкой легочной симптоматики [75]. При рентгеновском исследовании легких новорожденного пренатальный диагноз кистозно-аденоматозного порока подтвердить невозможно. Наличие очага поражения легочной ткани может доказать только магнитно-резонансная или компьютерная томография, которые при отсутствии клинических симптомов у новорожденного, как правило, не проводятся, несмотря на рекомендации пренатологов. В этих случаях дородовой диагноз снимается и показатели чувствительности эхографического скрининга, соответственно, снижаются.

Дискутабельным остается вопрос о длительности наблюдения за новорожден-

ными с целью выявления ВНЗ. По данным ведущего итальянского пренатолога G. Pilu, выступившего с докладом «Проблемы ультразвукового диагноза врожденных пороков развития плода» на I Международном конгрессе по медицине плода (Афины, июнь 2002 г.), частота ВПР у новорожденных не превышает 1,5–2,0%. В 2 года этот показатель становится равным 2,5–3,0%, поскольку начинают манифестировать «малые» формы пороков (например, дефекты межжелудочковой перегородки). К 14 годам частота ВНЗ достигает 13%, так как развивается полная клиническая картина моногенных заболеваний, ферментопатий и т.д.

По нашему мнению, при оценке эффективности ультразвукового скрининга, целесообразно ограничивать период наблюдения за детьми одним годом, в течение которого можно доказать наличие или отсутствие ВПР или других грубых форм ВНЗ, диагноз которых потенциально возможен в пренатальном периоде.

В-четвертых, патологоанатомические исследования плодов с ВНЗ в настоящее время во многих регионах не осуществляются вообще или проводятся в неполном объеме. До 2000 г. в России существовал единственный документ (приказ Министерства здравоохранения РФ № 318 от 04.12.92), регламентирующий проведение вскрытий маловесных плодов массой от 500 до 1000 г. Несмотря на то, что новый приказ № 457 вменил в обязанности патологоанатомической службе проведение вскрытий плодов во всех случаях пренатального обнаружения ВНЗ и прерывания беременностей по медицинским показаниям независимо от массы, до сих пор адекватные исследования не проводятся. Следует учитывать, что некоторые эхографические находки требуют специальной подготовки материала к секции и применения определенных методик вскрытия. Прежде всего это касается изменений, найденных при эхографическом исследовании в головном мозге плода. Структуры мозга одними из первых подвергаются

аутолизу, поэтому при неправильной подготовке материала подтвердить или опровергнуть заключение врача ультразвуковой диагностики и, соответственно, окончательно определить наличие тех или иных изменений у плода невозможно.

Очевидно, что оценка эффективности ультразвукового скрининга, а также эффективность работы всей пренатальной диагностики в целом невозможна без интеграции патологоанатомической службы в эту область медицины. По данным N. Sebire (I Международный конгресс по медицине плода, Афины, июнь 2002 г.), который проанализировал опыт работы патологоанатомической службы Великобритании, 95% причин перинатальной смертности могут быть установлены или подтверждены с помощью адекватного секционного исследования. Однако 35% диагнозов, поставленных с помощью эхографии, доказать невозможно (вентрикуломегалия, пиелозктазия, начальные формы неиммунной водянки плода и т.д.). В 5–10% случаев в ходе патологоанатомических исследований выявляются ВПР, которые не подлежат ультразвуковой диагностике. В целом патологоанатомы дают дополнительную к ультразвуковым заключениям информацию об аномалиях развития внутренних органов плода в 41–50% случаев.

Таким образом, постановка дородового ультразвукового диагноза — это лишь верхушка айсберга. Наиболее трудная часть работы — подтверждение диагноза и интерпретация полученных данных. Самым простым примером является диагностика и верификации вентрикуломегалии. В пренатальном периоде понятие вентрикуломегалии подразумевает изолированное расширение задних рогов боковых желудочков. Согласно существующим нормативным значениям этого параметра, ширина более 10 мм в любом сроке беременности является превышением нормы. На первый взгляд, постановка пренатального диагноза вентрикуломегалии не составляет труда. Проблема заключается в том, что ни в одном руководстве не проведена четкая гра-

ница между вентрикуломегалией и гидроцефалией. Несмотря на то, что некоторые авторы считают, что этой границей являются 15 мм, трудно ответить на вопрос, как может быть классифицировано расширение бокового желудочка до 13–14 мм в 20 нед беременности при условии, что врач ультразвуковой диагностики не констатирует (или не видит?) изменений в структурах головного или спинного мозга, в том числе в других отделах желудочковой системы? Таким образом, уже на этапе ультразвукового скрининга несовершенная классификация создает проблемы в системе учета тех или иных отклонений, выявленных в пренатальном периоде.

В случае прерывания беременности по медицинским показаниям, особенно при сочетании вентрикуломегалии с другими грубыми анатомическими нарушениями головного мозга, патологоанатомическое подтверждение этого диагноза, как уже указывалось выше, может быть затруднено и статистические данные, соответственно, искажены. Кроме того, патологоанатомы, неонатологи и врачи пренатальной ультразвуковой диагностики не используют единые критерии в оценке структур, в частности головного мозга, поэтому при постановке клинического диагноза часто говорят на разных языках. Следовательно, последняя диагностическая инстанция — патологоанатомическое исследование — в некоторых случаях пренатального исследования оказывается бессильной.

При пролонгировании беременности пренатальный диагноз вентрикуломегалии также подтверждается не во всех случаях. Во-первых, это изменение может быть преходящим и исчезнуть к III триместру беременности или, наоборот, оказаться тяжелым пороком развития (например, синдромом Арнольда — Киари) в более поздние сроки беременности. При сохранении вентрикуломегалии в III триместре, несмотря на рекомендации врачей ультразвуковой диагностики по постнатальному наблюдению, многие новорожденные не попадают в поле зрения не-

вропатологов и не обследуются. Кроме того, значительная часть венстрикуломегалий, выявляемых постнатально, является следствием преждевременных или травматических родов или развивается как следствие каких-либо других причин и не имеет прямого отношения к пренатальному периоду.

Таким образом, в настоящее время во многих случаях врачи ультразвуковой диагностики, проводящие как скрининговые, так и селективные исследования, лишены возможности верифицировать пренатальный диагноз и сопоставлять дородовые эхографические находки с постнатальными проявлениями ВНЗ. Несмотря на кажущуюся простоту, проблема оценки эффективности ультразвукового скрининга до сих пор не решена. Консолидация врачей разных специальностей, так или иначе работающих в пренатальной диагностике, постепенно должна привести к разработке единых критериев, позволяющих оценить качество работы разных звеньев пренатальной службы. До тех пор, пока этого не произошло, врачи, проводящие скрининговые исследования, должны стремиться к точному соблюдению методики ультразвукового обследования плода во всех случаях, чтобы минимизировать субъективность эхографии и снизить количество как ложноотрицательных, так и ложноположительных диагнозов ВНЗ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Grennert L., Gennser P.P. Benefits of ultrasonic screening of a pregnant population // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1978. V. 78. P. 4–14.
- Hacelorer B.J. Die Rolle der Ultraschalldiagnostik bei der Erkennung fetaler Gefahrenzustande // *Z. Geburtsch. Perinatol.* 1981. B. 186. S. 119–124.
- Blondel B., Ringe V., Breart G. The use of ultrasound examination intrapartum fetal heart rate monitoring and betamimetic drugs in France // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 1989. V. 96. P. 44–51.
- US Preventive Service Task Force: Guide to Clinical Preventive Services. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference: Diagnostic ultrasound in pregnancy: Consensus statement. Washington, US Government Printing Office, 1984.
- Bennett M.J., Little G., Dewhurst J., Chamberlain G. Predictive value of ultrasound measurements in early pregnancy: A randomised controlled trial // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 1982. V. 89. P. 338–341.
- Neilson J.P., Munjanja J.P., Whitfield C.R. Screening for small for dates fetus: A controlled trial // *Brit. Med. J.* 1984. V. 289. P. 1179–1182.
- Eik-Nes S.H., Okland O., Aure J.C., Ulstein M. Ultrasound screening in pregnancy: A randomised controlled trial // *Lancet.* 1984. P. 347.
- Bekketeig L.S., Eik-Nes S.H., Jacobsen G. et al. Randomized controlled trial of ultrasonographic screening in pregnancy // *Lancet.* 1984. P. 207–211.
- Thacker S.B. Quality of controlled clinical trials: The case of imaging ultrasound in obstetrics: A review // *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 1985. V. 92. P. 437–444.
- Waldstrom U., Axelsson O., Nilsson S. et al. Effects of routine one stage ultrasound in pregnancy: A randomised controlled trial // *Lancet.* 1988. P. 585–588.
- Дуболазов В.Д. Значение и возможности ультразвукового скрининга беременных для выявления врожденных пороков развития плода: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1990.
- Saari-Kamppainen A., Karjalainen O., Ylostalo P., Heinonin O.P. Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systemic one-stage screening in pregnancy: The Helsinki Ultrasound Trial // *Lancet.* 1990. V. 336. P. 387–391.
- Ewigman B., Lefevre M., Hesser J. A randomized trial of routine prenatal ultrasound // *Obstet. Gynecol.* 1990. V. 76. P. 189–194.
- Bucher H., Schmidt J. Does routine ultrasound scanning improve outcome in pregnancy? Meta-analysis of various outcome measures // *Brit. Med. J.* 1993. V. 307. P. 13–20.

16. Levi S. Ultrasound in prenatal diagnosis: polemics around routine ultrasound screening for second trimester fetal malformations // *Prenat. Diagn.* 2002. V. 22. № 4. P. 285–295.
17. Rosendahl H., Kivinen S. Antenatal detection of congenital malformations by routine ultrasonography // *Obstet. Gynecol.* 1989. V. 73. P. 947–951.
18. Brocks V., Bang J. Routine examination by for the detection of fetal malformations in a low-risk population // *Fetal Diagn. Ther.* 1991. V. 6. P. 37–45.
19. Levi S., Hyjazi Y., Schaaps J.P. et al. Sensitivity and specificity of routine antenatal screening for congenital anomalies by ultrasound: the Belgian Multicentric Study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1991. V. 1. P. 102–110.
20. Macquart-Moulin G., Julian C., Chapel F., Ayme S. Sensibilite de l'echographic obstetrical dans le diagnostic antenatal des anomalies foetales majeures // *Rev. Epid. Sante Publ.* 1989. V. 37. P. 197–205.
21. Baronciani D., Scaglia C., Corchia C. et al. Ultrasonography in pregnancy and fetal abnormalities: screening or diagnostic test? IPIMC 1986–1990 register data // *Prenat. Diagn.* 1995. V. 15. P. 1101–1108.
22. Ashe R.G., Dornan J.C., Patterson C.C., Thompson W. Evaluation of routine ultrasound in the prenatal diagnosis of structural anomalies of the fetus // *Ir. Med. J.* 1996. V. 89. P. 180–182.
23. Eik-Nes S.H., Blass H.G., Kiserud T. et al. Detection of fetal development disorders in a nonselected population // *Abstr. 2nd World Congress of Ultrasound in OB&G.* Bonn, 1992.
24. Ewigman B.G., Crane J.P., Frigoletto F.D., Le Fevre M.L., Bain R.P., McNellis D. and the RADIUS Study Group. A randomized trial of prenatal ultrasound screening in low risk population: impact on perinatal outcome // *N. Engl. J. Med.* 1993. P. 821–827.
25. Chambers S.E., Geirsson R.T., Stewart R.J. et al. Audit of a screening service for fetal abnormalities using early ultrasound scanning and maternal serum a-fetoprotein estimation combined with selective detailed scanning // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1995. V. 5. P. 168–173.
26. Luck C.A. Value of routine ultrasound scanning at 19 weeks: a four year study of 8849 deliveries // *Brit. Med. J.* 1992. V. 304. P. 1474–1478.
27. Papp Z., Toth-Pal E., Papp C. et al. Impact of prenatal midtrimester screening on the prevalence of fetal structural anomalies: a prospective epidemiological study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1995. V. 6. P. 320–326.
28. Achiron R., Tadmor O. Screening for fetal anomalies during the first trimester of pregnancy: transvaginal versus transabdominal sonography // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1991. V. 1. P. 186–191.
29. Chitty L.S., Hunt G.H., Moore J., Loob M.O. Effectiveness of routine ultrasonography in detecting fetal structural abnormalities in low risk populations // *Brit. Med. J.* 1991. V. 303. P. 1165–1169.
30. Shirley I.M., Bottomley F., Robinson V.P. Routine radiographic screening for fetal abnormalities by ultrasound in an unselected low risk population // *Brit. J. Radiol.* 1992. V. 65. P. 564–569.
31. Stoll C., Dott B., Alembik Y., Roth M.P. Evaluation of routine prenatal diagnosis by a registry of congenital anomalies // *Prenat. Diagn.* 1995. V. 15. P. 791–800.
32. Zimmer E.Z., Avraham Z., Sujoy P. et al. The influence of prenatal ultrasound on the prevalence of congenital anomalies at birth // *Prenat. Diagn.* 1997. V. 17. P. 623–628.
33. Bernaschek G., Stuempflen I., Deutinger J. The value of sonographic diagnosis of fetal malformations: different results between indication-based and screening-based investigations // *Prenat. Diagn.* 1994. V. 14. P. 807–812.
34. Levi S., Schaaps J.P., De Havay P. et al. End-result of routine ultrasound screening for congenital anomalies: The Belgian Multicentric Study 1984–92 // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1995. V. 5. P. 366–371.
35. Grandjean H., Larroque D., Levi S. and the Eurofetus team. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999. V. 181. P. 446–454.

36. Lee K., Kim S.Y., Choi S.M. et al. Effectiveness of prenatal ultrasonography in detecting fetal anomalies and perinatal outcome of anomalous fetuses // *Yonsei Med. J.* 1998. V. 39. P. 372–382.
37. Queisser-Luft A., Stopfkuchen H., Stolz G. et al. Prenatal diagnosis of major malformations: Quality control of routine ultrasound examinations based on a five-year study of 20 248 newborn fetuses and infants // *Prenat. Diagn.* 1998. V. 18. P. 567–576.
38. Gillerot T. European Registers of Congenital Abnormalities and Twins (EUROCAT): registre Hainaut-Namur 1991-95. Loverval, Belgium. 1995.
39. Boyd P.A., Chamberlain P., Hicks N.R. 6-year experience of prenatal diagnosis in an unselected population in Oxford, UK // *Lancet.* 1998. V. 352. № 9140. P. 1577–1581.
40. D'Ottavio G., Meir Y.J., Rustico M.A. et al. Screening for fetal anomalies by ultrasound at 14 and 21 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1997. V. 10. P. 375–380.
41. Anderson N., Boswell O., Duff G. Prenatal sonography for the detection of fetal anomalies: results of a prospective study and comparison with prior series // *Am. J. Roentgenol.* 1995. V. 165. P. 943–950.
42. Behrens O., Steiner C., Bohmer S., Muhlhaus K. Efficacy of ultrasonography screening in pregnancy // *Zentrabl. Gynakol.* 1999. V. 121. P. 228–232.
43. Eurenus K., Axelsson O., Cnattingius S. et al. Second trimester ultrasound screening performed by midwives; sensitivity for detection of fetal anomalies // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1999. V. 78. № 2. P. 98–104.
44. Stefos T., Plachouras N., Sotiriadis A. et al. Routine obstetrical ultrasound at 18-22 weeks: our experience on 7,236 fetuses // *J. Matern. Fetal Med.* 1999. V. 8. № 2. P. 64–69.
45. Clementi M., Stoll C. The Euroscan study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2001. V. 18. № 4. P. 297–300.
46. Bronshtein M., Zimmer E.Z. Prenatal ultrasound examinations: for whom, by whom, what, when and how many? // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1997. V. 10. № 1. P. 1–4.
47. American Institute of Ultrasound in Medicine: Guidelines for the Performance of the Antepartum Obstetrical Ultrasound Examination. AIUM, 1996.
48. American College of Obstetricians and Gynecologists: Routine ultrasound in low risk pregnancies. ACOG Practice Papers, Washington, 1997.
49. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Working Party. Survey on the Use of Obstetric Ultrasound in the UK. London, 1997.
50. German Maternity Guidelines. Uberarbeitete Neuauflage des Mutterpasses // *Deutsches Arzteblatt.* 1996. V. 93. P. 1556–1562.
51. Медведев М.В., Алтынник Н.А. К вопросу об ультразвуковой оценке анатомии плода в ранние сроки беременности // *Пренат. Диагн.* 2002. Т. 1. № 2. С. 158–159.
52. Schwarzler P., Senat M.V., Holden D. et al. Feasibility of the second-trimester fetal ultrasound examination in an unselected population at 18, 20 or 22 weeks of pregnancy: a randomized trial // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1999. V. 14. № 2. P. 92–97.
53. Bernaschek G., Stuempflen I., Deutinger J. The influence of the experience of the investigator on the rate of sonographic diagnosis of fetal malformations in Vienna // *Prenat. Diagn.* 1996. V. 16. № 9. P. 807–811.
54. Юдина Е.В. Что может пренатальная эхография? // *Ультразвук. Диагн. Акуш. Гинек. Педиатр.* 2000. Т. 8. № 1. С. 18–22.
55. Медведев М.В., Юдина Е.В. Современные подходы к пренатальной диагностике врожденных пороков сердца // *Эхокардиография плода / Под ред. Медведева М.В. М.: РА-ВУЗДПГ, Реальное Время, 2000. С. 7–22.*
56. Ионова С.Г., Цымбалова И.П., Сидорова А.В. Результаты пренатальной диагностики врожденных пороков сердца с использованием комплексного подхода к эхокардиографии плода // *Пренат. Диагн.* 2002. Т. 1. № 2. С. 103–105.
57. Факты, события, комментарии... Нашей Ассоциации – 10 лет! // *Пренат. Диагн.* 2002. Т. 1. № 3. С. 167–168.
58. DeVore G.R., Mediaris A.L., Bear M.B. et al. Fetal echocardiography: factors that influence

- imaging of the fetal heart during the second trimester of pregnancy // *J. Ultrasound Med.* 1993. V. 12. № 11. P. 659–663.
59. III Всероссийская зимняя школа специалистов ультразвуковой диагностики // *Ультразвук. Диагн. Акуш. Гинек. Педиатр.* 2001. Т. 9. № 2. С. 86–89.
60. Юдина Е.В., Медведев М.В. Современная стратегия пренатальной диагностики в ранние сроки беременности // *Пренатальная диагностика врожденных пороков развития в ранние сроки беременности* / Под ред. Медведева М.В. М.: РАВУЗДПП, Реальное Время, 2000. С. 152–160.
61. Алтынник Н.А., Медведев М.В. Нормативные значения копчико-теменного размера и толщины воротникового пространства плода в ранние сроки беременности // *Ультразвук. Диагн. Акуш. Гин. Педиатр.* 2001. Т. 9. № 1. С. 38–40.
62. Алтынник Н.А., Юдина Е.В., Медведев М.В. Воротниковое пространство и хромосомные аномалии // *Пренатальная диагностика врожденных пороков развития в ранние сроки беременности* / Под ред. Медведева М.В. М.: РАВУЗДПП, Реальное Время, 2000. С. 73–96.
63. Ультразвуковая фетометрия: справочные таблицы и номограммы / Под ред. Медведева М.В. М.: РАВУЗДПП, Реальное Время, 2002.
64. Медведев М.В., Алтынник Н.А. К вопросу об ультразвуковой оценке анатомии плода в ранние сроки беременности // *Пренат. Диагн.* 2002. Т. 1. № 2. С. 158–159.
65. I Всероссийская зимняя школа специалистов ультразвуковой диагностики // *Ультразвук. Диагн. Акуш. Гинек. Педиатр.* 1999. Т. 7. № 2. С. 95–97.
66. Эсетов М.А. Значение региональных нормативов ультразвуковой фетометрии в диагностике задержки внутриутробного развития плода: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002.
67. Эхокардиография плода / Под ред. Медведева М.В. М.: РАВУЗДПП, Реальное Время, 2000.
68. IV Всероссийская зимняя школа специалистов ультразвуковой диагностики // *Пренат. Диагн.* 2002. Т. 1. № 2. С. 86–87.
69. Ионова С.Г., Цымбалова И.П., Сидорова А.В. Результаты пренатальной диагностики врожденных пороков сердца с использованием комплексного подхода к эхокардиографии плода // *Пренат. Диагн.* 2002. Т. 1. № 2. С. 103–105.
70. Смирнов Н.Н. Срез через три сосуда плода: опыт в диагностике аномалий магистральных артерий // *Пренат. Диагн.* 2002. Т. 1. № 1. С. 29–34.
71. Рудько Г.Г., Медведев М.В., Юдина Е.В. Гиперэхогенные включения в печени плода: ультразвуковая диагностика и перинатальные исходы // *Эхография.* 2001. Т. 2. № 1. С. 105–108.
72. Медведев М.В., Юдина Е.В., Сыпченко Е.В., Морозова А.А. Перинатальные исходы при эхографических маркерах врожденной и наследственной патологии. I. Гиперэхогенный кишечник // *Пренат. Диагн.* 2002. Т. 1. № 1. С. 23–28.
73. Moore T.R., Cayle J.E. The amniotic fluid index in normal pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. V. 162. P. 1168.
74. «О создании Федеральной системы эпидемиологического мониторинга врожденных и наследственных заболеваний и пороков у детей» // Приказ Министерства здравоохранения РФ № 162 от 23.05.97.
75. Юдина Е.В. Перинатальные исходы при врожденных пороках развития. VII. Кистозно-аденоматозный порок развития легких // *Ультразвук. Диагн. Акуш. Гинек. Педиатр.* 2001. Т. 9. № 4. С. 274–283.



4

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Е.В. Юдина



Одной из основных задач пренатальной диагностики является своевременное выявление врожденных и наследственных заболеваний (ВНЗ) – пороков развития, хромосомных аномалий (ХА) и моногенных заболеваний. На первый взгляд, ВНЗ нельзя назвать часто встречающимися. Например, по данным EUROCAT (Европейский регистр врожденных пороков развития), частота аномалий развития в пренатальном периоде не превышает 2,5–3,0% [1]. ХА у новорожденных регистрируются только в 7–8 случаях на 1000, т. е. менее чем в 1%. Частота грубой патологии хромосом – хромосомных синдромов (в основном трисомий) – и того меньше – 2–3 случая на 1000 [2–4]. Среди детей, родившихся со стигмами дизэмбриогенеза, этот показатель, разумеется, выше и составляет около 12% [5]. Моногенные заболевания регистрируются не чаще, чем в 0,5–1,4% случаев [6]. По данным Г.Г. Гузеева [7], в 80-х годах в Москве частота врожденных пороков среди новорожденных составляла 2,2%, а аномалий развития – 5,7%.

Несложные подсчеты показывают, что даже в сумме все ВНЗ – явление достаточно редкое. По данным ВОЗ, только 4–6% новорожденных страдают ВНЗ, т.е. подав-

ляющее большинство детей рождаются, с точки зрения генетиков, клинически здоровыми [8–10]. Это вовсе не удивительно, поскольку беременность по сути своей – самое физиологическое состояние женщины.

Тем не менее, ВНЗ являются объектом пристального внимания пренатальной диагностики, поскольку именно эти заболевания в большинстве регионов России занимают прочное второе, а нередко и первое место в структуре основных причин перинатальной смертности [8]. До 7% мертворождений обусловлены ВНЗ, а выжившие дети, как правило, становятся глубокими инвалидами и требуют лечения, особого ухода и постоянной социальной опеки [10].

Приведенные факты убедительно доказывают, что в настоящее время пренатальная служба немыслима без дородовой диагностики хромосомных и моногенных заболеваний плода, оценки его биохимического статуса, изучения различных аспектов внутриутробного состояния. Именно поэтому инвазивные методы стали неотъемлемой частью пренатальной диагностики.

История применения инвазивных диагностических методов в пренатальном

периоде началась в 1966 г., когда M. Steele и W. Breg [11] доказали возможность культивирования клеток амниотической жидкости с последующей оценкой кариотипа плода. Не прошло и двух лет с момента этого открытия, как в литературе появилось первое сообщение о пренатальной диагностике синдрома Дауна.

Это во истину историческое событие произошло в 1968 г. Первую в мире дородовую диагностику трисомии 21 на клетках, полученных при амниоцентезе, осуществила группа исследователей, возглавляемая С. Valenti [12]. Таким образом, пункция амниотической полости стала

первым диагностическим инвазивным методом исследования в пренатальном периоде.

Исторически сложилось так, что амниоцентез стал и первым инвазивным вмешательством, проведенным с лечебной целью. Половиной столетия раньше, в 1919 г., немецкий врач M. Henkel произвел амниоцентез с целью лечения острого многоводия и тем самым заложил основу лечебным инвазивным процедурам. Таким образом, все инвазивные вмешательства, применяемые сегодня в пренатальном периоде, можно разделить на две большие группы: диагностические и лечебные.

ВИДЫ ИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инвазивные диагностические методы (ИДМ) — это пункции плаценты (хориона), пуповины или амниотической полости, которые проводятся с целью получения биологического материала для дальнейших исследований (цитогенетических, молекулярных, биохимических и т.д.).

Лечебные инвазивные методы — это операции с целью пренатальной коррекции некоторых пороков развития плода, а также вмешательства, направленные на лечение некоторых заболеваний плода (например, анемии). В этой главе мы не будем рассматривать вопросы, касающиеся лечения патологии в дородовом периоде. Пренатальная хирургия в настоящее время уже выделилась в самостоятельную область медицины, хотя до сих пор во всем мире является уделом лишь высоко специализированных клиник. Печально констатировать тот факт, что в России в настоящее время пренатальная хирургия практически отсутствует. Мизерный опыт отдельных диагностических центров еще не обобщен, поэтому разговор о лечебных инвазивных вмешательствах на страницах этой книги стал бы преждевременным.

В отличие от лечебных процедур, ИДМ в настоящее время широко распро-

странены в клинической практике. Во всех развитых странах, где пренатальная диагностика является частью национальной программы здравоохранения, ИДМ применяются в практической медицине. Они давно перестали быть эксклюзивными диагностическими процедурами и используются, как говорится, «quantum satis» — сколько потребуется. Единственным условием их применения в конкретной клинике является квалификация врача и уровень оснащения диагностического центра.

Существует множество классификаций ИДМ:

- 1) по характеру доступа: трансабдоминальные, трансцервикальные;
- 2) по виду получаемого материала: ворсины хориона (плаценты), кровь плода, амниотическая жидкость;
- 3) по характеру контроля за процедурой: ультразвуковой, эндоскопический;
- 4) по технике проведения вмешательства: путем аспирации, путем биопсии;
- 5) по основной задаче исследования: получение материала для исследования, визуальная оценка структур плода.

Сегодня в практическом здравоохранении с диагностической целью наиболее

часто применяются трансабдоминальная аспирация ворсин хориона, плацентоцентез, амниоцентез и кордоцентез. Все инвазивные вмешательства проводятся под ультразвуковым контролем. В зарубежных странах в учреждениях первого уровня используются, как правило, технически более простые методы (амниоцентез, реже, аспирация ворсин хориона), а полный спектр ИДМ применяется в крупных госпиталях и университетских клиниках, т. е. в диагностических центрах второго и третьего уровней [1].

В настоящее время интерес к изучению технических аспектов проведения ИДМ, особенностей течения беременности после их применения, осложнений и других клинических вопросов заметно снизился. Шквал публикаций, посвященных этим вопросам, пришелся на середину 80-х – начало 90-х годов, когда эти вмешательства активно осваивались

практикующими врачами. К настоящему времени эффективность и безопасность ИДМ хорошо изучены и не требуют проведения новых исследований. К примеру, за последние два года в специализированных журналах («Ultrasound in Obstetrics and Gynecology», «Prenatal Diagnosis») на эти темы были опубликованы лишь две статьи.

В отечественной литературе вопросы клинического применения инвазивной диагностики освещены очень подробно. В предыдущих томах «Энциклопедии ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии» и «Клиническом руководстве по ультразвуковой диагностике» виды ИДМ, технические детали их проведения, сравнительные характеристики разных методов, виды и частота осложнений детально описаны, поэтому мы не видим оснований для повторного обсуждения этих вопросов [13–16].

БЕЗОПАСНОСТЬ ИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИДМ – неотъемлемая часть пренатальной диагностики, без которой борьба с ВНЗ становится практически невозможной. Однако, предлагая ИДМ беременным, входящим в группу риска по рождению детей с ВНЗ, следует учитывать, что любое внутриматочное вмешательство сопряжено с риском прерывания беременности. По данным отечественных авторов [13–17], после обследования с применением ИДМ в течение 10–14 дней после вмешательства в среднем прерываются 2,5% беременностей. Этот показатель значительно варьирует в зависимости от вида вмешательства, срока беременности, показаний, опыта врача и многих других факторов и может возрастать до 5,4% [18].

Очевидно, что при каждой беременности существует, так называемый, «базовый» риск потери плода, который связан

с наличием акушерской, гинекологической и соматической патологии у конкретной пациентки и составляет в среднем 2–3%. Чем меньше срок беременности, тем выше этот риск. По данным S. Smith-Jensen и соавт. [19], в I триместре беременности он варьирует в пределах 3,0–3,6%. Другими словами, любая пациентка имеет шанс потерять беременность в силу различных обстоятельств и без обследования с помощью ИДМ.

Интересные исследования, посвященные изучению риска ИДМ, были проведены еще в 1986 г. [20, 21]. Группы специалистов, возглавляемые R. Ager и A. Tabor, обобщили данные нескольких десятков национальных диагностических центров ряда европейских стран. На огромном статистическом материале им удалось продемонстрировать, что даже самый безопасный инвазивный метод – амниоцентез –

Таблица 4.1. Частота ранних прерываний беременности после ИДМ

Исследования	ТА АВХ	ТЦ АВХ	ТАП	А	К	Всего
I РМЦИ, 1998 [22]	0,3%	10,4%	1,3%	0,4%	1,5%	2,3%
II РМЦИ, 2000 [23]	0,5%	2,8%	0,6%	1,4%	0,7%	1,7%
В.С. Баранов, 1999 [24]	1,39%	–	1,49%	0,2%	1,18%	–
Собственные данные, 1997 [17]	–	7,4%	1,2%	0	1,5%	2,3%

Примечание. ТА АВХ – трансабдоминальная аспирация ворсин хориона, ТЦ АВХ – трансцервикальная аспирация ворсин хориона, ТАП – трансабдоминальный плацентоцентез, А – амниоцентез, К – кордоцентез.

повышает базовый риск потери беременности на 0,2–2,1%. Этот вывод был сделан на основании разницы в перинатальных потерях между группой пациенток, обследованных с применением ИДМ, и контрольной группой. После амниоцентеза потери плодов составляли 2,4–5,2%, а в контрольной группе – от 1,8 до 3,7%.

Для отечественных специалистов, вероятно, более интересны данные, полученные в ходе двух российских мультицентровых исследований (РМЦИ), проведенных по инициативе Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии в 1998 и 2000 гг. [22, 23]. Оба исследования были посвящены ИДМ в акушерской практике. В 1998 г. о своих результатах сообщили только 12 диагностических центров из разных регионов России, в 2000 г. – уже 22 лечебных учреждения.

По данным I РМЦИ частота прерываний беременности, непосредственно связанных с ИДМ, составила 2,3%, по данным II РМЦИ – 1,7%. В таблице 4.1 представлены данные о частоте прерываний беременности в зависимости от вида инвазивного вмешательства, полученные в ходе работы отдельных российских диагностических центров.

По данным двух РМЦИ, частота прерываний беременности в разных центрах варьировала от 0 до 18,3%. Такой разброс показателей можно объяснить ошибками в сроках проведения процедур, техническими трудностями, увлечением трансцервикальными вмешательствами, разным опытом работы с ИДМ и т.д.

Приведенные данные убедительно доказывают, что ИДМ, к сожалению, не так безопасны, как может показаться на первый взгляд. Частота встречаемости ВНЗ, подлежащих диагностике с помощью ИДМ, и частота потерь беременностей после инвазивных вмешательств в целом вполне сопоставимы, поэтому даже при наличии у пациентки показаний к ИДМ, встает проблема «делать – не делать», т.е. проблема сопоставления риска рождения больного ребенка и риска потери беременности. В конечном итоге решение об обследовании с применением инвазивного вмешательства должна принять семья. Врач обязан лишь дать подробную информацию о целях обследования и возможных осложнениях, упоминая при этом не только о средней статистической частоте прерывания беременности после вмешательства (1,5–2,0%), но и о реальных показателях конкретного диагностического центра.

Предлагая пациентке, имеющей факторы риска по рождению больного ребенка, инвазивное исследование для уточнения диагноза, одновременно врач как бы предлагает ей увеличить риск потери конкретной беременности. Рассматривая эту проблему с точки зрения биологической целесообразности, может показаться, что такими потерями можно пренебречь. Как говорится, «лес рубят – щепки летят». Однако, становясь на позицию семьи, начинаешь понимать, что любое давление со стороны врача, любая категорическая рекомендация обследования с применением ИДМ могут быть

восприняты пациенткой как посягательство на святая святых – желанную беременность.

Наш опыт работы показывает, что во многих случаях проблема «делать – не делать» лежит в основе профессионального «конфликта» генетиков и акушеров. В отличие от консервативных акушеров врачи-генетики обычно более категоричны в своих рекомендациях по проведению ИДМ. Это объясняется тем, что первым приходится улаживать конфликты с пациентками и их родственниками, связанные с возникновением осложнений после ИДМ, а вторым – смотреть в глаза матерям детей-инвалидов, родившихся в результате неполноценного пренатального обследования.

Следовательно, помятуя об основной врачебной заповеди – «не навреди» – можно утверждать, что основной задачей врача при формировании показаний к инвазивному исследованию является предо-

ставление семье полной и объективной информации о реальном риске той или иной патологии у плода, о характере и частоте осложнений после ИДМ, а также об альтернативных вариантах обследования при беременности. Окончательное решение должна принимать только семья, поэтому давление авторитетного мнения врача абсолютно недопустимо.

В случае принятия семьей решения о проведении инвазивного вмешательства вполне правомочно предоставление супругам письменной информации о возможных осложнениях после процедуры. С одной стороны, информированное согласие пациентки, облеченное в бумажную форму, заставляет будущих родителей более ответственно принимать решение, с другой – является веским аргументом в пользу врача при возникновении какой бы то ни было конфликтной ситуации при дальнейшем наблюдении за беременной.

ПОКАЗАНИЯ К ИНВАЗИВНЫМ МЕТОДАМ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на то, что проблеме формирования показаний к обследованию с применением ИДМ посвящено много публикаций, она остается одной из самых сложных в пренатальной диагностике. На первый взгляд, ее решение лежит на поверхности, поскольку факторы риска по рождению детей с ВНЗ, которые подлежат диагностике с помощью инвазивных вмешательств, хорошо известны. К этим факторам относятся:

- возраст беременной более 35 лет;
- отягощенный анамнез: рождение ребенка с ХА или моногенной патологией;
- наличие семейной хромосомной транслокации или идентифицированной генной мутации;
- изменения, выявленные при беременности: эхографические маркеры ХА, отклонения сывороточных маркеров крови.

Тем не менее, наличие того или иного фактора риска не означает абсолютной необходимости проведения инвазивного исследования, поскольку, как уже упоминалось выше, всегда необходимо сопоставлять риск рождения ребенка с ВНЗ и риск потери беременности после ИДМ.

Моногенные заболевания

Обсуждение проблемы формирования показаний к ИДМ мы решили начать с самого простого, т. е. с самого очевидного повода к инвазивной диагностике. Именно идентифицированные моногенные заболевания в семье являются абсолютным показанием к ИДМ, поскольку большинство из них имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и, следовательно, очень высокий риск поражения плода [7, 25].

Наиболее известные и часто встречающиеся моногенные заболевания — спинальная амиотрофия, муковисцидоз, мукополисахаридозы, фенилкетонурия, гемофилия. К сожалению, ни одно из них, не подлежит пренатальному выявлению с помощью обычных клинических методов. Ультразвуковая диагностика этих заболеваний невозможна вследствие отсутствия каких бы то ни было патогномичных эхографических признаков. Более того, даже после появления на свет дети с моногенной патологией в большинстве случаев ничем не отличаются от других новорожденных. Только спустя время, иногда измеряющееся годами, у них постепенно начинают появляться отдельные симптомы заболевания, и врачам удается поставить диагноз того или иного моногенного заболевания.

К сожалению, установление точного диагноза после рождения ребенка в большинстве случаев не позволяет радикально бороться с болезнью. Дети со многими моногенными заболеваниями обречены на страдания и раннюю гибель. Тем не менее, точный диагноз, поставленный ребенку, позволяет генетикам обследовать супружескую пару и других членов семьи детородного возраста на носительство генной мутации и планировать пренатальное обследование при очередной беременности у этой семейной пары или у их ближайших родственников.

В некоторых странах существуют скрининговые программы обследования населения на носительство наиболее распространенных в этих регионах генных мутаций. Например, в США уже в 80–90-х годах существовал скрининг на болезнь Тея — Сакса, серповидно-клеточную анемию, талассемию и муковисцидоз [26]. Такой методический подход к борьбе с тяжелой моногенной патологией объяснялся тем, что в определенных группах населения частота этих заболеваний была выше, чем в целом в популяции. Например, по данным тех же авторов, частота серповидно-клеточной анемии среди

чернокожего населения составляла 1/500 новорожденных.

В России в настоящее время существует скрининг новорожденных на фенилкетонурию и гипотиреоз — заболевания, которые в популяции встречаются с частотой 1/10 000 и 1/14 000 [7]. С одной стороны, раннее выявление этих заболеваний способствует раннему началу адекватной терапии; с другой стороны — позволяет генетикам предлагать семье пренатальное обследование при очередной беременности.

Несмотря на то, что общие принципы лабораторной диагностики моногенной патологии хорошо известны, далеко не во всех случаях генетики могут планировать пренатальное обследование с применением ИДМ. Согласно каталогу McKusick [27], в конце 90-х годов в мире было зарегистрировано более 6500 наследственных заболеваний. Методы молекулярной диагностики разработаны только для 300 из них, хотя список постоянно пополняется. В России этот перечень пока ограничивается 30 нозологическими формами. Их диагностика в основном возможна только в крупных научных центрах федерального уровня, например, в Медико-генетическом научном центре РАМН (Москва), в Институте акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН (Санкт-Петербург), НИИ медицинской генетики ТНЦСО РАМН (Томск) и некоторых других учреждениях.

В случае точной диагностики моногенного заболевания в семье планирование схемы обследования пациентки при очередной беременности является прерогативой генетиков. Только врач-генетик может определить, подлежит ли конкретное моногенное заболевание дородовой диагностике, в какой научной лаборатории целесообразно эту диагностику провести и какой биологический материал (ворсины хориона, амниоциты, клетки крови) требуется для этой цели. В этой ситуации акушерам остается лишь строго выполнять указания генетиков и планировать прове-

дение инвазивного вмешательства в оптимальных для пациентки условиях.

По данным I РМЦИ, в структуре показаний к ИДМ моногенные заболевания занимали одно из последних мест и составляли 1,2%. За два года, прошедших после I РМЦИ, ИДМ стали применяться в России более широко. По данным II РМЦИ, частота обследования по поводу моногенной патологии возросла почти в 3 раза (3,1%), при этом в центрах Москвы, Санкт-Петербурга и Томска было обследовано 89,9% всех пациенток, направленных на инвазивные процедуры по этому показанию. В 1998 г. частота моногенных заболеваний в группе обследованных с применением ИДМ составила 36,9%, в 2000 г. — 32,7% [22, 23]. По данным нашего центра, этот показатель составил 25,6% [17].

Проведение ИДМ в связи с моногенным заболеванием в семье — задача непростая. Беременные с таким отягощением в анамнезе всегда психологически готовы к инвазивному вмешательству, что значительно облегчает контакт врача и пациентки. Они не нуждаются в аргументации необходимости инвазивного исследования потому, что на себе испытали всю тяжесть клинических проявлений моногенных заболеваний. Позволим повторить, что идентифицированная моногенная патология в семье является единственным абсолютным показанием к ИДМ из всех существующих показаний к этим процедурам. При наличии факторов, затрудняющих инвазивное вмешательство в момент обращения пациентки (например, клинически выраженная угроза прерывания), необходимо изыскать возможность провести диагностику позже, но ни в коем случае не исключать ее из схемы пренатального обследования.

Таким образом, дородовая диагностика моногенной патологии является великолепным примером комплексного подхода к решению сложной проблемы пренатальной медицины. Только слаженная работа генетиков, акушеров и врачей ультразвуковой диагностики может способ-

ствовать правильному формированию среди пациенток группы риска, своевременному проведению инвазивного вмешательства и точной диагностике моногенного заболевания.

Возраст как показание к пренатальному кариотипированию

Беременные, а ргiогi попадающие в группу риска по рождению детей с ХА, это пациентки, относящиеся к старшей, по акушерским меркам, возрастной группе — более 35 лет. В предыдущих главах мы подробно рассматривали причины, по которым возраст беременной включается в основной список факторов риска по ХА. В национальных программах по здравоохранению большинства стран мира возраст определен, как одно из основных показаний к пренатальному кариотипированию [1]. В декабре 2000 г. это же положение было утверждено приказом Министерства здравоохранения РФ № 457 [28].

В настоящее время в большинстве диагностических центров возраст остается одним из самых частых показаний к исследованию кариотипа плода. По данным II РМЦИ, в 2000 г. в среднем каждая 4-я пациентка из всех, прошедших ИДМ, была обследована только в связи с возрастом, хотя в структуре показаний к инвазивным вмешательствам в разных центрах этот показатель варьировал очень широко — от 4,0 до 52,6% [23].

Несмотря на популярность возраста как показания к ИДМ, он, по нашему мнению, является самым спорным, неоднозначным и многогранным фактором риска. С одной стороны, беременные старшей возрастной группы относятся к наиболее сложной группе пациенток, поскольку в большинстве случаев отягощены акушерскими, гинекологическими и соматическими заболеваниями. С другой стороны, этот фактор риска обладает относительно низкой прогностической ценностью.

Итак, как можно объяснить сложности в формировании показаний к ИДМ, возникающие при работе с беременными

старшей возрастной группы? Любое вмешательство в течение беременности вызывает у таких пациенток не только эмоциональный стресс, но и реальную угрозу потери плода. По данным Ph. Lioquet и соавт. [29], 100% беременных, решившихся на обследование с применением ИДМ, испытывают страх. Отличия наблюдаются лишь в эмоциональной окраске страха: у 40% — это страх перед опасностью потерять беременность, у 60% — страх плохого результата. Аргументы о малочисленности осложнений и относительной безопасности ИДМ в данной ситуации не имеют силы, поскольку прерывание беременности у этих пациенток — всегда трагедия. Шансы на наступление и вынашивание следующей нормальной беременности тают с каждым годом, поэтому беременные старшей возрастной группы, как правило, неохотно соглашаются на обследование с применением инвазивных методов.

Наш собственный опыт работы за период 1990–1996 гг. показал, что в те годы без колебаний согласие на обследование с применением ИДМ давали не более 23% пациенток, у которых возраст был единственным показанием к обследованию. Остальные отказывались в связи со страхом перед необычной техникой процедуры («прокол через живот»). В 60,5% случаев пациентки аргументировали отказ наличием здоровых детей в семье. Объяснения врача о теоретической возможности возникновения ХА у плода, связанных с возрастом, как правило, не находили понимания, поскольку пациентки считали себя абсолютно здоровыми и не расценивали возраст как фактор риска. Значительная часть категорических отказов от обследования была связана с возможностью осложнений после инвазивной диагностики. Кроме того, 23,8% пациенток состояли в повторном браке, расценивали будущего ребенка как основной фактор благополучия новой семьи и не хотели рисковать беременностью. Почти 10% пациенток лечились по поводу бесплодия и изначально-

но категорически возражали против любого вмешательства во время беременности [17].

В настоящее время ситуация практически не изменилась, несмотря на то, что пациентки стали более информированными. По нашим наблюдениям, основную роль в этом играет не просветительская деятельность участков акушеров-гинекологов, а широкое распространение сведений через интернет.

Другая сторона проблемы возраста и ИДМ состоит в том, что в тех случаях, когда возраст является единственным показанием к инвазивной диагностике, частота выявления ХА невысока. По данным I РМЦИ, этот показатель в среднем по 12 диагностическим центрам составлял 4,7%, по данным II РМЦИ (22 центра) — 4,3%. По данным ВНИЦ ОЗМиР, не вошедших в РМЦИ, этот показатель был также равен 4,7% [18, 22, 23]. Наши исследования, проведенные в 1998 г., свидетельствовали о том, что частота выявления грубых ХА среди пациенток старшей возрастной группы не превышала 1,8% [30].

Такая разница в показателях связана с тем, что в нашем центре все годы работы с ИДМ особое внимание уделялось разделению показаний на изолированные (наличие единственного фактора риска у пациентки) и сочетанные (наличие нескольких факторов риска). Наш опыт показывает, что при формировании показаний к ИДМ в подавляющем большинстве случаев возраст выступает в качестве главного аргумента, а другие факторы риска просто не учитываются. Мы убеждены, что при наличии нескольких факторов риска нельзя однозначно утверждать, какой из них является решающим, поэтому целесообразно говорить о сочетанных показаниях к ИДМ (табл. 4.2) [17].

Совершенно очевидно, что, будучи даже изолированным показанием к пренатальному кариотипированию, возраст пациентки вносит определенную лепту в пренатальную диагностику ХА. Сочетание возраста с другими факторами риска, осо-

Таблица 4.2. Частота выявления грубых ХА у пациенток старшей возрастной группы при наличии других факторов риска (данные ЦПД, Москва)

Показание к ИДМ	Количество грубых ХА
Возраст более 35 лет как изолированное показание к ИДМ	1,8%
Возраст + ХА у детей в анамнезе	7,7%
Возраст + сбалансированное изменение хромосом у одного из супругов	33,3%
Возраст + изменения уровней сывороточных маркеров	6,7%
Возраст + ультразвуковые маркеры ХА	41,2%
Всего ХА у пациенток старше 35 лет	4,8%

бенно с эхографическими отклонениями у плода, должно быть основанием для настойчивой рекомендации проведения ИДМ, поскольку у таких пациенток частота выявления грубых ХА возрастает, по нашим данным, в 20 раз.

В тех случаях, когда ИДМ проводятся только в связи с возрастом беременной, частота осложнения после ИДМ и риск рождения ребенка с ХА сопоставимы. Следует помнить, что «базовый» риск у беременных старше 35 лет выше, чем у молодых пациенток. По данным S. Smith-Jensen и соавт. [19], до 35 лет он составляет 3,1%, после 35 лет – 6,1%.

Нельзя сбрасывать со счетов и тот факт, что подавляющее большинство ХА возникает в результате новых мутаций и диагностируется у молодых беременных. По данным отечественных авторов [31, 32], доля матерей старшего возраста среди новорожденных с синдромом Дауна составляет от 21 до 33,4%, т. е. 70–80% детей с трисомией 21 рождается в молодых семьях.

Несмотря на относительно низкую прогностическую ценность возраста как фактора риска по формированию показаний к пренатальному кариотипированию он, безусловно, играет определенную роль в борьбе с грубыми ХА у плода. По данным нашего центра, при анализе структуры факторов риска, которые послужили показаниями к пренатальному кариотипированию в случаях диагностированных грубых ХА, выяснилось, что среди выявленных ХА в 12,5% наблюдений (т. е. в каждом 10-м случае!) ИДМ были произведены только в связи с возрастом пациентки [17]. Совокуп-

ные данные обоих РМЦИ полностью совпадают с нашими результатами: в 15,6% случаев диагностированных грубых ХА (44/281) пациентки не имели никаких других факторов риска, кроме возраста [22, 23].

Неоднозначность и противоречивость возраста как показания к ИДМ послужили поводом к постепенному изменению отношения к этому фактору риска в нашем центре: от абсолютного показания (до 70% в структуре причин проведения пренатального кариотипирования в 1991 г.) до почти полного отрицания (1,1% кариотипированных по возрасту в 1996 г.) [17]. Хорошо известно, что категорические суждения и медицина – вещи несовместимые. Печальный опыт, полученный при анализе пропущенных при пренатальном обследовании случаев синдромов Дауна, показал, что в 18,2% (2/11) пациентки имели единственный фактор риска – возраст [33]. Более того, за последние 3 года в группе беременных, пожелавших провести исследование хромосом плода и кариотипированных только по возрасту, трижды цитогенетиками был поставлен диагноз трисомии 21. Уже после получения результатов пренатального кариотипирования и цитогенетического подтверждения диагноза синдрома Дауна, наши попытки найти *post factum* хоть какие-нибудь эхографические отклонения у плодов не увенчались успехом. Именно поэтому в последние годы в нашем центре частота пренатального кариотипирования в связи с возрастом пациентки увеличилась и достигла 4–5% [23].

Итак, пренатальное консультирование беременных старшей возрастной группы – процесс очень деликатный и слож-

ный. Суть его заключается в поиске соотношения между реальным риском рождения больного ребенка у конкретной пациентки и риском потери беременности. Основной задачей врача в этой ситуации, по нашему мнению, является подробное объяснение разных сторон проблемы и предоставление максимально полной и объективной информации о реальном риске рождения ребенка с ХА, возможных вариантах обследования и осложнениях. Врач не должен давать категорические рекомендации по проведению инвазивной диагностики или отрицать ее. Консультации и обследования следует проводить так, чтобы не вынуждать пациентку к скоропалительному ответу. Прежде чем принять окончательное решение, она должна иметь возможность посоветоваться с близкими и авторитетными для нее людьми в течение нескольких дней и взвесить все «за» и «против».

Построение разговора и тон беседы с беременной старшей возрастной группы имеют принципиальное значение для конечного результата. Аргумент «Вам 35 (36, 38 ...) лет, поэтому показано пренатальное кариотипирование», как правило, вызывает у пациентки только негативное отношение к обследованию и к доктору, который это обследование предложил. Эти слова большинство беременных подспудно воспринимает, как оскорбление женского начала.

Значительно спокойнее и доброжелательнее пациенткой воспринимается другая логическая цепочка: «Природа закладывает в человека вероятность случайного изменения хромосом, которая несколько повышается с возрастом. Ультразвуковое исследование не может диагностировать хромосомные изменения, но в большинстве случаев позволяет их заподозрить. В настоящее время при ультразвуковом исследовании признаков ХА у плода мы не нашли. Других факторов, увеличивающих риск ХА, у Вас нет. Следовательно, вероятность рождения ребенка с ХА есть, но она очень небольшая. Если Вы хотите получить

100% гарантию отсутствия ХА у плода, Вы должны согласиться на проведение инвазивной диагностики».

Опыт показывает, что наличие дополнительных факторов риска является очень мощным стимулом к принятию беременной положительного решения о проведении ИДМ.

Не следует забывать, что пациентки пренатального центра – это пациентки с нестандартным менталитетом и во многих случаях со своеобразным восприятием действительности. Беседа с каждой беременной должна проходить в доступной ей форме. Врачу необходимо убедиться в том, что пациентка хорошо поняла предоставляемую ей информацию. Наш многолетний опыт показывает, что, во избежание недоразумений, в рекомендательной части ультразвукового заключения всегда следует резюмировать результаты консультирования.

Даже в тех случаях, когда возраст является единственным фактором риска, целесообразно, по нашему мнению, после подробной беседы с пациенткой в ультразвуковом заключении в графе «Особенности» сделать запись: «Эхографические маркеры ХА не выявлены», а в графе «Рекомендации» – «Проведена беседа о возрастном риске. Пренатальное кариотипирование возможно по желанию семьи».

Если при эхографии патологии не выявлено, но пациентка имеет другие факторы риска, заключение может быть сформулировано следующим образом: «Эхографические маркеры ХА не выявлены. Учитывая наличие ... (отягощенного анамнеза, хромосомной перестройки у супругов, отклонений в уровнях сывороточных маркеров крови)... целесообразно решить вопрос о пренатальном кариотипировании».

В тех случаях, когда выявляется основной фактор риска – ультразвуковые маркеры ХА, – можно применить более категоричную формулировку: «Учитывая наличие эхографических маркеров ХА, рекомендовано пренатальное кариотипирование».

Анализ ошибок собственной работы показывает, что ксерокопию заключения следует оставлять в амбулаторной карте, что позволяет легко урегулировать недо-разумения, которые могут возникнуть в ходе дальнейшего наблюдения за пациен-ткой. Хотелось бы подчеркнуть, что все приведенные выше формулировки заклю-чений – не более чем рекомендации, выс-траданные на долгом и тернистом пути работы в пренатальной диагностике. Лю-бую запись в документе необходимо пред-варять подробной беседой с пациенткой и, если потребуется, с ее родственниками. Каждое слово заключения желательно предварительно не только доходчиво объяснить беременной, но и согласовать с ней. Спокойные и разумные аргументы всегда найдут дорогу к взаимопониманию врача и пациентки.

В заключение хочется подчеркнуть, что итогом любого пренатального консульти-рования и, в частности, итогом беседы с беременной старшей возрастной группы, должно стать принятие семьей любого (!) взвешенного решения. Долг врача – под-держать его даже в тех случаях, когда оно кажется неверным. Главное, чтобы паци-ентка осознала, что окончательное реше-ние о вариантах обследования при бере-менности она принимает самостоятельно, и что ответственность за здоровье будуше-го ребенка лежит на семье.

Отягощенный акушерский анамнез и хромосомные перестройки у родителей

Указание в анамнезе на рождение ре-бенка с хромосомной патологией, а также носительство одним из супругов сбалансированной хромосомной перестройки явля-ются классическими факторами риска, по-зволяющими включить пациентку при оче-редной беременности в группу кандидатов на пренатальное кариотипирование.

Несколько десятилетий назад исследо-вателями было отмечено, что после появ-ления на свет ребенка с трисомией по-вторный риск рождения ребенка с ХА в этой семье выше популяционного и со-

ставляет 1–2% даже при нормальном ка-риотипе у родителей [34]. Например, по данным J. Stene и соавт. [35], которые провели пренатальное кариотипирование в 2353 случаях в связи с отягощенным анамнезом, ХА были выявлены у 1,49% плодов, при этом синдром Дауна – у 0,8% или 1/125, что существенно выше, чем по-пуляционная частота трисомии 21 (в среднем 1/800).

Связь отягощенного анамнеза и уве-личения частоты рождений детей с ХА предположительно объясняется наличи-ем в семье генов, предрасполагающих к нерасхождению хромосом в мейозе [36]. Дальнейшее обследование супругов в оп-ределенном проценте случаев позволяет выявить носительство одним из них сба-лансированных хромосомных измене-ний. Например, по данным М.В. Прозо-ровой и соавт. [37], при отягощенном анамнезе у 1% родителей были выявле-ны сбалансированные ХА, при этом 74% ХА были диагностированы у женщин и 26% – у мужчин. По данным лабора-тории пренатальной диагностики МГНЦ РАМН, этот показатель был равен 1,5% [4], а в исследованиях Н.М. Побединс-кого и соавт. [5] – 4,3%.

Таким образом, отягощенный анамнез и семейное носительство ХА – факторы, которые могут быть связаны между собой. Риск рождения ребенка с грубой ХА в се-мьях, где есть носители сбалансированных изменений хромосом, существенно выше, чем в популяции и варьирует в очень ши-роких пределах: от 1 до 25% [38]. Степень риска рождения больного ребенка при последующих беременностях зависит от многих факторов: характера хромосомной перестройки у супругов, вида хромосом, вовлеченных в процесс, локализации то-чек разрывов, пола носителя и некоторых других. Например, при реципрокных транслокациях у родителей риск развития патологии у плода составляет 15–18%, при робертсоновских – всего 1–3%. При транслокациях типа 21/22 риск возраста-ет до 22% [39, 40].

Большинство исследователей отмечают увеличение количества ХА у плода при материнском носительстве хромосомной перестройки. Например, по данным отечественных авторов [18], из 64 случаев измененного кариотипа плода, полученного в результате пренатального кариотипирования в связи с носительством одним из супругов ХА, в 49 (76,6%) хромосомную перестройку имела мать, в 15 (23,4%) — отец. По данным других исследователей [41], существенных отличий этих показателей отмечено не было (мать — 11,6–14,1%, отец — 11,7–13,9%).

При наличии сбалансированной перестройки хромосом у родителей плод может иметь нормальный кариотип, сбалансированные изменения, а также грубую патологию, влияющую на прогноз для жизни и здоровья. Исследования В.А. Бахарева и соавт. [18] показали, что соответствующие кариотипы были выявлены у 57,1%, 31% и 11,9% плодов.

Таким образом, информация о риске повторения ХА и об особенностях семейного кариотипа является крайне специфической и может быть получена только в ходе развернутого медико-генетического консультирования. Следовательно, рождение ребенка с ХА или прерывание беременности в связи с наличием ХА у плода являются прямыми показаниями для консультации генетика. Помимо таких пациентов в настоящее время на приеме у генетиков все чаще и чаще оказываются пациентки с привычным невынашиванием или длительным бесплодием. Эта, на первый взгляд, сугубо акушерская патология может быть клиническим проявлением генетического неблагополучия в семье.

Анамнез, отягощенный по патологии хромосом, и семейная сбалансированная хромосомная перестройка — это те факторы риска, которые, как никакие другие, объединяют усилия всех врачей, занимающихся пренатальной диагностикой. С одной стороны, только генетик может рассчитать риск рождения больного ребенка при следующей беременности и опреде-

лить, подлежит ли пренатальной диагностике ожидаемая патология. Генетик может решить, какой пренатальный материал (амниотическая жидкость, плацента, кровь плода) в этом случае будет наиболее информативным для постановки диагноза в дородовом периоде. Например, некоторые виды хромосомных перестроек у родителей, увеличивающие риск грубой хромосомной патологии у плода, не подлежат пренатальной диагностике на материале хориона или плаценты.

С другой стороны, только акушер-гинеколог, наблюдающий пациентку на протяжении долгого времени и хорошо знакомый с семьей, может своевременно посоветовать медико-генетическое консультирование, чтобы избежать трагедии рождения больного ребенка. Следует помнить, что генетическое обследование вне беременности может повысить точность прогноза потомства и эффективность пренатальной диагностики.

Таким образом, генетик и акушер-гинеколог определяют стратегические задачи, связанные с планируемой или наступившей беременностью в семьях, не благополучных с точки зрения генетики. Решение тактических задач во многом зависит от врача, проводящего ультразвуковое исследование, поскольку только с помощью эхографии можно оценить возможность проведения ИДМ и риск потери плода после этого вида обследования.

Наш опыт работы в пренатальной диагностике свидетельствует о том, что информация, полученная от генетиков, в подавляющем большинстве случаев воспринимается родителями как абсолютное показание к ИДМ. Пациентки с рождением в анамнезе ребенка с ХА или с наличием семейной сбалансированной хромосомной перестройки психологически настроены на обследование, поэтому контакт с врачом, проводящим инвазивное вмешательство, как правило, устанавливается быстро и без труда. Несмотря на очевидность показаний к проведению ИДМ в этих случаях неременной частью беседы

Таблица 4.3. Патология кариотипа в группе пациенток с отягощенным анамнезом и семейной сбалансированной хромосомной перестройкой (данные ЦГД, Москва)

Показание к ИДМ	Частота грубых ХА	Частота сбалансированных хромосомных изменений
ХА у детей в анамнезе как изолированное показание к ИДМ	–	4,5%
ХА у одного из родителей как изолированное показание к ИДМ	–	40%
ХА в анамнезе + возраст более 35 лет	7,7%	2,6%
ХА в анамнезе + ХА у родителей	9,1%	81,8%
ХА в анамнезе + изменения сывороточных маркеров крови	–	14,3%
ХА в анамнезе + пороки развития плода или ультразвуковые маркеры ХА	15,0%	–

с такой беременной должно стать обсуждение возможных осложнений инвазивной процедуры.

В структуре показаний к пренатальному кариотипированию отягощенный акушерский анамнез и носительство семейной хромосомной перестройки занимают небольшую часть в связи с невысокой частотой встречаемости этих факторов риска. Например, по данным РМЦИ, проведенного в 2000 г., ИДМ в связи с семейной хромосомной перестройкой составили всего 1,8%. Более частое (7,8%) обследование по поводу анамнеза, отягощенного ХА, легко объясняется желанием родителей избежать повторения рождения больного ребенка при очередной беременности [23]. По многолетним данным нашего центра, пренатальное кариотипирование в связи с отягощенным анамнезом занимает 5–7%, а в связи с семейной хромосомной перестройкой – 1,5–2% в структуре показаний к ИДМ [16, 17].

При наличии отягощенного анамнеза как изолированного показания к пренатальному кариотипированию частота выявления грубых ХА у плода в этих группах в целом невелика. По данным I РМЦИ, она составила в среднем 3% как при отягощенном анамнезе, так и при семейной хромосомной перестройке. В исследовании 2000 г. эти показатели составили, соответственно, 2% и 3,5%. По данным отдельных центров, частота выявления грубых ХА при отягощенном анамнезе варьировала от 0 до 16,5%, при семейной транслокации – от 0 до 8,3% [22, 23]. Как и в случае пренатального кариоти-

пирования по возрасту, такую разницу показателей можно объяснить тем, что некоторые исследователи не учитывают у этих пациенток наличие других факторов риска. По данным нашего центра, в этой группе около 10% приходится на сочетанные показания, включающие отягощенный анамнез или семейную хромосомную перестройку и какой-либо другой фактор риска. Выявляемость грубых ХА у таких пациенток существенно выше, чем при наличии одного фактора риска (табл. 4.3) [17].

Таким образом, показания к обследованию с применением ИДМ, связанные с анамнезом, прогностически неоднозначны. Наиболее часто патология, требующая решения вопроса о прерывании беременности по медицинским показаниям, выявляется при сочетании отягощенного анамнеза и изменений, диагностированных при ультразвуковом исследовании. Следовательно, даже при наличии отягощенного анамнеза или семейного сбалансированного изменения хромосом окончательное формирование показаний к пренатальному кариотипированию может быть проведено только после тщательного ультразвукового исследования в сроки, оптимальные для выявления эхографических маркеров ХА.

Отклонения сывороточных маркеров крови как показание к пренатальному кариотипированию

В предыдущих главах мы подробно рассказали о роли биохимических исследова-

ний в решении проблемы борьбы с ВНЗ. В очередной раз хотелось бы подчеркнуть, что ни скрининговые, ни селективные биохимические исследования не могут диагностировать патологию плода. Они призваны лишь формировать среди беременных группу риска, угрожаемую по рождению детей с синдромом Дауна, с целью расширения дальнейшего обследования и проведения пренатального кариотипирования. Как уже указывалось выше, для других ХА, да и для синдрома Дауна в целом чувствительность иммуноферментного анализа (ИФА) не очень высока, хотя показатели могут улучшаться в зависимости от вида биохимических маркеров и их количества, а также от качества проведения исследований.

В международной практике пренатальной диагностики ИФА продолжает играть значительную роль, несмотря на то, что в специальной литературе и на всемирных форумах нередко раздаются голоса, категорически критикующие биохимический скрининг во II триместре в связи с его низкой эффективностью и дороговизной. Проблема существования диаметрально противоположных точек зрения на положение биохимических исследований в пренатальной диагностике тесно связана с проблемой дородового выявления синдрома Дауна. До тех пор, пока уровень выявления этой трисомии в дородовом периоде в практическом здравоохранении не станет стабильно высоким и сравнимым с уровнем диагностики врожденных пороков развития плода, споры будут продолжаться. Все способы формирования показаний к пренатальному кариотипированию с целью обнаружения синдрома Дауна относительноны и основаны на расчете риска, поэтому ИФА еще долго будет оставаться одним из методов отбора на ИДМ.

К сегодняшнему дню в России существует несколько документов Министерства здравоохранения РФ, регламентирующих проведение ИФА с целью улучшения диагностики синдрома Дауна [42]. Тем

не менее, по данным мультицентровых исследований, ни в одном регионе нашей страны биохимические исследования не проводятся в режиме скрининга. Охват беременных варьирует от 0,47% до 81,2% и лишь изредка достигает заветного уровня 85% [22, 23, 43].

Отсутствие стабильного государственного финансирования нередко приводит к переводу этого обследования на коммерческую основу. Его стоимость не определена и в разных лабораториях значительно отличается. Например, в МГНЦ РАМН за последние 3–4 года она существенно выросла и достигла 20 долларов США, что привело к снижению количества обследованных в нашем центре беременных почти в 5 раз (1427 анализов в 1996 г., 358 – в 2001 г.).

Более того, большинство биохимических исследований, проводимых в условиях отечественного практического здравоохранения, не соответствуют международным стандартам. Например, лишь отдельные лаборатории в стране используют систему пересчета абсолютных показателей уровней сывороточных маркеров в МоМ. Расчет индивидуального риска рождения ребенка с СД с применением компьютерных программ с учетом всех факторов, влияющих на уровни маркеров в крови матери, практически не проводится. Наш многолетний опыт показывает, что в Москве, несмотря на развитую сеть биохимических лабораторий, адекватная оценка показателей биохимических исследований отсутствует. Только лаборатория пренатальной диагностики МГНЦ РАМН предоставляет результаты исследований в виде заключений, понятных для лечащего врача и пациентки.

Врачи женских консультаций, а нередко и диагностических центров, в большинстве своем не понимают основных задач биохимического скрининга и значения этого анализа для пренатальной диагностики ВНЗ, что приводит к полной дискредитации метода и к получению пациентками абсолютно неверной информации. По нашим данным, лишь 1 беременная из

Таблица 4.4. Результаты пренатального кариотипирования, проведенного по данным ИФА (данные ЦПД, Москва)

Показание к ИДМ	Частота грубых ХА	Частота сбалансированных ХА
ИФА как изолированное показание к ИДМ	–	5,4%
Данные ИФА + возраст	6,7%	–
Данные ИФА + ХА в анамнезе	–	14,3%
Данные ИФА + ультразвуковые маркеры ХА	5,9%	11,8%
Всего ХА в группе с измененным ИФА	2,3%	5,5%

50 (!), обратившихся в центр для решения вопроса дальнейшей тактики пренатального обследования по результатам ИФА, имеет более или менее правильное представление об этом методе. Интересно, что основную информацию об ИФА пациентки получают не от лечащих врачей, а из книг и интернета.

Особенности проведения скрининга на сывороточные маркеры крови в России нашли свое отражение в результатах обоих РМЦИ. В 1998 г. в структуре показаний к ИДМ на долю ИФА в качестве изолированного показания к пренатальному кариотипированию пришлось 28,2% (308 исследований), при этом ни в одном случае грубой хромосомной патологии у плода выявлено не было. В 2000 г. абсолютное число ИДМ, показанием к которым были данные ИФА, возросло до 502, но их доля в общей структуре уменьшилась до 15,9% и в разных центрах варьировала от 0 до 51,5% [22, 23]. По данным II РМЦИ, только в 6 (1,2%) наблюдениях при проведении ИДМ по результатам ИФА у плода был диагностирован синдром Дауна. Этот показатель оказался ниже, чем официальная статистика МЗ РФ, согласно которой частота выявления синдрома Дауна у плода среди беременных с изменениями сывороточных маркеров должна быть не менее 4% [42].

Наши исследования 1997 г. также продемонстрировали низкую чувствительность двойного теста. Среди 3183 беременных, обследованных на сывороточные маркеры крови, специфические отклонения позволяющие включить пациенток в группу риска по рождению ребенка с СД, (абсолютное или относительное снижение

уровня АФП на фоне абсолютного или относительного повышения ХГЧ) были выявлены у 237 (7,4%). Инвазивная диагностика проведена только у 75 беременных с изолированными изменениями ИФА, что составило 8,8% от всех обследованных с применением ИДМ за период 1990–1996 гг. и 2,3% от общего количества анализов крови. Среди всех пациенток, кариотипированных только по данным ИФА, трисомия 21 не была диагностирована. Несмотря на крайне низкую прогностическую ценность биохимического анализа в качестве изолированного показания к пренатальному кариотипированию, при сочетании отклонений сывороточных маркеров крови с другими факторами риска, чувствительность теста была существенно выше (табл. 4.4).

Результаты еще одного отечественного исследования, проведенного в Липецкой области в 1995–1998 гг., полностью совпали с нашими данными [43]. Авторы исследования показали, что при пренатальном кариотипировании в связи с изменениями уровней биохимических маркеров патологии хромосом у плода выявлено не было. При проведении ИДМ у пациенток с изменениями уровней сывороточных маркеров крови в сочетании с другими факторами риска аномалии кариотипа были выявлены в 42% случаев.

Помимо достаточно низкой чувствительности биохимического теста к его недостаткам можно отнести и зависимость уровней биохимических маркеров сыворотки крови от соматических заболеваний матери и акушерской патологии. Например, в регламентирующих документах МЗ РФ отмечено, что до 40% отклонений сы-

вороточных маркеров объясняется акушерскими осложнениями [42].

Несмотря на неутешительные цифры, нам бы не хотелось спешить с категорическими выводами. Результаты собственных многолетних исследований, посвященных проблемам диагностики синдрома Дауна, показали, что в структуре изолированных показаний к пренатальному кариотипированию среди диагностированных случаев трисомии 21 ИФА не было, однако в группе пропущенных случаев синдрома Дауна в 2 из 11 наблюдений единственным показанием к ИДМ должны были стать характерные отклонения сывороточных маркеров крови матери [17, 33].

Таким образом, данные биохимических исследований вносят свою, пусть незначительную, лепту в пренатальную диагностику трисомии 21. Этот вклад может увеличиться не только с введением в клиническую практику новых, более совершенных маркеров, но и с использованием более точных программ расчета индивидуального риска.

Наиболее известные программы, разработанные еще в конце 80-х — начале 90-х годов, учитывают количественные значения биохимических параметров, возраст беременной, ее вес и рост, данные анамнеза, соматические отягощения (сахарный диабет) [44, 45]. Авторы современных программ стремятся расширить перечень оцениваемых параметров. Например, большой интерес исследователей и практических врачей вызывают попытки включения эхографических признаков в комплексную оценку индивидуального риска по синдрому Дауна.

В 1998 г. МЗ РФ опубликовало методические рекомендации по применению в пренатальной диагностике автоматизированной комплексной программы пренатальной профилактики синдрома Дауна «Прогноз» [46]. С целью повышения эффективности расчета индивидуального риска рождения ребенка с синдромом Дауна в эту систему, разработанную специалистами МГНЦ РАМН, были включены

возраст беременной, срок беременности, национальность, вес беременной, данные акушерского и соматического анамнеза, сведения о наличии сбалансированной хромосомной перестройки у родителей, а также данные ультразвукового исследования. Несмотря на то, что идея использования результатов эхографии в подсчете риска по синдрому Дауна не нова, в отечественных разработках она была применена впервые.

В начале исследования в качестве границы нормы в этой системе было принято такое значение риска, при котором совокупная вероятность потери плодов как из-за ложноотрицательного, так и ложноположительного диагнозов была минимальной. Рассчитанное значение составило $1/250$, при этом гарантированная суммарная погрешность (ложноположительный диагноз или ложноотрицательный диагноз) не превышала 16%. Дальнейшее усовершенствование программы позволило авторам изменить границу риска до $1/240$, что выгодно отличалось от других систем расчета и позволяло формировать более концентрированную группу риска. Суммарная погрешность результатов при этом была снижена до 6% [47]. Ретроспективный анализ показал, что все пренатально диагностированные в рамках этого исследования случаи синдрома Дауна (33 наблюдения) попали в группу риска.

Таким образом, создавалось впечатление, что наконец-то был найден алгоритм существенного повышения эффективности биохимического скрининга. Но, к великому разочарованию практических врачей, «know-how» авторов, т. е. включение в систему подсчета индивидуального риска данных эхографии, в конце концов стало самым слабым звеном этой системы. По словам самих же исследователей, «...оценка... таких различных по своей сути признаков достаточно сложна. ... получение точных оценок индивидуального риска практически невозможно. Речь может идти о вычислении данных оценок с при-

емлемой точностью, позволяющей специалистам формулировать идею диагноза».

По нашему глубокому убеждению, расчет риска на наличие синдрома Дауна следует проводить только на основании абсолютно объективной информации: сведений о возрасте, весе, соматическом статусе, анамнезе беременной, а также данных о содержании в сыворотке крови матери биохимических маркеров, полученных с помощью автоматических биохимических анализаторов. Оценка же многих эхографических маркеров хромосомной патологии достаточно субъективна и зависит от квалификации врача, проводящего ультразвуковое исследование, и качества аппаратуры. Несоблюдение диагностических ультразвуковых критериев или незнание врачом эхографических проявлений ХА у плода делает абсолютно необъективным и без того сложный расчет риска на синдром Дауна.

Легко представить себе ситуацию, когда недостаточный опыт врача или использование ультразвуковой аппаратуры с низкой разрешающей способностью не позволяют выявить те или иные изменения. Например, в рутинной практике вполне реально несоблюдение критериев оценки таких маркеров ХА, как гиперэхогенный кишечник, венрикуломегалия, укорочение бедра, аномальное количество вод и т.д. Расчет индивидуального риска рождения ребенка с синдромом Дауна с учетом данных эхографии в таких условиях становится абсолютно необъективным. Наши исследования показали, что у одной и той же пациентки в одном и том же сроке беременности при проведении ультразвукового исследования врачами разной квалификации индивидуальный риск по синдрому Дауна, рассчитанный с помощью системы «Прогноз», менялся в 200–300 раз (1/1301 по сравнению с 1/7)! [48].

Таким образом, можно констатировать, что биохимический скрининг на синдром Дауна во II триместре занимает весьма скромное место в формировании показаний к пренатальному кариотипированию. Тем не менее, ИФА может сохранить

свои позиции при условии соблюдения правил проведения исследований: соблюдения сроков обследования, расчета результатов в соответствии с международными требованиями, объективной оценки степени риска и т.д. Хочется надеяться, что ошибки в организации скрининга в регионах будут исправлены и этот метод внесет свой вклад в развитие пренатальной диагностики.

Данные эхографии и пренатальное кариотипирование

Эхография является высоко информативным методом в формировании группы пациенток для пренатального кариотипирования. Большинство грубых ХА внешне проявляют себя пороками развития или, так называемыми, ультразвуковыми маркерами хромосомных aberrаций (ЭГМ ХА). Во II триместре ЭГМ ХА разнообразны и многочисленны. В целом частота ХА у плодов при наличии эхографических отклонений варьирует в широких пределах. Отечественные исследователи сообщают о выявлении 11,3–30,9% ХА у плодов с ЭГМ [5, 18, 31, 49]. В наших исследованиях этот показатель составил 21,6%, если эхографические изменения сочетались с другими факторами риска (возрастом, отягощенным анамнезом, изменениями уровней биохимических маркеров), и 15,2%, если ультразвуковые изменения были изолированными [17]. По данным J. Murotsuki и соавт., N. Rizzo и соавт. [50, 51], ХА у плодов с ЭГМ были найдены в 18,0 и 31,7% случаев.

При ретроспективном анализе пренатально диагностированных случаев грубых ХА оказалось, что при ультразвуковом исследовании различные аномалии развития регистрируются в среднем у 70% плодов [17, 22, 23]. Таким образом, понятие ХА и эхографические отклонения тесно связаны между собой (рис. 4.1).

Впервые понятие «ультразвуковой маркер хромосомной патологии» было введено в 1985 г. В. Venaserra и соавт. [52], которые описали утолщение шейной склад-

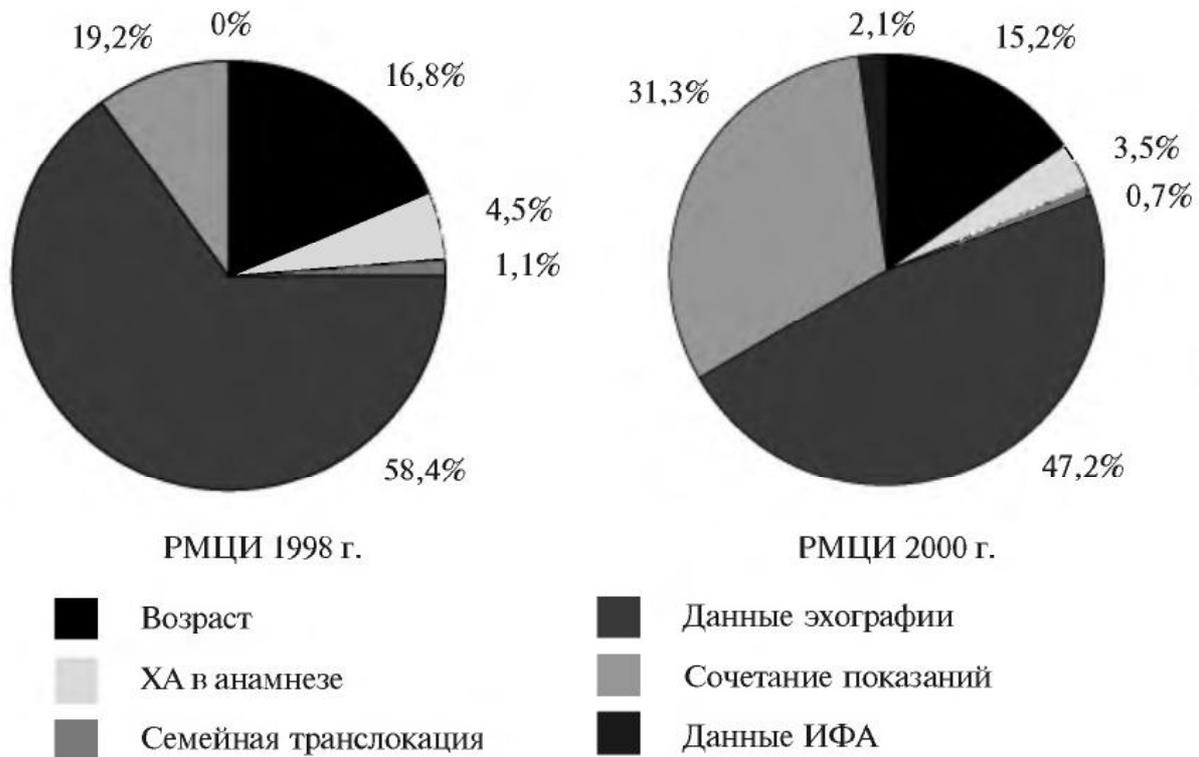


Рис. 4.1. Структура показаний к пренатальному кариотипированию у плодов с грубыми ХА.

ки у плодов с синдромом Дауна. После этой работы последовали многочисленные исследования, посвященные ЭГМ ХА. В настоящее время перечень пренатальных ЭГМ ХА очень широк. Основные ультразвуковые изменения, которые могут быть основанием для решения вопроса о пренатальном кариотипировании, а также наиболее частые эхографические находки при наличии у плода хромосомных синдромов представлены в таблицах 4.5–4.8.

Отличия в показателях в основном объясняются разным количеством наблюдений в разных исследованиях и отсутствием единых критериев в оценке некоторых ЭГМ (например, гиперэхогенного кишечника, аномального количества вод, аномальной формы головы). Тем не менее, эти цифры ярко демонстрируют, что прогностическая значимость ЭГМ ХА различна и это необходимо учитывать при формировании показаний к пренатальному кариотипированию.

Хромосомная природа любого порока развития, даже подлежащего хирургичес-

кой коррекции в неонатальном периоде, делает бесперспективным пролонгирование беременности. Исследование кариотипа плода позволяет определить акушерскую тактику, а иногда в корне изменить план ведения беременности, например, решить вопрос о прерывании по медицинским показаниям в большом сроке. В III триместре, когда в любой ситуации прерывание беременности невозможно, знание врачом хромосомной причины аномалии плода корректирует тактику ведения родов и позволяет избежать неоправданных оперативных вмешательств. Если в ходе пренатального обследования исключена хромосомная причина порока развития плода, неонатологи получают возможность заранее определить план наблюдения за новорожденным и быть готовыми к своевременной хирургической коррекции в неонатальном периоде.

Многие ВНЗ, в том числе и хромосомные, не сопровождаются грубыми анатомическими изменениями и не имеют вы-

Таблица 4.5. Частота выявления грубых ХА у плода при наличии разных эхографических изменений

Аномалия развития	R. Snijders, K. Nicolaidis [53]	J. Murotsuki и соавт. [50]	Собственные данные [17]
Патология желудочковой системы мозга	13%	28,6%	20,0%
Голопрозэнцефалия	33%		50,0%
Микроцефалия	15%		66,7%
Открытые дефекты нервной трубки			17,4%
Кисты сосудистых сплетений	8%		23,1%
Аномалии задней черепной ямки	44%		33,3%
Аномальные формы черепа	81%		26,7%
Патология лица	40%		45,0%
Кистозная гигрома шеи	68%		75,0%
Утолщение шейной складки	33%		0
Врожденные пороки сердца	29%	56,7%	45,2%
Дуоденальная атрезия	57%	28,6%	40,0%
Гепатоспленомегалия	-		0
Агенезия желудка	-		0
Гиперэхогенный кишечник	20%		66,7%
Диафрагмальная грыжа	18%	41,7%	0
Гастрошизис	-		0
Омфалоцеле	35%	25%	18,2%
Расширение чашечно-лоханочной системы	13%	30%	23,1%
Прочие аномалии почек	11-15%		11,8%
Киста яичника	-		33,3%
Грубая патология скелета	-		10,9%
Диспропорции длины трубчатых костей			34,8%
Аномалии кистей/стоп			41,9%
Патология плаценты			21,4%
Патология пуповины			44,4%
Неиммунная водянка	12%	20%	28,6%
Маловодие			20,7%
Многоводие			28,2%
Задержка развития плода	19%		38,8%
Прочие аномалии			0
Общая частота ХА при эхографических аномалиях			27,8%

раженной эхографической картины в пренатальном периоде, поэтому одной из основных задач эхографического исследования плода является раннее выявление ЭГМ ХА. Знание прогностической ценно-

сти каждого маркера в отдельности позволяет в ранние сроки беременности выделить из общего потока беременных тех, кому показано дальнейшее обследование с применением ИДМ. Такой подход, бе-

Таблица 4.6. Эхографические изменения у плодов с ХА: синдром Дауна

Вид маркера	S. Rotmensch и соавт. [54]	B. Bromley и соавт. [55]	M. Respondek и соавт. [56]	M. Wessels и соавт. [57]	Н.П. Веропот- велян и соавт. [58]	Собствен- ные данные [33]
Аномальные формы головы	-	-	-	-	17,4%	5,6%
Вентри- куломегалия	-	-	13,3%	11,0%	-	8,3%
Патология шеи	30,5%	50,9%	-	20,0%	8,7%	2,6%
Врожденные пороки сердца	7,2%	-	50,0%	56,0%	13,0%	13,9%
Гиперэхоген- ный фокус в сердце	-	30,2%	-	-	-	8,3%
Гиперэхоген- ный кишечник	5,7%	24,5%	7,0%	4,3%	-	6,7%
Дуоденальная атрезия	-	-	28,0%	14,0%	34,8%	3,9%
Укорочение плечевой кости	-	-	-	4,3%	-	19,4%
Укорочение бедренной кости	-	47,2%	10,0%	43,0%	43,5%	33,3%
Патология почек	7,2%	22,6%	14,0%	-	17,4%	8,3%
Неиммунная водянка	7,2%	-	-	-	-	5,6%
Единственная артерия пуповины	-	-	-	-	-	5,6%
Задержка развития плода	-	-	-	30,0%	7,4%	22,2%
Аномальное коли- чество около- плодных вод	-	-	-	-	60,9%	25,0%

Таблица 4.7. Эхографические изменения у плодов с ХА: синдром Эдвардса

Ультразвуковые признаки	L. Feuchtbaum и соавт. [59]	Дж. Ван Фехт [60]	C. Chen и соавт. [61]	Собственные данные [62]
Аномальные формы черепа (всего)		45%		28,6%
«клубника»				21,4%
долихоцефалия				3,6%
брахицефалия				3,6%
Аномалии желудочковой системы (всего)			5,1%	32,1%
вентрикуломегалия				21,4%
гидроцефалия				10,7%
Кисты сосудистых сплетений	43,4%	80%	2,6%	29,6%
Увеличение большой цистерны, в том числе с гипоплазией червя мозжечка			92,3%	32,1%
Агенезия мозолистого тела			35,9%	10,7%
Голопрозэнцефалия			2,6%	3,6%
Гипотелоризм			23,1%	25,0%
Расщелина лица			2,6%	3,6%
Патология глаз (всего)				10,7%
микрофтальмия				7,1%
экзофтальм				3,6%
Патология ушей		40%	23,1%	25,0%
Аномалии профиля (всего)				25,0%
микрогения		70%	23,1%	17,9%
аплазия/гипоплазия носа				7,1%
Утолщение шейной складки				7,1%
Увеличение толщины воротникового пространства				7,1%
Врожденные пороки сердца, в том числе дефекты межжелудочковой перегородки	39%	80%	82,1%	64,3%
Диафрагмальная грыжа		20%	5,1%	7,1%
Омфалоцеле, в том числе содержащее только петли кишечника		20%	12,8%	25,0%
Микрогастрия			7,7%	17,6%
Гиперэхогенный кишечник				7,1%
Гиперэхогенные включения в печени				3,6%
Аспления				3,6%
Аномалии мочевыделительной системы, в том числе гидронефроз и другие аномалии почек/мочевого пузыря		15%	7,7%	42,9%
Менингомиелоцеле			12,8%	7,1%
Деформация кистей и пальцев рук	30%	80%	2,6%	35,7%
Деформация стоп и пальцев ног		20%		10,7%
Аплазия предплечья			46,2%	7,1%
Неиммунная водянка			38,5%	7,1%
Задержка развития плода	13%		10,3%	75,0%
Единственная артерия пуповины	22%		2,6%	21,4%
Кисты пуповины				14,3%
Гипоплазия плаценты				10,7%
Аномальное количество вод			59,0%	42,9%
многоводие			53,8%	32,1%
маловодие			5,1%	10,7%

Таблица 4.8. Эхографические изменения у плодов с ХА [53]

Структурные аномалии	Вид ХА				
	трисомии			другие ХА	
	21	18	13	триплоидии	45, ХО
Форма головы «клубника»	-	54%	-	-	-
Брахицефалия	15%	29%	26%	10%	32%
Микроцефалия	-	1%	24%	-	5%
Вентрикуломегалия	16%	14%	9%	18%	2%
Голопрозэнцефалия	-	3%	39%	-	-
Кисты сосудистых сплетений	8%	47%	2%	-	-
Агенезия мозолистого тела	-	7%	-	-	-
Киста задней черепной ямки	1%	10%	15%	6%	-
Увеличение большой цистерны	7%	16%	25%	-	-
Расщелины лица	1%	10%	39%	2%	-
Микрогения	1%	53%	9%	44%	-
Утолщенная шейная складка	38%	5%	22%	4%	6%
Кистозная гигрома	1%	2%	-	-	88%
Диафрагмальная грыжа	-	10%	6%	2%	-
Пороки сердца	26%	52%	43%	16%	48%
Омфалоцеле	-	31%	17%	2%	-
Дуоденальная атрезия	8%	-	2%	-	-
Атрезия пищевода	3%	20%	2%	2%	-
Умеренный гидронефроз	30%	16%	37%	4%	8%
Другие аномалии почек	7%	12%	24%	6%	6%
Неиммунная водянка	0%	4%	7%	2%	80%
Задержка развития плода	20%	74%	61%	100%	55%
Укорочение бедра	28%	25%	9%	60%	59%
Аномалии кистей/стоп	25%	72%	52%	76%	2%
Косолапость	3%	30%	11%	8%	-

зусловно, расширяет рамки общепринятых показаний к пренатальному кариотипированию и дает возможность обследования большего количества пациенток.

Изучая закономерности в выявлении ХА у плода, мы пришли к выводу, что частота хромосомных дефектов выше в группе тех пациенток, где показаниями к исследованию были, так называемые, «мягкие» ЭГМ (19,7%), а не пороки развития (13,1%) (рис. 4.2) [17].

Для практического здравоохранения этот факт имеет принципиальное значение. «Мягкие» признаки — гиперэхогенный кишечник, вентрикуломегалия, аномальная форма головы и т.д.— могут встречаться не

только при ХА, но и при отсутствии каких бы то ни было отклонений в развитии плода. Следовательно, выявление такого рода эхографических находок служит поводом только для пренатального кариотипирования с целью уточнения дальнейшей тактики ведения беременности. В случае нормального кариотипа ведение беременности не нуждается в коррекции, поскольку наличие «мягких» признаков не влияет на качество жизни и здоровья ребенка. При обнаружении ХА у плода, несмотря на отсутствие грубых пороков развития, целесообразно решить вопрос о прерывании беременности по медицинским показаниям в связи с плохим прогнозом для жизни и здоровья.

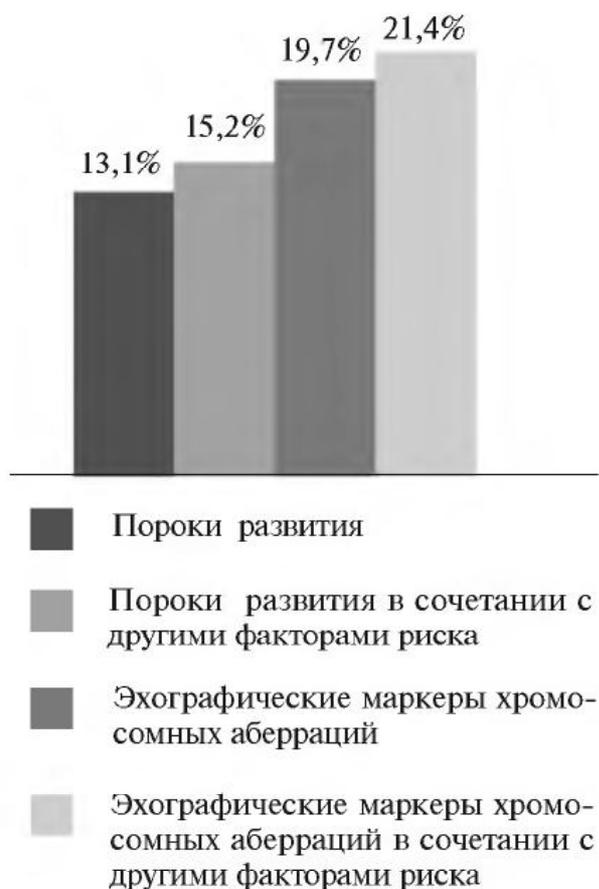


Рис. 4.2. Частота ХА в зависимости от вида эхографических изменений (данные ЦГД, Москва).

При выявлении пороков развития, пренатальное кариотипирование преследует совершенно другие цели. В случае диагностики аномалий, не совместимых с жизнью, показано прерывание беременности по медицинским показаниям. Информация о кариотипе плода в этих случаях необходима для уточнения генеза патологии и прогностического медико-генетического консультирования. При наличии пороков развития, совместимых с жизнью (на-

пример, омфалоцеле, атрезия двенадцатиперстной кишки, диафрагмальная грыжа, расщелины лица), нормальный кариотип является залогом хорошего прогноза и, соответственно, показанием к хирургической коррекции в полном объеме.

Помимо характера эхографических изменений, частота выявления ХА у плода зависит и от количества найденных ультразвуковых признаков. Чем больше ЭГМ, тем чаще диагностируется хромосомная патология у плода. По данным J. Murotsuki и соавт. [50], при единственном ЭГМ частота ХА не превысила 8,2%, а при наличии нескольких ультразвуковых отклонений составила 52,7%. В исследованиях R. Snijders и K. Nicolaidis [53] также была подтверждена такая зависимость (табл. 4.9).

Связь частоты ХА и количества ЭГМ, а также зависимость этого показателя от наличия задержки внутриутробного развития плода и аномального количества вод была подтверждена и нашими исследованиями (рис. 4.3) [17].

Таким образом, эхография является действенным методом борьбы с ХА у плода. РМЦИ доказали значительное преимущество этого метода в формировании показаний к пренатальному кариотипированию по сравнению с традиционными факторами риска – возрастом, отягощенным анамнезом, данными иммуноферментного анализа крови (рис. 4.4). Частота выявления ХА у плода при наличии эхографических отклонений, как изолированных, так и в сочетании с другими факторами риска, в несколько раз выше, чем при нормальной ультразвуковой картине.

Таблица 4.9. Частота ХА в зависимости от количества ЭГМ [53]

Количество ЭГМ	1	2	3	4	5	6	7	≥8
Частота ХА, %	2	11	32	52	66	63	69	92

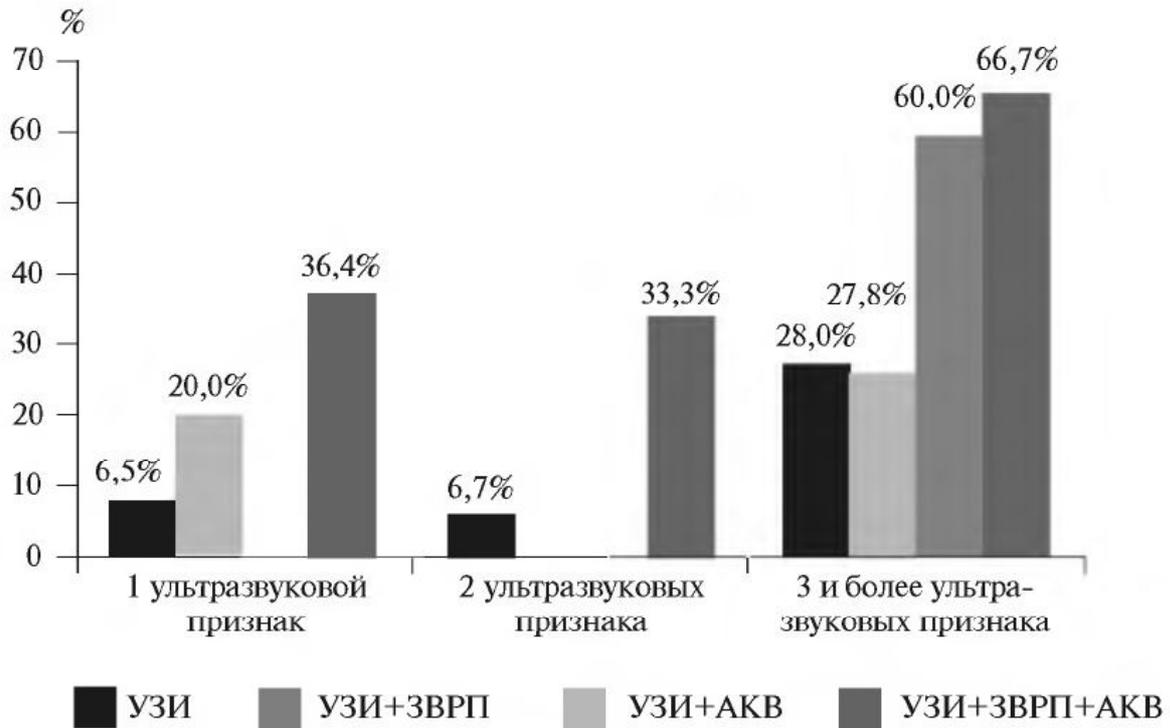


Рис. 4.3. Частота ХА в зависимости от количества ЭГМ и их сочетания с аномальным количеством вод (АКВ) и ЗВРП (данные ЦПД, Москва).

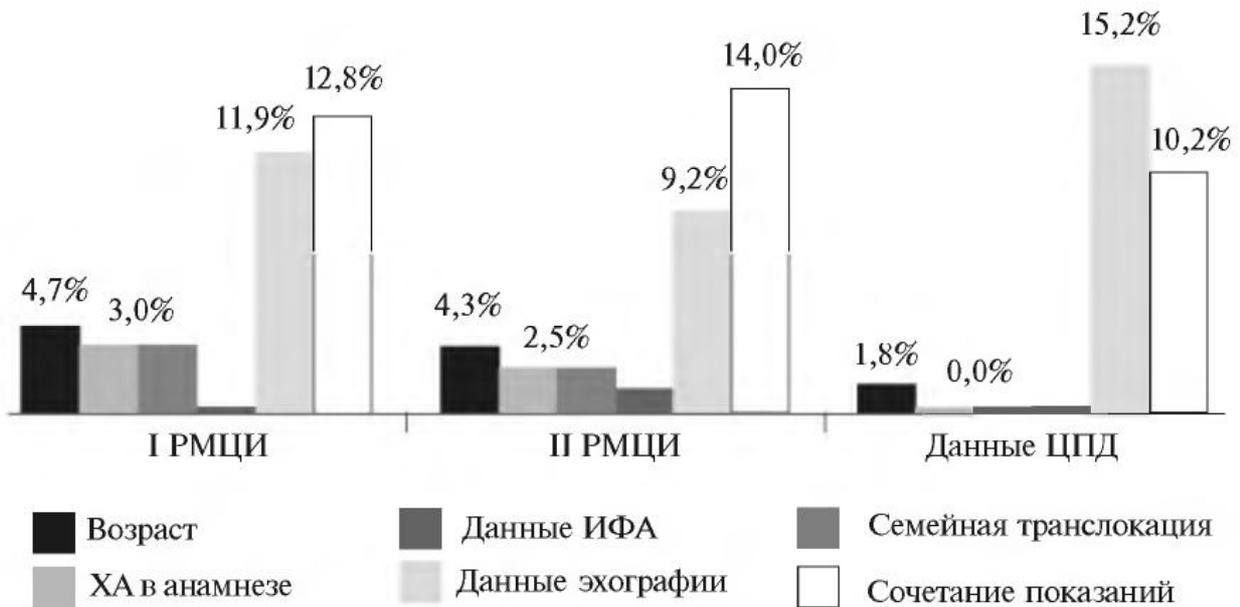


Рис. 4.4. Частота ХА в зависимости от показания к пренатальному кариотипированию [17, 22, 23].

ТАКТИКА ФОРМИРОВАНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ПРЕНАТАЛЬНОМУ КАРИОТИПИРОВАНИЮ

Как объяснить различия в частоте выявления ХА у беременных с изолированными факторами риска (то есть при отсутствии эхографических отклонений), полученные в ходе РМЦИ и в ходе исследований нашего центра? Например, частота выявления ХА среди беременных, кариотипированных только по возрасту, в наших исследованиях не превысила 1,8%, тогда как по данным РМЦИ составляла от 4,3 до 4,7% (см. рис. 4.4). Причина заключается в отличиях тактики формирования показаний к ИДМ в разных диагностических центрах. Большинство клиник, в том числе и зарубежных, предпочитают настойчиво предлагать пренатальное кариотипирование всем беременным, имеющим хотя бы один фактор риска, независимо от его прогностической значимости [1]. Такой подход обеспечивает максимальный охват группы риска, но невысокую частоту выявления ХА в связи с большим количеством «лишних» инвазивных вмешательств.

Тактика «каждому фактору риска – инвазивная диагностика» не требует творческого подхода и избавляет врача от скрупулезной оценки всех «за» и «против» ИДМ и сопоставления риска рождения больного ребенка и риска возможных осложнений после процедуры. В этих условиях ультразвуковое исследование может быть проведено формально без соблюдения оптимальных сроков для оценки ЭГМ ХА, поэтому ряд эхографических изменений у плода ускользает от внимания врача. В результате инвазивное исследование попадает в группу процедур, проведенных по изолированному фактору риска (например, по возрасту или анамнезу), хотя на самом деле показания являются сочетанными.

Многолетний опыт работы и постоянный анализ результатов собственных исследований помогли нам изменить подхо-

ды к формированию показаний к ИДМ. Информировав пациентку о возможности обследования с помощью ИДМ, основное внимание мы уделяем сочетанию факторов риска и данным ультразвукового исследования. При наличии двух и более факторов, а также при обнаружении ЭГМ ХА рекомендации по проведению ИДМ носят категоричный характер.

Наши исследования показали, что общая частота ХА в группе сочетанных показаний выше, чем при кариотипировании по изолированным «классическим» факторам риска (возраст, отягощенный анамнез, наличие ХА у одного из супругов, данные ИФА) и составляет 10,2%. После деления группы сочетанных показаний на две подгруппы (1 – ультразвуковые изменения + любой фактор риска, 2 – сочетание любых факторов риска при нормальной эхографической картине) оказалось, что при наличии ЭГМ ХА (подгруппа 1) частота выявления ХА резко увеличилась и составила 21,4%, тогда как при отсутствии ультразвуковых отклонений (подгруппа 2) этот показатель равнялся 6,1%.

Таким образом, отсутствие ЭГМ ХА у плода в группе пациенток, имеющих другие факторы риска, значительно снижает (но не исключает!) наличие ХА. В этих случаях семье следует предоставлять подробную информацию как о возможности обследования с помощью ИДМ, так и о риске осложнений после процедуры. Эта тактика позволяет уменьшить количество инвазивных вмешательств за счет формирования более концентрированной группы риска и повысить частоту выявляемости ХА. Очевидно, что такой подход требует очень высокой квалификации врачей и не может быть рекомендован тем клиникам, где качество ультразвуковых исследований страдает по тем или иным причинам.

Высокая чувствительность эхографии позволила нам в повседневной практике строго регламентировать действия врача при формировании показаний к ИДМ. Во-первых, ультразвуковые исследования проводятся в сроки, оптимальные для визуализации внутренних структур плода (21–24 нед). Пациенткам, обратившимся в центр раньше, ультразвуковые исследования либо переносятся, либо обязательно повторяются даже в тех случаях, когда никаких эхографических отклонений при первом обращении найдено не было. В тех случаях, когда ультразвуковые параметры соответствуют норме, но пациентка относится к группе риска, в протоколе обследования делается запись: «Эхографические маркеры хромосомной патологии не выявлены. Учитывая возраст пациентки (отягощенный анамнез, данные ИФА и т.д.), пренатальное кариотипирование возможно по желанию семьи». Если ЭГМ ХА обнаружены, рекомендации носят более категоричный характер: «Учитывая наличие эхографических признаков хромосомной патологии (далее следует перечень обнаруженных изменений), показано пренатальное кариотипирование (указывается дата и время проведения процедуры)».

Такая тактика формирования показаний к ИДМ позволила нам со временем сконцентрировать группу риска, т.е. сократить кариотипирование по классическим факторам риска, увеличить количество вмешательств по сочетанным показаниям и по данным ультразвукового исследования и, соответственно, повысить частоту выявляемости ХА с 3–4% в начале 90-х гг. до 17–18% в 2001 г., т.е. в 5 раз (рис. 4.5, 4.6).

Следует подчеркнуть, что эффективность любой тактики формирования показаний к пренатальному кариотипированию можно оценить только по достоверным данным об исходах всех беременностей, а не только по сведениям о том, как закончились беременности после ИДМ. Результаты нашей работы свидетельствуют

о высоком качестве диагностики ХА и оправданности выбранной тактики, поскольку частота пропущенных случаев синдрома Дауна, по данным ретроспективного анализа, составила только 28,9% [33].

В отечественной пренатальной диагностике популярность эхографических показаний к ИДМ растет год от года, что прекрасно демонстрируют данные мультицентровых исследований (табл. 4.10).

По данным I РМЦИ, на их долю приходилось 27,7%, по данным II РМЦИ — уже 31,6% всех инвазивных вмешательств на фоне сокращения обследований по данным биохимических исследований. В 2000 г. в 11 из 22 клиник ультразвуковые отклонения доминировали над другими показаниями к пренатальному кариотипированию и составляли более 1/3 в общей структуре показаний к ИДМ.

В целом частота выявляемости ХА в обоих РМЦИ варьировала от 0% до 18,4%, что, как указывалось выше, объясняется разной тактикой формирования показаний к ИДМ (рис. 4.7). Наиболее высокие показатели (свыше 10%) были достигнуты в клиниках, где эхографические показания к ИДМ превалировали над другими факторами риска. Интересные данные были представлены одним из участников II РМЦИ. Показатель выявляемости ХА составил 44,4% (sic!) при небольшом количестве инвазивных вмешательств и поначалу вызвал изумление, поскольку многократно превысил все опубликованные мировые данные. В дальнейшем выяснилось, что в исследование были включены не только результаты пренатального кариотипирования, но и данные цитогенетических исследований плодного материала при неразвивающихся беременностях и самопроизвольных прерываниях в ранние сроки. Эти результаты полностью совпали с данными Н.М. Побединского и соавт. [5] (40%) и лишней раз доказали, что основной причиной потерь беременностей в I триместре являются ХА.



Рис. 4.5. Динамика изменения показаний к пренатальному кариотипированию.

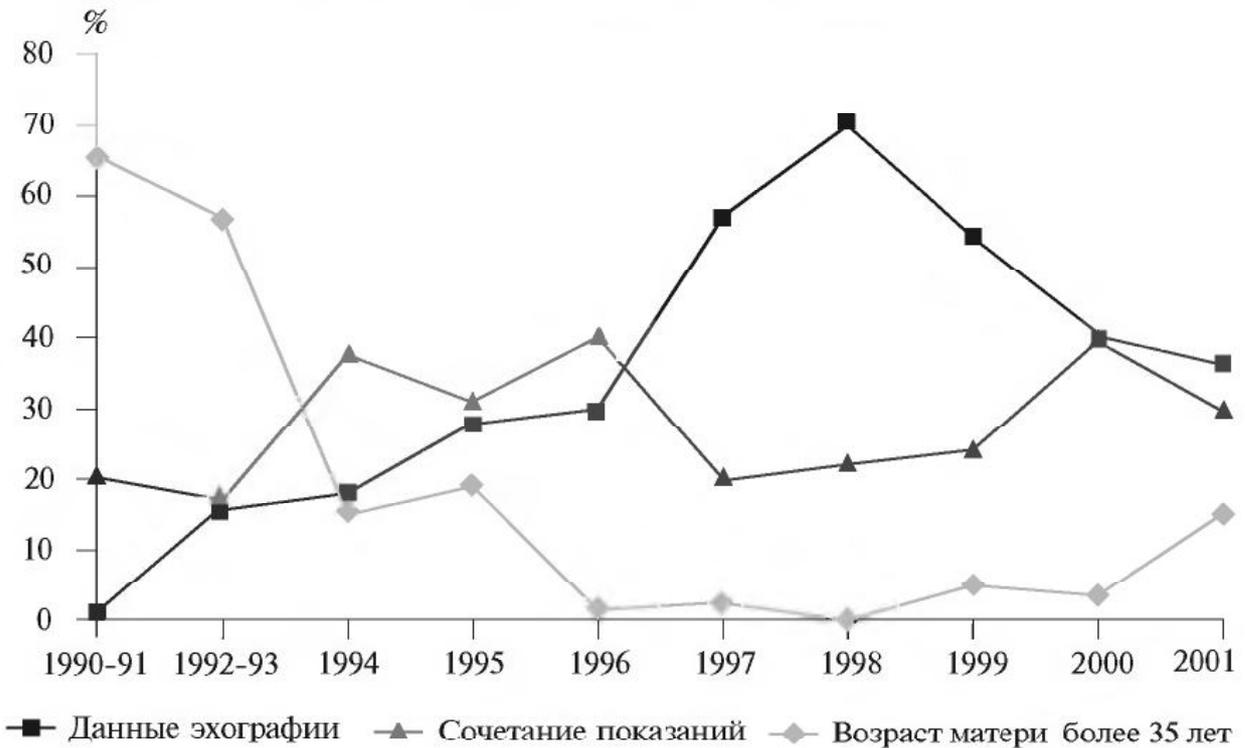


Рис. 4.6. Динамика изменения частоты выявляемости ХА.

Подводя итог рассуждениям о формировании показаний к пренатальному кариотипированию, можно сделать вывод о том, что на сегодняшний день в этой области существуют две тактики ведения пациенток, угрожаемых по рождению детей

с ХА. Первая, которую можно условно назвать «пассивной», подразумевает проведение ИДМ по классическим показаниям, то есть всем беременным, имеющим факторы риска. Такой подход к ИДМ дает относительно невысокую частоту выявления

Таблица 4.10. Формирование показаний к пренатальному кариотипированию

Показания к ИДМ	I РМЦИ, 1998	II РМЦИ, 2000
Возраст	23,0%	25,0%
Отягощенный анамнез	4,4%	9,2%
ХА у родителей	1,4%	1,7%
Данные ИФА	28,2%	15,9%
Данные эхографии	27,7%	31,6%
Сочетание факторов риска	8,8%	15,8%
Другие	6,5%	0,8%

ХА, поскольку выделяет среди пациенток максимально большую группу риска, однако позволяет строго регламентировать работу врача.

По нашему мнению, «пассивную» тактику ведения следует рекомендовать диагностическим центрам в следующих случаях:

- центр оснащен ультразвуковой аппаратурой с невысокой разрешающей способностью, не позволяющей проводить качественные эхографические исследования;
- специалисты ультразвуковой диагностики имеют средний уровень подготовки;

– организация службы пренатальной диагностики в регионе не позволяет осуществлять динамический контроль за пациентками в нужном объеме.

Алгоритм работы при «пассивной» тактике очень прост: есть фактор риска – показана инвазивная диагностика (рис. 4.8).

«Активная» тактика ведения подразумевает формирование более концентрированной группы риска, что позволяет повысить выявляемость ХА, уменьшить количество инвазивных вмешательств и, соответственно, сократить число потерь беременностей, связанных с ИДМ. «Ак-

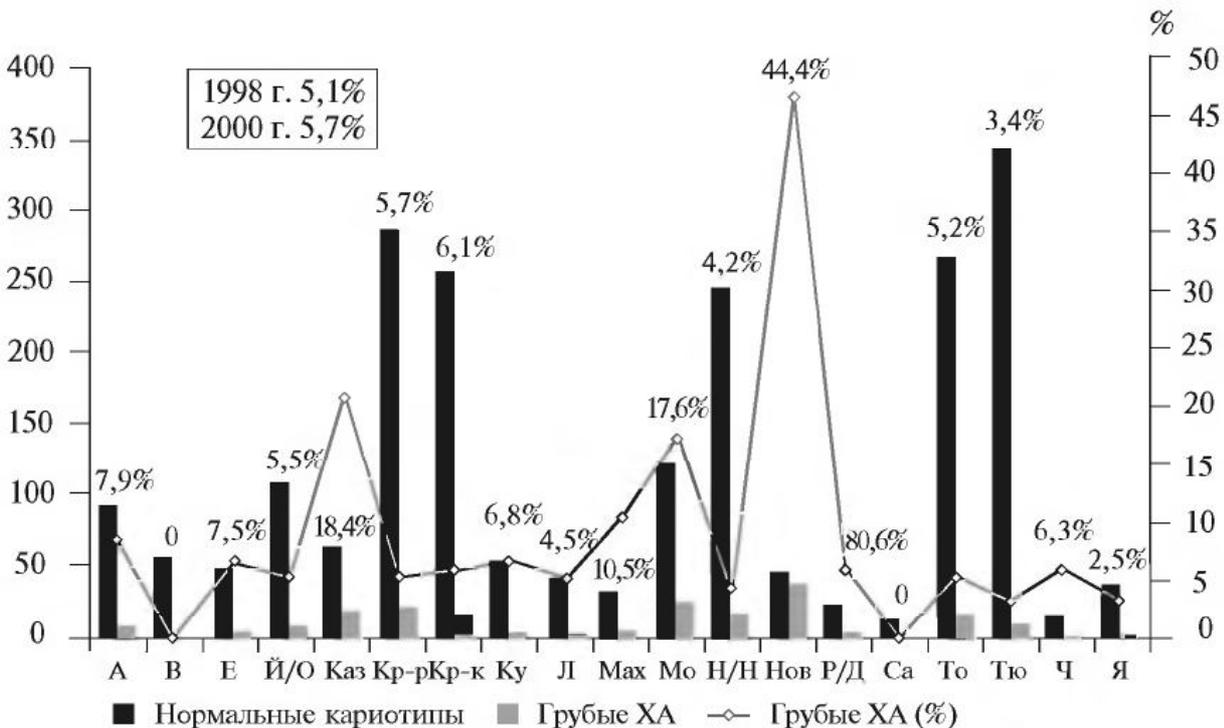


Рис. 4.7. Частота выявляемости ХА по данным II РМЦИ.

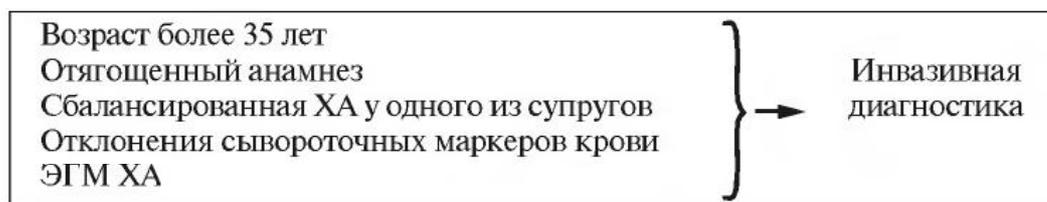
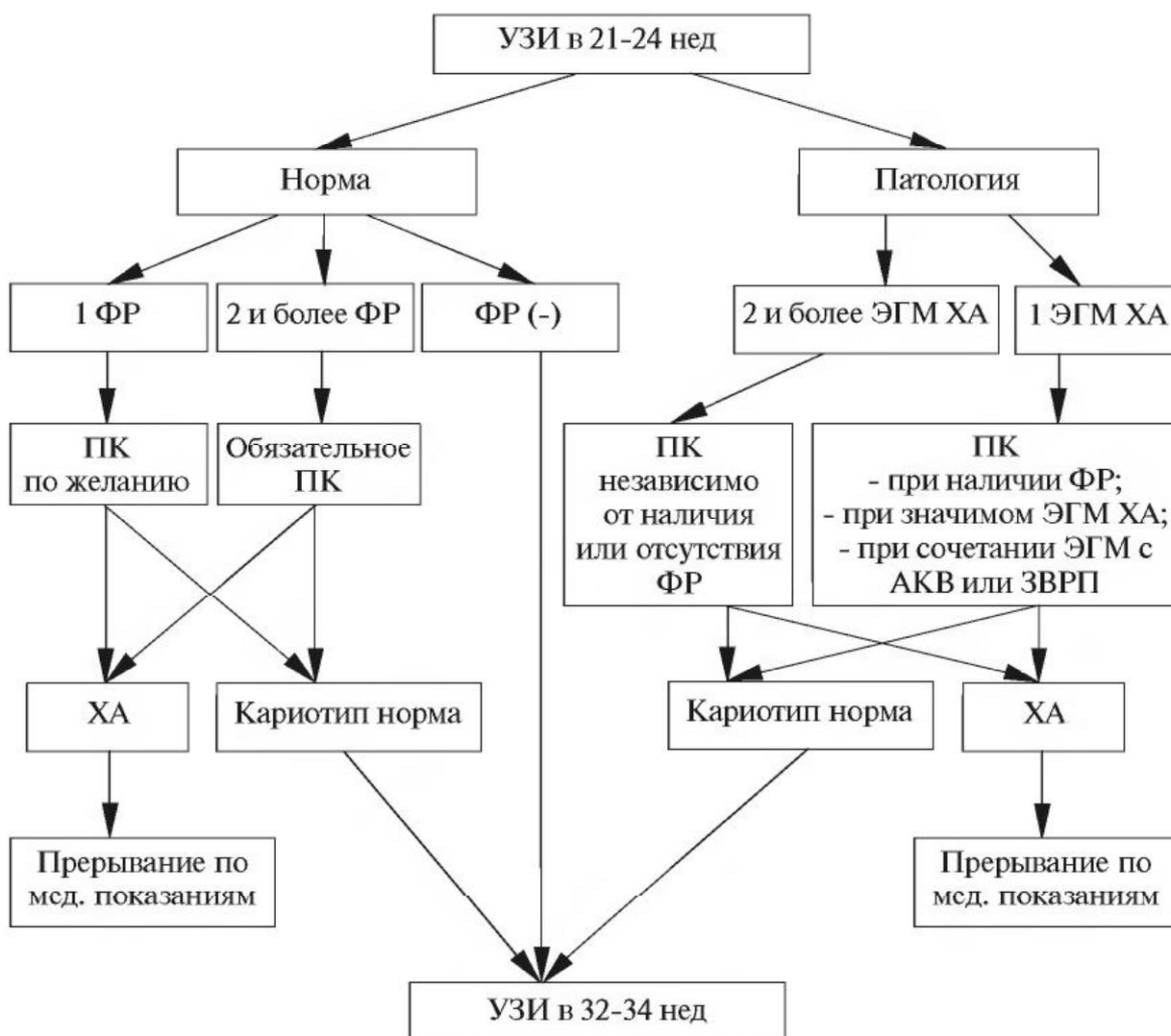


Рис. 4.8. Алгоритм формирования показаний к пренатальному кариотипированию при «пассивной» тактике ведения пациенток.



- УЗИ – ультразвуковое исследование
- ФР – фактор риска
- ЗВРП – задержка внутриутробного развития плода
- АКВ – аномальное количество вод
- ПК – пренатальное кариотипирование
- ЭГМ ХА – эхографические маркеры хромосомных аномалий

Рис. 4.9. Алгоритм формирования показаний к пренатальному кариотипированию.

тивную» тактику можно рекомендовать следующим диагностическим центрам:

- центр оснащен ультразвуковыми аппаратами среднего и экспертного класса;
- квалификация специалистов ультразвуковой диагностики позволяет достоверно оценивать наличие ЭГМ ХА;
- организация службы в регионе позволяет осуществлять динамический контроль за пациентками во время беременности и планировать адекватную помощь новорожденным в полном объеме.

«Активная» тактика требует от врача большой ответственности и творческого подхода к формированию показаний к пренатальному кариотипированию. Она основана на постоянном сопоставлении прогностической значимости факторов риска у конкретной беременной с реальным риском рождения ребенка с ХА. Важным условием «активной» тактики является полное взаимопонимание врача и пациентки.

Алгоритм работы при «активной» тактике был разработан в нашем центре много лет назад (рис. 4.9). Несомненно, он более сложный, однако многократно проверен в условиях практического здравоохранения. Его применение позволяет существенно улучшить работу диагностического центра и реально повысить выявляемость ВНЗ плода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Prenatal Diagnosis in Europe // Eur. J. Hum. Genet. 1997. V. 5. Suppl. 1.
2. Кулешов Н.П. Частота возникновения и судьба хромосомных аномалий у человека: Автореф. дисс. ... док. мед. наук. М., 1979.
3. Бочков Н.П. Чеботарев А.Н. Наследственность человека и мутагены внешней среды. М., 1989.
4. Золотухина Т.В. Пренатальная диагностика хромосомных болезней: Автореф. дисс. ... док. мед. наук. М., 1994.
5. Побединский Н.М., Кириллова Е.А., Красников Д.Г. и др. Роль медико-генетического консультирования в акушерстве и перинатологии // Акуш. Гинек. 2000. № 4. С. 52–55.
6. Galjaard H. Genetic metabolic disease: early diagnosis and prenatal diagnosis. Amsterdam: Elsevier North Holland, 1980.
7. Гузев Г.Г. Генетический скрининг врожденных и наследственных заболеваний у детей. М.: Центр детской телемедицины и новых информационных технологий. Выпуск 1, 2001.
8. Шайхутдинова Л.Н. Врожденные пороки развития: социально-гигиеническое значение и пути снижения младенческой смертности: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Казань, 1999.
9. WHO Hereditary diseases programme // The contribution of human genetics to health for all / WHO Chronicle. 1982. V. 35. P. 186–190.
10. Кулиев А.М. Возможности пренатальной диагностики в профилактике врожденных и наследственных заболеваний // Итоги науки и техники. Генетика человека. М., 1990. С. 7.
11. Steele M., Breg W. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells // Lancet. 1966. V. 383. P. 5.
12. Valenti C., Schutta E., Kehaty T. Prenatal diagnosis of Down's syndrome // Lancet. 1968. II. V. 220.
13. Михайлов А.В. Внутриматочные вмешательства под ультразвуковым контролем во время беременности // Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Т. 2. / Под ред. Митькова В.В., Медведева М.В., М.: Видар, 1996. С. 280–302.
14. Юдина Е.В. Кордоцентез // Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика / Под ред. Петриковского Б.М., Медведева М.В., Юдиной Е.В. М.: РАВУЗДПП, Реальное Время, 1999. С. 231–253.
15. Гордиенко И.Ю. Аспирация ворсин хориона и плаценты // Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика / Под ред. Петриковского Б.М., Медведева М.В., Юдиной Е.В. М.: РАВУЗДПП, Реальное Время, 1999. С. 215–230.
16. Юдина Е.В. Инвазивные методы диагностики в ранние сроки беременности // Пре-

- натальная диагностика врожденных пороков развития в ранние сроки беременности / Под ред. Медведева М.В. М.: РАВУЗДПП, Реальное Время, 1999. С. 123–151.
17. Юдина Е.В. Значение эхографии при инвазивных методах диагностики в акушерской практике: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 1997. С. 60.
 18. Бахарев А.А., Каретникова Н.А., Доронина О.А., Алексеева М.Л. Опыт пренатальной диагностики хромосомной патологии // Акуш. Гинек. 1997. № 4. С. 6–10.
 19. S. Smith-Jensen S., Permin M., Philip J. Sampling success and risk by transabdominal chorionic villus sampling, transcervical chorionic villus sampling and amniocentesis: a randomized study // Ultrasound Obstet. Gynecol. 1991. V. 1. P. 86–90.
 20. Ager R., Oliver R. The risks of mid-trimester amniocentesis, being a comparative, analytical review of the major clinical studies. Salford, 1986.
 21. Tabor A., Philip J., Madsen M. et al. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women // Lancet. 1986. I. V. 1287. P. 93.
 22. Юдина Е.В., Сыпченко Е.В., Варламова О.Л. и др. Инвазивные методы исследования в акушерской практике: итоги первого Российского мультицентрового исследования // Пренат. Диагн. 2002. Т. 1. № 1. С. 11–16.
 23. Юдина Е.В., Сыпченко Е.В., Медведев М.В. и др. Инвазивные методы исследования в акушерской практике: итоги второго Российского мультицентрового исследования // Пренат. Диагн. 2002. Т. 1. № 2. С. 91–96.
 24. Баранов В.С. Генетический мониторинг и проблемы пренатальной диагностики наследственных и врожденных болезней в Санкт-Петербурге // Медико-генетическая служба Санкт-Петербурга / Под ред. Баранова В.С., Романенко О.П. СПб.: ГКД МГЦ, 1999. С. 29.
 25. Козлова С.И., Демикова М.С., Семанова Е.А., Блинникова М.Е. Наследственные синдромы. М.: Медицина, 1996.
 26. Elias Sh., Simpson J. Genetic screening // Essentials of prenatal diagnosis / Eds. Simpson J., Elias Sh. Churchill Livingstone, 1993. P. 15–26.
 27. Баранов В.С. Генетический мониторинг социально значимых наследственных болезней в Санкт-Петербурге // Мутагены и канцерогены в окружающей среде. СПб.: РАН, 1998. С. 13–22.
 28. Приказ Министерства здравоохранения России «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей» // Пренат. Диагн. 2002. Т. 1. № 1. С. 5–11.
 29. Lioquet Ph., Feitsma A., Hauspy J. et al. The psychological advantages of advancing the gestational age for amniocentesis // Ultrasound Obstet. Gynecol. 1998. V. 12. Suppl. 1. P. 59.
 30. Юдина Е.В. Роль эхографии в формировании показаний к пренатальному кариотипированию // Ультразвук. Диагн. 1998. № 1. С. 42–50.
 31. Бутамо И.В., Верлинская Д.К., Ковалева Н.В., Романенко О.П. Мониторинг врожденных пороков развития // Медико-генетическая служба Санкт-Петербурга / Под ред. Баранова В.С., Романенко О.П. СПб.: ГКД МГЦ, 1999. С. 37–51.
 32. Кулакова Т.А., Турица А.А., Шестовских О.Л. и др. Пренатальная диагностика синдрома Дауна у плода // Материалы II Российского форума «Мать и дитя» М., 2000. С. 71.
 33. Юдина Е.В. Синдром Дауна: проблемы и ошибки диагностики в пренатальном периоде // Ультразвук. Диагн. Акуш. Гинек. Педиат. 1999. Т. 7. № 4. С. 272–278.
 34. Mikkelsen M., Stene J. Genetic counselling in Down's syndrome // Hum. Hered. 1970. V. 20. P. 457–464.
 35. Stene J., Stene E., Mikkelsen M. Risk for chromosome abnormality at amniocentesis following a child with a non-inherited chromosome aberration // Prenat. Diagn. 1984. V. 4. P. 81–95.
 36. Золотухина Т.В. Кухаренко В.И. Методы пренатальной цитогенетической диагностики // Итоги науки и техники. Генетика человека / Под ред. Кулиева А.М. М.: ВИНИТИ, 1990. С. 72.

37. Прозорова М.В., Верлинская Д.К., Шандлоренко С.К. и др. Хромосомные перестройки в семьях с отягощенным акушерским анамнезом // Медико-генетическая служба Санкт-Петербурга / Под ред. Баранова В.С., Романенко О.П. СПб.: ГКД МГЦ, 1999. С. 134–136.
38. Boue A. European collaborative study on structural chromosome anomalies in prenatal diagnosis. Group report // *Prenatal Diagnosis* / Ed. Murken A. Stuttgart: Euke, 1979.
39. Харпер П. Практическое медико-генетическое консультирование. М.: Медицина, 1984. С. 64–74.
40. Boue A., Gallano P. A collaborative study of the segregations of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses // *Prenat. Diagn.* 1984. V. 4. P. 45–67.
41. Petrovsky D., Borgaonkar D. Segregation analysis in reciprocal translocation carriers // *Amer. J. Med. Genet.* 1984. V. 19. P. 137–159.
42. Использование некоторых факторов сыворотки крови беременных в пренатальной профилактике пороков развития и синдрома Дауна у плода // Методические рекомендации № 6 / Департамент здравоохранения г. Москвы. М., 1996.
43. Тарасенко Т.В. Эффективность скринингового обследования беременных на содержание альфафетопротеина в диагностике врожденной и хромосомной патологии плода // *Ультразвук. Диагн. Акуш. Гинек. Педиат.* 2001. Т. 9. № 1. С. 29–37.
44. Wald N., Cuckle H., Densem J., Nanchahal K. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy // *Brit. Med. J.* 1988. V. 297. P. 883–887.
45. Phillips O., Elias S., Simpson J. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in women less than 35 years of age: hGC, AFP, uE3 // *Proceed. 8th Inter. Congr. Human Genet.* Washington, 1991. P. 1844.
46. Автоматизированная комплексная программа пренатальной профилактики синдрома Дауна «Прогноз» // Методические рекомендации № 15 МЗ РФ. М., 1998.
47. Золотухина Т.В., Шилова Н.В., Чивилев И.В. и др. Профилактика синдрома Дауна // *Ультразвук. Диагн. Акуш. Гинек. Педиат.* 1999. Т. 7. № 4. С. 279–284.
48. Медведев М.В. К вопросу о роли эхографии в определении индивидуального риска рождения ребенка с синдромом Дауна при использовании автоматизированных программ // *Ультразвук. Диагн. Акуш. Гинек. Педиат.* 1999. № 4. С. 284.
49. Кузнецова Т.В., Баранов А.Н., Киселева Н.В. и др. Пренатальная диагностика хромосомных болезней у плода: десятилетний опыт // *Вест. Росс. Асс. Акуш. Гинек.* 1997. № 3. С. 95–99.
50. Murotsuki J., Tanigawara S., Uebara S. et al. Sonographic findings and fetal chromosomal studies undertaken prenatally by fetal blood sampling using cordocentesis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1993. V. 3. P. 338–345.
51. Rizzo N., Pittalis M.C., Pilu G. et al. Prenatal karyotyping in malformed fetuses // *Prenat. Diagn.* 1990. V. 10. P. 17–23.
52. Benacerraf B.R., Barss V.A., Laboda L.A. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985. V. 151. P. 1078–1079.
53. Snijders S., Nikolaidis K. Ultrasound markers for fetal chromosomal defects. N.Y., L.: The Parthenon Publ. Gr., 1996.
54. Rotmensch S., Liberati M., Bronshtein M. et al. Prenatal sonographic findings in 187 fetuses with Down syndrome // *Prenat. Diagn.* 1997. V. 17. P. 1001–1009.
55. Bromley B., Lieberman E., Benacerraf B. The incorporation of maternal age into the sonographic scoring index for the detection at 14–20 weeks of fetuses with Down's syndrome // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1997. V. 10. P. 321–324.
56. Respondek M., Kaczmarek D., Borowski D. et al. Fetal echocardiography in Down syndrome // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1997. Suppl. 1. A. 53.
57. Wessels M., Los F., Wladimiroff J. Prenatal ultrasound findings and outcome in cases of trisomy 21 // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1997. Suppl. 1. A. 90.
58. Веропотвелян Н.П., Кодунов Л., Веропотвелян П.Н. и др. Современные пути профилактики синдрома Дауна: значение эхогра-

- фии как самостоятельного подхода в предварительной пренатальной диагностике трисомии 21 хромосомы у плода // Ультразвук. Диагн. Акуш. Гинек. Педиат. 1993. № 3. С. 110–114.
59. Feuchtbaum L., Currier R., Lorey F., Cunningham G. Prenatal ultrasound findings in affected and unaffected pregnancies that are screen-positive for trisomy 18: the California experience // *Prenat. Diagn.* 2000. V. 20. P. 293–299.
60. Дж. Ван Фехт. Ультразвуковые маркеры хромосомных аномалий у плода // Ультразвук. Диагн. 1997. № 3. С. 37–44.
61. Chen C., Hung T., Jan S., Jeng C. Enlarged Cisterna Magna in the third trimester as a clue to fetal trisomy 18 // *Fetal Diagn. Ther.* 1998. V. 13. P. 29–34.
62. Юдина Е.В. Трисомия 18: анализ 28 случаев пренатальной диагностики // *Пренат. Диагн.* 2002. Т. 1. № 1. С. 35–42.

5

**ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ
В ПРЕНАТАЛЬНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ***В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова, Т.Э. Иващенко, Т.К. Кашеева*

Как следует из предыдущего раздела, материал плода может быть получен и подвергнут специальным лабораторным исследованиям практически при любом сроке беременности. При этом основная часть лабораторной диагностики касается плодов в 10–25 нед беременности. Проведение пренатальной диагностики (ПД) в более ранние (до имплантации) или в более поздние (III триместр беременности) сроки принципиально возможно, однако в этих случаях она применяется сравнительно редко, так как сопряжена со значительными методическими трудностями и акушерскими осложнениями.

Материалом для лабораторных исследований в стандартные сроки беременности, регламентированные Приказом МЗ РФ № 457 от 28.12.2000 г., являются амниотическая жидкость (АЖ), ворсинки хори-

она или плаценты, а также пуповинная кровь плода. С помощью соответствующих цитогенетических, молекулярных и биохимических методов на образцах плодного материала можно провести ПД практически всех хромосомных болезней, большинства наиболее тяжелых моногенных болезней, а также уточнить наличие некоторых врожденных пороков развития.

Многолетний опыт нашего центра в области лабораторных методов ПД свидетельствует о том, что наиболее широко используемым материалом плода для цитогенетических и молекулярных исследований являются ворсины хориона или плаценты, заметно реже — пуповинная кровь и, наконец, наиболее простая для оперативного получения АЖ используется нами в настоящее время лишь в единичных случаях и по специальным показаниям.

ДИАГНОСТИКА ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Спектр показаний к ПД варьирует в зависимости от диагностических возможностей и специализации соответствующих центров или лабораторий. При этом большинство пренатальных исследований (до 90%) приходится именно на ци-

тогенетический анализ. Это связано с большой долей беременных, имеющих высокий риск рождения ребенка с хромосомной патологией. Такими абсолютными показаниями к кариотипированию плода являются:

- возраст беременной свыше 35 лет;
- рождение предыдущего ребенка с болезнью Дауна или другими хромосомными aberrациями;
- семейное носительство хромосомных перестроек;
- рождение предыдущего ребенка с множественными пороками развития;
- биохимические и ультразвуковые маркеры хромосомных болезней у плода.

Помимо этого, согласно опыту нашего центра [1–3], кариотипирование целесообразно проводить во всех случаях наличия плодного материала независимо от основной причины инвазивного вмешательства (моногенные болезни, резус-конфликт и др.).

Основные принципы цитогенетической пренатальной диагностики

В настоящее время проблема цитогенетической диагностики при любом сроке беременности практически решена. Разработаны надежные и эффективные методы хромосомного анализа клеток плода и зародышевых оболочек. В зависимости от срока беременности и задач исследования материалом для хромосомного анализа могут служить клетки АЖ, хориона, плаценты и лимфоциты пуповинной крови плода, полученные тем или иным инвазивным способом. В нашем центре наиболее часто используются клетки хориона (I триместр) или клетки плаценты (II триместр), полученные с помощью трансабдоминальной хорионбиопсии или плацентоцентеза. Хромосомные препараты из тканей хориона или плаценты готовят прямым или косвенным методами, детально рассмотренными ранее в методических рекомендациях [4] и соответствующем руководстве [5].

Преимущества и недостатки цитогенетического анализа при использовании разных методов получения хромосомных препаратов из образцов плодного материала представлены в табл. 5.1.

Использование в большинстве центров комплекса цитогенетических и молекулярно-цитогенетических методов диагности-

ки позволяет получить наиболее полную информацию о кариотипе плода на разных стадиях внутриутробного развития.

При пренатальном кариотипировании следует руководствоваться принципами анализа препаратов хромосом, принятыми в международной клинической цитогенетике [6, 7] и утвержденными Министерством здравоохранения РФ [8], а также правилами международной номенклатуры описания кариотипа [9].

Особенности цитогенетического анализа клеток различного плодного происхождения

Клетки амниотической жидкости

Клетки АЖ представлены несколькими типами различного происхождения:

- клетки амниотической оболочки (собственно амниоциты),
- эпителиальные клетки плода (эпидермиса, пищеварительного тракта, мочеполовых и дыхательных путей, слизистой оболочки ротовой полости).

Количественный и качественный состав клеток АЖ, а также концентрация жизнеспособных клеток имеют индивидуальную вариабельность и зависят от стадии развития. Оптимальным для цитогенетических исследований является амниотический эпителий – активно пролиферирующий клон клеток, специфический для данной культуры. Между тем точная идентификация типов клеток, способных к митотическим делениям и клонообразованию в условиях клеточных культур *in vitro*, весьма затруднена [10].

Наиболее часто для культивирования используют амниотические клетки, полученные в срок 15–18 нед беременности. Использование для этих целей амниоцитов более ранних (12–14 нед беременности) или более поздних (после 20 нед беременности) сроков принципиально возможно, но, как правило, резко осложняет и удлиняет процесс диагностики, увеличивает число неудачных попыток.

Стандартное культивирование клеток АЖ включает следующие этапы: постановку культуры, субкультивирование, ги-

Таблица 5.1. Характеристика методов получения цитогенетических препаратов для кариотипирования плода

Метод	Преимущества	Недостатки	Эффективность, %
Культивирование клеток АЖ и клеток хориона или плаценты	Высокое качество хромосомных препаратов: - достаточное количество метафазных пластинок - возможность дифференциального окрашивания хромосом различными методами	Возможность контаминации культур материнскими клетками Длительность культивирования (1,5-3 нед) Опасность инфицирования культуры Дорогостоящие реактивы, оборудование и расходные материалы Вес образца не менее 5 мг	99 (~70)*
Варианты «прямого» метода анализа клеток хориона или плаценты	Скорость (1-2 дня) Возможность анализа образца небольшого объема Возможность анализа в I, II и III триместрах беременности Отсутствие контаминации материнскими клетками Экономичность	Низкий митотический индекс Недоступность некоторых методов дифференциальной окраски хромосом	96-99 (>99)*
Культивирование лимфоцитов пуповинной крови	Относительная скорость (2-4 дня) Высокое качество хромосомных препаратов: - достаточное количество метафазных пластинок - возможность дифференциального окрашивания хромосом различными методами	Возможность контаминации культур материнскими клетками Возможность исследования начиная с 18 нед беременности	>99 (>99)*

Примечание. * – собственные данные.

потоническую обработку и фиксацию. Несмотря на широкое использование культур клеток АЖ в мировой практике, единой методики для получения из них хромосомных препаратов не существует. Для культивирования клеток АЖ используют два основных подхода, различающихся по способу получения колоний и методам фиксации.

1. Flask-метод – культивирование клеток во флаконах и фиксация суспензии монослойной культуры после трипсинизации. Анализ проводят в двух из трех культур (по 10 метафаз для каждого образца). Если во всех метафазных пластинках наблюдается одинаковый кариотип, диаг-

ноз считается установленным. В случае обнаружения единичной метафазы с аберрантным кариотипом (числовым или структурным), анализируется резервная третья культура. Если одна и та же хромосомная аберрация определяется более, чем в одной метафазе из одного флакона, но не подтверждается в остальных флаконах, ставится диагноз «псевдомозаицизм». В случае обнаружения одной и той же хромосомной аномалии более чем в одном флаконе, устанавливается диагноз «истинный мозаицизм».

2. Метод *in situ* – культивирование и фиксация клеток на покровных стеклах в чашках Петри или специальных флаконах-

слайдах. Анализ проводят по метафазным пластинкам из трех культуральных чашек (всего анализируют 10 колоний). При выявлении аномального клона анализируют все культуры. Хромосомная aberrация, наблюдаемая лишь в одной чашке, свидетельствует о «псевдомозаицизме», более чем в одной — об «истинном мозаицизме».

Процесс стандартного культивирования амниоцитов с момента получения образца АЖ до кариотипирования занимает в среднем 14–21 день. К недостаткам можно отнести высокую стоимость культуральных питательных сред и оборудования, что немаловажно для отечественных лабораторий, а также высокую (до 2%) вероятность контаминации образца клетками материнского происхождения [11].

В последние годы разработан принципиально новый подход к анализу хромосом из культивированных клеток. Метод «pipett» основан на микроманипуляционной изоляции метафазных и прометафазных клеток из несуспенсионных культур благодаря их морфологическим особенностям и ослаблению связи с субстратом [12, 13]. Дальнейшая гипотоническая обработка и фиксация проводятся на единичных клетках. Этот способ позволяет сократить период культивирования до нескольких дней и, что особенно существенно, снизить риск диагностических ошибок, обусловленных как мозаицизмом, так и контаминацией образца. Получение прометафазных и метафазных пластинок таким способом возможно из любых первичных и перевиваемых культур [13]. К сожалению, дорогостоящее оборудование и трудоемкость препятствуют широкому внедрению этого прогрессивного метода в клиническую практику.

Клетки ворсин хориона (плаценты): «прямой» метод и длительное культивирование

Клетки ворсинчатого хориона (плаценты), доступные для цитогенетического анализа, имеют различное происхождение:

— клетки цитотрофобласта, дифференциация которого происходит на стадии морулы;

— клетки мезенхимы, которые дифференцируются из внутренней клеточной массы зародыша на стадии бластоцисты.

Для хромосомного анализа по клеткам хориона или плаценты используют два основных метода.

1. Длительное культивирование в монослойной культуре. Как и в случае анализа клеток АЖ, существует большое число модификаций культивирования клеток ворсин хориона. Подробнее ознакомиться с ними можно в соответствующей литературе [10, 14, 15]. Отметим лишь, что растущие первичные культуры имеют гетерогенный клеточный состав с преимущественным ростом фибробластоподобных клеток мезенхимальной стромы ворсин. Образование колоний или рыхлого монослоя обычно происходит к 10–12-му дню культивирования. Основные принципы анализа культур клеток ворсин хориона и интерпретации результатов аналогичны таковым для культур клеток АЖ.

2. «Прямые» препараты. Метод анализа «прямых» препаратов базируется на исследовании спонтанно делящихся клеток цитотрофобласта без их предварительного культивирования. Впервые препараты из ворсинчатой ткани хориона, содержащие метафазные пластинки удовлетворительного качества, без использования культуры клеток были получены группой миланских исследователей во главе с G. Simoni [14]. В последующие годы были предложены различные модификации метода, которые затрагивают все этапы обработки ворсин. По существу все варианты метода можно разделить на две группы:

— собственно «прямой», основанный на кратковременной (2–3 ч) преинкубации нативных ворсин перед гипотонической обработкой и фиксацией;

— «полупрямой», предполагающий увеличение времени инкубации нативных ворсин в культуральной среде с питательными добавками до 24, 48 или 72 ч.

Несмотря на кажущуюся простоту, эти способы редко дают стабильные результаты и поэтому, как правило, используются

в сочетании с культивированием. Типичными недостатками описанных вариантов прямого метода являются малое число метафазных пластинок, артефактная утрата хромосом при мацерации образца в уксусной кислоте и малая пригодность хромосом для стандартной дифференциальной окраски красителем Гимза. Подсчет числа митозов на «прямых» и «полупрямых» препаратах показал, что при инкубации ворсин в течение 2–3 сут митотическая активность клеток цитотрофобласта выше, чем при 2- или 24-часовой инкубации [16]. Это позволило предположить, что в момент биопсии клетки испытывают «шок», при котором нарушаются параметры клеточного цикла, и не вступают в митоз [17].

Нами разработаны собственные модификации прямого метода – метод «стряхивания-отпечатывания» [18] и ускоренный прямой метод [19]. Использование больших доз колхицина с одновременной обработкой в гипотоническом растворе позволяет получать препараты из хориона/плаценты в сроки беременности от 10 до 20 нед, удовлетворяющие всем критериям кариотипирования [6–9]. В сочетании с флуоресцентными методами дифференциальной окраски хромосом результативность этих методов превышает 99% [1–3].

Следует подчеркнуть, что эти модификации пригодны для приготовления препаратов хромосом из тканей с высокой естественной митотической активностью, включая любые ткани и органы зародыша. Интерфазные ядра, обработанные таким способом, вполне пригодны для FISH-метода со специфическими ДНК-зондами, что важно при верификации цитогенетического пренатального диагноза. Детально методики приготовления препаратов и варианты дифференциальной окраски описаны нами ранее [4, 5].

Высокая эффективность, быстрота и надежность при минимальной себестоимости обеспечили быстрое внедрение этих модификаций в различных пренатальных диагностических центрах России и стран ближнего зарубежья.

Лимфоциты крови плода

Для хромосомного анализа крови плода используют стандартную методику стимулирования лимфоцитов фитогемагглютинином. Обычно анализируют 11–20 метафазных пластинок.

Этот метод дает наиболее адекватное представление о хромосомном статусе плода и настоятельно рекомендуется для кариотипирования плода в случае хромосомного мозаицизма в плаценте, а также при наличии пороков развития не только во II триместре, но, как показывает наш опыт, и в поздние сроки беременности. В последнем случае кариотипирование плода позволяет решить вопрос о тактике ведения беременности, родов и неонатального периода.

Диагностические проблемы кариотипирования плода

К диагностическим ошибкам при цитогенетической ПД могут привести структурные перестройки хромосом, возникшие *de novo*, сверхчисленные маркерные хромосомы и мозаицизм хромосом.

Структурные перестройки хромосом, возникшие *de novo*

Структурные перестройки хромосом, не унаследованные от кого-либо из родителей при подтвержденном отцовстве, встречаются довольно редко (0,06–0,20% от всех пренатальных исследований) [20]. При обнаружении перестройки хромосом, действительно возникшей *de novo*, невозможно полностью исключить микроперестройки и, следовательно, несбалансированность хромосомного набора у плода. В этой ситуации риск рождения ребенка с аномалиями развития составляет 10%.

Маркерные хромосомы

Сверхчисленные маркерные хромосомы в пренатальном периоде выявляются с частотой 0,6–0,96/1000 [21]. Все маркерные хромосомы делятся на несколько классов: возникшие *de novo* и семейные, мозаичные и немозаичные, спутничные и лишённые

спутников. Риск рождения ребенка с аномалиями развития зависит от хромосом, принимающих участие в их образовании, а также от их принадлежности к тому или иному классу. Поэтому обнаружение в кариотипе плода маркерной хромосомы требует не только ее идентификации всемирно доступными методами, но и кариотипирования родителей для установления происхождения маркера и формы анеуплоидии (полная или мозаичная).

Прогноз в отношении плода более благоприятен, если один из фенотипически нормальных родителей является носителем идентичной маркерной хромосомы.

Общий риск аномалий развития у плода при сверхчисленных маркерных хромосомах, возникших *de novo*, составляет около 8% для сателлитных маркеров (содержащих короткие плечи акроцентрических хромосом, несущих рибосомные гены) и 27% – для несателлитных [20]. При этом наличие эухроматинового материала, выявленного методами дифференциального окрашивания (G-, Q-, NOR-, DA/DAPI) или FISH с использованием наборов цельнохромосомных ДНК-зондов, свидетельствует о частичной трисомии и существенно увеличивает вероятность аномалий развития.

Мозаицизм хромосом

Проблеме хромосомного мозаицизма в ПД уделяется особое внимание в связи с тем, что накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о совместности с внутриутробным развитием и живорождением многих аутосомных трисомий. При этом тяжесть проявления синдромов не зависит от формы анеуплоидии (полная или мозаичная) и доли анеуплоидных клеток в исследуемой ткани.

Вероятность обнаружения клеток с разным хромосомным набором существенно различается в зависимости от используемого метода приготовления препаратов. Однако в любом случае необходимо определить, является ли мозаицизм артефактным, т.е. возникающим в процессе приготовления хромосомных препаратов, или

он действительно отражает кариотип плода. В отличие от аутосомных моносомий, которые, как правило, обусловлены методическими моментами, моносомия X, а также трисомии по любым хромосомам набора требуют самого пристального внимания.

Наиболее частыми источниками диагностических ошибок являются контаминация образца и псевдомозаицизм.

Контаминация образца материнскими клетками

Образцы любого эмбрионального материала могут быть контаминированы клетками материнского происхождения.

При длительном культивировании материнские клетки могут пролиферировать и приводить к диагностическим ошибкам. Риск ошибок, обусловленных контаминацией, составляет 0,16% при культивировании клеток АЖ и выше (до 0,4%) при культивировании клеток ворсин хориона [20]. Избежать ошибочных результатов можно лишь при сокращении времени культивирования или использовании «прямого» метода приготовления препаратов.

Во избежание диагностических ошибок при анализе лимфоцитов пуповинной крови необходимо контролировать чистоту образца в соответствии с методикой, основанной на отличиях реакции фетального гемоглобина от окраски гемоглобина взрослых эритроцитов в щелочной среде [5, 22].

Псевдомозаицизм

Под псевдомозаицизмом понимают мозаицизм, который не отражает истинной хромосомной конституции индивидуума и обусловлен наличием отдельных клеток с хромосомным набором, отличающимся от кариотипа основной клеточной популяции. При этом хромосомную аномалию может иметь единичная клетка (одноклеточный псевдомозаицизм) или различные хромосомные аномалии могут встречаться в нескольких клетках (многоклеточный псевдомозаицизм).

На препаратах из культивированных клеток, фиксированных методом *in situ*, псевдомозаицизм регистрируется, если аномальный кариотип демонстрирует клетка на одном участке колонии, либо все метафазные пластинки одной колонии, либо несколько колоний. При flask-методе псевдомозаицизмом обозначают наличие многочисленных клеток с однотипной хромосомной аномалией в пределах одного флакона.

Частота псевдомозаицизма, по суммарным данным разных лабораторий, варьирует в пределах 0,6–1,0% [20].

Мозаицизм, ограниченный плацентой

Как уже отмечалось выше, ПД хромосомных аномалий проводится по клеткам либо плода, либо провизорных органов. Для интерпретации результатов ПД особенности происхождения анализируемого материала могут иметь принципиальное значение. Так, цитотрофобласт хориона, будучи производным трофэктодермы, а также мезодермальная строма ворсин хориона/плаценты обособляются от внутренней клеточной массы на стадии бластоцисты, т.е. имеют экстраэмбриональное происхождение. Амнион, формирующийся из первичной эктодермы, является эмбриональной структурой. Эмбриональное происхождение имеют все эпителиальные клетки АЖ, а также лимфоциты пуповинной крови.

На постимплантационных стадиях развития человека хромосомный набор в клетках плодных оболочек, как правило, соответствует кариотипу плода. Однако в некоторых случаях возможна дискордантность кариотипов в клетках экстраэмбри-

ональных тканей и плода. При этом несоответствие хромосомных наборов может быть полным или иметь мозаичную форму. Клеточные линии с аномальным кариотипом могут быть локализованы в тканях как внезародышевых оболочек, так и плода [23]. Присутствие аномального клеточного клона в тканях плода при его наличии в плаценте (т.е. истинный или генерализованный мозаицизм) подтверждается в 10% случаев плацентарного мозаицизма, или составляет 0,1% от всех развивающихся беременностей [24]. По обобщенным результатам ПД, случаи мозаичной анеуплоидии в тканях плода, имеющего нормальный кариотип в клетках провизорных органов, единичны [25]. Приблизительно в 2% случаев прогрессирующих беременностей цитогенетические аномалии, чаще мозаичные трисомии, ограничены плацентой [24].

Классификация типов ограниченного плацентой мозаицизма приведена в табл. 5.2.

Предполагается, что плацентарный мозаицизм является неблагоприятным фактором для развития плода. Риск внутриутробной задержки развития плода, самопроизвольного выкидыша, антенатальной гибели или преждевременных родов характерен для случаев плацентарного мозаицизма с достаточно высокой долей анеуплоидных клеток в цитотрофобласте, в экстраэмбриональной мезодерме или сразу во всех тканях плаценты (типы 1, 2 и 3 плацентарного мозаицизма соответственно) [24, 26]. Однако различные подходы к оценке акушерско-клинических проявлений плацентарного мозаицизма не позволяют в настоящее время

Таблица 5.2. Типы ограниченного плацентарного мозаицизма

Ткань	Тип 1	Тип 2	Тип 3
Цитотрофобласт	Анеуплоидия (мозаичная или полная)	Нормальный кариотип	Анеуплоидия (мозаичная или полная)
Мезенхимальная строма хориона	Нормальный кариотип	Анеуплоидия (мозаичная или полная)	То же
Ткани плода	То же	Нормальный кариотип	Нормальный кариотип



Рис. 5.1. Алгоритм пренатальной диагностики наследственных болезней.

считать его влияние на развитие плода абсолютно доказанным.

Очевидно, что принципиально вопрос о типе мозаицизма может быть решен только в случае параллельного анализа цитотрофобласта и мезодермы, т.е. комбинировании прямого метода приготовления препаратов с культивированием образцов хориона или плаценты. Необходимыми этапами диагностики в случаях мозаицизма должны быть также установление происхождения трисомной линии (стадия и механизм возникновения), а также исключение однородительской дисомии. Эти исследования особенно важны, когда в мозаицизм вовлечены хромосомы, для которых установлен феномен хромосомного импринтинга [27, 28].

Алгоритм пренатальной диагностики хромосомных болезней

Многолетний опыт ПД позволил нам

разработать алгоритм и предложить оптимальную схему инвазивной ПД (рис. 5.1). В основу алгоритма были заложены определенные условия работы.

1. Использование ранее разработанных нами методов приготовления препаратов ускоренным «прямым» способом, которые в сочетании с дифференциальной окраской хромосом позволяют проводить детальный анализ кариотипа плода уже через 3–4 часа после получения плодного материала.

2. Применение компьютерной отечественной установки для кариотипирования «Видео-Тест» в целях ускорения и повышения качества кариотипирования (стандартный вариант кариотипа, приготовленного таким методом, приведен на рис. 5.2).

3. Низкая частота осложнений после инвазивных вмешательств с целью получения плодного материала.

4. Сочетанная диагностика на одном образце генных и хромосомных болезней у плода.

Согласно нашему алгоритму, работа осуществляется в несколько последовательных этапов. Цитогенетический анализ, как правило, начинается с анализа дифференциально окрашенных хромосом на «прямых» препаратах из хориона или плаценты. При нормальном кариотипе у плода рекомендуется продолжение беременности. При недостаточной митотической активности в клетках цитотрофобласта через несколько дней следует провести повторную аспирацию ворсин хориона. В случае однотипной хромосомной патологии во всех проанализированных метафазных пластинках рекомендуется прерывание беременности. При наличии в биоптате хориона или плаценты маркерных хромосом

или хромосомного мозаицизма обязательно проводится кариотипирование родителей и предлагается проведение кордоцентеза для уточнения кариотипа плода. По результатам кордоцентеза рекомендуется продолжение беременности, а в случае подтверждения патологии – ее прерывание.

При проведении ПД в связи с высоким риском моногенной патологии после исключения основного диагноза, по нашему мнению, целесообразно проведение анализа кариотипа, поскольку сочетание высокого риска генной болезни и патологии кариотипа у одного плода в клинической практике встречается достаточно часто.

Верификация диагноза

Важным этапом ПД является верификация цитогенетического диагноза, включающая исследование влияния аномаль-

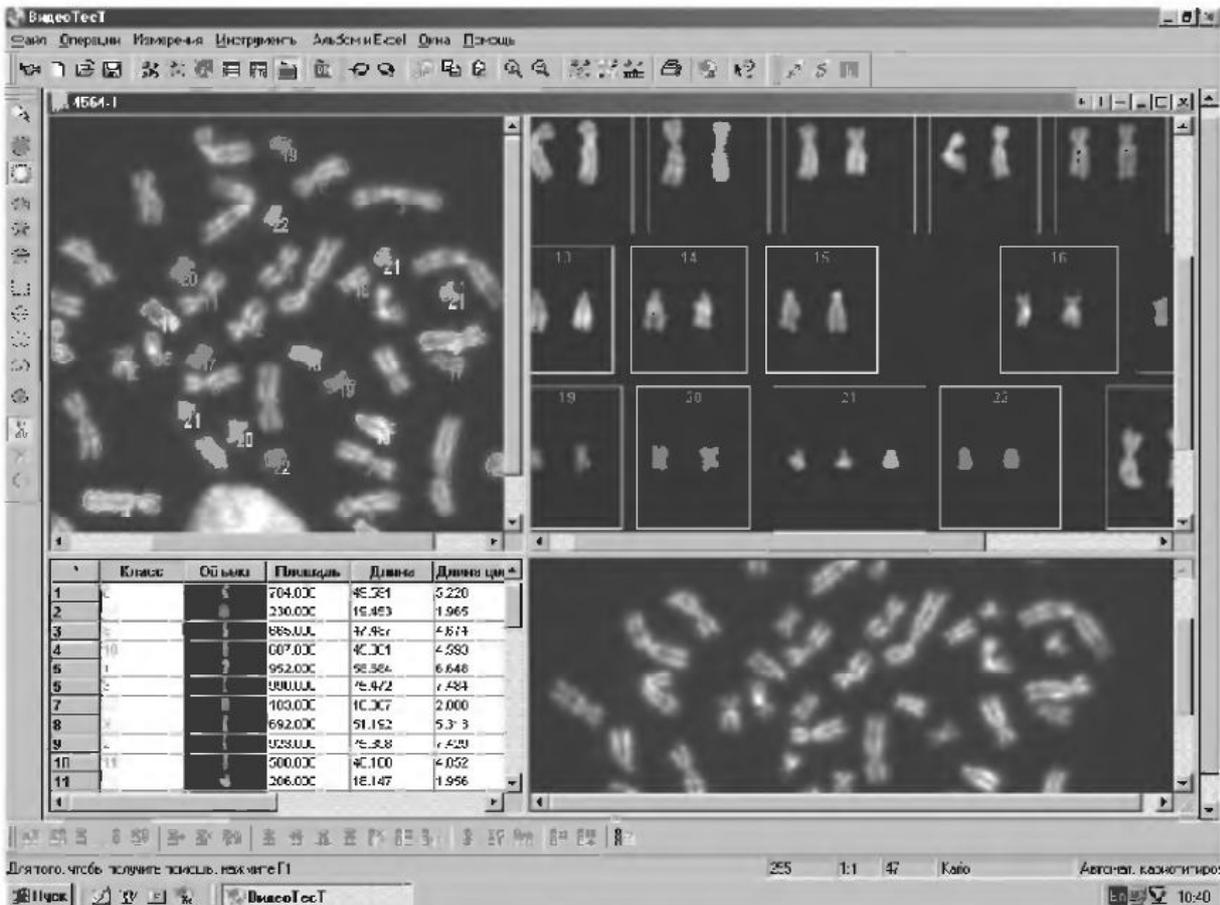


Рис. 5.2. Использование системы Видео-Тест-Карио 2.1 для анализа хромосом из клеток цитотрофобласта, окрашенных флуорохромом Hoechst 33258 с контрастированием актиномицином D.

ного хромосомного набора на развитие плода. Учитывая отсутствие общепринятой схемы комплексного исследования плодов с хромосомными aberrациями, эмбриологические и цитогенетические особенности хориона, а также опыт, накопленный при исследовании сложных случаев, мы разработали схему верификации пренатального диагноза. Схема предусматривает активное участие в этой работе врача ультразвуковой диагностики, врача-генетика, патоморфолога, цитогенетика и молекулярного биолога.

После установления хромосомного дисбаланса пациентке рекомендуется детальное ультразвуковое исследование высокого уровня. Повторная эхография при установленном цитогенетическом диагнозе позволяет выявить аномалии развития плода, не отмеченные при первичном осмотре [29].

После прерывания беременности в I триместре проводится цитогенетический анализ хромосомных препаратов из тканей и органов абортусов с использованием традиционных цитогенетических методов, а также методов гибридизации *in situ* (FISH-методы) и молекулярных методов. Уже на этом этапе весьма желателен патоморфологический анализ материала абортуса.

После искусственного прерывания беременности во II триместре возможности цитогенетической диагностики ограничены вследствие мацерации большинства тканей плода. Лаборатории, где хорошо налажены методы культивирования тканей, вполне могут применить эти методы для верификации кариотипа плода. Обязательным является детальный патоморфологический анализ в соответствии с протоколом исследования случаев антенатальной гибели плода.

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Общие положения

На долю генных нарушений приходится в общей сложности до 5% всей врожденной патологии. Это так называемый «генетический груз» популяции [30]. Из них на собственно моногенные болезни приходится около 1%; 3–3,5% составляют заболевания с выраженной наследственной предрасположенностью (сахарный диабет, атеросклероз, ишемия сердца, многие онкологические заболевания).

Для ПД в первую очередь представляют интерес генные болезни, приводящие к тяжелой, нередко смертельной патологии, в отношении которых пока отсутствуют или еще малодоступны методы лекарственной терапии. Из более 6000 заболеваний, известных на сегодняшний день, доля заболеваний, безусловно заслуживающих ПД, составляет не более 1% [31], причем и в этой группе удельный вес различных нозологий существенно варьирует. Более половины случаев моноген-

ной патологии, требующих ПД, составляют такие сравнительно частые и тяжелые болезни, как муковисцидоз, миодистрофия Дюшенна, синдром ломкой (фрагильной) X-хромосомы, гемофилия А, фенилкетонурия, поликистоз почек, атаксия Фридрейха, синдром Верднига – Гоффмана, синдром Шарко – Мари – Тус. ПД именно этих социально значимых моногенных заболеваний является особенно актуальной.

Впервые молекулярная (ДНК) диагностика в России была осуществлена в Санкт-Петербурге в 1987 г. у женщины с высоким риском рождения ребенка, страдающего муковисцидозом [32]. К настоящему времени в стране проведено более 1000 ПД моногенных болезней [33, 34]. Более 500 из них выполнены в нашем центре, что позволило предотвратить рождение 154 детей с тяжелыми моногенными болезнями, в том числе с муковисцидозом, фенилкетонурией, гемофилией А и В, миодистрофией Дю-

шенна, синдромом ломкой X-хромосомы [35]. Генетические центры страны, где проводится ДНК-диагностика наиболее частых моногенных болезней, приведены в табл. 5.3.

Основные принципы пренатальной диагностики генных болезней

Принимая во внимание высокую точность молекулярных методов, их большую чувствительность и, к сожалению, достаточно высокую себестоимость, необходимо помнить, что эффективность ДНК-диагностики у плода в значительной мере предопределяется следующими основными требованиями:

- точностью клинического диагноза;
- своевременным обследованием семьи высокого риска и больного молекулярными методами;
- правильностью оценки риска рождения больного ребенка;
- выбором оптимального срока ПД;
- возможностью получения материала плода;
- четкостью рекомендаций после ПД;
- наличием скринирующих программ в ДНК-диагностике.

Ниже приведена краткая характеристика каждого из этих положений.

Точность клинического диагноза

Молекулярная диагностика проводится на уровне индивидуальных генов, точнее, на уровне фрагментов ДНК самих генов или близлежащих ДНК-последовательностей. Отсутствие точного клинического диагноза моногенного заболевания по сути делает невозможным применение молекулярных методов. К сожалению, несовершенство стандартных лабораторных методов, недостаточный опыт клиницистов и медицинских генетиков, консультирующих семьи высокого риска, нередко приводят к тому, что на ПД направляют женщин, у которых диагностика ДНК-методами невозможна.

Своевременность обследования семьи высокого риска

Одно и то же моногенное заболевание может быть результатом самых разных мутаций одного и того же гена. Идентификация таких мутаций в каждой семье – необходимое условие успешной ПД. Особенно важно, чтобы идентификация мутаций и молекулярное маркирование мутантных хромосом, так называемая непрямо молекулярная диагностика, были проведены при наличии в семье больного ребенка [36]. ДНК-обследование каждой семьи высокого риска должно быть проведено до наступления следующей беременности. При этом особую диагностическую ценность представляют препараты ДНК самого больного. В случае отсутствия в семье больного ребенка и невозможности точно идентифицировать мутации у родителей ПД с использованием молекулярных методов невозможна. Своевременное обследование семей и отсылка образцов крови семей высокого риска в соответствующие центры ДНК-диагностики для выяснения информативности семьи, т.е. ее пригодности для ДНК-диагностики, – важная функция кабинетов медико-генетического консультирования.

Правильность оценки риска рождения больного ребенка

Правильность постановки клинического диагноза предполагает и правильность оценки риска рождения больного ребенка. Известно, что для аутосомно-рецессивных заболеваний он составляет 25%, для аутосомно-доминантных – 50%, для болезней, сцепленных с полом, – 50% для мальчиков и практически 0% для девочек.

Особую сложность для оценки риска представляют болезни «экспансии», наследование которых нередко существенно отклоняется от законов Менделя. К таким болезням относятся синдром ломкой X-хромосомы, миотоническая дистрофия, хорея Гентингтона и ряд других нейродегенеративных заболеваний [36].

Таблица 5.3. Моногенные болезни, диагностируемые молекулярными методами и доступные пренатальной диагностике в России

Наследственные заболевания	Медицинские центры
<i>X-сцепленные формы</i>	
1. Гемофилия А	ИАГ; ГНЦ; ГНОКДЦ
2. Гемофилия В	ИАГ; ГНЦ; ГНОКДЦ
3. Миодистрофия Дюшенна/Беккера	ИАГ; МГНЦ; ТИМГ; ГНОКДЦ; УНЦ
4. Синдром ломкой X-хромосомы	ИАГ
5. Болезнь Леша – Нихана	ИАГ
6. Спинальбульбарная атрофия	ИАГ; НИИН, МГНЦ
7. Болезнь Хантера	ИАГ
8. α -гаммаглобулинемия	МГНЦ
9. X-сцепленная нервальная амиотрофия	МГНЦ
<i>Аутосомные формы</i>	
10. Муковисцидоз	ИАГ; ИЭМ; МГНЦ; ТИМГ; ГНОКДЦ; УНЦ
11. Фенилкетонурия	ИАГ; ГНЦ; ПМА; МГНЦ; ГНОКДЦ
12. Адреногенитальный синдром	ИАГ; ГНЦ; НЦАГП; МГНЦ
13. Атаксия Фридрейха	ГНЦ
14. Миотоническая дистрофия	ИАГ
15. Болезнь Виллебранда	ИАГ; ГНЦ
16. β -Талассемия	ГНЦ; ПМА
17. Хорея Гентингтона	ИАГ; МГНЦ; НИИН
18. Болезнь Верднига – Гоффмана	МГНЦ, ИАГ
19. Болезнь Вильсона – Коновалова	МГНЦ
20. Дефицит α_1 -антитрипсина	ИЭМ
21. Семейная гиперхолестеринемия	ИЭМ; ПМА; ГНОКДЦ
22. Атаксия телеангиэктазия	МГНЦ
23. Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы	ПМА
24. Синдром Альпорта	МГНЦ; ГНОКДЦ
25. Ахондроплазия	МГНЦ
26. Миодистрофия Эмери – Дрейфуса	МГНЦ
27. Болезнь Унферрихта – Лундборга	МГНЦ
28. Несиндромальная нейросенсорная глухота	МГНЦ
29. Гипофизарный нанизм	МГНЦ
30. Зонулярная катаракта	МГНЦ
31. Лимфедема Милроя	МГНЦ
32. Синдром Миллера – Дикера	МГНЦ
33. Синдром удлиненного интервала Q-T	МГНЦ
34. Синдром Луи-Барр	МГНЦ
35. Синдром Марфана	МГНЦ
36. Синдром Ниймеген	МГНЦ
37. Синдром Смита – Лемли – Опитца	МГНЦ
38. Синдром Криглера – Найяра	МГНЦ
39. Синдром Шарко – Мари – Тус	ТИМГ; МГНЦ

Примечание. ИАГ – Институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург; ИЭМ – Институт экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург; ПМА – Педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург; МГНЦ – Медико-генетический научный центр РАМН, Москва; ГНЦ – Гематологический научный центр Министерства здравоохранения РФ, Москва; ТИМГ – Томский институт медицинской генетики; НИИН – НИИ неврологии РАМН; ГНОКДЦ – Государственный Новосибирский областной клинический диагностический центр; УНЦ – Уфимский научный центр; НЦАГП – Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва.

При оценке риска особого внимания заслуживают заболевания, для которых велика вероятность гонадного мозаицизма (т.е. мутантные клетки присутствуют только в некоторых клеточных клонах гонад и не определяются в соматических клетках), как, например, при миодистрофии Дюшенна.

Следует также учитывать, что для ряда нозологий (например, гемофилия А, миодистрофия Дюшенна) необычно высока частота спонтанных мутаций соответствующих генов (фактора VIII свертывания крови и дистрофина соответственно), поэтому до решения вопроса о проведении ПД в таких семьях особенно важно установить наличие гетерозиготного носительства мутации соответствующих генов у матери.

Выбор оптимального срока пренатальной диагностики

Главным преимуществом молекулярной диагностики является ее универсальность, возможность использовать для анализа любые ДНК-содержащие клетки организма или ткани. Анализ может быть проведен на любой стадии онтогенеза, начиная со стадии зиготы.

Реально уже сегодня ряд моногенных болезней (муковисцидоз, фенилкетонурия, миодистрофия Дюшенна, гемофилия) можно диагностировать в доимплантационном периоде. С учетом интересов женщины оптимальным сроком для ПД молекулярными методами считается I триместр. Однако это требует детального ДНК-анализа семьи еще до наступления беременности [36]. Нередко ДНК-диагностику проводят и во II триместре, особенно в случае частично информативных семей [36–38], когда имеется возможность дополнить ДНК-диагностику соответствующими биохимическими (при муковисцидозе) или серологическими (при гемофилии А) тестами.

Получение материала для пренатальной диагностики молекулярными методами

В отличие от биохимических методов ДНК-диагностика возможна на любых

клетках плода и его провизорных органов. Такие клетки могут быть получены при помощи стандартных инвазивных методов. ДНК выделяют из биоптатов хориона (плаценты), клеток АЖ или лимфоцитов пуповинной крови плода. При необходимости для молекулярного анализа можно использовать соскоб клеток с цитологических препаратов, ранее использованных для кариотипирования зародыша.

Обследование семей высокого риска и больных в случае некоторых генных болезней (муковисцидоз, фенилкетонурия) проводят с использованием пятен крови, нанесенных на фильтровальную бумагу. Это значительно облегчает транспортировку и хранение образцов из удаленных от диагностических центров районов. Однако для многих других генных болезней (гемофилия А, миодистрофия Дюшенна, миотоническая дистрофия и др.) ДНК-диагностика возможна только на чистых препаратах ДНК, выделенных из крови [37].

Четкость рекомендаций после молекулярной диагностики

Результатом пренатальной ДНК-диагностики может быть подтверждение диагноза или его снятие. В последнем случае плод может быть гетерозиготным носителем (при наличии наиболее частых ауто-сомно-рецессивных болезней) или не быть носителем мутантного гена.

В любом случае женщина (семья) должна быть в максимально сжатые сроки ознакомлена с результатами диагностики и соответственно с оценкой степени риска рождения больного, гетерозиготного носителя или полностью здорового ребенка.

При высоком риске рождения больного ребенка женщине может быть рекомендовано прерывание беременности, однако окончательное решение о сохранении или прерывании беременности всегда остается прерогативой самой пациентки. В случае прерывания беременности при наличии соответствующих условий настоятельно рекомендуется верификация диаг-

ноза молекулярными или другими доступными методами. Проблема выбора может возникнуть и в случае гетерозиготного носительства (например, мутантных генов гемофилии А, миодистрофии Дюшенна или синдрома ломкой X-хромосомы).

Скринирующие программы ДНК-диагностики

Возможность выявлять больных и гетерозиготных носителей моногенных болезней уже на ранних постнатальных стадиях может иметь большое практическое значение в плане рациональной профилактики этих заболеваний. Однако реально такие программы применимы только к тем моногенным болезням, для которых можно идентифицировать не менее 90% всех мутантных хромосом, т.е. хромосом, несущих мутантные гены.

Подобные программы разработаны и успешно используются в ряде развитых стран Европы и Америки для выявления «досимптоматических» больных и бессимптомных гетерозиготных носителей серповидно-клеточной анемии и муковисцидоза.

В России пока доступны идентификации только около 65–70% хромосом с мутациями гена муковисцидоза, что явно недостаточно для внедрения скринирующих программ ДНК-диагностики.

Основные подходы к пренатальной диагностике генных болезней

Методы молекулярной диагностики — продукт и основной инструмент анализа первичной структуры, т.е. последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК — основы генома (наследственного аппарата) человека. Первый этап грандиозной Международной научной программы по расшифровке молекулярной структуры ДНК человека был завершён в 2000 г. созданием «чернового варианта генома человека» [39]. В настоящем разделе мы ограничимся изложением лишь основных принципов ДНК-методов. Более детально с техникой молекулярных исследований можно ознакомиться в

специальных монографиях и руководствах [36, 37].

Основу методов ДНК-диагностики, направленных на идентификацию мутаций или молекулярное маркирование мутантных хромосом, составляет полимеразная цепная реакция синтеза ДНК (ПЦР). Исторически более ранний метод блот-гибридизации по Саузерну в настоящее время применяется значительно реже, хотя и используется для идентификации некоторых мутаций, прежде всего «динамических мутаций», ведущих к болезням экспансии (синдром ломкой X-хромосомы, миотоническая дистрофия, хорея Гентингтона, ряд нейродегенеративных заболеваний), а также гемофилии А и некоторых других заболеваний.

Метод ПЦР предложен в 1983 г. американским исследователем Карри Муллисом, удостоенным за это открытие Нобелевской премии в 1993 г. Метод позволяет избирательно синтезировать (амплифицировать) *in vitro* относительно небольшие участки ДНК, длиной от нескольких десятков до нескольких тысяч пар нуклеотидов, используя в качестве матрицы любые образцы ДНК, содержащие амплифицируемую последовательность.

Необходимым условием для проведения ПЦР является знание нуклеотидной последовательности амплифицируемой области ДНК, так как специфический выбор этого участка осуществляют путем гибридизации матричной ДНК с двумя искусственно синтезированными праймерами — олигонуклеотидными последовательностями ДНК, обычно длиной от 15 до 30 п.о., комплементарными 3'-концам амплифицируемого участка на смысловой и антисмысловой нитях ДНК соответственно (рис. 5.3). Расстояние между праймерами определяет длину синтезируемых молекул. Подробно с техникой постановки ПЦР можно ознакомиться в руководствах [36–38].

Метод ПЦР стал одним из основных в молекулярной диагностике наследственных болезней. Разработаны и широко ис-

пользуются на практике различные варианты этого метода, позволяющие быстро и эффективно идентифицировать мутации, изучать ДНК-полиморфизмы, применяемые для молекулярного маркирования мутантных хромосом.

В настоящее время существуют два основных подхода к ПД, как и вообще к диагностике генных болезней:

- прямая диагностика, основанная на непосредственной идентификации мутаций в определенном гене;

- косвенная (непрямая) диагностика, в основе которой лежит маркирование мутантного гена (иногда называемая маркированием «больной» хромосомы, несущей мутантный ген) с помощью молекулярных маркеров [36, 37].

Прямая диагностика

Основу прямой диагностики составляет идентификация мутаций в самом гене. Преимущества метода – высокая (приближающаяся к 100%) точность диагностики, возможность проведения ПД, а также анализа информативности (пригодности для молекулярной диагностики) семьи и выявления гетерозиготных носителей при отсутствии больного ребенка.

При отсутствии мажорных мутаций гена требуется детальный молекулярный анализ (сканирование) первичной структуры гена с целью обнаружения мутаций, что можно отнести к недостаткам метода.

В основе любого моногенного заболевания лежат нарушения функций гена, вызванные различными мутациями в его смысловой части, т.е. в последовательности гена, кодирующей синтез белка (кДНК). Тип и спектры мутаций, как и

их фенотипическое выражение (тяжесть заболевания) специфичны для каждого гена и в значительной степени определяются уникальными особенностями его первичной структуры (последовательностью нуклеотидов).

Известно также, что частота разных мутаций в каждом гене различна. Существуют часто встречающиеся «мажорные» мутации, диагностическая ценность которых особенно высока, и «минорные» (единичные спорадические), регистрирующиеся крайне редко. Для многих генов, ответственных за наследственные заболева-

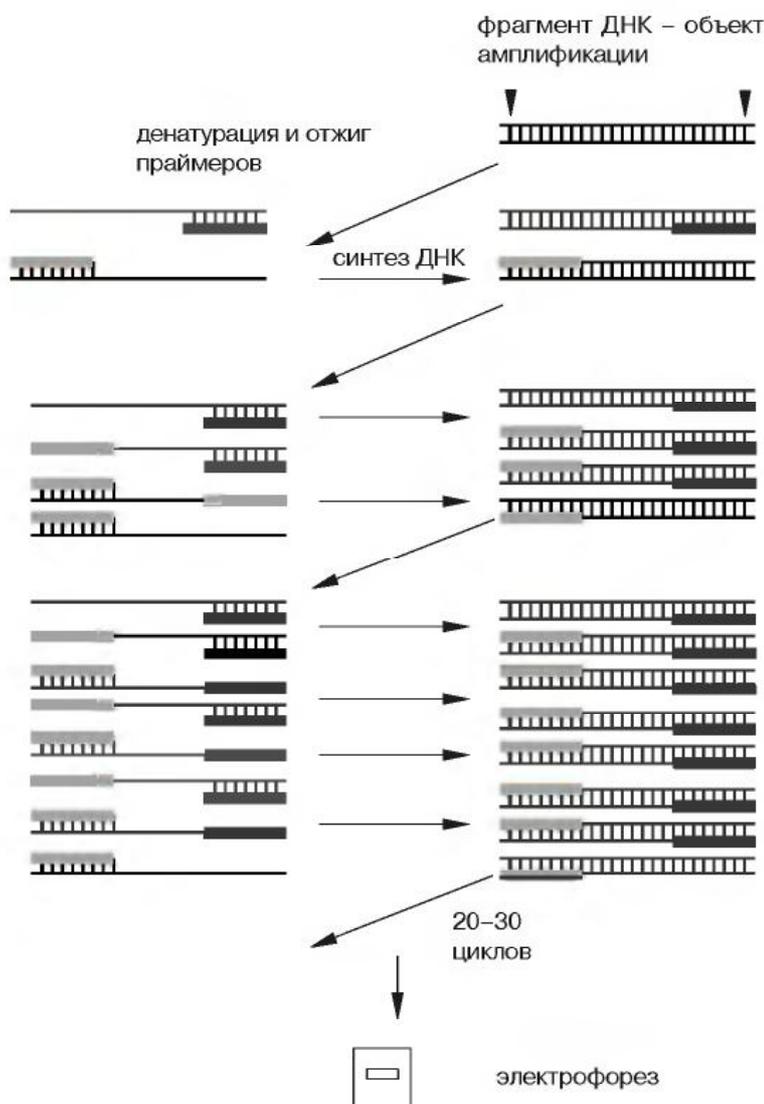


Рис. 5.3. Принципиальная схема полимеразной цепной реакции.

ния, спектры мутаций хорошо изучены и разработаны оптимальные алгоритмы их идентификации. Так, например, мажорной для гена муковисцидоза является мутация *delF508*, встречающаяся почти в 50% всех мутантных хромосом у больных муковисцидозом в России, для гена фенилаланингидроксилазы – это мутация *R408W*, обнаруженная у 45% больных фенилкетонурией в России, для гена дистрофина характерны достаточно протяженные делеции, регистрируемые в 60% X-хромосом у больных миодистрофией Дюшенна и т.д.

Более подробно алгоритмы молекулярной диагностики различных моногенных болезней приведены в специальных руководствах, обзорах [36–38].

Косвенная диагностика

Непрямой (косвенный) подход к молекулярной диагностике исторически является более ранним и более универсальным. Он основан на анализе внутри- и внегенных полиморфных сайтов. В качестве последних обычно выступают короткие ДНК-последовательности одних и тех

же гомологичных участков хромосом, различающихся по первичной структуре. Эти диагностические полиморфные сайты могут располагаться либо внутри самого гена, либо в непосредственной близости от него.

Непременным условием косвенной ДНК-диагностики является наличие в семье больного ребенка или возможность исследования его ДНК (пятен крови, гистологических препаратов и др.). Установление информативности предусматривает выявление такого полиморфного сайта, который может быть использован в качестве молекулярного маркера для дискриминации как мутантного, так и нормального аллеля. При этом в случае аутосомно-рецессивных заболеваний родители будут являться гетерозиготами по данному полиморфизму, а больной – гомозиготой по одному из маркерных аллелей. Именно гетерозиготность по молекулярным полиморфизмам определяет информативность той или иной семьи высокого риска рождения ребенка с генной патологией. В зависимости от распределения маркерных аллелей на гомологичных хромосомах больного и его родителей семья может быть полностью информативной для ДНК-диагностики, частично информативной или неинформативной (рис. 5.4).

Принципиально важно проанализировать в семье высокого риска такое количество полиморфных сайтов одного гена, чтобы точно определить, с каким конкретным аллелем наследуется мутантный ген, и сделать семью полностью информативной для последующей ПД.

Главное преимущество косвенного метода – возможность ДНК-диагностики без точной идентификации мутаций в самом гене и даже при отсутствии данных о точной идентификации и клонировании самого мутантного гена. Его существенными недостатками являются невозможность диагностики при отсутствии больного ребенка (нельзя точно определить, с каким полиморфным аллелем

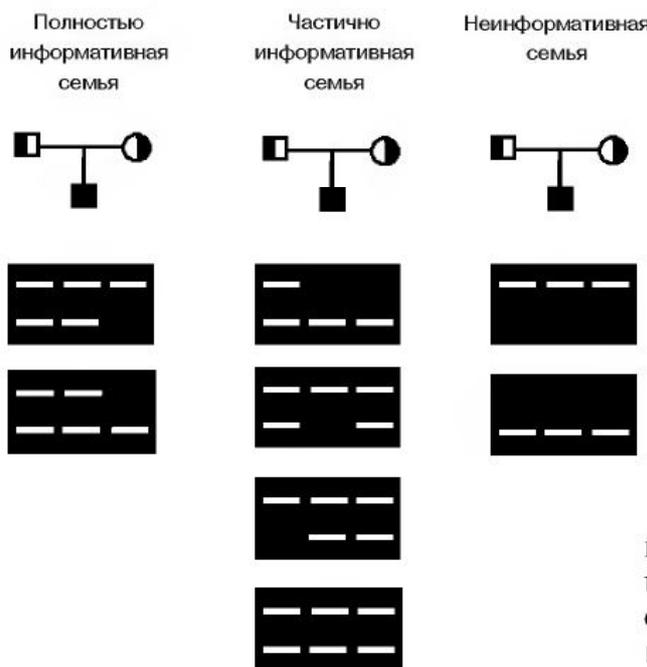


Рис. 5.4. Примеры информативности семьи.

сцеплен мутантный ген), ошибка в диагностике в связи с возможностью кроссинговера в мейозе и переноса полиморфного сайта на здоровый аллель [36–38].

Точность молекулярной диагностики, возможные источники ошибок

При проведении ПД молекулярными методами важно помнить о двух основных источниках ошибок:

- контаминации плодного образца материнскими клетками;
- возможности кроссинговера при использовании непрямого метода.

Учитывая очень высокую чувствительность метода ПЦР, важно избежать загрязнения образцов плодных тканей материнскими клетками. Чистота образца для анализа может быть достигнута только путем тщательного отбора ворсинок хориона или плаценты под бинокулярной лупой с последующим отмыванием физиологическим раствором. Особенно важно не допустить попадания материнской крови в случае забора пуповинной крови плода при кордоцентезе. Высокая квалификация врача-оператора и использование качественных реакций на выявление примеси материнской крови позволяют избежать этого осложнения. Риск подобных диагностических ошибок может быть значительно уменьшен при работе в стерильных условиях.

Достоверность молекулярной диагностики прямым методом, т.е. путем идентификации мутаций в самом гене, очень высока и приближается к абсолютной. Однако с учетом всего многообразия возможных изменений в геноме при созревании гамет (кроссинговер) и на начальных стадиях эмбриогенеза (мутагенный эффект) более точным является показатель диагностики около 99,9%. Значительно сложнее оценить результаты молекулярной диагностики косвенным методом. В случае учета внутригенных полиморфизмов точность непрямого диагностики достаточно высока, так как величина внутригенного кроссинговера, как правило, не превышает 0,1% для большинства известных генов.

Исключение могут составлять только сравнительно крупные гены, такие как ген дистрофина, гемофилии А, нейрофиброматоза и некоторые другие. Так, в случае дистрофина частота ошибочного диагноза может достигать 2%, что соответствует высокой частоте внутригенного кроссинговера (около 2%) в этом гигантском гене (2,2 млн п.о.). Важно также учитывать степень родства больного и пробанда, у которого проводится ПД. Величина возможной ошибки возрастает, если маркерный аллель определяется не у сибса плода, а у других его родственников. Особенно осторожно следует оценивать результаты не прямой диагностики с использованием внегенных полиморфных локусов. Считается, что с уверенностью проводить ПД в этих случаях можно только при одновременном тестировании нескольких полиморфных сайтов, фланкирующих мутантный ген. Обычно для молекулярной диагностики используют маркеры, частота рекомбинаций которых с мутантными аллелями гена не превышает десятых или сотых долей процента. Характеристика ДНК-полиморфизмов, последовательности праймеров для ПЦР, величины погрешности не прямых методов для различных заболеваний, диагностируемых пренатально, приведены в монографии [36] и обзорах [37, 38].

Комбинированная диагностика

В ряде случаев (отсутствие или частичная информативность) ДНК-диагностика некоторых заболеваний может быть дополнена другими диагностическими исследованиями. В случае гемофилии А возможно прямое определение уровня фактора VIII свертывания крови в пуповинной крови плода после 20 нед беременности. ДНК-диагностика адреногенитального синдрома может быть дополнена прямым исследованием содержания 17-ОН прогестерона в амниотической жидкости (АЖ). ПД синдрома ломкой X-хромосомы нередко дополняют прямым цитогенетическим анализом культуры лимфоцитов пу-

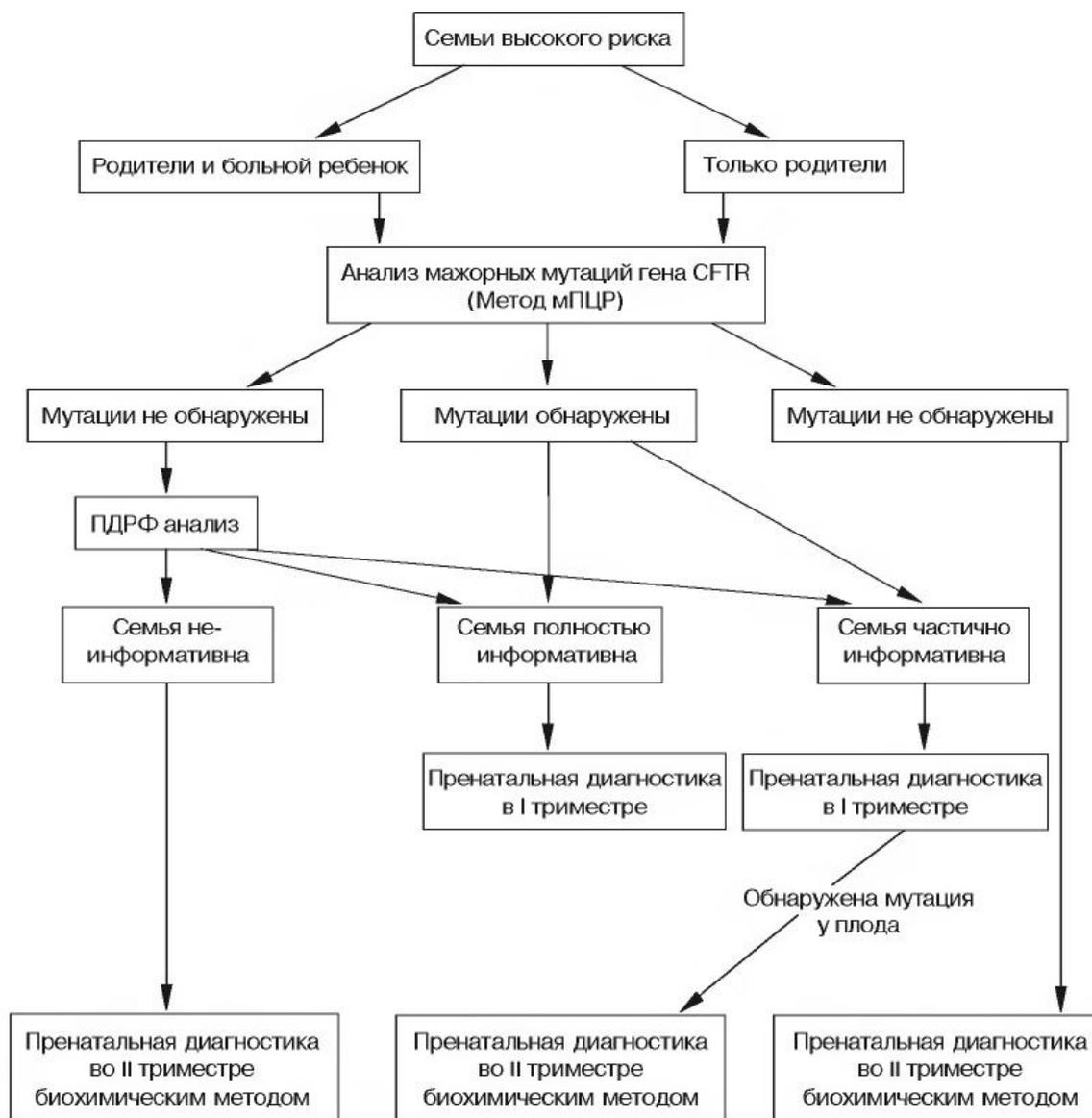


Рис. 5.5. Принципиальная схема пренатальной диагностики муковисцидоза.

повинной крови плода. ДНК-диагностика миодистрофии Дюшенна принципиально может быть дополнена иммуноцитохимическим анализом биоптатов скелетных мышц плода.

В случае муковисцидоза дополнительная информация о состоянии плода может быть

получена при биохимическом исследовании активности ферментов АЖ в 17–19 нед беременности. Разработанный и широко применяемый в нашей лаборатории алгоритм ПД муковисцидоза приведен на рис. 5.5. Подробнее биохимические методы в ПД рассмотрены в следующем разделе.

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Существенным ограничением биохимических методов в ПД является хорошо известный факт, что о функциональном состоянии того или иного органа плода или системы можно судить только после рождения, когда заканчиваются процессы терминальной дифференцировки клеток специализированных тканей, с одной стороны, и когда прекращается связь плода с материнским организмом, который обеспечивает трофику и основные метаболические процессы плода, — с другой. Этого недостатка лишены рассмотренные ранее цитогенетические и молекулярные методы ПД. Тем не менее биохимические и некоторые другие методы исследования в отдельных случаях оказываются полезными в системе ПД, хотя чаще всего играют вспомогательную роль. Нельзя, однако, исключить, что по мере все более глубокого познания функции генов, в том числе совершенно новых, идентифицированных в процессе выполнения программы «Геном человека», роль биохимических методов в ПД будет возрастать.

Наиболее часто материалом для биохимических исследований в ПД является АЖ, получаемая путем амниоцентеза. АЖ образуется за счет секреторной активности клеток амниона на ранних эмбриональных стадиях развития и за счет первичной мочи плода — в более поздние сроки. Количественный и качественный состав околоплодных вод регулируется компонентами системы амнион — мать — плод; нарушение любого из них приводит к избытку или недостатку вод, влияет на биохимический и клеточный состав АЖ.

Особенности биохимического и клеточного состава АЖ на разных сроках беременности подробно рассмотрены в специальных сводках и обзорах [40, 41].

Клетки амниотической жидкости

Клетки АЖ используются в ПД не только для цитогенетического анализа, но и для

выявления некоторых метаболических болезней, связанных с дефектами обмена веществ. Некультивированные клетки АЖ могут быть использованы для ПД некоторых наследственных дефектов обмена (НДО), когда с помощью гистохимических и электронно-микроскопических методов определяют специфические включения, характерные для ряда болезней накопления. Подобные способы ПД описаны для гликогеноза типа II. До появления ДНК-диагностики культура клеток АЖ долгое время была основным объектом ПД НДО.

Главное условие успешной ПД НДО — точная информация о первичном биохимическом дефекте, лежащем в основе заболевания. Большинство НДО наследуется по аутосомно-рецессивному типу, при котором оба родителя являются гетерозиготными носителями мутантного гена и с вероятностью 25% могут иметь больных детей.

Биохимический скрининг на гетерозиготное носительство для большинства НДО невозможен в связи с отсутствием средних значений концентраций исследуемых белков в норме. Молекулярный скрининг неоправдан экономически, за исключением ряда небольших этнических групп, в которых частота определенных мутаций существенно выше, чем в основной популяции. Примером могут служить ганглиозидоз GM2 типа IV у евреев-ашкенази, лизосомные болезни типа сиалидоза и галактосиалидоза, которые чаще встречаются у японцев и итальянцев.

Для точной ПД НДО недостаточно знания клинического диагноза. Даже при хорошо изученных симптомах болезни, например при ряде гликолипидозов и мукополисахаридозов, существуют варианты, обусловленные различными первичными биохимическими дефектами. Примером выраженной биохимической гетерогенности является гликогеноз типа I. Тип IA вызван дефектом глюкозо-6-фосфатазы, в то

время как при типах В и С этого заболевания нарушения функционирования фермента обусловлены отсутствием других белков, необходимых для нормального метаболизма глюкозо-6-фосфатазы, а именно специфических транслоказ. При этом активность изучаемого фермента у одного из родителей может быть либо существенно выше, либо ниже среднего уровня и практически не отличаться от уровня, определенного у самого больного. Такая псевдонедостаточность описана, в частности для глободной лейкоцистозии.

Подобная вариабельность существенно снижает эффективность ПД биохимическими методами. Для успешной ПД в таких случаях особенно важна информация об экспрессии дефектного белка или фермента в разных тканях. Эта информация и определяет выбор оптимального биологического объекта ПД. Первичный биохимический дефект изучался в разных тканях только для некоторых групп ферментов (например, для лизосомных гидролаз). Кроме того, известно, что активность многих ферментов может варьировать в клетках разных тканей в пре- и постнатальном периодах.

Методы установления биохимического дефекта обычно связаны либо с оценкой активности фермента, либо с выявлением других белков, участвующих в ферментативной реакции, либо с определением продуктов, накапливающихся в результате ферментативного блока. В ряде специальных изданий можно найти подробное описание методов диагностики как давно известных, так и сравнительно недавно разработанных.

Основные наследственные болезни, для которых возможна ПД на основании биохимического исследования клеток АЖ или состава АЖ, приведены в табл. 5.4.

Каждой из перечисленных нозологических форм заболеваний соответствует свой первичный биохимический дефект, т.е. нарушение того или иного звена метаболизма, выяснение которого и составляет основную задачу биохимической диагностики.

В связи с быстрым накоплением знаний о геноме человека, идентификацией новых генов, исследованиями их мутаций и полиморфизмов, с одной стороны, сложностью и зачастую неопределенностью биохимических результатов, труднодоступностью специфических субстратов – с другой, диагностика все большего числа наследственных дефектов обмена проводится с использованием более универсальных и точных молекулярных методов анализа. Список НДО, для которых уже разработаны молекулярные методы диагностики, приведен в монографии В.Н. Горбуновой и В.С. Баранова [36].

Тем не менее некоторые белки АЖ, прежде всего так называемые эмбриоспецифические белки, т.е. белки, характерные только для плода и в норме не синтезирующиеся в организме матери, сохраняют большое диагностическое значение. К таким белкам в первую очередь следует отнести альфафетопротеин (АФП), ацетилхолинэстеразу, белки микроворсинок кишечника плода и стероидные гормоны.

Содержание альфафетопротеина в амниотической жидкости

АФП относится к категории онкоэмбриональных антигенов, т.е. белков, которые в норме присутствуют только в эмбриональных тканях, в то время как во взрослых тканях они выявляются лишь при наличии определенных типов опухолей. Содержание АФП в АЖ изменяется в разные сроки беременности. В небольших количествах АФП появляется уже на ранних стадиях, его концентрация быстро возрастает после 10 нед беременности, сохраняется на этом уровне вплоть до 17-й недели, постепенно снижается вследствие разведения АЖ мочой плода после 20 нед беременности. Так, максимальное содержание АФП (около 3000 мкг/мл) в сыворотке крови плода наблюдается между 10-й и 14-й неделями беременности, оно в сотни раз превышает уровень АФП в АЖ и в тысячи раз – в материнской сыворотке в исследуемый пе-

Таблица 5.4. Основные наследственные заболевания, для которых возможна пренатальная диагностика биохимическими методами

Тип болезни	Нозологические формы заболеваний
А. Болезни накопления производных холестерина	Болезнь Фабри, семейная гиперхолестеринемия, болезнь Фарбера, болезнь Гоше (детская и взрослая формы), ганглиозидоз GM1, типы I и II, ганглиозидоз GM2 тип I (болезнь Тея – Сакса), тип II (болезнь Сандгофа), ганглиозидоз GM3, болезнь Краббе (лейкодистрофия круглых клеток), метахроматическая лейкодистрофия (детский, ювенильный и взрослый типы), множественный дефицит сульфатазы, дефицит нейраминидазы, болезнь Нимана – Пика, типы А, В и С, болезнь Рефсума, болезнь Волмана
Б. Нарушения обмена мукополисахаридов	Синдром Гурлера (МПС I), синдром Шейе (МПС II), синдром Хантера (МПС IIIA и IIIB), синдром Санфилиппо (МПС IIIA и IIIB), синдром Моркио (МПС IV), синдром Марото – Лами (МПС VIA и VIB), дефицит α -глюкуронидазы (МПС VII)
В. Нарушения обмена аминокислот и органических кислот	Дефицит аргиназы, аргининосукцинурия, цитруллинемия, цистатионинурия, цистиноз, дефицит дигидроптеридинредуктазы (вариант ФКУ), глутаровая ацидемия, гистидинемия, гомоцистинурия (витамин B ₁₂ – чувствительный и витамин B ₁₂ – резистентный типы), гипервалинемия, дефицит 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзимлиаза, гиперорнитинемия (бороздчатая атрофия хориона и сетчатки глаза), изовалератацидемия, болезнь «кленового сиропа» (тяжелый и перемежающийся типы), дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы, метилмалоновая ацидемия (витамин B ₁₂ – чувствительный и витамин B ₁₂ – резистентный типы), дефицит пролидазы, пропионовая ацидемия (кетотическая гиперглицинемия), сахаропинурия, дефицит сульфитоксидазы
Г. Нарушения обмена углеводов или гликопротеинов	Аспартилглюкозаминурия, фукозидоз, дефицит галактокиназы, галактоземия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, болезни накопления гликогена (типы 1,2,3,4,6,8), маннозидоз, дефицит пируватдекарбоксилазы, дефицит пируваткарбоксилазы, дефицит пируватдегидрогеназы
Д. Прочие нарушения	Острая перемежающаяся порфирия, дефицит аденолиндеаминазы, дефицит α_1 -антитрипсина, хроническая гранулематозная болезнь, врожденная гиперплазия надпочечников, врожденный нефротический синдром, кистозный фиброз (муковисцидоз), гипофосфатазия, ихтиоз (дефицит стероидсульфатазы, X-сцепленный тип), синдром Леша – Нихана, дефицит лизосомальной кислой фосфатазы, синдром Менке, оротовая ацидурия, пигментная ксеродерма

риод. На 17-й неделе беременности содержание АФП в сыворотке крови плода приблизительно в 50 000 раз выше, чем в материнской сыворотке, и в 150 раз выше, чем в околоплодных водах.

До исследования диагностических образцов необходимо в каждом лабораторном центре получить свои медианы (нормы) содержания АФП в АЖ для каждой недели беременности. Отклонения обыч-

но выражают в единицах, кратных нормальному уровню для данного срока беременности (MoM).

В лаборатории пренатальной диагностики Института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН (Санкт-Петербург) с 1989 г. проводится исследование АЖ беременных группы высокого риска по рождению детей с дефектами нервной трубки и другими пороками развития.

Для иммуноферментного анализа содержания АФП в АЖ используются стандартные наборы реактивов (например, тест-системы «Рош-Москва» или «Алкор-Био» (Санкт-Петербург)), при этом околоплодные воды необходимо разводить по крайней мере в 100 раз, так как содержание АФП в АЖ в норме составляет не менее 5 мкг/мл.

Повышение уровня АФП в АЖ в несколько раз является серьезным признаком наличия дефектов нервной трубки, передней брюшной стенки или других аномалий, вследствие которых происходит истечение тканевой жидкости (сывотки) плода в АЖ.

Ацетилхолинэстераза и пренатальная диагностика дефектов нервной трубки

Ацетилхолинэстераза (АХЭ) относится к классу эстераз, участвующих в гидролизе холиновых эфиров. Существуют два больших класса: бутирилхолинэстеразы (псевдохолинэстеразы) и истинные АХЭ. Главной трудностью в измерении АХЭ является дискриминация активностей двух ферментов, поэтому в ПД используется метод качественного исследования изоферментного состава, при котором в полиакриламидном геле в образцах АЖ плодов с анэнцефалией выявляется специфическая быстродвигающаяся полоса. В последнее время в печати снова появились сообщения о разработке тест-систем для количественного анализа АХЭ, однако в нашей стране они пока не производятся.

В 1989 г. в 17 центрах Великобритании было проведено совместное исследование образцов АЖ 32 642 беременных, 428 из которых имели плод с открытой спинномозговой грыжей, а 238 — с анэнцефалией. Специфичность АХЭ-теста оказалась выше, чем АФП, особенно при сроке беременности более 16 нед. Частота выявления пороков развития по наличию АХЭ составила 98% при 0,31% ложноположительных результатов, в то время как определение содержания АФП позволило выявить патологию в 91% случаев (при 0,36%

ложноположительных данных). Был сделан вывод о высокой информативности комплексного определения АФП и АХЭ во всех АЖ с повышенным содержанием АФП.

Согласно нашим наблюдениям во всех АЖ плодов с дефектами нервной трубки методом нативного электрофореза в полиакриламидном геле определяется наличие специфической изоформы АХЭ. Следует отметить, что проведение в Санкт-Петербурге двухуровневого ультразвукового обследования беременных позволяет в последние годы выявлять большинство грубых пороков развития, не прибегая к измерению АФП и АХЭ в АЖ.

Таким образом, биохимическое исследование АЖ для выявления дефектов нервной трубки или передней брюшной стенки проводится в случае резко повышенного уровня АФП в сыворотке крови (более 2,5 МоМ в 15–17 нед) и при отсутствии ультразвуковых данных о патологии плода.

Образцы АЖ получают при амниоцентезе путем аспирации 5–10 мл жидкости в сроки беременности от 16 до 26 нед. АЖ центрифугируют 20 мин при 2500 об./мин и либо непосредственно используют, либо хранят до исследования при температуре -20°–70° С. Содержание АФП в АЖ определяют методом ракетного иммуноэлектрофореза или иммуноферментным методом. Подробно с методикой определения АФП и АХЭ в АЖ можно ознакомиться в руководстве [41].

Изучение активности ферментов кишечника плода в пренатальной диагностике муковисцидоза

С 1980 до 1985 г., т. е. до появления молекулярных методов, дородовая диагностика муковисцидоза проводилась исключительно на основании изучения активности некоторых ферментов кишечника плода в АЖ. Идея ПД этого заболевания путем исследования активности ферментов микроворсинок кишечника возникла в связи с тем, что среди клеток АЖ большую часть составляют эпителиальные клетки плода.

Было установлено, что характерные для большого плода изменения в спектре белков АЖ определяются в течение сравнительно короткого периода (с 16 по 20 нед беременности) и, по-видимому, являются результатом нарушения проходимости кишечника вследствие транзиторного или персистирующего илеуса. Группой английских исследователей были разработаны и основные критерии верификации диагноза муковисцидоза у плода, такие как мекониальный илеус, повышенное содержание альбумина в меконии тонкого кишечника, наличие изменений в выводных протоках поджелудочной железы.

Несмотря на развитие молекулярно-генетических исследований муковисцидоза, диагностика этого заболевания молекулярными методами нередко существенно затруднена в связи с тем, что в семье высокого риска, где больной муковисцидозом ребенок уже умер, мутации гена муковисцидоза не удается идентифицировать. Следовательно, становятся невозможными как прямая, так и непрямая молекулярная диагностика. Особенно часто такая ситуация встречается в нашей стране, где молекулярными методами идентифицируется не более 65-70% мутантных хромосом, а число семей высокого риска, обращающихся для ПД муковисцидоза, у которых больной ребенок уже умер, достигает 80% [36, 37]. Все эти семьи будут считаться полностью неинформативными, т.е. непригодными для ПД молекулярными методами. Если мутация гена трансмембранного белка идентифицирована только у одного из родителей и исследование полиморфизма в связи с отсутствием больного ребенка бессмысленно, семья считается частично информативной. Биохимическая ПД муковисцидоза во II триместре проводится в частично информативных семьях, если плод получил известную мутацию от одного из родителей, или в полностью неинформативных семьях.

В нашей стране биохимическая дородовая диагностика муковисцидоза была начата в 1986 г. в Институте эксперимен-

тальной медицины АМН СССР (Санкт-Петербург), а с 1987 г. проводится в созданном в Институте акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Всесоюзном, а ныне Всероссийском центре пренатальной диагностики муковисцидоза. Подробно методика биохимической диагностики муковисцидоза приведена в обзоре [41].

Биохимическая пренатальная диагностика врожденной гиперплазии коры надпочечников

Одной из наиболее распространенных ферментопатий является врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН), обусловленная нарушением синтеза кортизола вследствие недостаточности фермента 21-гидроксилазы. Частота этого заболевания среди новорожденных составляет 1/5000 — 1/15 000. Заболевание имеет аутосомно-рецессивный тип наследования и характеризуется выраженным генетическим и клиническим полиморфизмом.

ПД сольтеряющей формы ВГКН во II триместре беременности методом исследования гормонов проводится с середины 70-х годов [42]. В России эти исследования выполняются в Москве в НЦАГиП РАМН. Амниоцентез проводится на 9–12-й или 16–24-й неделе беременности. Оптимальным сроком считаются 10–11 нед, когда при выявлении больного плода можно прервать беременность до 12 нед. Диагноз ставится путем определения в АЖ уровня 17-оксипрогестерона с помощью радиоиммунологического метода [41]. Следует, однако, напомнить, что в настоящее время более надежным и эффективным считается метод ДНК-диагностики адреногенитального синдрома [36].

Ген 21-гидроксилазы идентифицирован и картирован. Подробно изучены наиболее часто встречающиеся мажорные мутации, характерные для жителей России. Молекулярная диагностика ВГКН проводится в Медико-генетическом научном центре (Москва) и Институте акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН (Санкт-Петербург).

ДОИМПЛАНТАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА

Доимплантационная диагностика (ДД) – новое направление в ПД наследственных болезней, возникшее в 90-х годах благодаря развитию методов вспомогательной репродукции (экстракорпорального оплодотворения), методов молекулярной цитогенетики (различные варианты FISH) и молекулярной генетики (варианты ПЦР), приемлемых для анализа генома единичных клеток. Если первые успешные попытки ДД были ограничены определением пола эмбриона при X-сцепленных заболеваниях [43], то в настоящее время спектр наследственных болезней существенно увеличился и включает не только многие моногенные (муковисцидоз, фенилкетонурия), но и различные хромосомные болезни (табл. 5.5). Согласно последним данным, к 2001 г. в мире проведено около 2500 ДД. Пос-

ле отсева больных зародышей и трансплантации в матку реципиентов оставшихся эмбрионов в 500 случаях родились здоровые дети [44].

В России ДД делает только первые шаги и по сути сосредоточена в нескольких центрах вспомогательных репродуктивных технологий в Москве и Санкт-Петербурге, причем и в этих центрах она ограничена диагностикой пола плода (планирование семьи и X-сцепленные заболевания), а также исключением хромосомных aberrаций.

Следует напомнить, что материалом для ДД являются полярные тельца или отдельные бластомеры дробящейся яйцеклетки, полученные микрохирургическим путем от доимплантационных зародышей – продуктов экстракорпорального оплодотворения [46]. В зависимости от материала ДД можно подразделить на прекоцепционную (анализ полярных телец) и собственно доимплантационную (анализ бластомеров или клеток трофобласта). Кратко рассмотрим основные принципы ДД, возможности таких подходов, их преимущества и недостатки.

Таблица 5.5. Список основных хромосомных и моногенных заболеваний, доступных для доимплантационной диагностики [45]

Хромосомные аномалии
Транслокации
Делеции, инверсии
Моно-, ди- и трисомии
Генные болезни
Адренолейкодистрофия
Муковисцидоз
Болезнь Тея – Сакса
Гемофилия А и В
Серповидно-клеточная анемия
Талассемия
Недостаточность α_1 -антитрипсина
Болезнь Фабри
Синдром ломкой X-хромосомы
Болезнь Леша – Нихана
Миодистрофия Дюшенна
Недостаточность глюкозо-6-фосфогидрогеназы
Хорея Гентингтона
Болезнь Гоше
Фенилкетонурия
Спинальная мышечная атрофия
Миотоническая дистрофия
X-сцепленная гидроцефалия
Множественная эпифизарная дисплазия

Диагностика с использованием полярных телец позволяет проводить отбор ооцитов, не несущих генных и геномных мутаций, для оплодотворения. Получены убедительные доказательства того, что удаление первого полярного тельца не нарушает процессов дробления и имплантации, а также не влияет на эмбриональное развитие. Полярные тельца чаще используют для диагностики моногенных болезней. Основная проблема – большая вероятность неточного прогноза о генотипе ооцита по результатам тестирования только первого полярного тельца. Вероятность попадания в ооцит второго порядка хромосомы, несущей мутацию в результате кроссинговера, теоретически составляет 50%, поэтому точный диагноз о наличии определенной мутации может быть поставлен только после окон-

чания второго деления мейоза, т.е. по второму полярному тельцу, которое образуется уже после оплодотворения яйцеклетки.

Вторая проблема обусловлена особенностями применения молекулярно-генетических методов для диагностики единичной клетки. На результаты исследования могут повлиять различные факторы, в частности контаминация образца или условия проведения ПЦР.

Для преодоления этих проблем разработаны методы последовательного анализа 1 и 2 полярных телец при молекулярной диагностике аутосомно-рецессивных заболеваний [46]. Достигнуты успехи и в разработке оптимальных условий для проведения ПЦР на единичных клетках, которые способствуют снижению вероятности ошибочного диагноза. Эти подходы позволяют успешно применять ДД в случаях X-сцепленных, аутосомно-доминантных и рецессивных заболеваний.

Проблема цитогенетического анализа полярных телец заключается в невозможности применения традиционных методов исследования метафазных хромосом. Большинство работ выполнено FISH-методом с использованием смеси ДНК-зондов, специфичных к прицентромерным участкам отдельных хромосом [47].

В последние годы разработаны и апробированы методы приготовления хромосом из полярных телец человека, пригодные для стандартного цитогенетического анализа. Предложенные модификации уже позволили провести хромосомный анализ первых полярных телец с эффективностью 94,1% [48]. Стали доступными для стандартного анализа и хромосомы второго полярного тельца после его инъекции в цитоплазму энуклеированного ооцита [49]. Однако преодоление методических трудностей не решает проблему точности цитогенетической диагностики по полярным тельцам. Так, анализ первого полярного тельца позволяет регистрировать анеуплоидию, возникшую вследствие аномальной сегрегации хромосом лишь в первом делении мейоза, в то время

как частота анеуплоидных вторых полярных телец составляет около 25% [49]. Более того, обнаружена высокая степень дискордантности хромосомных наборов во втором полярном тельце и в материнском пронуклеусе у мышей [50]. Эти обстоятельства, обусловленные аномальной сегрегацией хроматид в анафазе II, ставят под сомнение корректность диагностики на основе анализа хромосом полярных телец.

Таким образом, возможности для прекоцепционной диагностики наследственных болезней уже реально существуют. Вместе с тем использование полярных телец для молекулярно-генетического и цитогенетического анализа пока еще не стало популярным среди специалистов ДД. Сложности методических приемов работы с единичными клетками и большая вероятность диагностических ошибок не оправдывают значительных финансовых затрат на проведение прекоцепционной диагностики.

Диагностика на изолированных бластомерах позволяет получить точную информацию о генотипе эмбриона. В основном биопсия 1–2 бластомеров осуществляется у эмбрионов на стадии 8–10 клеток. Поскольку на ранних стадиях дробления все бластомеры тотипотентны (т.е. взаимозаменяемы), удаление нескольких клеток не сказывается на дальнейшем развитии эмбриона [46]. Методически анализ единичных бластомеров от дробящихся зародышей принципиально не отличается от анализа полярных телец.

Выбор метода молекулярной диагностики определяется спецификой исследуемой мутации и включает как ПЦР для одновременной детекции нескольких мутаций (мультиплексная ПЦР), так и более сложные ДНК-методы [36]. Их применение позволяет проводить диагностику наиболее распространенных аутосомно-рецессивных моногенных болезней – муковисцидоза, β -талассемии, спинальной мышечной атрофии, болезни Тея – Сакса, а также аутосомно-доминантных – ми-

отонической дистрофии, синдрома Марфана, хорей Гентингтона и X-сцепленных – миодистрофии Дюшенна и синдрома ломкой X-хромосомы (см. табл. 5.5).

Цитогенетическая ДД проводится на 1–2 бластомерах FISH-методом с использованием ДНК-зондов, специфичных к прицентромерным районам хромосом 16, 18, 21, 13, X, Y [51]. В случае гетерозиготного носительства транслокации одним из родителей предпринимаются попытки использования цельнохромосомных ДНК-зондов.

Проблема диагностики гетероплоидии осложняется высокой частотой хромосомного мозаицизма на ранних стадиях эмбриогенеза человека. Так, показано, что 38–46% морфологически нормальных эмбрионов на стадии 8–10 клеток имеют три и более анеуплоидных бластомера [52]. Число бластомеров, различающихся по числу и набору хромосом, может достигать половины всех клеток зародыша [53, 54]. Поскольку заключение, основанное на анализе 1–2 клеток, не в полной мере отражает хромосомный статус формирующегося зародыша вследствие высокой частоты аномальной сегрегации хромосом при дроблении зиготы, вероятность диагностических ошибок велика. Поэтому ДД может быть рекомендована в случаях высокого риска (25–50%) рождения ребенка с наследственной патологией.

Диагностика на стадии бластоцисты является одним из перспективных направлений ДД [46, 55]. На стадии бластоцисты зародыш состоит примерно из 60–100 клеток. При визуализации трофо- и эмбриобласта без ущерба для развития эмбриона можно удалить до 10 клеток трофобласта. Однако следует учитывать, что культивирование эмбрионов *in vitro* в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) редко доводят до стадии бластоцисты, так как способность таких эмбрионов к имплантации может оказаться существенно сниженной. В то же время частота морфологически нормальных эмбрио-

нов с мозаичной формой численных хромосомных aberrаций остается достаточно высокой и достигает 40% [56].

Таким образом, основное (и единственное) преимущество ДД заключается в возможности трансплантации генетически полноценных эмбрионов. Недостатками этого подхода являются: методические трудности, связанные с необходимостью работы с микроколичествами материала, ограничения диагностики рамками программ ЭКО и большая вероятность ошибочной диагностики, обусловленной сложностями анализа единичных клеток. Перспективы анализа большего числа клеток, безусловно, повысят разрешающую способность методов ДД. Однако при анализе даже нескольких клеток трофобласта проблема хромосомного мозаицизма остается нерешенной и, следовательно, не исключает необходимости проведения последующей ПД на постимплантационных стадиях.

В заключение отметим два основных обстоятельства, сдерживающих развитие ДД в России. Во-первых, эти исследования даже в наиболее развитых отечественных центрах вспомогательных репродуктивных технологий пока находятся на стадии научных разработок. Это означает, что после проведения ДД и наступления долгожданной беременности после трансплантации оперированных зародышей на постимплантационных стадиях целесообразно провести ПД стандартными методами.

Во-вторых, ДД невозможна без наличия высокоточного оборудования для молекулярных и цитогенетических исследований, прецизионной техники для микрохирургических операций яйцеклеток и бластоцист, высококвалифицированных специалистов – цитогенетиков, молекулярных биологов и эмбриологов и, конечно, специальных высококачественных реактивов, в том числе хромосом- и локус-специфических ДНК-зондов и расходных материалов. В результате этого ДД, безусловно, существенно увеличивает и без того высокую стоимость процедуры ЭКО и делает ее малодоступной для жителей России.

НЕТРАДИЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Любое хирургическое вмешательство при заборе плодного материала неизбежно сопряжено с осложнениями. Так, удаление blastomeres при ДД может вызвать замедление темпов дробления и остановку развития эмбриона на ранних стадиях. После имплантации инвазивное вмешательство с целью получения ворсинок хориона или плаценты, околоплодных вод или крови из пуповины может привести к гибели плода и спонтанному прерыванию беременности. Поэтому разработка неинвазивных методов ПД, позволяющих избежать любых осложнений, представляется вполне оправданной.

Поиск методов получения плодного материала, исключающих хирургическое вмешательство, велся в двух направлениях. Одно из них включало изучение возможностей использования клеток плода из влагалища и цервикального канала матки беременной женщины, другое — клеток плода, циркулирующих в крови беременной женщины. Кратко рассмотрим основные достижения и недостатки этих подходов для диагностики хромосомных болезней.

Клетки плода в трансцервикальных образцах

Еще в 1971 г. было показано, что клетки трофобласта зародыша человека могут мигрировать в цервикальный канал шейки матки [57]. Механизмы проникновения клеток трофобласта в цервикальный канал до сих пор не изучены, однако наличие клеток трофобласта в образцах цервикальной слизи было доказано различными методами, включая иммуногистохимический [58].

Для получения трансцервикальных образцов в сроки беременности 6–15 нед предложено несколько способов — соскобы и смывы со стенок канала, аспирация цервикальной слизи [57]. В зависимости

от способа получения образцы в большей или меньшей степени контаминированы клетками материнских тканей, при этом эмбриональные клетки, представленные клеточными элементами плацентарных тканей, составляют около 30–50% клеточного состава.

Для исследования полученного образца используется комплексный подход, включающий ПЦР для анализа высокополиморфных STR и FISH с прицентромерными пробами на нативных клетках и после кратковременного культивирования, которое позволяет провести кариотипирование [57].

Использование трансцервикальных образцов не нашло широкого применения в клинической практике. В основном это обусловлено методическими трудностями работы с заведомо контаминированными образцами, что резко снижает диагностическую ценность этого подхода. Одни исследователи продемонстрировали высокую эффективность получения материала и его анализа для определения пола плода и распространенных анеуплоидий [57], другие получили результат лишь в 44% случаев [59]. Кроме того, до сих пор не определен риск осложнений после процедуры получения плодного материала, так как все исследования были проведены непосредственно перед абортom. Редкие случаи анализа трансцервикальных образцов при прогрессирующей беременности были дополнены традиционными методами ПД [57, 59], и следовательно, не позволили оценить риск прерывания беременности, что имеет принципиальное значение для внедрения метода в медицинскую практику.

Клетки плода в кровяном русле матери

В последние годы предприняты усилия по разработке методов ПД с использованием клеток плода, выделенных из крови матери. Количество клеток плода, цирку-

лирующих в крови беременной, оценивается как крайне незначительное — в среднем $1 \times 10^{-4} - 10^{-6}$. Однако до сих пор остается дискуссионным вопрос о динамике их количества в разные сроки беременности, а также о сохранности в организме матери после родоразрешения или прерывания беременности. Состав клеток плода в кровяном русле матери варьирует и представлен элементами собственно крови плода, в том числе ядерными эритроцитами, лимфоцитами плода и клеточными элементами плаценты.

Предварительным этапом анализа является фракционирование крови беременной. Клеточная сортировка осуществляется с помощью методов проточной цитофлуориметрии, магнитной активации или проточного центрифугирования. Все методы, применяемые для этих целей, позволяют обогатить образец клетками плодного происхождения. Однако применение этих методов в широкой клинической практике затруднено из-за высокой стоимости. Предприняты успешные попытки получения воспроизводимых в стандартных лабораторных условиях результатов с использованием ступенчатого центрифугирования в градиенте плотности фиколла [60] либо путем отбора таких клеток на предметных стеклах при помощи иглы микроманипулятора после предварительной окраски обогатившей суспензии клеток на выявление фетального гемоглобина.

Для анализа плодных клеток, выделенных из кровяного русла матери, как правило, применяются высокотехнологичные методы молекулярной генетики и цитогенетики. На них уже продемонстрированы возможности диагностики пола плода и распространенных анеуплоидий [60, 61].

Интересным и многообещающим представляется предложенный недавно подход,

основанный на анализе внеклеточной ДНК плода в крови матери [62]. Предполагают, что ДНК вследствие деградации клеток плода попадает в плазму материнской крови, где может быть обнаружена при помощи ПЦР. Однако диагностическая ценность этого подхода весьма ограничена по тем же причинам, что и диагностика по клеткам плода в крови матери.

Исследование клеток плода в крови матери на практике может быть использовано не столько для диагностических целей, сколько для формирования групп высокого риска рождения больного ребенка. В то же время методы, основанные на анализе плодного материала, представленного в крови матери, в некоторых случаях могут оказаться единственно возможными методами диагностики, например при состояниях угрожающего выкидыша.

Таким образом, щадящие (транскервикальные клетки) и неинвазивные (клетки плода в крови матери) методы ПД пока не нашли широкого применения в клинической практике. Их трудно назвать перспективными направлениями, поскольку неясны пути преодоления контаминации плодных образцов клетками материнского происхождения. Именно этот недостаток является основным препятствием для точной цитогенетической и молекулярной диагностики. Поэтому несмотря на заманчивость эти подходы, как и вся ДД, не могут служить альтернативой ПД с использованием стандартных инвазивных методов. Благодаря высокой точности и минимальной опасности для матери и плода инвазивные методы ПД приобрели широкую популярность во всем мире. Совершенствование этих стандартных методов в сочетании с повышением разрешающей способности молекулярных и цитогенетических методов исследования можно рассматривать как реальную перспективу развития ПД в XXI веке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Особенности организации, основные итоги и перспективы пренатальной диагностики хромосомных болезней в Санкт-Петербурге // Принципы организации и методические основы профилактики инвалидизирующих наследственных болезней / Под ред. Н.П. Кулешова. М., 1996. С. 13–18.
2. Кузнецова Т.В., Баранов А.Н., Киселева Н.В. и др. Пренатальная диагностика хромосомных болезней у плода: 10-летний опыт // Вестн. Рос. Асс. Акуш. Гин. 1997. № 3. С. 94–99.
3. Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Современные цитогенетические методы в пренатальной диагностике // Современные методы диагностики наследственных болезней. М.: РАМН, 2001. С. 48–60.
4. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Швед Н.Ю., Баранов А.Н. Пренатальная диагностика хромосомных болезней плода. Методические рекомендации. СПб., 1995. С. 1–21.
5. Кузнецова Т.В., Логинова Ю.А., Чиряева О.Г. и др. Цитогенетические методы // Медицинские лабораторные технологии (Справочник) / Ред. А.И. Карпищенко. СПб: Интермедика, 1999. Т. 2. С. 550–578.
6. Knutsen T., Vixenman H.A., Lawce H., Martin P.K. Chromosome analysis guidelines – preliminary report // Cytogen. Cell Genet. 1990. V. 44. P. 1–4.
7. EUCROMIC: Quality Guidelines and standards for Genetic laboratories/clinics in prenatal diagnosis on fetal samples obtained by invasive procedures // Eur. J. Hum. Genet. 1998. V. 5. P. 342–350.
8. Кулешов Н.П. Современные методы в клинической цитогенетике (Учебно-методическое пособие) // Современные проблемы в клинической цитогенетике. М., 1991. С. 21.
9. ISCN - An international system for human cytogenetic nomenclature (1995) / Ed. Miteman F. Cytogenet. Cell Genet. 1995. P. 114.
10. Золотухина Т.В., Кухаренко В.И. Методы пренатальной цитогенетической диагностики // Итоги Наук. Техн. 1990. Т. 7. С. 67–118.
11. Chang H.-C., Jones O.W. In vitro characteristics of human fetal cells obtained from chorionic villus sampling and amniocentesis // Prenat. Diagn. 1988. V. 8. P. 367–378.
12. Claussen U., Klein R., Schmidt M. A pipette method for rapid karyotyping in prenatal diagnosis // Prenat. Diagn. 1986. V. 6. P. 401–408.
13. Рубцов Н.Б., Протопопов А.И., Матвеева В.Г. и др. Быстрое кариотипирование клеток млекопитающих // Генетика. 1994. Т. 30. С. 66–71.
14. Simoni G., Brambati B., Danesino C. et al. Efficient direct chromosome analysis and enzyme determinations from chorionic villi sampling in the first trimester of pregnancy // Hum. Genet. 1983. V. 63. P. 349–357.
15. Verma R.S., Babu A. Human chromosomes. Manual of basic techniques. Pergamon Press, 1990. P. 1–240.
16. Simoni G., Tetzoli G., Romotti L. Fetal karyotyping by direct chromosome preparation // Chorion Villi Sampling. NY., Basel: Marcel Dekker Inc., 1986. P. 99–118.
17. Kennerknecht I., Baur-Aubele S., Vogel W. Proliferation kinetics in native chorionic villus cell // Prenat. Diagn. 1991. V. 1. P. 591–595.
18. Баранов В.С. Метод стряхивания-отпечатывания – простой и надежный способ приготовления прямых хромосомных препаратов из хориона // Цитология. 1989. Т. 31. № 2. С. 251–253.
19. Баранов В.С., Лебедев В.М., Полеев А.В. и др. Ускоренный прямой метод получения метафазных и прометафазных хромосом из клеток биоптата хориона и эмбрионов человека в I триместре беременности // Бюлл. Экспер. Биол. Мед. 1990. Т. 110. № 8. С. 196–198.
20. Recommendations and protocols for prenatal diagnosis // Eds. Carrera J.M., Di Renzo G.C. Barcelona, 1993. P. 52.
21. Hsu L.Y.F. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis // Genetic Disorders and the Fetus. Diagnosis, prevention, and treatment. The John Hopkins Univ. Press, 1992. P. 155–210.

22. Odur G., Gull D., Ozen S. et al. Application of «APT TEST» in prenatal diagnosis to evaluate the fetal origin of blood obtained by «chordocentesis». Results of 30 pregnancies // *Eur. J. Hum. Genet.* 1996. V. 4. Suppl. 1. P. 155.
23. Wolstenholme J., Roney D.E., Davison E.V. Confined placental mosaicism, IUGR, and adverse pregnancy outcome: a controlled retrospective U.K. collaborative survey // *Prenat. Diagn.* 1994. V. 14. P. 345–361.
24. Kalousek D.K. Insights into intrauterine placental and fetal relationships from the cytogenetic perspective // *Cs. Pediat.* 1997. V. 52. P. 523–529.
25. Crane J.P., Cheung S.W. An embryonic model to explain cytogenetic inconsistencies observed in chorionic villus versus fetal tissue // *Prenat. Diagn.* 1988. V. 8. P. 119–129.
26. Simoni G., Sirchia S.M. Confined placental mosaicism // *Prenat. Diagn.* 1994. V. 14. P. 1185–1189.
27. Баранов В.С. Хромосомный импринтинг и наследственные болезни // *Биополимеры и Клетка.* 1991. Т. 7. № 2. С. 73–79.
28. Kalousek D.K., Barrett I. Genomic imprinting related to prenatal diagnosis // *Prenat. Diagn.* 1994. V. 14. P. 1191–1201.
29. Михайлов А.В., Кузнецова Т.В., Шелаева Е.В. и др. Толщина воротникового пространства как ультразвуковой маркер триплоидии в I триместре беременности // *Ультразвук. Диагн.* 1996. № 1. С. 43–46.
30. Бочков Н.П. Генетические технологии в педиатрии // *Педиатрия.* 1995. № 4. С. 21–26.
31. McKusik V.A. Genomics: structural and functional studies of genomes // *Genomics.* 1997. V. 45. № 2. P. 244–249.
32. Иващенко Т.Э. Идентификация мутаций и ПДРФ анализ ДНК локусов, сцепленных с геном муковисцидоза, в некоторых популяциях, семьях высокого риска и у больных: Автореф. ... дисс. канд. биол. наук. М., 1992.
33. Baranov V.S., Ginter E.K. Genetic Services in Russia // *Eur. J. Hum. Genet.* 1997. V. 5. P. 148–153.
34. Новиков П.В., Евграфов О.В. ДНК-диагностика наследственных заболеваний у детей в Российской Федерации: состояние и проблемы // *Росс. Вестн. Перинатол. Педиат.* 1999. № 5. С. 9–14.
35. Баранов В.С. Молекулярная медицина: молекулярная диагностика, превентивная медицина и генная терапия // *Мол. Биол.* 2000. Т. 34. № 4. С. 684–695.
36. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. СПб.: Специальная литература, 1997. 286 с.
37. Иващенко Т.Э., Асеев М.В., Баранов В.С. Методы молекулярной диагностики генных болезней. Медицинские лабораторные технологии (Справочник). СПб.: Интермедика, 1999. Т. 2. С. 603–617.
38. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Иващенко Т.Э., Кашеева Т.К. Пренатальная диагностика (программы и алгоритмы). Т. 3 / Ред. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 1997. С. 203–227.
39. Баранов В.С. Программа «Геном человека» и научная основа профилактической медицины // *Вестник РАМН.* 2000. Т. 10. С. 27–36.
40. Цветкова И.В. Пренатальная диагностика наследственных дефектов обмена // *Итоги Наук. Тех. Генетика человека.* 1991. Т. 9. С. 5–52.
41. Кашеева Т.К., Горбунова В.Н., Баранов В.С. Амниотическая жидкость // *Медицинские лабораторные технологии (Справочник).* 1998. Т. 1. С. 250–260.
42. Дзенис И.Г., Брыкова Е.К., Полестеров Ю.А. и др. Содержание стероидов в амниотической жидкости в I и II триместрах беременности при недостаточности 21-гидроксилазы и пороках центральной нервной системы // *Акуш. Гинек.* 1994. № 9. С. 40–45.
43. Handyside A.H., Kontogianni E.H., Hardy K., Winston R.M.L. Pregnancies from biopsied human pre-implantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification // *Science.* 1990. V. 344. P. 768–770.
44. Verlinsky Y., Rechitsky S., Schoolcraft W. et al. Preimplantation diagnosis for Fankoni anemia combined with HLA Matching // *JAMA.* 2001. V. 285. № 4. P. 3130–3133.

45. Illmensee K. Cloning in reproductive medicine // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2001. V. 18. № 8. P. 451–467.
46. Verlinsky Y., Kuliev A.M. Preimplantation diagnosis of genetic diseases: a new technique in assisted reproduction. N.Y.: Wiley–Liss, 1993. P. 155.
47. Verlinsky Y., Cieslak J., Ivakhnenko V. et al. Preimplantation diagnosis of common aneuploidies by first- and second-polar body FISH analysis // *J. Assist. Reprod. Genet.* 1998. V. 15. P. 285–289.
48. Durban M., Benet J., Sarguella J. et al. Chromosome studies in first polar bodies from hamster and human oocytes // *Hum. Reprod.* 1998. V. 13. P. 583–587.
49. Verlinsky Y., Evsikov S. Karyotyping of human oocytes by chromosomal analysis of the second polar bodies // *Mol. Hum. Reprod.* 1999. V. 5. P. 89–95.
50. Дыбан А.П., Нониашвили Е.М., Фрейдин М.И. Цитогенетический анализ сестринских наборов хромосом во втором полярном тельце и в пронуклеусах одноклеточных зародышей мышей. I. Частота и происхождение анеуплоидии у зародышей, гетерозиготных по реципрокной хромосомной транслокации T[14;15]6Ca // *Онтогенез.* 1998. Т. 29. № 2. С. 113–122.
51. Veiga A., Gil Y., Carrera M. et al. Confirmation of diagnosis in preimplantation genetic diagnosis (PGD) through blastocyst culture: preliminary experience // *Prenat. Diagn.* 1999. V. 19. P. 1242–1247.
52. Munne S., Cohen J. Chromosome abnormalities in human embryos // *Hum. Reprod. Update.* 1998. V. 4. P. 842–855.
53. Delhanty J.D.A., Harper J.C., Ao A. et al. Multicolour FISH defects frequent chromosomal mosaicism and chaotic division in normal preimplantation embryos from fertile patients // *Hum. Genet.* 1997. V. 99. P. 755–760.
54. Coonen E., Hopman A.H.P., Geraedts J.P.M., Ramaekers F.C.S. Application of in situ hybridization techniques to study human preimplantation embryos: a review // *Hum. Reprod. Update.* 1998. V. 4. P. 135–152.
55. Pieters M.H. Pre-implantation diagnosis // *Laboratory aspects of in vitro fertilization* / Ed. Bras M. N.Y.: Organon, 1996. P. 205–228.
56. Magli M.G., Jones G.M., Gras L. et al. Chromosome mosaicism in day 3 aneuploid embryos that develop to morphologically normal blastocysts in vitro // *Hum. Reprod.* 2000. V. 15. № 8. P. 1781–1786.
57. Adinolfi M., Sherlock J. First trimester prenatal diagnosis using transcervical cells: an evaluation // *Hum. Reprod. Update.* 1997. V. 4. P. 383–392.
58. Griffith-Jones M.D., Miller D., Lilford R.J. et al. Detection of fetal DNA in trans-cervical swabs from first trimester pregnancies by gene amplification: a new route to prenatal diagnosis // *Br. J. Obstet. Gynaec.* 1992. V. 99. № 6. P. 508–511.
59. Massari A., Novelli G., Colosomo A. et al. Non-invasive early prenatal molecular diagnosis using retrieved transcervical trophoblastic cells // *Hum. Genet.* 1996. V. 97. P. 150–155.
60. Золотухина Т.В., Шилова Н.В. Клетки плода в крови матери: новый неинвазивный метод в пренатальной диагностике наследственных болезней // *Вестн. РАМН.* 1999. № 12. С. 45–48.
61. Барков И.Ю., Бахарев В.А., Каретникова Н.А. Пренатальное определение пола (обзор литературы) // *Пробл. Репрод.* 1999. Т. 5. № 1. С. 5–14.
62. Lo Y.M.D., Lau T.K., Zhang J. et al. Increased fetal DNA concentrations in the plasma of pregnant women carrying fetuses with trisomy 21 // *Clin.Chem.* 1999. V. 45. P. 1747–1751.



6

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Г.Г. Гузев



Медико-генетическое консультирование — неотъемлемая часть медицинской генетики. В пренатальной диагностике этот вид консультативной помощи, к сожалению, до сих пор не нашел широкого применения. В дородовом периоде консультация генетика в обязательном порядке проводится только в тех случаях, когда необходимо решить вопрос о формировании показаний к обследованию с применением инвазивных методов. Другими словами, акушеры-гинекологи привлекают консультанта-генетика в ситуациях, когда акушерских знаний оказывается недостаточно для составления плана ведения беременности, например, при наличии моногенных заболеваний в семье или сложной хромосомной патологии у предыдущих детей или у одного из супругов.

При выявлении у плода врожденных пороков развития, как совместимых, так и несовместимых с жизнью, медико-генетическое консультирование проводится далеко не во всех случаях, несмотря на то, что иногда оно может существенно повлиять на прогноз для жизни и здоровья ребенка. Большинство акушеров-гинекологов занимают достаточно агрессивную позицию в отношении беременностей с врожденными и наследственными заболеваниями и иног-

да неоправданно широко пользуются возможностью, предоставленной законодательством, прерывать беременности в любом сроке при наличии патологии у плода.

При выявлении грубых пороков развития пациентки направляются на прерывание беременности по медицинским показаниям, минуя медико-генетическое консультирование, что резко снижает точность пренатального диагноза. Например, выявление у плода «больших белых почек» и маловодия, как правило, ведет к диагнозу «грубый порок развития мочевыводящей системы» и однозначному прерыванию беременности. Акушеры-гинекологи, а иногда и врачи ультразвуковой диагностики, нередко забывают, что эта аномалия может входить в синдром Меккеля — Грубера и, соответственно, проявляться другими пороками развития у плода. В случае проведения совместного консультативного осмотра с врачом-генетиком пренатальный диагноз может быть своевременно уточнен, что позволит дать семье более правильный прогноз на дальнейшее деторождение, поскольку риск повторения этого синдрома значительно выше, чем изолированного порока почек.

При наличии у плода грубых пороков развития встреча с генетиком в лучшем

случае происходит уже после индуцированных родов для того, чтобы на основании данных патологоанатомического исследования уточнить характер патологии и исключить или подтвердить ее синдромальную форму. Пренатальное ультразвуковое исследование, как правило, не позволяет заподозрить наличие у плода того или иного синдрома, поскольку многие стигмы дизэмбриогенеза и аномалии развития, формирующие синдром, остаются за рамками диагностических возможностей эхографии. Очевидно, что в ходе медико-генетического консультирования семьи, проведенного *post factum* после прерывания беременности по медицинским показаниям, пренатальный диагноз, соответственно, прогноз для дальнейшего деторождения могут быть принципиально изменены. Важно, что в этих ситуациях врач-генетик может не только рассчитать риск рождения больного ребенка в будущем, но и наметить схему и сроки обследования при последующих беременностях (например, предложить пренатальную диагностику, если таковая возможна).

Выявление у плода пороков развития, совместимых с жизнью, может быть поводом для медико-генетического консультирования с целью уточнения прогноза для жизни и здоровья. Однако эффективность

такой консультации невысока, поскольку в большинстве случаев врач-генетик не может точно рассчитать риск в связи с ограниченностью информации обо всех фенотипических изменениях у плода, полученной с помощью эхографии. Тактика ведения беременности в таких случаях основывается исключительно на решении семьи о пролонгировании или прерывании беременности. Даже при пренатальном выявлении курабельных пороков развития решающим фактором в выработке тактики ведения беременности является воля родителей, а не рекомендации врачей, поскольку постнатальное лечение требует от родителей моральных, физических и материальных затрат.

Таким образом, дородовое медико-генетическое консультирование в целом не может выполнить своих задач в полном объеме в связи с ограниченностью пренатальной информации о плоде. Острая потребность в консультации генетика возникает, как правило, уже после рождения ребенка, когда констатируется наличие стигм дизэмбриогенеза, анатомических аномалий или отклонений в физическом и умственном развитии, т. е. тех проявлений врожденных и наследственных заболеваний, которые не подлежат своевременной пренатальной диагностике.

ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПОСТНАТАЛЬНОГО МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Отсутствие диагноза у пробанда

В клинической практике эта ситуация встречается нечасто и, как правило, свидетельствует о наличии у ребенка врожденной и/или наследственной патологии. Во многих случаях это дети с так называемыми фасциальными синдромами (синдромы Тричера Коллинза, лицо эльфа, лицо плода, свистящего лица, Рассела – Силвера и др.) или с редкой наследственной патологией обмена, которая может проявляться различными клиническими наход-

ками, например, гепатоспленомегалией. Для установления точного диагноза требуется тщательное и всестороннее обследование ребенка, включающее биохимические исследования и консультации других специалистов. Большую помощь оказывают ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, с помощью которых можно выявить характерные для конкретного заболевания изменения внутренних органов (органомегалия, гипоплазия или

аплазия, характерные структурные изменения мозга и т.д.) [1].

Существенную помощь в постановке диагноза оказывает стандартное исследование костного возраста. Например, оно позволяет дифференцировать синдром Беквита – Видеманна, сочетающегося с макроглоссией и опережением костного возраста на рентгенограмме кисти, от врожденного гипотиреоза с макроглоссией и отставанием костного возраста [2].

Цитогенетическое исследование кариотипа ребенка позволяет дифференцировать синдромом Дауна от так называемых дауноподобных фенотипов [3–5]. Последние могут наблюдаться при некоторых не хромосомных синдромах (лицо эльфа, Беквита – Видеманна, Кабуки), врожденном гипотиреозе, а также у совершенно здоровых детей. В нашей практике был случай, к счастью единственный, когда новорожденный ребенок был переведен из родильного дома в детский дом в связи с клиническим диагнозом «синдром Дауна» и отказом родителей от ребенка. Через 3 года после нашей консультации и цитогенетического анализа крови, диагноз был снят. Девочка была полностью здорова, но обладала дауноподобным лицевым фенотипом. Ребенок был возвращен в семью, к сожалению, с элементами социальной депривации (некоторой задержкой темпов психоречевого развития), с которой она быстро справилась.

Диагноз у пробанда неправильный или неполный

Неправильный или неполный диагноз – самая частая ситуация при обращении в медико-генетическую консультацию. В подавляющем большинстве случаев затруднения возникают при обследовании новорожденных с так называемым синдромом множественных пороков развития (синдром МВПР). Далек не всегда такие дети своевременно оказываются на консультации генетика. Нередко они поступают в отделение хирургии новорожденных в остром состоянии, и лечение им

проводится по жизненным показаниям в отсутствие точного диагноза.

По данным Санкт-Петербургской группы хирургов-неонатологов [6], изучавших структуру показаний к хирургическому лечению новорожденных, в целом в последние годы в Санкт-Петербурге количество детей с врожденными пороками развития увеличилось с 1370 в 1965–1979 гг. до 2267 в 1980–1994 гг., при этом на синдром МВПР пришлось 27,9%. Среди новорожденных, поступивших для экстренного лечения, врожденные пороки развития составили 80%, а синдром МВПР – 29%. На фоне значительного уменьшения общей летальности от врожденных пороков развития (с 46,6% в 70-е годы до 16,2% в 1994 г.) снижение смертности в случаях синдром МВПР за этот же период времени происходило не столь быстрыми темпами – с 65,1 до 34,5% [7].

Очевидно, что комплексное обследование новорожденных, включающее медико-генетическое консультирование, может не только установить правильный диагноз, но и оказать помощь в выработке адекватной тактики ведения пациента, что оказывает существенное влияние на показатели младенческой заболеваемости и смертности.

Сопоставление данных прижизненной и посмертной диагностики показало, что точный диагноз новорожденному с множественными пороками развития устанавливается менее чем в половине случаев. Следует отметить, что удельный вес сопутствующих аномалий меняется в зависимости от вида основного порока развития. Например, при атрезии пищевода или грыжах пупочного канатика сочетанные аномалии у детей регистрируются в 55% случаев, а при гастрошизисе или менингомиелоцеле – лишь в 13% наблюдений.

При постановке диагноза синдром МВПР необходимо учитывать и возможность сегментарной зависимости развития сопутствующих аномалий. Описаны ассоциации типа VATER и VACTERL, аномалады типа CHARGE или Пьера Робина, Клиппеля – Фейля. Последние два могут

включаться в состав более сложных синдромов. Такие секвенции как синдром сливовидного живота (prune belly) помимо гипо- или аплазии стенки живота всегда сочетаются с аномалиями мочеполовой системы. Обширные грыжи пупочного канатика и эквентерация внутренних органов встречаются как изолированно, так и при синдроме МВПР. Например, синдром Беквита – Видеманна, может проявляться омфалоцеле в сочетании с органомегалией (исключая увеличение сердца, печени и почек) и гиперплазией инсулин-продуцирующих бета-клеток островков Лангерганса в поджелудочной железе, что приводит к неонатальной гипогликемии и требует экстренной терапевтической коррекции. Тромбоцитопения может быть проявлением синдрома TAR и соответственно, сочетаться с лучевой косорукостью, но может диагностироваться одновременно с кавернозной гемангиомой и входить в синдром Казабаха – Мерритта.

Таким образом, для успешной хирургической коррекции и дальнейшего адекватного ведения детей при синдроме МВПР необходимо знание синдромальных форм хирургической патологии. Следовательно, при наличии тех или иных аномалий развития в комплексное обследование новорожденных необходимо включать консультацию врача-генетика [8, 9].

Клиническая и генетическая гетерогенность заболевания

Проблема гетерогенности некоторых заболеваний остается одной из нерешенных задач медико-генетического консультирования. Такие заболевания, как правило, очень сложны в клинической диагностике. Кроме того, оценка генетического риска в этих семьях крайне затруднена, особенно при наличии лишь одного больного ребенка (пробанда), поскольку невозможно выяснить самое главное – тип наследования болезни, и, следовательно, точно оценить риск повторения при следующих беременностях. Такие ситуации возникают при некото-

рых наследственных нервно-мышечных заболеваниях с различным типом передачи. Например, при мышечной дистрофии Шарко – Мари – Тус описаны три типа наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный. Для синдрома Аарского характерны как аутосомно-доминантный, так и X-сцепленный тип передачи, а для синдрома Робинова – аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный тип наследования и т.д.

Во многих случаях аутосомно-доминантные варианты болезни протекают менее тяжело, чем аутосомно-рецессивные или X-сцепленные, но явной границы между ними нет [10–12].

Точная диагностика заболеваний с разными типами наследования впервые стала возможной с появлением ДНК-диагностики, позволяющей различать виды мутаций и характер их наследования [13, 14].

Отсутствие проявления гена у некоторых членов семьи

Этот феномен хорошо известен, в частности при таких заболеваниях, как нейрофиброматоз, синдром Марфана и т.д. В этих случаях пенетрантность гена снижена и вероятность его передачи не совпадает с вероятностью клинического проявления самого заболевания. Например, вероятность передачи гена, равная 50%, в семейных случаях нейрофиброматоза, не совпадает с вероятностью проявления заболевания, которая не превышает 40%. Очевидно, что в этих случаях пенетрантность гена составляет только 80%, а не 100%, как можно было бы предполагать.

Вариабельность клинических симптомов у разных членов семьи

Врожденные дефекты – это врожденные и/или наследственные нарушения любого характера и происхождения, от структурных до метаболических и функциональных. Структурные дефекты можно разделить на врожденные пороки развития (ВПР) (т. е. грубые анатомические

нарушения, имеющие клиническое значение и требующие медицинского вмешательства), и врожденные аномалии развития (ВАР), не имеющие клинического значения и не требующие медицинского вмешательства [15]. У новорожденных с множественными ВПР чрезвычайно высока вероятность патологии мультисистемного характера. При множественных врожденных аномалиях (МВАР) частота выявляемости синдромальной патологии невелика, и регистрируется только при наличии ВПР. По нашему мнению, при медико-генетическом консультировании помимо ВПР, МВАР и ВАР следует выделять и так называемые другие состояния (ДС) и болезни новорожденных, которые необходимы для учета всей остальной патологии перинатального периода, включая и системные наследственные заболевания (СНЗ).

Знание возможных фенотипических проявлений врожденных дефектов позволяет врачу-генетику правильно прогнозировать ситуацию в семье. В некоторых случаях менделевской патологии экспрессивность гена, приводящего к ВПР, может быть резко снижена в фенотипическом спектре синдрома и проявляться лишь незначительными внешними дефектами. Например, при аутосомно-доминантной голопрозэнцефалии единственным клиническим проявлением патологии может быть верхний резец, образовавшийся в результате слияния двух резцов. Эта ВАР, возникающая как следствие дефекта черепно-лицевой прехордальной мезодермы, у кровных родственников может проявиться в виде тяжелых, обычно летальных состояний (грубые формы голопрозэнцефалии).

Другим примером вариабельности клинических проявлений врожденных дефектов может быть ВАР в виде подслизистых кист (ямочки на губах) у родителя-носителя гена синдрома Энн ван-дер Вуд. Ребенок, родившийся в этой семье, может иметь грубый ВПР – расщелину губы и неба.

При синдроме Дауна – хромосомной патологии, приводящей ребенка к тяжелой инвалидности, – почти 80% всех нарушений можно отнести к ВАР, т. е. к аномалиям, не имеющим клинического значения и не требующим медицинского вмешательства. Лишь пятая часть врожденных дефектов при этой трисомии классифицируется как ВПР, при этом чаще других встречаются пороки сердца и атрезия тонкого кишечника.

При синдроме Смита – Лемли – Опитца, обусловленном метаболическим нарушением (дефект синтеза холестерина), практически все нарушения можно отнести к ВАР (характерное лицо, птоз, вывернутые ноздри, длинный фильтр верхней губы, аномалии дерматоглифики, синдактилия стопы). Как ВПР в структуре этого синдрома рассматриваются лишь гипоспадия и реже полидактилия. Тем не менее сочетание перечисленных признаков было выделено в отдельный синдром с аутосомно-рецессивным типом передачи [16].

Таким образом, во многих случаях клинический генетический диагноз строится не только на оценке сочетания ВПР и ВАР, входящих в конкретный синдром, но и на изучении вариабельности отдельных признаков и их проявления у членов семьи носителей одного и того же гена [17, 18].

Болезни экспансии генов, генетический импринтинг, митохондриальные болезни

Как известно, болезни экспансии генов, т. е. многократного копирования нуклеотидных последовательностей мутантного гена, представляют собой новые типы неменделевского наследования, долгое время затруднявшие понимание характера наследования и проявления этих заболеваний. Примерами болезни экспансии генов являются болезнь Гентингтона, митоническая дистрофия Штайнерта, синдром Мартина – Белл, а также генетический импринтинг при синдроме Ангельмана и синдроме Прадера – Вилли в прицентромерной области длинного плеча 15-й хромосомы, а при синдроме Беквита –

Видеманна – в прицентромерной области короткого плеча 11 хромосомы [19].

Трудности в определении характера наследования также связаны еще с одним типом неменделевского наследования – цитоплазматическим наследованием (по женской линии) значительного числа как хорошо известных (болезнь Лебера), так и относительно недавно описанных болезней (синдром Кернса – Сэйра, синдром MERRF, синдром MELAS). Эти заболевания обусловлены мутациями в митохонд-

риальной кольцевидной хромосоме, 25-й хромосоме в геноме человека.

Гонадальный мозаицизм

Проблема гонадального и тканевого мозаицизма на практике может быть решена при условии применения современных мультицветных окрасок хромосом (например, COBRA) и ДНК-зондирования с помощью праймеров, специфичных по отношению к конкретным хромосомам, например, к Y-хромосоме в случае половых аномалий.

СОВРЕМЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

Генетические технологии в педиатрии и акушерстве приобретают все большее значение не только в диагностике и лечении детей, но и в профилактике врожденных наследственных заболеваний (ВНЗ). В целом частота ВНЗ у детей не превышает 5%, при этом на моногенные болезни приходится 1%, на хромосомные aberrации – 0,6%, на заболевания с наследственной предрасположенностью, т. е. мультифакториальные болезни, – 3%, на генетическую несовместимость матери и плода по антигенам – 0,4% [20, 21].

Одним из основных направлений в борьбе с ВНЗ является их профилактика, поэтому внимание генетиков все больше и больше привлекает пренатальный и ранний неонатальный период. В практике здравоохранения активно применяются пренатальный скрининг сывороточных материнских маркеров (АФП, ХГЧ, НЭ и др.), ДНК-диагностика плодного материала, кариотипирование плода, ультразвуковые исследования, а также неонатальный скрининг наследственных болезней обмена и генетическое консультирование семей с оценкой риска для следующего ребенка. В последние годы бурное развитие получили так называемые ассистирующие репродуктивные технологии (АРТ).

Применение различных методов диагностики и профилактики ВНЗ во все пе-

риоды жизни, начиная с эмбрионального, а иногда и с доимплантационного, объясняется весьма ранним проявлением как генных, так и хромосомных болезней у эмбриона и плода (спонтанные аборт, мертворождения, перинатальная и неонатальная патология и смертность). Доля генных болезней, манифестирующих в антенатальном периоде, составляет 25%, к 3 годам она увеличивается до 70%, к 15 годам – до 90% [22]. Максимальное количество всех ВНЗ, включая моногенные болезни, регистрируются во второй половине жизни человека и к 70 годам составляют 67,6% (к 21 году – только 10,5%) [23].

Мутационный груз в детском возрасте особенно ярко проявляется в виде грубых врожденных пороков развития, приводящих ребенка к инвалидности, а также в виде разнообразных наследственных заболеваний, включая синдромы. Кроме того, в первые годы жизни ребенка широко представлены заболевания с наследственным предрасположением, которые являются как причиной перинатальной смертности (40–50%), так и инвалидности детей (50%).

Из 12 000 описанных генов человека более половины вызывают наследственные болезни [30]. Знание локализации и детальной структуры гена позволяет точно диагностировать заболевание даже в

его доклинической стадии. Например, в случае носительства гена хорей Гентингтона, или гемохроматоза, тяжелые проявления заболевания в среднем развиваются в возрасте 35 и более лет. Доклиническая генетическая диагностика этой патологии создает возможность проведения ранних профилактических мер, и, соответственно, ослабления клинического течения болезни.

Активное внедрение в клиническую практику современных генетических технологий оказывает положительное влияние на лечение и профилактику многих ВНЗ. Тем не менее уже в наши дни остро встает этическая проблема, касающаяся «знания - незнания» судьбы для носителей генов этих тяжелейших заболеваний. Например, многие родственники больных хореей Гентингтона отказываются от ДНК-диагностики, не желая жить в страхе перед возможным развитием болезни [24].

Пренатальное выявление ВНЗ, приводящих к гибели ребенка или тяжелой инвалидности, очень привлекает как специалистов, так и пациентов. На сегодня в мире возможна пренатальная диагностика более 850 ВНЗ, ДНК-диагностика около 400 моногенных болезней, биохимическая диагностика на уровне первичного

продукта гена более 800 наследственных болезней обмена.

Существует теоретическая возможность борьбы с наследственными дефектами методами генной инженерии на уровне половых клеток (гамет), однако в практическом здравоохранении такие технологии неприменимы из-за возможных неконтролируемых популяционных эффектов. Генная терапия на уровне соматических клеток уже реализована в высоко развитых странах (например, в США), но в настоящее время носит сугубо коммерческий характер. Нормальный ген вводится в клетки, полученные от больного, с последующей реимплантацией трансгенных клеток в организм больного (трансгенез *in vitro*). Примером генной терапии может служить лечение больных при наличии дефекта фермента аденозиндезаминазы, приводящего к тяжелому иммунодефициту у детей. Другим методом генной терапии является введение рекомбинантного генетического вектора с нормальным геном в организм больного, где затем и происходит трансгенез *in vivo* в клетках-мишенях (костный мозг при гемоглобинопатиях, иммунодефицитах; легкие при муковисцидозе; печень при фенилкетонурии и недостаточности ингибитора протеаз).

ПРОБЛЕМЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ

Российская Федерация имеет достаточно разветвленную медико-генетическую службу. В 2002 г. в нашей стране функционировало 7 Федеральных медико-генетических центров и 84 медико-генетические консультации, в которых работало 179 врачей-генетиков, более 160 врачей-цитогенетиков, почти 140 врачей-биохимиков, и 456 врачей других специальностей. Объемы помощи, предоставляемые населению этой службой, колоссальны. Только за один год первичным медико-генетическим консультиро-

ванием было охвачено более 130 000 семей [25, 26].

Очевидно, что основной задачей медико-генетической службы является диагностика и профилактика ВНЗ. Эффективность работы этой области здравоохранения определяется рядом условий, важнейшими из которых являются:

- повсеместное внедрение автоматизированных систем диагностики;
- формирование российского национального распределенного Регистра Наследственных Болезней;

- медико-социальная помощь больным, разработка и повсеместное внедрение программ их социальной адаптации;
- расширение перечня заболеваний, диагностируемых с помощью методов ДНК-диагностики;
- внедрение в практическое здравоохранение методов генной терапии;
- обязательное проспективное медико-генетическое консультирование семей;
- разработка и внедрение методов оценки эффективности медико-генетического консультирования;
- разработка и внедрение методов

оценки экономической эффективности медико-генетической службы;

- формирование законодательной базы по проблемам ВНЗ;
- борьба с ухудшением экологической ситуации в России;
- государственное финансирование программ пренатального скрининга и инвазивной диагностики ВНЗ плода у беременных и неонатального скрининга у новорожденных.

Только при соблюдении этих условий возможна эффективная работа медико-генетической службы и комплексное решение поставленных перед нею задач [27, 28].

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Проблемы классификации в медицинской генетике

Несмотря на огромное количество нозологических форм заболеваний человека первопричина большинства из них кроется в определенных генетических нарушениях. Универсальная генетическая классификация болезней человека дает возможность построить любое количество вторичных классификаций в любой области медицины (табл. 6.1).

Последние годы характеризуются чрезвычайным интересом мировой науки и медицины именно к проблемам генетики, в частности к геному человека. Основные достижения в области расшифровки генома человека представлены в таблице 6.2.

За последние годы были разработаны такие методы, как SSCP (single stretch conformation polymorphism) – исследование полиморфизма конформации единичной цепи ДНК, SHOM (sequencing by hybridization to oligonucleotide microchips) – технология секвенирования гибридизацией на олигонуклеотидных микрочипах и другие, позволяющие эффективно анализировать мутации в ДНК, общая длина которой составляет 2 м.

Наличие достоверной информации о возможности ранней, в том числе пренатальной, диагностики ряда заболеваний, безусловно, может оказать реальную помощь в планировании комплексного обследования беременных, имеющих факторы риска по ВНЗ. В связи с отсутстви-

Таблица 6.1. Универсальная классификация болезней человека

Группа болезней	Число	Авторы
Хромосомные болезни	100	A. Schinzel, 1984 [29]
Моногенные болезни	5000	V. McKusick, 2001 [30]
Мультифакториальные болезни	500	
Экзогенные болезни	неопределенно много	
Синдромы	неопределенно много	
Неуточненные симптомокомплексы	неопределенно много	

Таблица 6.2. Основные параметры генома человека (1991–2000 гг.) [31]

Число нуклеотидов в геноме человека	3 000 000 000
Число генов человека	30 000
Из них генов, кодирующих белки	не более 5
Из них экспрессируется в тканях	20%
Число картированных генов	2500/30 000
Из них клонировано	500/3000
Картировано генов ВНЗ	400/923
Из них клонировано	20/600
Число мутаций в генах человека	12 000/600 генов
Число наследственных признаков/болезней	9000/5000
Число известных секвенций в генах человека	1 500 000
Число секвенций на 1 ген, включая интроны	35 000
Число кодирующих секвенций на 1 ген	500
Два человека различаются по 1 нуклеотиду на 1000 секвенций	
Каждый человек гетерозиготен по 75% своих генов	

ем планомерного пополнения сведений о достижениях генетики врачи, работающие в практическом здравоохранении, нередко просто не располагают необходимой информацией и не успевают за стремительным развитием новых технологий анализа ДНК и постоянным расширением спектра заболеваний, доступных выявлению в пренатальном периоде. Ниже представлен список заболеваний, в отношении которых возможна ДНК-диагностика (табл. 6.3).

Обсуждая проблемы генетических классификаций и диагностических возможностей, необходимо затронуть еще одну проблему. Медицинская генетика, как никакая другая область медицины, перенасыщена именами и фамилиями исследователей, описавших тот или иной синдром. Медицинская этика требует точного цитирования имен собственных. Ниже мы приводим список наиболее часто упоминаемых женских имен и фамилий исследователей, которые по законам русского языка не склоняются (табл. 6.4).

Источники информации

В настоящее время проблема недостаточного знакомства врача-генетика со специальной литературой постепенно теряет актуальность. Все больше и больше информации практикующие врачи получают из автоматизированных систем диагно-

сти, таких как ГЕНДИАГ (Франция), OMD (Англия), POSSUM, OSSUM (Австралия), ДИАГЕН (Россия), ГУ-ГЕННОТ (Москва). Эти системы открывают доступ к базам данных по клинической синдромологии, что позволяет сузить поле поиска заболеваний, характеризующихся близкими к консультируемому пациенту проявлениями [33].

Потребность в автоматизированных системах обработки медицинских данных стала особенно ак-

туальной в 70-е годы в связи с резким ростом числа открытых наследственных признаков человека. Уже в то время их количество достигло 3000, и полноценное медико-генетическое консультирование стало невозможным в связи с многочисленностью факторов, требующих учета. В настоящее время число известных моногенных признаков у человека равно 12 000.

Первая автоматическая система диагностики была создана в Германии в 1975 г. [34]. К концу 70-х годов таких систем было уже три, в 80-х – 12, а в начале 90-х – 15. В настоящее время каждая крупная лаборатория или медицинский центр стремятся создать свою собственную систему обработки данных для повышения эффективности консультирования [35].

Существенным недостатком компьютерных баз данных является их высокая стоимость. Последние версии английской системы распознавания изображений MAGISCAN оцениваются в 500 000\$ и выше, а стоимость системы KARIOTEC (Израиль) для автоматического анализа хромосом в настоящее время превышает 50 000\$.

Активное внедрение в повседневную жизнь интернета в некоторых случаях помогает в постановке генетического диагноза. Всемирная сеть обеспечивает доступ

Таблица 6.3. Список заболеваний, доступных молекулярно-цитогенетической и ДНК-диагностике

А. Хромосомные	fra-X (синдром Мартина – Белл)
Б. Моногенные	миелоблейкоз с филадельфийской хромосомой t(9;22)
	Муковисцидоз
	Галактоземия
	Фенилкетонурия
	Гомоцистинурия
	Адрено-генитальный синдром
	Гемофилия А и В
	миодистрофия Дюшенна
	миодистрофия Беккера
	болезнь Альцгеймера
	хорея Гентингтона
	болезнь Вильсона – Коновалова
	Спинальная амиотрофия
	Миотоническая дистрофия
	Нейрофиброматоз, тип 1
	Нейрофиброматоз, тип 2
	Ген рака легких у курильщиков
В. Мультифакториальные болезни	Сахарный диабет, инсулин-независимая форма
	Маниакально-депрессивный психоз*
Г. Синдромы	Шизофрения*
	Гарднера
	Ангельмана
	Прадера-Вилли
	Холт – Орама
	Паллистера – Киллиана
	Марфана
	Миллера – Дикера
	Аладжилла – Уотсона
	Беквита – Видеманна
	Дэнниса – Драша
	де Ланге
	ТРФ, тип 1
	ТРФ, тип 2
	кошачьего глаза
	МЭН, тип 2a
	ретинобластомы-остеосаркомы
	WAGR
	VCF (VELO-кардио-фациальный)

Примечание. * – отдельные формы.

к медицинским базам данных, в частности MEDLINE, которая содержит сведения о новых синдромах, еще не вошедших в справочную литературу.

Регистры наследственных болезней

Переход на электронные системы сбора и обработки данных о больных с наследственными заболеваниями начался за год до создания первой автоматизированной системы диагностики, т. е. в 1974 г. Это был год рождения первого ре-

гистра наследственных болезней под названием RAPID [36]. Его родиной стала Шотландия. RAPID был создан как система для диагностики и предупреждения ВНЗ. С тех пор количество регистров росло год от года и в 90-е годы превысило два десятка. Этот факт, несомненно, указывает на острую профессиональную потребность медицинской генетики в таких системах учета патологии. Все страны с хорошо развитой системой здравоохранения ведут собственные на-

Таблица 6.4. Список исследователей-женщин, чьи фамилии при написании и произношении не склоняются [32]

Фамилия и имя автора	Описанный синдром	Синоним	Тип наследования
1. Габриэль Леви	Русси–Леви	Моторная и сенсорная невропатия	АД
2. Марго Ноак	Ноак	Акроцефалополисиндактилия	АД
3. Гертруда Гурлер	Гурлер	МПС, тип 1Н	АР
4. Джулия Белл	Мартина – Белл	фра-Х и умственной отсталости	ХР
5. Корнелия де Ланге	де Ланге	–	НГ
6. Мэри Холт	Холт – Орама	рука-сердце	АД
7. Эдит Поттер	Поттер	лицо Поттер	НГ
8. Дороти Варбуртон	Варбуртон	–	НГ
9. Энн ван дер Вуд	ван дер Вуд	с. ямки на губах, глухота	АД
10. Жакелин Нунан	Нунан	–	АД
11. Дениз Луи-Бар	Луи-Бар	атаксия – телангиэктазия	АР

Примечание. АД – аутосомно-доминантный, АР – аутосомно-рецессивный, ХР – Х-сцепленный рецессивный, НГ – неизвестного генеза.

циональные регистры врожденной и наследственной патологии.

В нашей стране также были предприняты попытки создания российского на-

ционального регистра ВНЗ [37]. Этот регистр пока не соответствует международным требованиям и нуждается в серьезной доработке.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В ГЕНЕТИЧЕСКОМ КОНСУЛЬТИРОВАНИИ

Оценка и восприятие генетической информации

Медико-генетическое консультирование в практическом здравоохранении можно определить как коммуникативный процесс, цель которого передать сложную генетическую информацию родителям, необходимую для принятия адекватного решения о дальнейшем деторождении [38]. Вместе с тем еще в начале 70-х годов в работах нескольких авторских коллективов было отмечено недостаточное понимание смысла генетической информации пациентами [39–41].

В этих исследованиях было показано, что от четверти до половины пациентов, опрошенных с помощью специальной анкеты, неправильно или неточно понимали содержание беседы с врачом-генетиком. Данные С.И. Козловой и В.В. Ники-

шина [11] полностью подтвердили эту информацию. В своей работе авторы продемонстрировали, что подавляющее большинство (74%) пациентов, планирующих деторождение, не знали о своем генетическом риске несмотря на проведенную ранее медико-генетическую консультацию. Среди семей, желающих воздержаться от дальнейшего деторождения, не знали о своем риске существенно меньшее число пациентов – 45%. Адекватной информацией о генетическом риске располагала только 1/3 консультированных семей.

Большинство авторов выделяют три основные причины недостаточного понимания пациентами смысла медико-генетического консультирования [42, 43]. Во-первых, многие пациенты приходят к генетику с предубеждением или нереальными ожиданиями. Другими словами, вопреки

получаемой информации, они изначально настроены на деторождение или, наоборот, временный или полный отказ от него. Именно наличие первичной психологической установки не позволяет пациентам правильно оценить и принять во внимание информацию о генетическом риске.

Во-вторых, множество семей приходят на консультацию формально, т. е. не по внутреннему убеждению, а по направлению врача или совету родственников. Такие пациенты не испытывают потребности в генетической консультации, что заметно снижает уровень понимания информации и эффективность самой консультации.

В-третьих, большое число пациентов не понимают смысла генетической информации в связи с ее сложностью или в связи с неправильно выбранной врачом формой изложения сведений. Доказано, что лучше усваивается информация, предоставленная семье в письменной форме в виде заключения.

Совершенно очевидно, что основной задачей медико-генетического консультирования является установление тесного контакта между врачом и пациентом. Взаимопонимание между врачом-генетиком и семьей пациента существенно повышает эффективность консультирования [44].

При проведении беседы с пациентом врач должен учитывать, что генетическая ситуация в семье является лишь одним из факторов, определяющих поведение семьи, в том числе и репродуктивное [45]. Значительное влияние на конечный итог медико-генетического консультирования оказывают личностные особенности супругов и отношения в семье. Нюансы психологического климата могут остаться для врача до конца не выясненными. Нередко супруги принимают неадекватное, с точки зрения консультанта, решение, вопреки советам врача. Этот феномен объясняется тем, что во главу решения генетической проблемы супруги ставят ситуацию в семье. Например, по данным С.И. Козловой и В.В. Никишина [11], только в

34,7% случаев отказ от дальнейшего деторождения был вызван информацией о генетическом риске, а в 65,3% – другими семейными проблемами, в частности, болезнью одного из супругов.

Тщательное изучение большого фактического материала позволили авторам этого исследования сделать вывод о том, что эффективность генетического консультирования зависит от трех основных факторов: 1) точности расчета генетического риска, 2) адекватности совета врача-генетика, 3) правильности понимания информации родителями. Следует подчеркнуть, что адекватность восприятия информации зависит не только от доступности формы ее изложения, но и от генетического статуса родителей. По данным мультицентрового исследования, проведенного психологами и генетиками в центрах гемофилии в Глазго (Западная Шотландия), Нью-Йорке (США), Онтарио (Канада) и Афинах (Греция), уровни понимания специфической генетической информации у больных гемофилией и носителей патологического гена значительно различаются [46].

Таким образом, профессиональная задача врача-генетика заключается в точной диагностике заболевания, правильном расчете риска для следующего ребенка в данном браке, а также в передаче родителям сложной генетической информации на уровне и в объеме, достаточном для ее понимания и принятия адекватного решения.

Этапы семейной психодинамики и модели поведения в условиях генетического консультирования

Наши клинические наблюдения позволили описать общую психодинамическую модель поведения семьи в условиях стресса, каким является появление в семье ребенка с врожденным или наследственным заболеванием (табл. 6.5) [42, 47, 48].

На первом этапе такая семья испытывает сильнейший стресс (состояние полной растерянности, страха), поэтому

Таблица 6.5. Основные этапы психодинамики семьи в процессе генетического консультирования

Этапы психодинамики семьи	Клиническая характеристика	Возможности коррекции
I этап	Стресс Страх, тревога Растерянность Дезинтеграция Ступорозное состояние Падение самооценки	Психотерапия, поддержка Сопереживание горю Снятие чувства вины Медикаментозное лечение Ободрение
II этап	Негативизм, перенос вины Агрессия, взаимные обвинения Вытеснение информации Отрицание генетического характера болезни Отказ от обследования Хождение по кругу врачей Формирование мифов Уход из семьи, развод Неопределенность выбора	Недирективность беседы Спокойное выслушивание Обсуждение проблемы, согласие с мнением пациента Не препятствование консультациям в других генетических центрах Одобрение и поддержка, предоставление времени на размышления
III этап	Депрессия, отчаяние Синдром хронической печали, чувство вины Чувство стыда и горя Ощущение неполноценности Эмоциональная отстраненность Хроническая фрустрация Раздражительность Утрата интереса к жизни Потеря теплоты к близким людям Замыкание в кругу семьи Окончательный распад семьи	Внушение оптимизма, ослабление вины и стыда, рабочее сотрудничество, информирование о возможностях обследования и лечения Оказание возможной помощи, включение семьи в систему общественной поддержки общества Акцент внимания на положительных моментах, ориентация на будущее, любовь близких людей
IV этап	Адаптация к горю Обращение за помощью Эмоциональные контакты Интерес к жизни и работе Восстановление отношений Поиск информации Устройство ребенка в специализированное учреждение или адаптация к нему родителей Планирование будущего Принятие решений Выход из кризиса	Полное информирование, открытие перспектив, структурные сценарии, реабилитация ребенка, оптимизация отношений, заключительная консультация, использование возможностей пренатальной диагностики

сложная генетическая информация, передаваемая врачом, практически не воспринимается и не может быть использована для принятия супругами адекватных решений.

На втором этапе родители могут демонстрировать негативные реакции (отрица-

ние диагноза, вытеснение информации, вызывающей у них страх), а также агрессию против врача, пытающегося убедить их в справедливости диагноза. Между родителями возможны взаимные обвинения, а также вовлечение в конфликт ближайших родственников. Для этого этапа

весьма характерно стремление супругов получить как можно больше консультаций специалистов в разных учреждениях с целью снять фатальный диагноз. Самым драматическим проявлением второго этапа психодинамической модели является полный отказ родителей от лечения ребенка даже в тех случаях, когда оно возможно и эффективно (например, при рано диагностированных фенилкетонурии или врожденном гипотиреозе).

На третьем этапе, когда клинический диагноз полностью подтверждается в результате детального обследования ребенка, у родителей, как правило, развиваются тяжелые депрессивные реакции.

Четвертый этап — это этап социально-психологической адаптации семьи к горю, когда постепенно становится возможным принятие конструктивных решений. Именно в это время в семье происходят наиболее значимые события — активное лечение ребенка или, наоборот, передача его в специальное учреждение; распад семьи, вступление в другой брак, планирование деторождения или сознательный отказ от него.

Длительность этапов психодинамики, по нашим наблюдениям, занимает от одного до двух лет. Точная идентификация каждого из них вызывает большие трудности, так как у человека в одно и то же время может наблюдаться вся гамма чувств. И все-таки преобладающий тип поведения позволяет разграничивать во времени определенный тип реакций, что следует учитывать в работе с семьей каждому врачу. Знание этапности психодинамики семьи помогает понимать многие особенности в ее поведении, например, исчезновение родителей после первой консультации, негативизм и агрессивные тенденции, неоправданные консультации в слишком многих центрах и т.д.

Нередко помимо медико-генетической помощи родителям требуется и психотерапевтическая помощь. Присутствие на беседе родителей с генетиком лечащего (семейного) врача или врача-психотера-

певта, безусловно, может снизить уровень стресса, и частоту неадекватных реакций, смягчить депрессивные реакции родителей, а также добиться взаимопонимания. Следует учитывать, что диагноз наследственного заболевания, поставленный ребенку, часто вызывает у родителей ощущение собственной неполноценности, поскольку разрушает мир их ценностей (основная ценность — здоровый ребенок). Таким образом, встреча с врачом-генетиком может стать катастрофой, разрушающей семью. Следовательно, основная цель работы врача-генетика — не только помочь ребенку, но и облегчить страдания родителей и родственников, связанные с наследственным заболеванием в семье.

По мнению психологов, работающих с больными детьми и их родителями, длительность отдельных этапов зависит от многих факторов — времени, прошедшего с момента рождения ребенка, тяжести его заболевания, наличия косметических дефектов и/или умственной отсталости и т.д. Отдельные фазы могут протекать относительно быстро (стресс, психологический шок), другие — длиться несколько месяцев или лет (депрессии). При благоприятных медико-социальных условиях и адекватной психотерапевтической помощи фаза адаптации достигается уже после нескольких встреч с консультантом-психологом или психотерапевтом.

Большое значение для повышения эффективности медико-генетического консультирования имеет добровольность обращения семьи за помощью, эмоциональная готовность к встрече с врачом и желание изменить ситуацию. К сожалению, только 5–10% семей обращаются самостоятельно, остальные же 85–90% направляются врачами, что само по себе не предполагает мотивированности принятого решения. Смутные, часто неосознанные подозрения о наследственном характере заболевания ребенка могут проявляться в эмоциональном неприятии родителями генетического консультирования. В этих случаях родители склонны скрывать не-

благоприятные симптомы в развитии ребенка или демонстрировать отдельные признаки болезни у себя, подчеркивая, что при этом они совершенно здоровы.

Желание уйти от действительности нередко приводит к тому, что родители надолго исчезают из медико-генетического центра, предпочитая консультации других специалистов. Так осуществляется поиск другого, более приемлемого для супругов, диагноза. Оказание родителям психологической помощи на этом этапе может положительно сказаться на состоянии ребенка, поскольку любая отсрочка в диагностике и лечении наследственного дефекта наносит здоровью малыша непоправимый вред.

Очевидно, что эффективность генетического консультирования зависит не столько от уровня развития высоких технологий, сколько от знания врачом-генетиком психологических мотивов поведения людей и основных факторов, реально влияющих на принятие решений в семьях и репродуктивное поведение:

- уровень интеллекта и образования родителей;
- структура личностей супругов;
- структура межличностных отношений, в том числе половых;
- уровень личностной и ситуационной тревожности;
- представление о риске и характере поражения у ребенка;
- первичная психологическая установка на деторождение;
- наличие здоровых детей в семье;
- гетерозиготность родителей по аномальным генам;
- материальное положение семьи;
- жилищные условия семьи.

Генетическая консультация сама по себе должна носить психотерапевтический характер. К сожалению, в большинстве случаев работа врача-генетика сводится к диагностическому процессу и информированию родителей о риске иногда с элементарной эмпатии (сопереживания). Степень эмпатического взаимодействия с семьей зависит от психологических характеристик

самого генетика-консультанта и его способности к достижению доверительных отношений с семьей. Большинство же врачей-консультантов не ориентированы на системный, в том числе психотерапевтический, подход к оказанию специализированной помощи семьям с врожденными и наследственными заболеваниями.

Успешность работы с семьей во многом определяется первой встречей врача-консультанта и родителей. Соответствие или несоответствие конкретного врача-генетика идеальному образу врача играет решающую роль в дальнейшем взаимодействии с семьей. При быстром достижении контакта с родителями возникают оптимальные условия для восприятия сложной информации о генетическом диагнозе, риске для следующих детей и возможности избежать рождения ребенка с врожденными и наследственными заболеваниями. Взаимопонимание сторон позволяет врачу-консультанту поставить перед родителями задачу длительной работы по диагностике заболевания, лечению ребенка, его развитию и воспитанию.

Важной частью медико-генетического консультирования является работа, направленная на смягчение чувства вины у родителей, уменьшение состояния стресса, негативизма, агрессии и депрессивных реакций. Родители с высокой способностью к социальной адаптации в большинстве случаев быстро справляются с эмоциональными проблемами без заметной личностной декомпенсации. Защитные психологические механизмы оказываются достаточно эффективными в преодолении травмирующей ситуации.

В семьях с исходно низкими способностями к адаптации при выявлении генетического заболевания у ребенка у родителей возникает хроническая личностная декомпенсация. Жизнь семьи становится новой «психической экзистенцией» [48]. Даже небольшие нарушения в развитии ребенка могут послужить поводом для принятия кардинальных решений, меняющим жизнь семьи (уход отца из семьи, развод). Таким се-

мым необходима интенсивная и очень длительная психотерапевтическая поддержка.

Значительные трудности в ходе медико-генетического консультирования возникают в тех случаях, когда родители предоставляют врачу-генетику недостоверную информацию. Искажающее влияние нормативных представлений, характерное для всех людей, в том числе и пациентов генетических консультаций, может сказаться на составлении прогноза и оценке риска ВНЗ для следующего ребенка. Например, в случае аутосомно-рецессивной патологии риск повторения заболевания у детей в данном браке составляет 25% (категория высокого риска, дальнейшее деторождение нежелательно). В ходе работы врача-генетика с семьей нередко выясняется, что больной ребенок родился в результате искусственного оплодотворения в связи с бесплодием у отца или матери, или от другого партнера, но в данном браке. В этих ситуациях риск для следующего ребенка у супругов снижается до 1–5%, а рекомендации в отношении дальнейшего деторождения носят принципиально иной характер. Известно, что 10–15% детей в европейских странах, являются внебрачными, поэтому проблема доверительных отношений с матерью больного ребенка может оказаться решающей для адекватного генетического консультирования.

В некоторых случаях врач-генетик сталкивается с проблемой ложных обращений в медико-генетическую консультацию, когда семью интересует не диагноз (который обычно уже установлен) и не прогноз потомства (репродуктивный период в семье завершен) и даже не лечение больного ребенка, а проблемы получения пособия по инвалидности с детства, бесплатного жилья или отвод от призыва в армию. Очевидно, что декларируемые цели обращения расходятся с истинными, и это, безусловно, снижает эффективность генетического консультирования.

Сложность и многогранность процесса медико-генетического консультирования требует от врача не только обширных знаний, но и правильного применения теории

этапов психодинамики семьи. Это позволяет находить оптимальные модели общения с родителями и достигать как краткосрочных целей консультирования (понимание генетической информации и принятие адекватного решения в отношении деторождения), так и долгосрочных результатов (рождение здорового ребенка).

Генетическое тестирование и психологические реакции родителей

Психологические реакции родителей на генетическую информацию о возможном риске развития того или иного врожденного или наследственного заболевания у ребенка многочисленны, разнообразны и не всегда поддаются объяснению с точки зрения несведущего человека. В одном из исследований, проведенных А. Patenau и соавт. [49] в 1996 г., была сделана попытка оценить отношение матерей к тестированию генетической предрасположенности к раку при наличии одного или двух детей с онкологическим заболеванием. На первый взгляд могло показаться, что предлагаемое тестирование должно было вызвать положительную реакцию у пациентов, поскольку оно предполагало получение семьей информации, позволяющей правильно планировать дальнейшее деторождение. Вопреки ожиданиям авторы отметили обратную зависимость: чем большая предрасположенность к раку имелась в семьях, тем более негативное отношение к генетическому тестированию было зарегистрировано. На наш взгляд, это можно объяснить длительным нахождением семей на втором этапе общей психодинамической модели (негативизм-агрессия), которое приводило к стойкой защите от негативной информации, разрушающей их представления о главной жизненной ценности — их детях.

В одной из последних работ F. Grosfeld и соавт. [50] были исследованы психологические реакции супружеских пар на сообщения им результатов генетического тестирования детей по поводу носительства гена множественной эндокринной неоплазии (MEN2, MEN2A, FMTC). Возраст участников со-

ставлял от 28 до 47 лет. Родители, информированные о том, что их дети являются носителями патологических генов, демонстрировали ситуационную и общую тревожность от умеренной до высокой. Повседневная деятельность была нарушена у подавляющего большинства участников тестирования, вместе с тем одновременно повышался уровень родительских отношений с ребенком.

Семьи с отрицательными результатами исследований продемонстрировали зна-

чительно меньшую тревожность и отсутствие каких-либо нарушений в ежедневной деятельности. Этких родителей интересовала достоверность ДНК-анализа, они хотели подтверждения результатов теста, и были согласны продолжить обследование тех детей, которые не были носителями патологического гена. Аналогичные данные были получены и в наших исследованиях, проведенных совместно с Е.Ю. Артемьевой и М.М. Семаго [42, 44].

ЭТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В ГЕНЕТИЧЕСКОМ КОНСУЛЬТИРОВАНИИ

У любого пациента любого медицинского учреждения, в том числе медико-генетической консультации, в течение жизни формируется идеальный образ врача. При его сравнении с реальной личностью – врачом, консультирующим семью, – между ними складываются отношения доверия либо недоверия. Качество этих отношений, прежде всего, влияет на спектр эмоциональных проявлений, описанных нами в рамках общей психодинамической модели поведения семьи в условиях стресса. Кроме того, их характер сказывается на процессе принятия семьей решений о дальнейшей судьбе ребенка (оставление его в семье, отказ от ребенка, передача его в специализированное учреждение или родственникам на воспитание, лечение ребенка, его психокоррекция и реабилитация). От характера отношений с врачом в определенной степени зависит также благополучие семьи, т. е. сохранение брака или распад семьи, а также вступление в новый брак, меняющий генетическую ситуацию в семье и риск в целом.

Серьезной проблемой этики медико-генетического консультирования является выбор объекта для коммуникации, т. е. для передачи генетической информации. Консультирование может проводиться только с матерью, только с отцом, с обоими супругами, с другими родственниками, а также с пробандом (в тех случаях, когда это со-

вершеннолетний человек). Нежелательно проведение консультации в присутствии несовершеннолетнего пробанда в связи с его недееспособностью и возможными ятрогенными эффектами беседы с генетиком. Иногда в ходе консультирования возникают сложные ситуации, когда одного из супругов начинает интересовать не выход из сложившегося положения, а риск рождения больного ребенка в следующем браке, что свидетельствует о первичной психологической установке на развод и о готовности к другим деструктивным решениям.

Следует подчеркнуть, что врачебные рекомендации семье не должны носить запрещающего или разрешающего характера, поскольку решение во всех случаях принимаются семьей. Формулировки заключения о дальнейшем деторождении с учетом риска и тяжести болезни могут иметь следующие формы: противопоказано, не рекомендуется, нежелательно, противопоказаний нет, возможно.

В условиях высокого генетического риска и при тяжелой форме заболевания у пробанда задачей врача является тактичное объяснение семье всех возможностей избежать трагедии в будущем и иметь здорового ребенка. Каждая семья, исходя из собственных морально-этических норм, выбирает тот путь, который ей кажется наиболее приемлемым:

- отказаться от дальнейшего деторождения, сохранив брак;
- расторгнуть брак и иметь детей в следующем браке;
- иметь ребенка от другого партнера, но в этом же браке;
- прибегнуть к искусственному оплодотворению;
- провести пренатальную диагностику заболевания при следующей беременности в том случае, когда диагностика возможна, и прервать неперспективную беременность;
- усыновить (удочерить) ребенка;

– применить методы генетического клонирования соматических клеток для исключения высокого генетического риска в случае болезни партнера.

Передача информации такого рода другим родственникам крайне нежелательна и возможна лишь в виде исключения (если ребенок воспитывается не родителями). Следует помнить, что генетический архив носит совершенно закрытый характер (как и психиатрический), так как не менее 85% детей в семьях, обращающихся за генетическим консультированием, имеют серьезные отклонения в развитии [51].

ЮРИДИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ В ГЕНЕТИЧЕСКОМ КОНСУЛЬТИРОВАНИИ

Врачебная тайна — это важная составляющая часть медико-генетического консультирования. Понятие врачебной тайны, а также случаи, допускающие передачу составляющих ее сведений, определены Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан. Федеральным Законом Российской Федерации от 28 октября 1994 г. в Уголовный Кодекс РСФСР была введена статья 128 «Разглашение сведений, составляющих врачебную тайну» [52]. В этом документе определено понятие разглашения сведений, составляющих врачебную тайну, а также меры ответственности за нарушение этого закона. В тех случаях, когда нарушение статьи закона становится причиной нанесения значительного материального или морального вреда потерпевшему или других тяжких последствий, наказание виновного может назначаться судом в виде лишения свободы на срок до 2 лет или в виде исправительных работ на тот же срок и лишения права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью на срок от 1 года до 5 лет. Закон вступил в силу со дня его опубликования (21 декабря 1994 г.) [53].

Разглашением сведений считается сообщение о них хотя бы одному лицу, знакомому, сослуживцу потерпевшего или посторонним лицам. С введением данного Закона впервые стало возможным привлечение к юридической ответственности медицинских работников за разглашение врачебной тайны в судебном порядке.

В системе городского здравоохранения Москвы с 1996 г. действует приказ Департамента здравоохранения № 556 от 09.09.96 «О порядке представления информации, содержащей сведения, составляющие врачебную тайну», который обязывает медицинских работников предоставлять такого рода информацию исключительно по письменным запросам органов дознания и следствия, а также при наличии оснований, позволяющих полагать, что вред здоровью гражданина причинен в результате противоправных действий [54]. Этот приказ предписывает информировать о состоянии здоровья пациентов только близких родственников, родителей детей до 15 лет, а в отношении лиц, признанных в установленном порядке недееспособными — только лиц, являющихся опекунами и попечителями. Во всех остальных случаях передача информации возможна только с согласия больного.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козлова С.И., Демикова Н.С., Семанова Е.Н., Блишников О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. М.: Практика, 1996.
2. Козлова С.И., Семанова Е.Н. Основы медико-генетического консультирования // Перспективы медицинской генетики. М.: Медицина, 1982. С. 335–358.
3. Заворотная Н.М., Катран Л.Л., Крюкова Н.М. и др. Практическая ценность цитогенетических исследований в работе медико-генетической консультации // Принципы организации и методические основы профилактики инвалидирующих наследственных болезней / Сб. матер. республ. совещания. М., 1996. С. 44–45.
4. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. Особенности организации, основные итоги и перспективы пренатальной диагностики хромосомных болезней // Принципы организации и методические основы профилактики инвалидирующих наследственных болезней / Сб. матер. республ. совещания. М., 1996. С. 13–18.
5. Кулешов Н.П. Состояние и дальнейшее развитие цитогенетической диагностики в медико-генетических учреждениях России // Принципы организации и методические основы профилактики инвалидирующих наследственных болезней / Сб. матер. республ. совещания. М., 1996. С. 7–10.
6. Немилова Т.К., Аринкина И.А., Баиров В.Г. и др. Новый подход к лечению новорожденных с множественными пороками развития // Педиатрия. 1995. № 4. С. 151–153.
7. Баранов А.А. Состояние здоровья детей и задачи союза педиатров России // Педиатрия. 1995. № 4. С. 7–11.
8. Кунакова Н.Ф., Денисенко В.С. Диагностика и комплексное лечение неотложных состояний и пороков развития у детей. Воронеж, 1986. С. 93–95.
9. Мэрфи Э.А., Чэйз Г.А. Основы медико-генетического консультирования М.: Медицина, 1979. С. 398.
10. Furlman W., Vogel F. Genetic Counselling. 2nd ed. Springer: Heidelberg, 1976. P. 138.
11. Козлова С.И., Никишин В.В. Анализ эффективности медико-генетического консультирования // Вопр. Охр. Мат. Дет. 1978. Т. 23. № 12. С. 3–8.
12. Гузев Г.Г. Медико-генетическое консультирование в педиатрии // Труды II МОЛГ-МИ им.Н.И.Пирогова. М., 1981. № 30. С. 106–110.
13. Стрельников В.В., Немцова М.В., Гузев Г.Г. и др. Молекулярно-генетическое изучение причин X-сцепленной умственной отсталости // Тез. докл. 2 (четвертого) Российского съезда медицинских генетиков. Курск, 2000. С. 139–140.
14. Кулешов Н.П., Залетаев Д.В., Барцева О.Б. и др. Анализ гена FMR-1 в программе профилактики X-сцепленной умственной отсталости (синдром Мартина – Белли) // Принципы организации и методические основы профилактики инвалидирующих наследственных болезней / Сб. матер. республ. совещания. М., 1996. С. 40.
15. Гузев Г.Г., Солониченко В.Г., Хильчевская Р.И. и др. Массовая скрининг-программа на врожденные пороки развития (ВПР) в рамках генетического мониторинга ВПР среди новорожденных в г. Москве в 1981 г. (ГМ ВПР-81) // Проблемы окружающей среды и природных ресурсов. 1986. № 5. С. 29–37.
16. Джуффре Л., Корселло Дж., Джуффре М. Малые врожденные аномалии – подходы к диагностике // Педиатрия. 1995. № 4. С. 119.
17. Passarge E., Vogel F. The Delivery of Genetic Counselling Services in Europe // Hum. Genet. 1980. № 56. P. 1–5.
18. Reed S.C. A short history of genetic counselling // Social Biology. 1974. V. 2. № 4. P. 332–339.
19. Ohlsson R., Hall K., Ritzen M. Genomic imprinting. Causes and Consequences. Cambridge: Univ. Press, 1995.
20. Гинтер Е.К., Мамедова Р.А. Груз наследственных болезней в популяциях России // Принципы организации и методические основы профилактики инвалидирующих наследственных болезней / Сб. матер. республ. совещания. М., 1996. С. 11–12.
21. Зелинская Д.И. О состоянии медицинской помощи детям и путях снижения младен-

- ческой смертности // Росс. Вестн. Перинат. Педиат. 1996. № 5. С. 12–16.
22. Бочков Н.П. Генетические технологии в педиатрии // Педиатрия. 1995. № 4. С. 21–26.
23. Шевченко В.А. Генетические последствия облучения человека // Природа. 1989. № 11. С. 24–32.
24. Дадали Е.Л., Евграфов О.В., Петрин А.Н., Ситников В.Ф. Морально-этические принципы проведения тестирования на доклинической стадии при хорее Гентингтона и других наследственных заболеваниях // Респ. сб. науч. трудов. МОНИКИ. 1995. Т. 1. С. 162–168.
25. Стуколова Т.И., Зелинская Д.И., Новиков П.В., Ходунова А.А. Состояние медико-генетической службы Российской Федерации: проблемы и концепция развития на перспективу // Тез. докладов 2 (4) Российского съезда медицинских генетиков. Курск, 2000. С. 16–17.
26. Зелинская Д.И., Новиков П.В. Состояние медико-генетической службы Российской Федерации // Принципы организации и методические основы профилактики инвалидирующих наследственных болезней / Сб. матер. республ. совещания. М., 1996. С. 4–5.
27. О дальнейшем развитии медико-генетической службы Минздрава РФ // Приказ Министерства здравоохранения РФ № 316 от 30.12.93 г. С. 1–35.
28. Сеть областных и межрегиональных медико-генетических консультаций России // Принципы организации и методические основы профилактики инвалидирующих наследственных болезней / Сб. матер. республ. совещания. М., 1996. С. 49.
29. Schinzel A. Catalog of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man. Berlin, N.Y.: Walter de Gruyter, 1984. P. 913.
30. McKusick V.A. OMIM – On Line Mendelian Inheritance in Man / 2001 (в Internet)
31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/dbEST/index.html>
32. Hecht F., Hecht V. Creativity in Medical Genetics and Dysmorphology // Amer. J. Med. Gen. 1991. V. 40. P. 115–116.
33. Иванов В.И., Левина Л.Я., Константинова В.А., Антоненко В.А. Информационно-диагностические программы по хромосомным наследственным болезням и синдромам пороков развития // Принципы организации и методические основы профилактики инвалидирующих наследственных болезней / Сб. матер. республ. совещания. М., 1996. С. 30–31.
34. Lieber V. The German syndrome identification and information system (DOFONOS) // Meth. Inform. 1975. V. 14. № 2. P. 69–72.
35. Гузев Г.Г. Пакет компьютерных программ для медико-генетических консультаций // Тез. докладов 1 (третьего) Российского съезда медицинских генетиков. М., 1994. С. 154.
36. Emery A., Elliott D., Moores M., Smith C. A genetic register system (RAPID) // J. Med. Genet. 1974. V. 11. P. 145–151.
37. О мониторинге врожденных пороков развития у детей // Приказ Министерства здравоохранения РФ № 268 от 10.09.1998. С. 1–15.
38. Гузев Г.Г. Медико-генетическое консультирование в педиатрии: организационные проблемы // 8-й съезд детских врачей Украинской ССР. Тернополь, 1987. С. 26.
39. Antley R. Variable in the outcome of genetic counselling // Soc. Biol. 1976. V. 23. P. 108–115.
40. Antley R. Psychological responses to genetic counselling for Down's syndrome // Clin. Genet. 1979. V. 9.
41. Opitz J.M. Editorial comment: Genetic carrying. The professionalization of genetic services in the USA // Amer. J. Med. Genet. 1979. V. 3. P. 1–5.
42. Гузев Г.Г., Семаго М.М. Медико-генетическая консультация: эмоциональное состояние и понимание информации родителями // Дефектология. 1992. № 1. С. 18–22.
43. Гузев Г.Г. Медицинская генетика, семья и общество // Медицинская консультация. 1994. № 1. С. 15–19.
44. Артемьева Е.Ю., Гузев Г.Г., Семаго М.М. Влияние уровня тревожности родителей на эффективность медико-генетической консультации // Семья и личность. Тез. докл. Всесоюзной конфер. Гродно, 1981. С. 77–78.

45. Гузеев Г.Г., Дяченко С.С. Некоторые вопросы генетики личности: генетика общего интеллекта // Медицинская генетика. 1982. № 1. С. 1–21.
46. Markova I., Forbes Ch.D., Aledort L.M. et al. A comparison of the Availability and Content of Genetic Counseling as Perceived by Hemophilic Men and Carriers in the U.S.A, Canada, Scotland and Greece // Am. J. Med. Genet. 1987. V. 26. P. 811–818.
47. Гузеев Г.Г. Общая психодинамическая модель поведения семьи в процессе консультирования // 10 научн. сессия по дефектологии. М., 1990. С. 380–381.
48. Семаго М., Семаго Н. Особенности коррекционной работы с семьей в процессе консультирования ребенка с отклоняющимся развитием // Школа здоровья. 1996. Т. 3. С. 40–54.
49. Patenau A.F., Basili L., Fairclough D.L., Li F.P. Attitudes of 47 mothers of pediatric oncology patients toward genetic testing for cancer predisposition // J. Clin. Oncol. 1996. V. 14. P. 415–421.
50. Grosfeld F.G.M., Beemer F.A., Cornelis J.M.L. et al. Parent's Responce to disclosure of Genetic Test Results of Their Children // Amer. J. Med. Genet. 2000. V. 94. P. 316–323.
51. Earley CL, Strong LC. Certificates of confidentiality: A valuable tool for protecting genetic data // Am. J. Hum. Genet. 1995. V. 57. P. 727–731.
52. Аргунова Ю.Н. Ответственность за разглашение врачебной тайны // Независимый психиатрический журнал. 1995. № 1. С. 43–45.
53. Бедрин Л.М. О правах и социальной защите медицинских и фармацевтических работников и об ответственности за причинение вреда здоровью граждан // Новости медицины и фармации. 1994. № 2. С. 27–28.
54. О порядке представления информации, содержащей сведения, составляющие врачебную тайну. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы № 556 от 09.09.96.



7

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

Е.В. Юдина, М.В. Медведев



*«Знать, что мы знаем то, что знаем,
и не знаем того, чего не знаем, — это и есть
истинное знание»*

Г.Д. Торо

Итак, подведем некоторые итоги ...

Пренатальная диагностика существует. Это неоспоримый факт и не замечать его нельзя. Известны как основной объект изучения этой области медицины — плод, так и главная задача — своевременная диагностика врожденных и наследственных заболеваний (ВНЗ). Не будем спорить с коллегами, которые утверждают, что интересы пренатальной диагностики шире, чем выявление ВНЗ, а задачи масштабнее.

Очевидно, что конечная цель всех областей медицины, так или иначе связанных с беременностью и родами, — это рождение здорового ребенка. Однако именно с этого абсолютно понятного, на первый взгляд, утверждения и начинаются вопросы. Что есть здоровье? Где начинается болезнь? Когда необходимо начинать лечение? Как оценивать его эффективность? Кто решает судьбу неродившегося ребенка?

Беремся утверждать, что любой врач, серьезно занимающийся медициной, не сможет легко ответить на эти вопросы. В пренатальной диагностике все проблемы

в два раза сложнее, поскольку всегда затрагивают не только мать, но и плод. До сих пор (и это в начале XXI века!) плод остается тайной за семью печатями. Стоит задуматься над тем фактом, что мы не знаем не только всех проявлений внутриутробных заболеваний, но даже не располагаем полными данными о нормальном развитии плода! Нередко мы не можем объективно разобраться даже в очевидной ситуации.

Кто из врачей ультразвуковой диагностики не сталкивался с желанием акушеров поставить диагноз внутриутробного инфицирования по данным эхографии? Да, ультразвуковые признаки этого состояния существуют, но кто из исследователей достоверно смог оценить их прогностическую значимость, чувствительность, специфичность? Подавляющее большинство работ, посвященных этой теме, грешат субъективностью и тенденциозностью, а главное убедительно не доказывают наличия инфекционного процесса у плода в момент выявления эхографических проявлений. Кто пытался оценить в

динамике нарастание титра антител в крови плода при наличии активного инфекционного процесса у матери? Где работы, подтверждающие наличие инфекционного агента в тканях плодного яйца при выявлении ультразвуковых «маркеров инфицирования»? Субъективность оценки – страшная тенденция, существующая сегодня в пренатальной диагностике, которая иногда приводит к непоправимым последствиям.

Другой пример сомнительной объективности пренатальной диагностики: выявление «субкомпенсированной» или «компенсированной» плацентарной недостаточности по данным ультразвукового исследования без исследования кровотока в маточно-плацентарно-плодовом бассейне и без оценки состояния плода по данным кардиотокографии. А ведь такие диагнозы ежедневно возникают в медицинских картах, а следствием их является назначение беременным длительного, многокомпонентного лечения, проводимого в большинстве случаев в условиях стационара.

Список можно продолжить, однако вернемся к началу этой главы. Да, интересы пренатальной диагностики шире, чем выявление ВНЗ, однако пока только эти заболевания подлежат объективной диагностике. Во многих других случаях, ставя диагноз, врач не может быть уверен в его точности, поскольку не может рассчитывать на лабораторное или клиническое подтверждение.

Если задуматься, сегодня в пренатальной диагностике существует больше «белых пятен», чем доказанных истин. Все усилия специалистов, работающих в этой области, направлены на поиск новых объективных критериев оценки состояния плода. Пока они не найдены, врач, работающий в практической медицине, должен быть очень осторожен в заключениях и рекомендациях. Как сказал Луций Сенека еще в IV веке до нашей эры: «Пагубность заблуждения в том, что, заблуждаясь, всякий распространяет свое заблуж-

дение между окружающими». За 24 века мало что изменилось, но всем нам стоит помнить о том, что цена нашему заблуждению – здоровье, а иногда и жизнь еще неродившегося ребенка.

Краеугольный камень пренатальной диагностики – квалификация врача, в основе которой лежат три заповеди. Ставя диагноз, специалист пренатальной диагностики должен:

1) знать и тщательно соблюдать методики обследования, чтобы получать максимально объективные данные о плоде;

2) детально знать нормальную анатомию плода в разные сроки беременности, чтобы минимизировать ложноположительные и ложноотрицательные диагнозы;

3) знать пренатальное проявление и варианты развития патологии плода, чтобы быть вправе прогнозировать ход развития событий и давать советы по пролонгированию или прерыванию беременности.

Пренатальная медицина – специальность сложная. В ней, как ни в одной другой области, врач обязан сопереживать, поскольку все проблемы касаются двоих: матери и ребенка. Психология беременной резко отличается от психологии пациентки гинекологического профиля или любого другого больного. Необходимо помнить, что каждое слово, обращенное к будущей матери, должно быть ей абсолютно понятно, потому что любая, особенно негативная, информация о беременности ранит ее психику.

Все пренатальные исследования, даже традиционная эхография, по сути своей инвазивны, поскольку внедряются в ту сферу, которая скрыта от глаз людей. Это свойство дородовых обследований лежит в основе эмоциональных реакций родителей, которые порой кажутся окружающим неадекватными и необоснованными.

Например, по данным Т. Larsen и соавт. [1], при ретроспективном опросе 89% беременных после ультразвукового исследования отметили исчезновение чувства страха и тревоги, 1% – испытали потрясение после получения негативной инфор-

мации о плоде и лишь 10% пациенток остались безучастны к результатам эхографии. Шведские авторы [2] установили, что более 90% супружеских пар самым трудным психологическим моментом в пренатальном обследовании считают ожидание его результатов. По данным М. Celerholm и соавт. [3], в период с момента принятия решения о пренатальном кариотипировании до момента операции у 12% пациенток регистрируются клинические признаки депрессии, т. е. реакции, изучение которой лежит в сфере психиатрии. После принятия решения о пренатальном кариотипировании 100% пациенток начинают испытывать страх. Эмоциональная окраска страха различна: у 60% пациенток это страх получения плохого результата, у 40% – страх потерять беременность [4].

К сожалению, врачи пренатальной диагностики нередко забывают об эмоциях родителей, недооценивают силу слов. Именно словом, случайно или сознательно произнесенным, можно ввергнуть беременную в пучину страха и тревоги, т. е. в состояние хронического стресса, которое пагубно влияет не только на психику пациентки, но и опосредованно на состояние плода.

Вывод один: пренатальная диагностика должна стремиться к максимальной объективности. В этой связи хотелось бы призвать практических врачей полагаться в своих выводах на крепкие знания, опираться на международный опыт, проверенный годами и имеющий статистическое подтверждение, избегать эмоциональных оценок и не «изобретать велосипед» там, где все открытия уже сделаны.

Подводя итог всему сказанному в этой книге, хочется подчеркнуть, что мы стремились рассказать только об основах пренатальной диагностики и привели только те схемы организации дородового обследования, которые уже внедрены в практическую медицину и дали хорошие результаты. Как ни странно, но сегодняшние знания о плоде и законах пренатальной диагностики могут уложиться в

несколько несложных алгоритмов, которые мы считаем необходимым привести ниже.

Схема оптимальной организации ультразвукового скрининга показана на рис. 7.1. Следует подчеркнуть, что помимо основных задач в ходе скринингового обследования можно решать и важные дополнительные задачи при условии, что региональный пренатальный центр обладает возможностью проведения перечисленных исследований.

Несмотря на кажущуюся простоту биохимического скрининга его организация требует соблюдения правил, без которых этот вид исследования полностью теряет эффективность и превращается в бессмысленную трату денег (рис. 7.2). Следует напомнить, что даже при наличии всех перечисленных условий эффективность двухкомпонентного биохимического скрининга в выделении группы риска, угрожаемой по рождению детей с синдромом Дауна, не превышает 60%.

Внедрение в практику инвазивных методов диагностики является естественным продолжением развития службы пренатальной диагностики в регионе (рис. 7.3). Инвазивные исследования – это не самоцель, а органическая составляющая этой службы. Именно поэтому первоочередными задачами организаторов здравоохранения должно стать внедрение трехэтапного ультразвукового скрининга, кадровое и материальное укрепление регионального пренатального центра и лишь после этого организация инвазивной диагностики.

Служба пренатальной диагностики – сложный и многокомпонентный механизм, в котором должны одновременно и слаженно работать абсолютно разные составляющие. Однако основной трудностью на пути к быстрому и успешному развитию этой области медицины является не столько сложность организации, сколько ограниченность знаний человечества о внутриутробном периоде развития. Копилка этих знаний с каждым днем пополняется, поэтому святая обязан-

I триместр	II триместр	III триместр
10–14 нед	20–24 нед	32–34 нед
ФОРМИРОВАНИЕ ГРУППЫ РИСКА ПО РОЖДЕНИЮ ДЕТЕЙ С ВНЗ: ОЦЕНКА ТВП	ИЗУЧЕНИЕ АНАТОМИИ ПЛОДА	ОЦЕНКА ТЕМПОВ РОСТА И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЛОДА
<p>Допплерография* для уточнения степени риска хромосомных аномалий у плода</p> <p>Ранний биохимический скрининг**</p> <p>Инвазивная диагностика: оценка генетического статуса плода</p> <p>Медицинский аборт с целью прерывания беременности при выявлении ВНЗ</p>	<p>Допплерография***: прогностическая оценка состояния фето-плацентарно-маточного кровотока</p> <p>Биохимический скрининг</p> <p>Инвазивная диагностика: оценка статуса плода (генетического, биохимического и т.п.)</p> <p>Прерывание беременности по медицинским показаниям до срока жизнеспособности плода</p> <p>Патологоанатомическая верификация диагноза</p>	<p>Допплерография, кардиотокография</p> <p>Диагностика аномалий развития с поздней манифестацией</p> <p>Инвазивная диагностика: возможность проведения обследования</p> <p>Определение тактики ведения беременности, сроков и методов родоразрешения</p>

Рис. 7.1. Схема организации скринингового ультразвукового исследования «12–22–32».

* – целесообразность проведения доплерографии в ранние сроки окончательно не доказана. Этот метод можно использовать для более точного отбора в группу риска по хромосомной патологии плода [5]. В последние годы интерес к доплерографии в конце I триместра возрос в связи с возможностью прогнозирования осложнений беременности (задержка развития плода, гестоз) и неблагоприятных перинатальных исходов (преждевременные роды). Ранняя доплерография является дополнительным методом, может применяться только в условиях пренатального центра и требует дальнейших научных разработок и рандомизированных исследований.

** – исследования последних лет свидетельствуют о том, что будущее пренатального биохимического скрининга за скринингом в ранние сроки. По мнению профессора Н. Cuckle – одного из ведущих специалистов по биохимическому скринингу в мире – предотвратить рождение детей с синдромом Дауна можно только путем вложения огромных средств в пренатальную диагностику и, в частности, в биохимические исследования. Наибольшая эффективность может быть достигнута только при правильной организации биохимического скрининга и особенно при смещении сроков его проведения на I триместр. В России биохимические исследования при беременности в ранние сроки практически не проводятся, однако при внедрении в практику трехэтапного ультразвукового скрининга «12–22–32» будет создана возможность расширения спектра обследования беременных в конце I триместра.

*** – доплеровское исследование кровотока в маточных артериях во II триместре беременности позволяет сформировать группу риска по возникновению задержки развития плода и гестоза, а также по преждевременным родам. Эффективность доплерографии в скрининговом режиме невысока, однако среди пациентов, изначально относящихся к группе риска по перечисленным осложнениям, исследование кровотока оказывает существенную помощь в прогнозировании неблагоприятных перинатальных исходов [6].

Цель	Сформировать среди беременных группу риска, угрожаемую по синдрому Дауна у плода
Обязательное условие	Возможность проведения в регионе инвазивных исследований
Правила организации	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проведение исследования в режиме скрининга 2. Единая сертифицированная лаборатория в регионе 3. Использование двойного или тройного теста 4. Использование единых тест-систем и региональных нормативов уровней сывороточных маркеров 5. Соблюдение сроков обследования 6. Оценка результатов исследования в МоМ 7. Использование поправок на вес матери, ее соматическую патологию, количество плодов и другие факторы 8. Компьютерная оценка степени риска по синдрому Дауна с учетом возраста матери

Рис. 7.2. Правила проведения и схема организации биохимического скрининга.

Цель	<p>Получение биологического материала для исследования генетического, биохимического и др. статуса плода</p> <p>Пренатальная коррекция некоторых пороков развития плода и других патологических состояний</p>
Обязательное условие	Наличие в регионе цитогенетической лаборатории
Правила организации	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проведение исследования по строгим показаниям 2. Проведение исследований в условиях регионального центра пренатальной диагностики, организованного на базе стационара
Виды исследований	Аспирация ворсин хориона/плаценты, амниоцентез, кордоцентез

Рис. 7.3. Схема организации инвазивных исследований.

ность всех специалистов, занимающихся проблемами пренатальной диагностики, — пользоваться накопленной информацией. Без знаний нет пренатальной диагностики, нет выхода из лабиринта проблем, который строит сама жизнь. Иллю-

страцией к этой книге стал рисунок А.В. Щеглова «Лабиринт». Сегодня в пренатальной диагностике больше нерешенных проблем, чем очевидных истин. Мы находимся на пути из тьмы к свету, из ночи в день. Наградой за сложный и тер-

нистый путь в этом лабиринте станет рождение здоровых и счастливых детей. Пройти его сумеет только знающий. Великий философ Ж.-Ж. Руссо говорил: «Незнание – еще не порок. Порочно лишь заблуждение. Заблуждаются же люди не потому, что не знают, а потому, что воображают себя знающими». Постараемся же избежать этого заблуждения!

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Larsen T., Nguyen T., Munck M. et al. Ultrasound screening in the second trimester. The pregnant women experience, expectations and acceptance // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1998. V. 12. Suppl. 1. P. 58.
2. Crang-Svalenius E., Dykes A., Jorgensen C. Factors influencing informed choice of prenatal diagnosis. Womens' feeling and attitudes // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1998. V. 12. Suppl. 1. P. 61.
3. Celerholm M., Axelsson O., Sjoden P. Women's concerns and psychological reactions before undergoing an invasive procedure for prenatal karyotyping // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1998. V. 12. Suppl. 1. P. 58.
4. Loquet Ph., Feitsma A., Hauspy J., Groof K. et al. The psychological advantages of advancing the gestational age for amniocentesis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1998. V. 12. Suppl. 1. P. 59.
5. Antolin E., Comas C., Torrents M. et al. The role ductus venosus blood flow assessment in screening for chromosomal abnormalities at 10-16 weeks of gestation // *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2001. V. 17. № 4. P. 295–300.
6. Юдина Е.В. Допплерография: время подвести итоги // *Пренат. Диагн.* 2002. Т. 1. № 3. С. 171–179.