

Гаврикова О.А.¹, Брюхина Е.В.², Косовцова Н.В.³, Цывьян П.Б.³, Блинов А.Ю.¹

Всё ли мы знаем о воротниковом пространстве?

1 - МУЗ ГКБ №6, г. Челябинск; 2 - ГБОУ «Челябинская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Челябинск; 3 - ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России

Gavrikova O.A., Bryukhina E.V., Kosovtsova N.V., Tsyvyan P.B., Blinov A.Y.

Are we aware enough about the nuchal translucency?

Резюме

Целью исследования являлось изучение значения увеличения толщины воротникового пространства (ТВП) в конце первого триместра беременности в пренатальной диагностике врожденных, наследственных заболеваний и неблагоприятных перинатальных исходов. В ходе сплошного ультразвукового исследования с целью разработки региональных нормативных процентильных значений ТВП было обследовано 1307 (беременных в сроки от 11 до 14 недель. Увеличение ТВП выявлено у 172 пациенток. Дальнейший анализ был проведен только по 154 случаям расширения ТВП у пациенток с известным хромосомным набором плодов/новорожденных. Ультразвуковое исследование выполнялось на приборах высокого и экспертного классов. Измерение ТВП плода осуществлялось в соответствии с требованиями FMF (Fetal Medicine Foundation www.fetalmedicine.com). Критерием увеличения ТВП считали превышение 95-го перцентиля нормативных значений для данного срока гестации. Отслеживали исходы беременности. Частота регистрации увеличения ТВП составила 13,6% (172/1307). С целью диагностики хромосомных аномалий (ХА) в этой группе проводили пренатальное кариотипирование. ХА были обнаружены у 27,9% эмбрионов с увеличенным ТВП (43/154). Для исключения ВПР – изучали ультразвуковую анатомию плода в 20-24 нед. беременности. ВПР были диагностированы в 29,2% (45/154) случаев. В структуре всех зарегистрированных аномалий чаще всего встречались врожденные пороки сердца (60%). Исследовали функцию сердца плода при увеличении ТВП. Зарегистрировали транзиторное увеличение ВПР до 44 мс. Была сформулирована гипотеза о транзиторной сердечной недостаточности, обусловленной гипертензией, у плодов с расширением ТВП. Причины её возникновения до конца не изучены. Дальнейшие исследования в этой области продолжаются. Заслуживает внимания полное исчезновение этого эхографического маркера в большинстве наблюдений уже к 14–15 неделям беременности. Проведенные исследования показали, что увеличение ТВП является надежным маркером ХА и ВПР. Особое внимание следует уделять эхокардиографическому исследованию плода, так как врожденные пороки сердца регистрируются наиболее часто. Увеличение ТВП не следует отождествлять с синдромом Дауна, понятием «неперспективная беременность» и рекомендовать её прерывание, так как в 50% случаев рождаются здоровые дети.

Ключевые слова: плод, воротниковое пространство, пренатальная диагностика

Summary

The purpose of our research is to study the significance of NT increase in the end of the first trimester of gestation in the framework of prenatal diagnostics of innate, hereditary diseases and adverse perinatal outcome. We randomly chose and studied 1135 patients without complications in the gestation course taking the period from 11 to 14 weeks. Ultrasound research was carried out using the high and expert class of equipment. We measured the NT of fetus according to the requirements of FMF. As the criterion of NT increase we took the exceedence of 95 percentile of normative values provided for the given gestation period. Besides, we monitored the results of gestation. The frequency of NT increase registration comprised 13,2%. In order to diagnose the chromosomal abnormalities in this group we conducted the prenatal karyotyping. The chromosomal abnormalities were discovered in 27,9% cases of observations (43/154). To exclude the innate diseases we investigated the ultrasound anatomy of fetus in 20-24 weeks of gestation. The innate diseases were diagnosed in 29,2% (45/154) of cases. In the structure of all the registered abnormalities in most cases we observed the high number of congenital heart disorders (60%). We investigated the heart function of a fetus at the NT increase. There was the transitory increase of isovolumic laxity time to 44 ms registered. More than that we formulated the hypothesis of transitory heart failure stipulated by hypertension among the fetus with NT increase. The reasons of its occurrence are not fully investigated. The further research in this area is being carried out nowadays. It is important to note the complete disappearance of this sonographic marker in the majority of cases for investigation closer to 14–15 weeks of gestation. The research conducted indicated that NT increase appears to

be the reliable marker of chromosomal abnormalities and innate diseases. It is of utmost importance to pay special attention to ultrasound examination of fetus, as the congenital heart disorders are registered in most number of cases. However the NT increase shouldn't be confused with the syndrome of Down, the notion "unpromising gestation" and recommend its termination, for the reason that in 50% of cases healthy children are born.

Key words: fetus, nuchal translucency, prenatal diagnostics

Введение

В настоящее время скрининговое ультразвуковое исследование в конце первого триместра беременности стало неотъемлемым составным компонентом комплексной пренатальной диагностики. Основная цель этого исследования – формирование группы риска по хромосомным аномалиям (ХА) и врожденным порокам развития (ВПР) на основании изучения анатомии плода и оценки толщины воротникового пространства (ТВП). Доказано, что изучение воротникового пространства предоставляет возможность выявлять до 66,7–92% хромосомных дефектов, позволяет диагностировать грубую патологию плода в ранние сроки беременности и значительно повышает эффективность пренатального обследования [1-3]. Поэтому представляется актуальной задачей дальнейшее исследование значимости увеличения толщины воротникового пространства как пренатального эхографического маркера врожденной и наследственной патологии.

Целью исследования является изучение прогностической значимости увеличения толщины воротникового пространства в 11-14 недель беременности в пренатальной диагностике врожденных, наследственных заболеваний (ВиНЗ) и неблагоприятных перинатальных исходов.

Материалы и методы

Клинические наблюдения и сбор материала проводились в отделении ультразвуковой диагностики МУЗ ГКБ № 6 г. Челябинска с 2008 по 2010 гг.

В сплошном режиме было обследовано 1307 пациенток с неосложненным течением беременности в сроки гестации от 11 до 14 недель. Ультразвуковое исследование выполнялось на приборах высокого и экспертного классов Toshiba (Xario XG и Aplio XG) трансабдоминальным конвексным 5МГц и трансвагинальным 6 МГц датчиками.

Измерение ТВП плода осуществлялось в соответствии с требованиями Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group (www.fetalmedicine.com) (FMF) – специально созданной международной организации, координирующей проведение скринингового ультразвукового исследования в I триместре беременности (рис. 1).

Срок беременности определяли от первого дня последней менструации.

Все пациентки имели регулярный менструальный цикл (27-30 дней). Критериями исключения стали: наличие нерегулярного менструального цикла, отсутствие данных о первом дне последней менструации, многоплодная беременность.

Итогом каждого УЗИ был протокол, включающий

измерение копчико-теменного размера (КТР), ТВП, частоты сердечных сокращений, оценку анатомических структур и органов плода, изображение которых возможно получить в конце первого триместра беременности: целостность костей свода черепа, наличие симптома «бабочки», наличие косточек носа, изучение позвоночника, сердца, желудка, передней брюшной стенки, мочевого пузыря, конечностей, изучение экстраэмбриональных структур (желточного мешка, хориона).

Выявление увеличения ТВП у плода служило основным критерием для формирования среди беременных группы высокого риска по ВиНЗ. Критерием увеличения ТВП считали превышение 95-го перцентилля нормативных значений для данного срока гестации [4]. С целью диагностики ХА в этой группе проводили пренатальное карiotипирование. Детальное изучение ультразвуковой анатомии плода осуществляли в 20-24 нед. беременности. Цитогенетический анализ проводился с использованием «прямых» хромосомных препаратов ворсин хориона и культур лимфоцитов пуповинной крови. Для окончательного анализа были отобраны только данные, полученные при обследовании пациенток с известными перинатальными исходами. Во всех случаях элиминации беременности во втором триместре беременности пренатальный диагноз верифицировался патологоанатомически.

За неблагоприятные исходы были приняты: ВПР и ХА у плода; ВПР, при нормальном карiotипе; ХА в сочетании с ВПР; самопроизвольный выкидыш; преждевременные роды и перинатальные потери.

Результаты и обсуждение

В ходе сплошного ультразвукового исследования с целью разработки региональных нормативных процентильных значений ТВП было обследовано 1307 (беременных в сроки от 11 до 14 недель. Увеличение ТВП выявлено у 172 пациенток (рис.2). Частота регистрации увеличения ТВП составила 13,2% (172/1307). По данным литературы, этот показатель в популяции варьирует от 0,5 до 6% [1-6]. Столь высокая доля увеличения ТВП в нашем исследовании обусловлена потоком пациенток, в котором значимый удельный вес занимает консультативный прием женщин высокой группы риска по ВиНЗ. Численные значения расширенного ТВП варьировали от 2,5 мм до 11 мм.

Анализ 172 наблюдений с известными перинатальными исходами показал, что в 86 (50%) случаях беременность завершилась нормальными родами и в 86 (50%) случаях были зарегистрированы неблагоприятные исходы (табл.1).

Таблица 1. Перинатальные исходы при увеличении воротникового пространства плода в 11-14 недель беременности

Исходы беременности	n	%
Здоровые дети	86	50
Прерывание беременности по медицинским показаниям:	58	33,7
Живорожденные с врожденными пороками развития	12	6,97
Живорожденные с хромосомной патологией	7	4,07
Аntenатальная гибель плода	1	0,6
Самопроизвольный выкидыш	3	1,7
Преждевременные роды	4	2,3
Неонатальная гибель плода	1	0,6
Всего	172	100

Таким образом, неблагоприятные перинатальные исходы были зарегистрированы в половине наблюдений, что позволяет утверждать о значимости этого эхографического маркера при прогнозировании перинатальных исходов и, соответственно, требующим всестороннего изучения и разработки алгоритмов специального пренатального обследования и акушерской тактики. В 18 наблюдениях кариотип плода остался неизвестным. В этой группе зарегистрировано 5 плодов с ВПР, живорожденных с ВПР –2, а живорожденных без ВиНЗ–11.

Дальнейший анализ был проведен только по 154 случаям расширения ТВП у пациенток с известным хромосомным набором плодов/новорожденных.

Структура медицинских показаний к прерыванию беременности у беременных с увеличением ТВП распределилась следующим образом (табл.2).

Хромосомные дефекты были обнаружены практически в каждом третьем (43/154 – 27,9%) наблюдении. В 111/154 (72%) случаях кариотип был нормальным. По данным литературы, этот показатель составляет в среднем 29% [4-8]. Значимую долю в структуре ХА заняли анеуплоидии (79%), среди которых преобладал синдром Дауна (49%) (табл. 3).

ВПР были диагностированы также практически у каждого третьего плода с расширением воротникового пространства (45/154 – 29,2%). В структуре всех зарегистрированных аномалий чаще всего встречались врожденные пороки сердца (табл.4).

Вопросы изучения функции сердца плода при увеличении воротникового пространства представляют для нас особый интерес. Работа в этом направлении прово-

Таблица 2. Структура показаний к прерыванию беременности при увеличении воротникового пространства плода в 11-14 недель

Прерывание по медицинским показаниям	n	%
ХА	14	24
ХА в сочетании с ВПР	26	45
ВПР с нормальным кариотипом	18	31
Всего	58	100

Таблица 3. Структура ХА у плодов с увеличением ТВП

Вид ХА	n	%
Синдром Дауна (трисомия 21)	21	49
Синдром Эдвардса (трисомия 18)	12	28
Синдром Патау (трисомия 13)	1	2
Синдром Тернера (моносомия X)	3	7
триплоидия	1	2
другие ХА	5	12
Всего	43	100

Таблица 4. Структура ВПР у плодов/новорожденных с увеличением ТВП

Вид ВПР	n	%
ВПС	27	60
МВС	3	7
КМС	5	11
ЦНС	4	9
ЖКТ	2	4
КГ	3	7
Расщелины лица	1	2
Всего	45	100

дится [9]. Так, специалистами НИИ ОММ (профессором, д.м.н. П.Б. Цывьян и к.м.н., зав. отделения биофизических и лучевых методов исследования Н.В.Косовцовой) было проведено изучение времени изволюмического расслабления (ВИР) левого желудочка при расширении ТВП. ВИР позволяет оценить диастолическую функцию сердца плода. У плодов с нормальными значениями ТВП ВИР, оцененное в М режиме в конце первого триместра беременности, варьирует в диапазоне от 30 до 33 мс (30 ± 2 мс), тогда как при увеличении ТВП – ВИР увеличивается до 40- 44 (41 ± 3 мс) мс. Это может свидетельствовать о гипертензии у плодов с расширением ТВП. При динамическом наблюдении к сроку 15-16 нед. происходит выравнивание ВИР до нормальных значений. Следовательно, сердечная недостаточность, обусловленная гипертензией у плода, носит транзиторный характер. Причины её возникновения до конца не изучены. Дальнейшие исследования в этой области продолжаются.

Особого внимания заслуживает тот факт, что при динамическом эхографическом наблюдении за плодами с увеличением ТВП в большинстве случаев было отмечено полное исчезновение этого эхографического маркера уже к 14–15 неделям беременности.

Толщина воротниковой зоны – это область между внутренней поверхностью кожи плода и наружной поверхностью мягких тканей, покрывающих шейный отдел позвоночника, и что увеличение ТВП является маркером ВиНЗ и неблагоприятных перинатальных исходов.

О чем следует думать при наличии этого эхогра-

фического маркера? Только ли о синдроме Дауна? Вероятно, существует целый спектр хромосомных, генетических или иных патологических состояний, сопровождающихся увеличением ТВП?

Точные механизмы, объясняющие причины возникновения феномена увеличения воротникового пространства у плодов, как с нормальным, так и аномальным кариотипом, в настоящее время остаются до конца не выясненными. Гетерогенность нарушений развития, сочетающихся с увеличением толщины воротникового пространства плода, свидетельствует о том, что существует несколько патофизиологических механизмов, приводящих к повышенному накоплению жидкости под кожей в области шеи плода. Вероятные механизмы включают: нарушение функции сердца, венозную застой в области головы и шеи плода, нарушение строения внеклеточного матрикса, нарушение лимфооттока, анемию плода и гипопротензмию у плода, инфекционные поражения [1,3].

Гипотезы о том, что сердечная недостаточность приводит к увеличению ТВП, основываются на высокой частоте сочетания этого маркера и аномалий развития сердца и крупных артерий, как при наличии у плода хромосомной патологии, так и при ее отсутствии. Более того, морфометрические исследования выявили у плодов с расширенным воротниковым пространством меньший диаметр перешейка аорты, при более широких диаметрах аортального клапана и дистального отдела артериального протока, в сравнении с группой плодов, имеющих нормальные значения ТВП [3,10].



Рис. 1. Измерение ТВП в соответствии с требованиями FMF

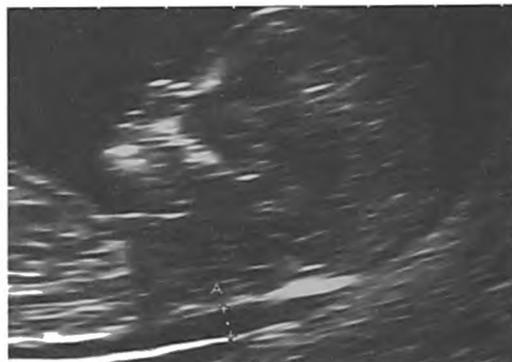


Рис. 2. Увеличение ТВП

Венозный застой в области головы и шеи может наблюдаться из-за сдавливания туловища плода, при разрыве амниотической оболочки, сдавливания средостения, при диафрагмальной грыже или при сужении грудной клетки, при скелетных дисплазиях плода.

Нарушение строения внеклеточного матрикса может лежать в основе механизмов, приводящих к увеличению ТВП при многих хромосомных аномалиях и генетических синдромах, при которых происходит нарушение метаболизма коллагена. Интересно, что многие белки межклеточного вещества кодируются генами, локализованными в хромосомах 21, 18 и 13. В связи с этим увеличение ТВП у плодов с данными трисомиями может быть обусловлено гензависимыми эффектами [3].

Возможным механизмом увеличения ТВП – является расширение яремных лимфатических мешков в связи с задержкой развития соединений лимфатической и венозной систем или при первичной патологии лимфатических каналов (дилатации и пролиферации лимфатических каналов), нарушающих нормальный отток из лимфатической в венозную систему плода.

Анемия приводит к развитию гипердинамической циркуляции у плода. Тотальный отек плода возникает при снижении уровня гемоглобина более чем на 70 г/л. Данная закономерность характерна как для иммунного, так и для неиммунного отека плода.

Гипопротеинемия также является одним из патофизиологических механизмов развития иммунного и неиммунного отека плода.

Единственным инфекционным заболеванием плода, при котором наблюдается увеличение ТВП плода, является парвовирус В19, увеличение ТВП при котором объясняется развитием дисфункции миокарда и анемии плода в связи с подавлением гемопоза.

Таким образом, проведенные исследования убедительно показали, что увеличение толщины воротничкового пространства – это надежный пренатальный маркер хромосомных аномалий, а также признак позволяющим формировать группу высокого риска по врожденным порокам, подлежащую динамическому эхографическому наблюдению для своевременной дородовой диагности-

ки, даже после исключения ХА. При этом особое внимание следует уделять эхокардиографическому исследованию, так как врожденные пороки сердца регистрируются наиболее часто.

В результате наших исследований подтвердилось сочетание расширения воротничкового пространства с увеличением времени изоволюмического расслабления левого желудочка, что является маркером транзитной сердечной недостаточности у плода при расширении ТВП. Заслуживает внимание, что расширение ТВП повышает вероятность выявления различных заболеваний у новорожденных. Задержка психомоторного развития, нарушение речи и разные редкие синдромы регистрируются в среднем у 3,5% детей (0–14,7%), родившихся без хромосомных заболеваний и ВПР [1].

Выводы

Таким образом, проведенное исследование убедительно показало, что увеличение воротничкового пространства нельзя полностью отождествлять с понятием «неперспективная беременность» и рекомендовать её прерывание, так как в половине случаев рождаются здоровые дети. ■

Гаврикова О.А. – врач функциональной диагностики МУЗ ГКБ №6, г. Челябинск; Брюхина Е.В. – д.м.н., профессор ГБОУ «Челябинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Челябинск; Косовцова Н.В. – к.м.н., руководитель научного отделения биофизических и лучевых методов исследования ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Цывыян П.Б. – д.м.н., профессор, и.о. ведущего научного сотрудника отделения антенатальной охраны плода ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Блинов А.Ю. – к.м.н., врач функциональной диагностики МУЗ ГКБ №6, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку – Гаврикова Оксана Анатольевна, 454091, г. Челябинск, ул. Румянцева, Медгородок, МУЗГКБ №6, отделение ультразвуковой диагностики. Тел.: 8(351)725-26-67, 8-9193114477. E-mail: ksgavrikova@mail.ru.

Литература:

1. Николаидес К. Ультразвуковое исследование в 11–13+6 недель беременности. СПб: ИД «Петрополис»; 2007.
2. Снайдерс Р.Дж.М., Николаидес К.Х. Ультразвуковые маркеры хромосомных дефектов плода. М: Видар; 1997.
3. Сберер Д.М., Мэнинг Ф. Оценка толщины воротничкового пространства в первом триместре беременности для скрининга хромосомных аномалий. В: Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика. Под ред. А.Флейшер А., Менинг Ф., Дженти Ф., Ромеро Р. М: Изд. Дом Видар-М; 2005.99–125.
4. Медведев М.В. Ультразвуковая фетометрия: Изд. Реальное время –М; 2002–13
5. Алтынник Н.А., Юдина Е.В., Медведев М.В., и др. Расширенное воротничковое пространство плода как эхографический маркер хромосомных аномалий в 10–14 недель беременности: мультицентровой анализ первых 80 наблюдений. Пренат. диагн.2002;1(1):43–46.
6. Алтынник Н.А., Юдина Е.В., Медведев М.В. и др. Перинатальные исходы при эхографических маркерах врожденной и наследственной патологии. IV. Расширенное воротничковое пространство. Пренат. диагн.2003;2(3): 174–179.
7. Косовцова Н.В., Шаманская Е.Ф., Копытова Е.И. Расширенное воротничковое пространство у плода: сочетание с хромосомными аномалиями и врожденными пороками развития. Пренат. Диагн. 2004; 3(3):234–235.
8. Косовцова Н.В., Копытова Е.И., Добрынина Н.В. и др. Три случая редко встречающейся хромосомной патологии, диагностированной у плодов с расширенным воротничковым пространством. Пренат. Диагн.2003;

- 2(2):118-121.
9. Арбузова С.Б., Николенко М.И., Глазкова И.В. и др. Опыт проведения пренатальной диагностики хромосомной патологии в I триместре беременности по системе «OSCAR» // Пренат. Диагн. 2007; 6(2):99-103.
10. Цывьян П. Б. Диагностика сердечной деятельности плода. Екатеринбург; 2000.
11. Новикова И.В., Лазюк Г.И., Прибушеня О.В. и др. Морфологическое исследование сердца у плодов с хромосомными болезнями, аборттированных после пренатальной диагностики в I триместре беременности. Пренат. диагн.2004; 3(3):197-202.