



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ КОМБИНИРОВАННОГО СКРИНИНГА ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА

¹И.И. Нигматуллина,

²Р.Э. Ниязметов

Центр развития профессиональной квалификации медицинских
работников

<https://www.doi.org/10.5281/zenodo.7813252>

ARTICLE INFO

Received: 31th March 2023

Accepted: 09th April 2023

Online: 10th April 2023

KEY WORDS

Воротниковое
пространство; носовая
кость; хромосомная
патология; ультразвуковой
скрининг; биохимический
скрининг; пренатальное
кариотипирование

ABSTRACT

Проблема пренатальной диагностики хромосомных аномалий плода является одной из наиболее актуальных в современном акушерстве. Поскольку проведение инвазивных вмешательств сопровождается определенным уровнем осложнений, эти операции осуществляются только при наличии показаний. Для эффективного формирования группы риска по рождению ребенка с болезнью Дауна предложен ряд скрининговых программ. В работе представлены данные по оценке эффективности скрининга, основанного только на измерении толщины воротникового пространства, определены параметры эффективности скрининга, учитывающего наличие или отсутствие визуализации носовых костей, и параметры эффективности скрининга, основанного на измерении концентрации PAPP-A и β -ХГЧ в сыворотке крови беременной женщины. Проведена сравнительная оценка параметров эффективности различных вариантов скрининга и комбинации всех вышеперечисленных маркеров.

Введение

Значительный прогресс в области пренатальной диагностики хромосомных аномалий за последние двадцать лет обусловлен совершенствованием техники получения плодного материала, появлением надежных методов хромосомного анализа, разработкой новых программ ультразвукового и биохимического скринингов, позволяющих проводить эффективный отбор женщин групп высокого риска по рождению детей с хромосомными болезнями.

Не вызывает сомнения, что по многим причинам медицинского, лабораторного и социального характера, пренатальную диагностику целесообразно проводить в максимально ранние, но безопасные для плода сроки беременности. В настоящее



время в нашей стране развиваются, а за рубежом уже широко проводятся исследования с целью пренатальной диагностики нарушений развития плода в I триместре беременности. Поскольку проведение инвазивных вмешательств сопровождается определенным уровнем осложнений, эти операции осуществляются только при наличии показаний. Основным показанием для проведения инвазивного исследования является возраст беременной женщины более 35 лет. Но значительное число случаев хромосомной патологии плода имеет место у молодых женщин, для эффективного обследования которых предложен ряд скрининговых программ, например, ультразвуковое исследование плода в 11–14 недель беременности и определение концентрации PAPP-A и β -ХГЧ в I триместре беременности.

Скрининг с измерением толщины воротникового пространства (**ТВП**) плода в 11–14 недель беременности позволяет выявить до 80 % плодов с хромосомными аномалиями [2]. Вместе с тем, согласно обобщенным мировым данным, результаты ультразвукового скрининга с использованием только этого маркера и его эффективность в разных исследовательских центрах сильно варьируют. Так, при скрининге ТВП плодов у женщин группы риска по возрасту сообщалось о 100 % выявлении плодов с синдромом Дауна (7/7), при частоте ложноположительных результатов 1,0 % (1/105), и о выявлении 84 % плодов с синдромом Дауна (21/25) при частоте ложноположительных результатов 4,5 % (55/1227) [5, 11, 12]. В аналогичном скрининге женщин, не входящих в группу риска рождения ребенка с хромосомной патологией по возрастному фактору, эффективность выявления плодов с болезнью Дауна по данным разных авторов варьировала от 33 до 100 %, а частота ложноположительных результатов от 0,8 до 7,8 % [2,8]. Такие различия свидетельствуют о существовании индивидуальных особенностей в проведении ультразвукового скрининга в каждом диагностическом центре, и о необходимости исходить из результатов собственных наблюдений при использовании данного ультразвукового маркера.

Сравнительно новым ультразвуковым маркером болезни Дауна у плода является отсутствие визуализации носовых костей (**НК**). Так, при ультразвуковом исследовании с 11-й по 14-ю неделю беременности НК не визуализировались у 73 % плодов с болезнью Дауна, тогда как у плодов с нормальным кариотипом они определялись в 99,5 % случаев [8].

В середине 90-х годов прошлого века было установлено, что при снижении концентрации PAPP-A (связанного с беременностью протеина плазмы крови А) и повышении или снижении концентрации свободной β -субъединицы ХГЧ в сыворотке крови женщины в 10–14 недель беременности вероятность наличия хромосомной патологии у плода существенно возрастает и составляет, по данным разных исследователей, от 63 до 72 % [14]. Этот метод биохимического скрининга получил название first trimester double test.

Исследования по изучению взаимосвязи между концентрациями PAPP-A и свободного β -ХГЧ в сыворотке крови беременной и ТВП плода не выявили какой-либо значимой связи между ультразвуковым и биохимическими маркерами ни у плодов с нормальным кариотипом, ни у плодов с хромосомной патологией. Следовательно,



PAPP-A и β -ХГЧ в крови матери и воротниковое пространство плода являются независимыми и аддитивными признаками и могут быть использованы совместно для определения риска наличия хромосомной патологии у плода. Такой вариант скрининга получил название «комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг хромосомной патологии плода в первом триместре беременности». Предварительные расчеты эффективности такого скрининга показали, что он позволяет выявить 80–85 % плодов с хромосомными заболеваниями при частоте ложноположительных результатов 5 % [7, 14].

Целью данной работы являлось сравнение эффективности выявления хромосомных аномалий плода с учетом ТВП, отсутствия визуализации НК, данных биохимического скрининга и комбинации всех вышеперечисленных маркеров.

Материал и методы

Нами проведен ретроспективный анализ обследования 36 женщины при сроках 12 недель 1 дней — 13 недель 6 дней беременности. Возраст женщин варьировал от 25 до 53 лет. Исследование выполнено на ультразвуковом аппарате SAMSUNG HS40, оснащенном всеми типами датчиков, используемых в акушерских исследованиях. Во всех случаях измеряли КТР, ТВП и проводили визуализацию НК плода. Все измерения проводились согласно существующим рекомендациям [2, 3]. Материалом для исследования служили образцы венозной крови беременных женщин, взятые после проведения ультразвукового исследования. В сыворотке крови беременной женщины определялись концентрации PAPP-A и свободной β -субъединицы ХГЧ при сроках беременности 12 недель 1 дней — 13 недель 6 дней. Измерения проводились методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA). Для расчета риска рождения ребенка с хромосомной патологией с учетом возраста матери, данных анамнеза и концентрации обоих сывороточных белков, использовалась программа “Life Cycle” FISH Aneu FISH Prenatal I prob Kiti производства “Creative Bioarray” США. К группе беременных высокого риска по рождению детей с хромосомной патологией относили пациенток при риске более чем 1 на 250 [1].

Показаниями для инвазивной пренатальной диагностики являлись возраст женщины старше 35 лет, значение ТВП плода более 2,5 мм, отсутствие визуализации НК плода, наличие сбалансированных хромосомных перестроек у одного из родителей и рождение ребенка с хромосомными аномалиями в анамнезе. Плодный материал для цитогенетического исследования получали путем амниоцентеза. Амниоцентез выполнили под ультразвуковым контролем, методом «свободной руки», пункцию проводили внеплацентарно, в свободном от петель пуповины наибольшем кармане. Клетки полученные из ворсинок хориона исследовали с использованием партии gr1me FISH Aneu FISH prenatal I ProbKiti.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ STATISTICA версия 12.5 сборка 192.7 от разработчика StatSoft на платформе Microsoft Windows 10.

Цифровые данные обработали на IBM совместимый персональном компьютере с использованием памяти прикладных программ Microsoft Excel-2019 платформе



Microsoft Windows 10. Сведения считали достоверными при условии, когда $t \geq 2$, а $P < 0,05$.

Расчет чувствительности, специфичности и прогностической значимости скрининга производился с использованием метода четырехпольных таблиц.

Результаты: Результаты обследования беременных женщин с хромосомной патологией плода представлены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты обследования беременных женщин с хромосомной патологией плода

№	ТВП, мм	Визуализация НК	Риск по биохимическим маркерам	Результат
1				С.Дауна
2				Норма
3	3	есть		Норма
4				Норма
5				Норма
6				Норма
7				Норма
8				Норма
9	1,3	есть	1/5624	Норма
10				Норма
11				Норма
12	1,7	есть	1/1391	Норма
13	1,4	есть	1/7497	Норма
14	2,9	есть	1/5	С.Дауна
15	1,5	есть		Норма
16	3,2	есть	1/503	Норма
17				Норма
18	2,6			С.Дауна
19				Норма
20				Норма
21				Норма
22	2,2	есть	1/1308	Норма
23				Норма
24	3,6	есть	1/102	Норма
25	1,5	есть	1/6988	Норма
26				Норма
27				С.Дауна



28	1,5	есть		Норма
29	1,6	есть	1/2305	Норма
30				Норма
31				Норма
32	1	есть	1/5301	Норма
33	2,47	есть		Норма
34				Норма
35	3,1	есть	1/98	Норма
36	1,4	есть		Норма

При ультразвуковом исследовании проведено измерение ТВП у 36 плода. У 6 (16,7%) беременных женщин при сроке 11–14 недель значение ТВП плода превысило 2,5 мм, что являлось показанием для проведения амниоцентеза ворсин хориона. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты скрининга, основанного на измерении ТВП плода

Результат теста	Хромосомная патология есть	Хромосомной патологии нет	Всего
Положительный (ТВП более 2,5 мм)	2	5	7
Отрицательный (ТВП менее 2,5 мм)	2	1	29
Всего	4	32	36

Скрининг по ТВП плода позволил выявить 50,0 % плодов с хромосомной патологией, при частоте ложноположительных результатов 15,6 %.

Чувствительность и специфичность данного метода скрининга равны 50 и 84,4 % соответственно. Прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов теста составила 26,8 и 99,2 % соответственно.

Отсутствие визуализации носовых костей. В нашем исследовании проводилась также оценка ультразвуковой визуализации НК у 36 пациенток плода. У 20 плодов из 36 НК не визуализировались (табл. 3).

Таблица 3

Результаты скрининга на основе визуализации НК плода

Результат теста	Хромосомная патология есть	Хромосомной патологии нет	Всего
Положительный (носовые кости плода не визуализируются)	3	17	20
Отрицательный (носовые кости плода визуализируются)	1	15	16
Всего	4	32	36



Данный вариант скрининга позволил выявить 15% плодов с хромосомной патологией, при частоте ложноположительных результатов 47,2% (17 из 36). Чувствительность и специфичность скрининга составили 8,3 и 93,3,8 % соответственно, прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов — 60 и 97,5 %, соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при отсутствии визуализации НК плода можно заподозрить наличие у него хромосомной патологии. Однако у большинства плодов с хромосомной патологией НК визуализируются уже в I триместре беременности, что не позволяет использовать оценку НК в качестве единственного маркера хромосомной патологии плода. В этой связи нам представляется более целесообразным проводить оценку визуализации НК в сочетании с другими маркерами хромосомной патологии плода в I триместре беременности.

Биохимический скрининг по маркерным сывороточным белкам

Риск наличия хромосомной патологии плода был подсчитан с помощью автоматической программы Life Cycle. Риск 1:250 и более считался повышенным. В группу риска по результатам биохимического скрининга попали 3 женщин. В итоге биохимического скрининга выявлено 33,3 % плодов с хромосомной патологией, частота ложноположительных результатов теста составила 67,7 %. Таким образом, чувствительность биохимического скрининга составила 25 %, его специфичность — 93,9 %. Прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов теста составила 2,7 и 91,6 %, соответственно.

Комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг хромосомной патологии плода

Из 36 обследованной женщины в группу риска, по данным ультразвукового скрининга, отобрано 27 человек, по данным биохимического скрининга — 3 человек. Таким образом, количество женщин с ультразвуковыми и/или биохимическими маркерами хромосомной патологии плода составило 27 человек. Из 36 женщин с выявленной у плода хромосомной патологией в группе риска было 27 (табл. 4).

При использовании комбинированного скрининга выявлено 100 % плодов с хромосомной патологией, при частоте ложноположительных результатов 58,3 %. Показатели чувствительности и специфичности такого скрининга составили 100 и 46,7 %, соответственно. Прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов теста равна 11,1 и 93,3 %.

Таблица 4

Результаты комбинированного ультразвукового и биохимического скрининга хромосомной патологии плода

Результат теста	Хромосомная патология есть	Хромосомной патологии нет	Всего
Положительный (наличие ультразвуковых и/или биохимических маркеров)	4	26	30



Отрицательный (отсутствие ультразвуковых и/или биохимических маркеров)	45	33	78
Всего	49	59	108

Обсуждение

В нашей работе изучен комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг хромосомной патологии плода в I триместре беременности. Представляется целесообразным оценить вклад каждого маркера хромосомной патологии плода в эффективность комбинированного скрининга в I триместре.

Эффективность ультразвукового скрининга

Как следует из полученных данных, при проведении скрининга, основанного на увеличении ТВП более 2,5 мм, выявлено 50 % плодов с хромосомной патологией, при частоте ложноположительных результатов 15,6 %, что соответствует данным других авторов [6, 15].

По некоторым данным [13, 18], оценка НК в первом триместре позволяет увеличить эффективность ультразвукового скрининга. НК не визуализировались у 66,9 % плодов с трисомией 21, 57,1 % плодов с трисомией 18, 31 % плодов с трисомией 13, 8,8 % плодов с моносомией X, у 6,7 % плодов с аномалией половых хромосом [13].

В нашем исследовании отсутствие ультразвуковой визуализации НК отмечено у 20 плодов. Скрининг, основанный только на визуализации НК, позволил выявить 75 % плодов с хромосомной патологией, при частоте ложноположительных результатов 2,7 %. Обращает на себя внимание крайне небольшое количество плодов с хромосомной патологией, у которых НК при ультразвуковом исследовании не визуализировались, по сравнению с данными других авторов. Морфологическое исследование плодов с отсутствием визуализации НК, проведенное S. Minderer et al. [17], показало наличие центров оссификации НК у 16 из 17 обследованных плодов с болезнью Дауна. Данная находка свидетельствует о том, что в большинстве случаев хромосомной патологии плода имеет место выраженная гипоплазия НК, которая может ошибочно расцениваться как их истинная агенезия. Авторы выполнили повторную ретроспективную оценку ультразвуковых изображений, и НК были обнаружены у 5 из 6 плодов, но их длина оказалась менее 5 процентиля, контуры — нечеткими, а эхогенность снижена, что было расценено как проявление выраженной гипоплазии НК [17]. Эти данные позволяют объяснить небольшое число плодов с хромосомной патологией и отсутствием визуализации НК в нашем исследовании.

Эффективность биохимического скрининга

Использование биохимического скрининга позволило выявить 33,3 % плодов с хромосомной патологией, при частоте ложноположительных результатов 66,7 %. По данным других авторов [9, 14, 16], биохимический скрининг позволяет выявить 60–75 % плодов с хромосомной патологией, что несколько выше, чем в нашем исследовании. Отчасти такие различия можно объяснить тем, что изменение концентрации маркерных белков в первом триместре более характерно именно для болезни Дауна. Соответственно, автоматические программы обработки результатов биохимического скрининга рассчитаны, главным образом, на определение риска болезни Дауна у плода.



Следовательно, биохимический скрининг в меньшей степени применим для выявления других хромосомных заболеваний. В данной работе мы оценивали эффективность биохимического скрининга для выявления различных хромосомных патологий.

Прежде всего, следует обратить внимание на высокую частоту ложноположительных результатов биохимического скрининга (66,7 %). Данный факт можно объяснить тем, что в нашем исследовании значительную часть (58,3 %) составляли женщины старше 35 лет, то есть женщины, имеющие заведомо повышенный риск рождения ребенка с хромосомной патологией. В исследуемую группу были включены также женщины с рождением ребенка с хромосомной патологией в анамнезе, и женщины-носители сбалансированных хромосомных перестроек, у которых риск хромосомной патологии у плода существенно превышает общепопуляционный уровень. В автоматической программе подсчет риска хромосомной патологии плода осуществляется с учетом всех вышеперечисленных факторов, что, в конечном счете, и привело к увеличению группы риска в нашем исследовании и, как следствие этого, к увеличению частоты ложноположительных результатов.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения биохимического скрининга в первом триместре беременности с целью выявления группы риска по хромосомной патологии плода. В связи с тем, что концентрация маркерных белков существенно изменяется в зависимости от срока беременности, необходимо четко установить срок беременности, что может быть достигнуто при ультразвуковом исследовании.

Эффективность комбинированного ультразвукового и биохимического скрининга

По данным ряда авторов [9, 10], комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг в I триместре беременности позволяет выявить 73–85 % плодов с хромосомной патологией.

Как следует из наших данных, комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг позволил выявить 100 % плодов с хромосомной патологией, при частоте ложноположительных результатов 58,3 %. Частота выявления плодов с хромосомными нарушениями в нашем исследовании соответствует данным одних авторов [7, 13, 14] и несколько превышает таковую у других авторов [10]. Высокая частота ложноположительных результатов в нашем исследовании, по всей вероятности, объясняется большим, чем в общей популяции, количеством женщин группы высокого риска по наличию хромосомной патологии плода, о чем упоминалось ранее.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности комбинированного ультразвукового и биохимического скрининга хромосомной патологии плода, что позволяет рекомендовать его для широкого внедрения в службу пренатальной диагностики страны.



References:

1. Аномалии развития (иллюстрированное пособие для врачей) / Под ред. В.В. Красильникова. – СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2007. – С. 30-35.
2. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей (путеводитель по клинической генетике). – М.: Триада-Х, 2004. – 560с.
3. Кащеева Т.К. Биохимический скрининг маркерных белков в сыворотке крови беременных // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. - № 2. – С. 25-32.
4. Медведев М.В., Юдина Е.В. Дифференциальная пренатальная ультразвуковая диагностика. 2-е изд., перер. – М.: Реальное Время, 2004.–192 с.
5. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.С. Баранова. – 2-е изд. – М.: «МЕДпресс-информ», 2007. – 416 с. 5. Antenatal screening for Down's syndrome / Wald N. J., Kennard A., Haskshaw A., McGuire A. [et al.] // Health Technol. Assessment. — 1998. — Vol. 2, N 1. — P. 1-122.
6. Brizot M. L. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population / Brizot M. L. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 18. — P. 652-655.
7. Cucle H. Time for total shift to first-trimester screening for Down's syndrome / Cucle H. // The Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 1658-1659.
8. Diagnosis and Screening / Sackett D., Straus S., Richardson W. [et al.] // Evidence-based medicine. How to Practice and Teach EBM. — London.: Churchill Livingstone, 2002. — P. 73.
9. Evaluation of first-trimester maternal serum and ultrasound screening for Down's syndrome in Eastern and Northern Finland / Niemimaa M., Suonpaa M., Perheentupa A. [et al.] // European J. Hum. Genet. — 2001. — Vol. 9. — P. 404-408.
10. First-trimester Screening for Down Syndrome Using Nuchal Translucency Measurement with free b-hCG and PAPP-A Between 10 and 13 Weeks of Pregnancy — the Combined Test / Biasio P. D., Siccardi M., Volpe G. [et al.] // Prenat. Diagn. — 1999. — Vol. 19. — P. 360-363.
11. Ghi T. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype / Ghi T., Huggon I. C., Zosmer N., Nicolaidis K. N. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 18. — P. 610-614.
12. Hippala A. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study / Hippala A. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 18. — P. 18-22.
13. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free b-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks / Cicero S., Curcino P., Papageorghiou A. [et al.] // Prenat. Diagn. — 2003. — Vol. 23. — P. 306-310.
14. Minderer S. The nasal bone in fetuses with trisomy 21: sonographic versus pathomorphological findings / Minderer S., Gloning K. P., Henrich W., Stoger H. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 22, N 1. — P. 16-21.
15. Nicolaidis K. N. Screening for chromosomal defects / Nicolaidis K. N. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 21. — P. 313-321.
16. Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and maternal age: a multicenter project in Germany, Austria and Switzerland / Gasiorek-Wiens A., Tercanli S., Kozlovski P. [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2001. — Vol. 18. — P. 645-648.



17. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester / Haddow J. E., Palomaki G., George J. [et al.] // The New England Journal of Medicine. — 1998. — Vol. 338, N 14. — P. 955-961.
18. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses / Viora E., Masturzo B., Errante G. [et al] // Prenat. Diagn. — 2003. — Vol. 23. — P. 784-787