

Значимость биохимических маркеров в диагностике врожденных пороков плода

ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Махачкала

Амаева З.У., Омаров Н. С-М., Кантаева Д.К.

Importance of biochemical markers in the diagnosis of congenital malformations of the fetus

Резюме

Нами было проведено изучение диагностической значимости биохимического скрининга беременных на АФП и ХГЧ в выявлении врожденных наследственных заболеваний. Основную группу составили 109 пациенток, у которых пренатально или после рождения были диагностированы ВПР и/или хромосомные аномалии плода или новорожденного. В контрольную группу вошли 280 пациенток РПЦ, беременность у которых закончилась рождением детей без врожденных наследственных заболеваний. В статье показана достаточно высокая эффективность определения в сыворотке крови АФП и ХГЧ во 2-м триместре беременности при формировании группы риска по врожденным порокам развития (ВПР) и хромосомным аномалиям (ХА) плода. [3,7,8,9]

Ключевые слова: врождённые пороки развития плода, хромосомные аномалии, ультразвуковая диагностика, биохимические маркеры, доплерометрическое исследование

Summary

The study of diagnostic importance of biochemical screening of pregnant women on AFP and hCG for detection of congenital hereditary diseases was conducted. The main group consisted of 109 patients, in who congenital malformations and/or chromosomal anomalies of fetus or infant were diagnosed prenatally or after the birth. The control group consisted of 280 patients of RPC, whose pregnancy ended with the birth of children without congenital heredity diseases. The sufficiently high efficiency of detection in serum of blood AFP and hCG in the 2nd trimester of pregnancy during the formation of a risk group for congenital malformations (CM) and the chromosomal anomalies is shown in the article.

Key words: congenital malformations of the fetus, chromosomal anomalies, ultrasound diagnostic, biochemical markers, Doppler study

Введение

Цель исследования: оценить значимость биохимических маркеров в диагностике хромосомных аномалий и врожденных пороков развития плода.

Частота рождения детей с врожденной и наследственной патологией в популяции не меняется и составляет в среднем 5%. В структуре перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных врожденная и наследственная патология занимает 2-3е место. Они имеют спорадический характер, поэтому специфических профилактических мер для предупреждения большинства ВПР не существует. В настоящее время наиболее действенной мерой предупреждения рождения детей с врожденными заболеваниями и одной из главных задач современного акушерства является пренатальная диагностика. [1, 3, 5, 7, 9]

В Российской Федерации, согласно приказу МЗ РФ № 457 от 28.12.2000 г. «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике врожденных и наследственных заболеваний (ВНЗ) у детей», всем беременным

в сроке 16- 20 недель рекомендуется проведение исследования крови на содержание альфа-фетопротеина (АФП) и хорионического гонадотропина (ХГЧ), которые считаются наиболее изученными и значимыми среди белков и гормонов «зоны беременности». [2,8]

В настоящее время существует много факторов, свидетельствующих о существенной роли АФП и ХГЧ в регуляции гестационного процесса [4, 5, 6, 7, 10]. Литературные данные о применении их в скрининговом режиме в качестве доклинических маркеров таких акушерских осложнений, как фетоплацентарная недостаточность (ФПН), поздний гестоз, иммунноконфликтная беременность, антенатальная асфиксия плода, крайне неоднозначны [1,5]. Практически не освещены вопросы возможности профилактики таких состояний на стадии биохимических нарушений.

Материалы и методы

Нами было проведено изучение диагностической значимости биохимического скрининга беременных на

Таблица 1. Сравнительная оценка средних уровней АФП и ХГЧ при нормальном развитии плода и ВПР

Показатели	Группа IA (n=94)	Группа II (n=280)
Средний уровень АФП	4,98± 1,06 МоМ*	1,1± 0,31 МоМ
Средний уровень ХГЧ	2,48± 0,88 МоМ	1,21± 0,42 МоМ

$p < 0,05$

Таблица 2. Средние уровни АФП и ХГЧ при ВПР, выявленных в неонатальном периоде (n=8)

ВПР	АФП, МоМ	ХГЧ, МоМ
Дефект межпредсердной перегородки	1,3	1,8
Коарктация аорты	1,6	1,0
Атрезия пищевода	2,5	2,1
Дефект межжелудочковой перегородки	0,8	0,7
Агенезия мозолистого тела	1,0	1,1
Гипоплазия легочной артерии	1,5	1,1

$p > 0,05$

АФП и ХГЧ в выявлении врожденных наследственных заболеваний. Основную группу составили 109 пациенток, у которых пренатально или после рождения были диагностированы ВПР и/или хромосомные аномалии плода или новорожденного. В контрольную группу вошли 280 пациенток РПЦ, беременность у которых закончилась рождением детей без врожденных наследственных заболеваний.

Определение уровней АФП и ХГЧ проводилось в сроке 16-20 недель беременности в скрининговом режиме на базе Республиканского медико-генетического центра на основе ИФА с применением наборов реагентов для ИФА АФП и ХГЧ в сыворотке крови фирмы «Алкор Био», Санкт-Петербург. Определение срока беременности для расчета биохимических показателей производилось с учетом ультразвуковой фетометрии. Результаты исследований АФП и ХГЧ в сыворотке крови матери интерпретировались в МоМ. За границы физиологических значений были приняты 0,7 и 2,0 МоМ. На основании полученных результатов производился расчет индивидуального риска по хромосомной патологии плода. Цифровой материал, полученный в результате исследований, обрабатывали методом вариационной статистики с использованием программы Microsoft Excel 2013. Для сравнения показателей в вариационных рядах вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и стандартную ошибку средней (т). Определение показателя существенной разницы между двумя средними арифметическими и их стандартными ошибками проводили по критерию Стьюдента (t). Разница считалась достоверной при уровне значимости $P < 0,05$, то есть, когда вероятность различия была более 95%.

Результаты и обсуждение

Нами проведен подробный анализ результатов биохимического скрининга на АФП и ХГЧ в сроке 16-20 не-

дель в группе с аномалиями развития плода (табл.1).

Средний уровень АФП в IA группе был достоверно выше, чем в контрольной (4,98± 1,06 и 1,1± 0,31 МоМ соответственно, $p < 0,05$). В группе женщин с ВПР плода, не диагностированными пренатально, АФП составил 1,77 ± 1,02 МоМ, ХГЧ - 2,1 ± 0,66 МоМ. Средний уровень ХГЧ также был выше в группе IA (2,48± 0,88 и 1,21±0,42 МоМ соответственно, $p < 0,05$). В группе контроля оба показателя были в пределах нормы (0,7 - 2,0 МоМ) у 244 (87,1%) пациенток. Различные отклонения были выявлены в 36 (12,9%) случаях.

Из 94 женщин IA группы 25 (26,6%) имели нормальные показатели АФП и ХГЧ в сроке 16-20 недель. Отклонения биохимических маркеров выявлены у 69 (73,4%) беременных с ВПР плода. Наиболее часто при ВПР определяли повышение обоих показателей (38 случаев) и изолированное повышение АФП (24 случая). Кроме этого в 5 наблюдениях констатировали резкое повышение АФП до 4,6 - 8,4 МоМ при одновременном снижении ХГЧ до 0,4 - 0,63 МоМ. Необходимо отметить, что в 4 из них в течение трех недель диагностировали неразвивающуюся беременность. Два случая ВПР плода характеризовались изолированным повышением ХГЧ при нормальном АФП (омфалоцеле и общий атриовентрикулярный канал).

На основании представленных в табл. 3 данных повышение АФП в крови беременных во II триместре является маркером не только дефектов зарастания невральная трубки, но и широкого спектра других аномалий развития. Анализируя результаты биохимического скрининга и исходов беременностей можно сделать вывод, что скрининг-негативными в нашем исследовании оказались: врожденные пороки сердца (гипоплазия легочной артерии, дефект межпредсердной перегородки, дефект межжелудочковой перегородки, коарктация аорты); ано-

Таблица 3. Пренатальные уровни АФП и ХГЧ при различных ВПР плода.

ВПР плода	АФП, МоМ	ХГЧ, МоМ
<i>Аномалии развития ЦНС: Анэнцефалия</i>	8,6*	2,9
Изолированная гидроцефалия	4,4	2,8
Энцефалоцеле	5,3*	1,0
Спинально-мозговая грыжа	6,8	2,1
Синдром Денди-Уокера	2,7	1,5
Аневризма вены Галена	0,8	1,1
<i>Лицевых структур и шеи: Кистозная гигрома</i>	6,9	7,3
Расщелина губы и/ или неба	2,4	0,8
Легких и диафрагмы: Кистозно-аденоматозный порок легких	3,2	2,5
Диафрагмальная грыжа	2,8	2,9
<i>Сердца и магистральных сосудов: Дефект межжелудочковой перегородки</i>	1,1	2,0
Общий атриовентрикулярный канал	0,8	4,8*
Гипопластический синдром левых отделов сердца	2,6	1,8
Транспозиция магистральных сосудов	1,9	1,4
Тетрада Фалло	2,7	3,5
<i>Передней брюшной стенки: Гастрошизис</i>	6,4	2,6
Омфалоцеле	3,7	2,7
<i>Желудочно-кишечного тракта: Атрезия пищевода</i>	2,9	1,2
Атрезия тонкого и толстого кишечника	3,3	3,4
<i>Мочевыделительной системы: Агенезия почек</i>	4,7	3,8
Мультикистозная дисплазия почек	4,0*	1,7
Поликистозная болезнь почек	3,6	1,3
- инфантильного типа	5,4	2,4
- взрослого типа		
Обструктивные уropатии (гидронефроз)		
<i>Опорно-двигательной системы: Ахондроплазия</i>	1,1	3,0
Полидактилия	1,3	1,9
Аплазия лучевой кости	0,8	1,6
<i>Опухоли плода: Рабдомиома</i>	2,5	2,8
Крестцово-копчиковая тератома	3,5	3,1
Киста яичника	1,5	0,7
<i>Множественные пороки развития (МВПР)</i>	2,8	2,7

$p > 0,05$

малии развития ЦНС: аневризма вены Галена, агенезия мозолистого тела, внутренняя гидроцефалия; таномалии опорно-двигательной системы: ахондроплазия, полидактилия, аплазия лучевой кости; расщелина губы (в 1 случае) киста яичника.

Скрининг-позитивными ВПР можно считать: аномалии развития ЦНС: анэнцефалию, гидроцефалию, спинно-мозговую и черепно-мозговую грыжи, синдром Денди-Уокера; легких и диафрагмы: кистозно-аденоматозный порок легких, диафрагмальную грыжу; ЖКТ и брюшной стенки: омфалоцеле, гастрошизис, атрезию кишечника; почек: мультикистозную дисплазию, поликистоз инфантильного и взрослого типов, обструктивные

уропатии ;опухоли: кистозную гигрому, тератому крестцово-копчиковую, рабдомиому; МВПР плода.

Проанализировав результаты биохимического скрининга в группе 1Б, пришли к выводу о достаточно высокой его чувствительности к синдрому Дауна и синдрому Эдвардса у плода. Как показано в табл. 4, средний уровень АФП при хромосомной патологии плода был достоверно ниже, а ХГЧ достоверно выше, чем в контроле ($p < 0,05$).

У двух из 12 беременных плодом с синдромом Дауна показатели АФП и ХГЧ находились в пределах нормы (от 0,7 до 2,0 МоМ), в обоих случаях женщины не попали в группу риска по ХА, эхографических маркеров также

Таблица 4. Средние уровни АФП и ХГЧ при нормальном развитии плода и ХА

Показатели	Группа 1Б (n=94)	Группа II (n=280)
Средний уровень АФП	0,68± 0,66 МоМ*	1,1±0,31 МоМ
Средний уровень ХГЧ	1,98± 0,88 МоМ	1,21± 0,42 МоМ

$p < 0,05$

выявлено не было. Диагноз ребенку поставлен только после рождения.

У 8 пациенток 1Б группы было выявлено снижение АФП до 0,5 - 0,68 МоМ и повышение ХГЧ от 2,1 до 5,8 МоМ, которое, как известно, считается фактором риска по синдрому Дауна. Всем 8 женщинам предложено пренатальное кариотипирование плода. В 7 случаях проведение кордоцентеза позволило выявить 7 плодов с трисомией - 21 и прервать беременность до начала периода жизнеспособности плода. Одна пациентка от инвазивной диагностики отказалась. В этом наблюдении беременность закончилась рождением ребенка с синдромом Дауна.

В двух из 12 случаев трисомии - 21 выявлены высокие уровни ХГЧ (4,3 и 4,7 МоМ) во втором триместре при нормальных концентрациях АФП (1,3 и 0,9 МоМ) в крови. В обоих случаях пренатально диагностирован синдром Дауна, беременность прервана по медицинским показаниям.

Синдром Эдвардса был выявлен у 1 плода с помощью кордоцентеза с последующим кариотипированием. Показанием к инвазивной диагностике послужили эхографические маркеры ХА. В одном случае трисомия - 18 диагностирована у новорожденного с ВПС. У обеих женщин показатели АФП и ХГЧ были ниже гестационной нормы и составляли соответственно 0,59 и 0,69 МоМ для АФП и 0,7 и 0,34 МоМ для ХГЧ.

У одной пациентки с повышением ХГЧ до 7,7 МоМ с помощью кордоцентеза, проведенного в сроке 21 нед., диагностирован синдром Тернера. Показаниями к проведению инвазивного вмешательства послужили возраст 38 лет и отклонение биохимического маркера (ХГЧ).

Заключение

Подводя итог вышесказанному, можно сделать вывод о достаточно высокой эффективности определения в сыворотке крови АФП и ХГЧ во втором триместре в формировании группы риска по ВПР и ХА плода при соблюдении принципов скринингового исследования. В пренатальной диагностике врожденных пороков развития наиболее значимым можно считать повышение уровней как альфа-фетопротеина, так и хорионического гонадотропина в сыворотке крови беременных женщин во втором триместре. Определение титра альфа-фетопротеина и хорионического гонадотропина в сыворотке крови беременных во втором триместре (16-20 недель) необходимо использовать в качестве скринингового метода при формировании групп риска по ВПР, хромосомной патологии и задержке внутриутробного развития плода. ■

З.Ю. Амаева, Н. С-М. Омаров, Д.К. Кантаева,
ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Махачкала

Литература:

1. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика / Под ред. Петриковского Б.М., Медведева М.В., Юдиной Е.В. М.: РАВУЗДПП, Реальное Время, 2011.
2. Лазюк Г.И., Лурье И.В., Черствой Е.Д. Наследственные синдромы множественных врожденных пороков развития. М.: Медицина, 2013.
3. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития в ранние сроки беременности / Под ред. Медведева М.В. М.: РАВУЗДПП, Реальное Время, 2013; 217.
4. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода: пер. англ. / Ромеро Р., Пилу Дж.э. Джентли Ф. и др.; пер. англ. М.: Медицина, 2014; 448.
5. Русанова О.Н. Проблемы пренатальной диагностики. Пренат. Диагн. 2013; 4(2):89-93.
6. Ajayi R.A., Keen C.E., Knott P.D. Ultrasound diagnosis of the Pena Shokeir phenotype at 14 weeks of pregnancy. Prenat. Diagn. 2013; 15: 762- 764.
7. Carvalho M.H.B., Brizot M.L., Lopes L.M. et al. Detection of fetal structural abnormalities at the 11-14 week ultrasound scan. Prenat. Diagn. 2012; 22 (1) 1-4.
8. Cazorla E., Ruiz F., Abad A., Monleon J. Prune-belly syndrome: early antenatal diagnosis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2013; 72:31-33.
9. Cynthia A. Moore, Song Li, Zhu Li, Shi-xin Hong et al. Elevated Rates of Severe Neural Tube Defects in a High-Prevalence Area in Northern China. American Journal of Medical Genetics 2011; 73:113-118.
10. Den Hollander N.S., van der Harten H.J., Vermeij-Keers C et al. First trimester diagnosis of blomstrand lethal osteochondrodysplasia. Amer. J. Med. Genet. 2013; 73 : 345-350.