

О.А. Дударь, Ф.Ф. Антоненко, И.Л. Ульянова, С.В. Воронин, А.Ю. Смирнова, А.В. Спиридонова, А.С. Ширин

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ И ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Владивостокский Филиал НИИ МГ ТНЦ СО РАМН (Владивосток)
ФПК ВГМУ (Владивосток)
Краевой клинический центр охраны материнства и детства (Владивосток)

В основу статьи положено сообщение авторов на Межрегиональной научно-практической конференции «Репродуктивное здоровье женщин Дальнего Востока». Представлены основные направления пренатальной диагностики врожденных пороков развития и хромосомной патологии плода — вследствие экстрагенитальной, акушерской и хромосомной патологии. В обсуждении проблемы использованы результаты собственных исследований.

Ключевые слова: плод, врожденные пороки развития, хромосомная патология, пренатальная диагностика

PRENATAL DIAGNOSIS OF FETAL MALFORMATIONS AND CHROMOSOMAL PATHOLOGY AT PRIMORSKY REGION

O.A. Dudar, F.F. Antonenko, I.L. Ulyanova, S.V. Voronin, A.U. Smirnova, A.V. Spiridonova, A.S. Shirin

The Far Eastern Branch of Research Institute of Medical Genetic of Tomsk SC SB RAMS, Vladivostok
Vladivostok Medical University, Vladivostok
Regional clinical center of guard maternity and childhood, Vladivostok

The paper is based on the authors' report at the Interregional scientifically-practical conference «The reproductive woman health at the Far East of Russia». The basic directions of prenatal diagnosis of the developmental disorders of a fetus as a consequence of maternal extragenital, obstetrics and chromosomal pathology are presented. The materials of own investigations were used in the discussion.

Key words: fetus, congenital malformations, chromosomal pathology, prenatal diagnosis

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная и наследственная патология занимает значительный удельный вес в структуре младенческой смертности, детской заболеваемости и инвалидности. Врожденные пороки развития стабильно занимают второе место в структуре смертности детей до года. Более 30 % больных в соматических стационарах представлено пациентами с наследственной патологией. В структуре причин детской инвалидности по обусловившему ее заболеванию первое место принадлежит болезням нервной системы и органов чувств, второе — психическим расстройствам, третье — врожденным аномалиям развития [2].

Согласно статистическим данным, в Приморском крае за последние 4 года (2000 — 2003 гг.) родилось 80710 детей, из них мертворожденных — 421 (0,5 %), количество умерших до 1 года — 1277 (1,6 %), перинатальная смертность, обусловленная врожденными аномалиями в среднем составила 19,1 %, что свидетельствует об их весомом вкладе в демографическую ситуацию региона и о необходимости поиска новых подходов в решении этой проблемы.

В настоящее время эта задача реализуется с ранних сроков беременности с помощью разнообразных методов как лабораторных (неинвазивных), так и внутриматочных, которые позволяют получать хорион, амниотическую жидкость, кровь и кожу плода [5, 7, 8, 9].

Базовыми методами пренатальной диагностики хромосомных заболеваний во многих развитых странах являются: скрининговое определение уровней альфафетопротеина, хорионического гонадотропина, неконъюгированного эстриола и других маркеров в сыворотке крови матери, таких как ассоциированного с беременностью протеина А (pregnancy-associated plasma protein-A — PAPP-A); динамическая (начиная с 1 триместра) эхография; инвазивная пренатальная диагностика, включающая проведение таких манипуляций, как биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез [4]. В зарубежной литературе достаточно полно освещены медицинские, организационные и экономические аспекты биохимического скрининга, включая его эффективность [6]. В отечественной литературе имеются лишь единичные публикации на эту тему [1, 3].

В нашем исследовании суммируются результаты комплексного обследования беременных женщин с высоким риском рождения ребенка с врожденными пороками развития с целью формирования групп риска и пренатальной диагностики врожденных пороков развития и хромосомных аномалий, оцениваются отдаленные результаты инвазивной пренатальной диагностики. Для реализации поставленной цели проведено обследование 261 женщины в возрасте от 18 до 45 лет. Были проведены следующие инвазивные процедуры по

медико-генетическим показаниям: биопсия хориона — 106, кордоцентез — 177, кардиоцентез — 1, лечебный амниоцентез — 5, проведен биохимический и ультразвуковой скрининг, исследован анамнез. Цитогенетическое исследование включало определение кариотипа плода с помощью метода культивирования клеток ворсин хориона и лимфоцитов пуповиной крови плода.

Учитывая наличие риска рождения ребенка с врожденными пороками развития, нами проведено комплексное обследование беременных женщин, в том числе и исследование анамнеза. Среди соматической патологии пациенток учитывали хронические заболевания, врожденные пороки развития, заболевания опорно-двигательного аппарата и другие, влияющие на ограничение функции органа или системы. Пациенток с соматической патологией было 78,9 %. Большинство из них имели хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (19,5 %), хронический тонзиллит (14,9 %), хронический пиелонефрит (13,4 %). У 8,4 % у пациенток ранее проводились операции на органах брюшной полости и малого таза, у 6,9 % — миопия, у 4,6 % — имелись аллергические реакции. В 3,0 % был отмечен врожденный порок развития мочевыделительной системы, в 2,7 % — заболевания щитовидной железы, в 2,3 % — врожденный порок сердца, в 1,5 % — варикозное расширение вен нижних конечностей, в 1,1 % — нейрообменно-эндокринный синдром, в 0,4 % — врожденный порок развития желудочно-кишечного тракта (неполный поворот внутренних органов брюшной полости).

Помимо соматической патологии почти у каждой второй пациентки (43,2 %) отмечены инфекции передающиеся половым путем, у 10,7 % пациенток — хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов, у 10,7 % — эрозия шейки матки, у 3 % — миома матки, у 2,3 % — киста яичника, у 1,5 % — бесплодие первичное, у 1,1 % — бесплодие вторичное, у 1,5 % — синдром поликистозных яичников, у 1,1 % — генитальный эндометриоз, у 0,8 % — врожденный порок развития матки (двууголая матка), у 0,8 % — апоплексия яичника с оперативным лечением, у 0,4 % — синдром истощенных яичников. В целом, гинекологические заболевания были у 78,1 % пациенток.

При изучении акушерского анамнеза выявлено, что рожавших женщин было 52,4 %, в 7,7 % в анамнезе имела место гибель ребенка с врожденными пороками развития. У 17,5 % обследованных пациенток отмечено невынашивание беременности. Акушерский анамнез в 60 % был отягощен искусственными абортми, 3 % пациенток имели живых детей с врожденными пороками развития.

Многие пациентки имели различные неблагоприятные ситуации, как в анамнезе, так и во время данной беременности: миома матки — 3,0 %, опухолевидные образования придатков матки — 1,1 %, рубец на матке — 2,3 %, оперативные вмешательства на матке и придатках — 2,3 %, врожденный порок развития матки — 0,8 %, нарушение липидного обмена — 1,1 %, повышенный тонус

матки (при ультразвуковом исследовании) — 0,8 %, патология пуповины — 3,4 %, многоводие — 2,7 %, маловодие — 1,9 %, низкая плацентация — 11,9 %, тазовое предлежание плода — 13,0 %, поперечное положение плода — 1,1 %, повышенная двигательная активность плода — 0,4 %.

Показаниями для инвазивной пренатальной диагностики явились: наличие хромосомной патологии в семейном анамнезе — 1 случай, возраст женщины старше 35 лет — 97 случаев, возраст мужа старше 45 лет — 16, носительство хромосомной перестройки одним из супругов — 2, наличие в анамнезе ребенка с врожденными пороками развития — 26, наличие биохимических маркеров хромосомных аномалий — 89, наличие ультразвуковых маркеров хромосомной патологии (в том числе увеличения толщины воротникового пространства) — 79, тератогенные воздействия на эмбрион — 12.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ткань хориона и плаценты была получена у 100 пациенток. Биопсию хориона выполняли в сроки беременности 8 — 12 недель, биопсию плаценты — в 13 — 16 недель беременности, 6 случаев явились повторными в связи с отсутствием митотической активности. При этом во всех случаях использовали трансабдоминальный доступ. Кровь плода аспирировали у 158 пациенток в сроки беременности 17 — 36 недель, у 3 пациенток кровь получить не удалось в связи с неблагоприятными ситуациями. В 8 случаях результат кариотипа плода не получен ввиду отсутствия митотической активности, а от повторных инвазивных процедур женщины отказались. Для этого также использовался трансабдоминальный доступ и методика амниоцентеза с последующей пункцией свободной петли пуповины.

С помощью инвазивных процедур и пренатального скринингового обследования у 11 женщин была выявлена хромосомная патология плода, у 10 беременность прервана, а у одной плод погиб сразу после кордоцентеза, при этом у него имелись множественные врожденные пороки развития (гастрошизис, гипоплазия грудной клетки, выраженная косолапость, вентрикуломегалия), обусловленные хромосомной патологией. Эта пациентка не была обследована в полном объеме, в 1 триместре ей не проводился биохимический скрининг, не проводилось ультразвуковое исследование, возраст ее 33 года, анамнез был отягощен двумя искусственными абортми, беременность протекала гладко. Показаниями к инвазивной пренатальной диагностике явилось наличие ультразвукового маркера хромосомной патологии в 18 недель беременности.

Среди женщин с аномальным плодом две имели плод с синдромом Дауна (трисомный и мозаичный варианты). Одна пациентка имела плод с синдромом Патау (мозаичный вариант), одна — со структурной аномалией (делеция по 18 хромосоме), две — с Робертсоновской транслокацией, одна — с синдромом Шерешевского — Тернера, одна — с синдромом Эдвардса, одна — с полисомией по у-хромосоме, одна — хромосомную патологию, име-

ющую дополнительный материал на хромосомах. По результатам диагностики в 1 триместре беременности хромосомная патология выявлена в 2 %, носительство хромосомной перестройки (полиморфизм) — в 4 %, а в 95 % кариотип был нормальным.

Наиболее частыми показаниями к пренатальному кариотипированию в 1 триместре беременности явились: возраст женщины старше 35 лет (34 %) и снижение уровня РАРР-А (19 %). По сочетанным показаниям инвазивные процедуры в 1 триместре беременности проведены в 13 %.

Наиболее частыми показаниями к инвазивной пренатальной диагностике во 2 триместре беременности явились изменения морфологического профиля плода при ультразвуковом исследовании. В эту группу показаний вошли такие ультразвуковые маркеры хромосомной патологии как «гольфный мяч», вентрикуломегалия, пиелозктазия, мультикистозная почка, гиперэхогенный кишечник, диафрагмальная грыжа, расщелина мягкого и твердого неба, фокомелия нижней конечности, гастрошизис, двух- и трехкамерное сердце, асцит у плода, маловодие, многоводие, единственная артерия пуповины, а также возраст женщины старше 35 лет.

Хромосомная патология, выявленная у 9 плодов во 2 триместре беременности при кордоцентезе, была при наличии ультразвуковых маркеров (1,1 %), возраста женщины старше 35 лет (0,8 %), биохимических маркеров (1,2 %) и при сочетании различных маркеров хромосомной патологии (0,4 %).

В зависимости от наличия тех или иных маркеров выявлены следующие врожденные пороки развития в исходах беременности. При наличии ультразвуковых маркеров 2-го триместра беременности выявлено 22 (65,7 %) врожденных порока развития: врожденный порок сердца — 4 (11,7 %), вентрикуломегалия — 4 (11,7 %), кишечная непроходимость — 2 (5,9 %), пиелозктазия — 3 (8,8 %), мультикистозная дисплазия почки — 1 (2,9 %), деформация конечностей — 2 (5,9 %), множественные врожденные пороки развития — 1 (2,9 %), агенезия почек — 2 (5,9 %), лимфангиома шеи — 1 (2,9 %), диафрагмальная грыжа — 1 (2,9 %), расщелина твердого и мягкого неба — 1 (2,9 %). При наличии возраста женщины старше 35 лет выявлено 2 (5,9 %) врожденных порока развития: врожденный порок сердца — 1 (2,9 %) и гидроцефалия — 1 (2,9 %). При наличии измененного уровня альфафетопротейна выявлено 6 врожденных пороков развития: гидроцефалия — 2 (5,9 %), кишечная непроходимость — 2 (5,9 %), гастрошизис — 1 (2,9 %), дисплазия тазобедренных суставов — 1 (2,9 %). При наличии тератогенных воздействий на эмбрион выявлен 1 врожденный порок развития — агенезия почек (2,9 %). При наличии сочетания сниженного уровня РАРР-А с другими маркерами хромосомной патологии выявлено 2 врожденных порока развития: врожденный порок сердца — 1 (2,9 %) и вентрикуломегалия — 1 (2,9 %).

В случаях выявления врожденных пороков развития и хромосомной патологии у плода отслежены следующие исходы беременности после инва-

зивной пренатальной диагностики. При выявлении 6 врожденных пороков сердца в двух случаях беременность закончилась срочными родами с рождением ребенка с врожденным пороком сердца, в трех — беременность прервана по медико-генетическим показаниям и в одном случае беременность закончилась преждевременными родами живым плодом. При выявлении пиелозктазии две беременности закончились срочными родами с рождением ребенка с врожденным пороком развития, и одна — срочными родами с рождением здорового ребенка. В случае гастрошизиса беременность закончилась прерыванием беременности, при вентрикуломегалии оба случая закончились срочными родами с рождением ребенка с врожденным пороком развития. При деформации конечностей в одном случае беременность закончилась преждевременными родами живым плодом с врожденным пороком развития, во втором случае — прерыванием по медико-генетическим показаниям. При гидроцефалии — два случая срочных родов с рождением ребенка с врожденным пороком развития и один случай прерывания беременности. При множественных врожденных пороках развития — один случай прерывания беременности по медико-генетическим показаниям и один случай внутриутробной гибели плода. При кишечной непроходимости все три случая закончились срочными родами с рождением ребенка с врожденным пороком развития. Таким же образом (срочными родами с рождением ребенка с врожденным пороком развития) закончились беременности при кистах сосудистых сплетений, в случае гидронефроза, асцита, лимфангиомы шеи и диафрагмальной грыжи. В обоих случаях агенезии почек, в случае мультикистозной дисплазии почки и в случае расщелины мягкого и твердого неба — беременность была прервана по медико-генетическим показаниям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что наиболее часто встречающимися врожденными пороками развития в Приморском крае являются врожденные пороки сердца, врожденные пороки развития мочевыделительной системы, центральной нервной системы и конечностей.

Важно отметить, что выявленная в первом триместре беременности хромосомная патология была при сочетании возраста женщины старше 35 лет с биохимическим маркером хромосомной патологии первого триместра — сниженным уровнем РАРР-А. Полиморфизм выявлен тоже в случаях выявления этих маркеров хромосомной патологии, но только как изолированных маркеров в каждом отдельном случае. Это свидетельствует о том, что обследование женщин с высоким риском рождения ребенка с врожденным пороком развития необходимо проводить по возможности в максимальном объеме с ранних сроков беременности, что позволяет решить вопрос о протонировании или прерывании беременности на ее раннем сроке. Это в свою очередь сокращает финансовые

затраты на обеспечение дальнейшего благополучного течения беременности и скрининговое обследование во втором триместре беременности.

Пролонгирование беременности плодом с кистами сосудистого сплетения, вентрикуломегалией, пиелоэктазией возможно при их небольших размерах и отсутствии хромосомной аномалии.

Комплексное обследование беременных с высоким риском рождения ребенка с генетической патологией необходимо проводить, начиная с ранних сроков беременности, так как это повышает процент выявляемости генетической патологии на раннем этапе развития плода, о чем свидетельствуют данные нашего исследования, и позволяет формировать группы риска по врожденным порокам развития и хромосомной патологии.

Отдаленные результаты инвазивной пренатальной диагностики в нашем исследовании показывают ее относительную безопасность и достаточную эффективность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Золотухина Т.В. Роль материнского сывороточного скрининга в профилактике врожденных и наследственных заболеваний / Т.В. Золотухина, Э.В. Костюк // ИФА в системе лабораторной диагностики / Матер. семинара «Рош-Москва». — Звенигород, 1994. — С. 4—12.
2. Карелова Г.Н. Опыт регионов России по внедрению комплексной реабилитации детей с ограниченными возможностями здоровья / Г.Н. Карелова. — М., 2001. — С. 5—7.
3. Опыт селективного скрининга маркерных сывороточных белков / Т.К. Кащеева, В.Г. Вахарловский, Т.В. Кузнецова, В.С. Баранов // Современные медицинские технологии. — Новосибирск, 1999. — С. 281—282.
4. Пренатальная диагностика хромосомных заболеваний: новые направления и методы / В.С. Горин, В.Н. Серов, С.Г. Жабин, А.П. Шин, Р.В. Горин // Акуш. и гин. — 2001. — № 1. — С. 5—8.
5. Brambati B. Chorionic villus sampling / B. Brambati // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 7. — N 2. — P. 109—116.
6. Combined second-trimester biochemical and ultrasound screening for Down syndrome / P.A. Benn, L.M. Kaminsky, J. Ying et al. // Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 100. — N 6. — P. 1168—1176
7. Cordocentesis for rapid caryotype: 421 consecutive cases / C. Donner, F. Rypens, V. Paquet et al. // Prenat. Diagn. Ther. — 1995. — Vol. 10. — N 3. — P. 192—199.
8. Henry G.P. Early amniocentesis / G.P. Henry, W.A. Miller // J. Reprod. Med. — 1992. — Vol. 37. — N 6. — P. 396—398.
9. Ultrasound-guided fetal skin sampling for prenatal diagnosis of genodermatosis / S. Elias, D. Emerson, J. Simpson et al. // Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 83. — N 3. — P. 337—341.