

ЗНАЧИМОСТЬ ОСНОВНЫХ ПОКАЗАНИЙ К ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Е. Ротундо¹, Ф. Кьявацца¹, Л. Камурри², Т.С. Патрелли¹, К. Верротти Ди Пьянелла¹, Д.Б. Нарделли¹

¹*Отделение акушерства и гинекологии, Университет г. Пармы, Парма, Италия*
²*ООО «Мендель», Обслуживание в сфере генетики человека, Реджо Эмилия, Италия*

Применение различных способов генетической пренатальной диагностики среди всей популяции беременных подразумевает, помимо инвазивности методов, различные проблемы организационного, экономического плана, необходимости наличия высококвалифицированного персонала. Как альтернатива были предложены биохимические тесты, направленные на выявление случаев повышенного риска основных хромосомопатий (трисомия 21 и 18), прибегая, таким образом, к хорио- или амниоцентезу только в случае определения значительного увеличения данного риска. Но все же мнения авторов, касающиеся практической значимости биохимических тестов, остаются противоречивыми. [2, 3, 5, 6, 7]. Необходимо учитывать также, что предполагаемая возможность выявления хромосомной патологии не оправдывает имеющийся риск аборта, спровоцированного во время проведения инвазивных методов диагностики. [4]. **Целью исследования** явилось изучение основных показаний к использованию инвазивных методов пренатальной диагностики и определение наиболее значимых.

Материалы и методы

Были рассмотрены 9594 пациентки, подвергшиеся различным способам пренатальной диагностики в первом и во втором триместрах беременности. Первую группу («с риском»), составили 1091 беременная, имевшие показания к проведению инвазивных методов обследования (возраст ≥ 35 лет, положительный результат би- и три-

тестов, толщина шейной складки $\geq 2,5$ мм, наличие эхографических признаков аномалии, отягощенный анамнез в плане хромосомопатий), которым были сделаны хорио- или амниоцентез на базе акушерской клиники Университета г. Пармы (Италия) в течение 2006, 2007, 2008 годов. Во вторую группу вошли 809 женщин, решивших подвергнуться инвазивным методам диагностики по собственному желанию, без особых показаний, в возрасте ниже 35 лет, без наличия какого-либо риска. Третью группу составили 7694 случаев (ООО «Мендель», RE, Italy), проведение генетических исследований которым было основано на выявлении шейной складки (NT) при эхографии. Из них у 2884 женщин был использован комбинированный тест (NT, β -hCG, PAPP-A).

Результаты и их обсуждение

Рассмотрим данные, полученные путем изучения первых двух групп, с целью сравнения кариотипических аномалий, выявленных среди женщин «с риском» (I группа) и без такового (II группа) (табл. 1).

Из данной таблицы видно, что трисомий 21 и 18, для идентификации которых и были введены в клиническую практику биохимические тесты, выявлено всего 17 (31,48%), и, следовательно, использование только этих данных исключает «a priori» возможность обнаружения 68,52% случаев патологии. Даже приняв во внимание два случая трисомии 13, которая, по мнению некоторых исследователей, может быть определена с помощью комбинированных тестов, большая часть хромосомопатий, составляющих примерно две трети всей казуистики, осталась бы не выявленной.

Необходимо отметить, что имеются некоторые различия в полученных результатах в зависимости от показания, которое послужило мотивом к изучению фетального кариотипа. По данной причине мы решили обсудить каждое показание в отдельности, для того чтобы лучше определить их практическую значимость.

Таблица 1

Хромосомные аномалии, выявленные в первых двух группах

АНОМАЛИИ	женщины "с риском" n=1091	женщины "без риска" n=809	частота среди всей попу- ляции [1, 5, 6].
Трисомия 21	8	4	1/700 – 1200
Трисомия 18	5		1/1000-6000
Трисомия 13	1	1	1/10000
Синдром Клайнфельтера	5	1	1/500-1000
Синдром Прадер-Вилли	1		1/15000-20000
ХО	4	2	1/2000-3000
XXX	1	2	1/1200
Синром «cri du chat»	1		1/50000
Перицентрическая инверсия	4	4	1/500
Сбалансированная транслокация	3	2	1/500
Несбалансированная транслокация	1	1	5/1000-2000
Плацентарный мозаицизм		3	?
ВСЕГО	34 (3,1 %)	20 (2,5 %)	

Возраст: По мнению многочисленных авторов, риск развития хромосомной патологии повышается в соответствии с увеличением возраста беременной, особенно старше 35 лет [2, 3]. В данной работе 945 женщинам, что составило 86,6% от общего числа обследованных, амниоцентез был проведен на основании такого показания, как возраст пациентки старше 35 лет. Полученный высокий процент беременных, подвергшихся амниоцентезу только на основании параметра «возраст», лишний раз

подтверждает высокую значимость данного фактора среди других показаний к использованию инвазивных методов пренатальной диагностики. Среди 34 пациенток I группы, имеющих хромосомные аномалии, 29 случаев патологии было выявлено, основываясь только на показателе «возраст», что составило 85,3% (табл. 1). Среди 100 трисомий, указанных в III группе, 79 (79%) обнаружены у беременных в возрасте ≥ 35 лет (табл. 2).

Таблица 2

Данные, базированные на измерении NT

NT mm		число случаев (n)	все трис.	все трис. >35 лет	трис. 21	трис./n	трис.>35 лет/все трис.
0-1,9	A	3749	9	7	5	0,002	0,8
	B	2248	6	5	3	0,002	0,8
2-3,9	A	992	29	25	21	0,03	0,9
	B	595	17	14	9	0,03	0,8
4-5,9	A	53	15	11	11	0,28	0,7
	B	31	10	7	5	0,32	0,7
6-9,9	A	16	8	6	4	0,5	0,7
	B	10	6	4	2	0,6	0,7

Примечание: A: только NT (no screening test); B: NT, free β HCG, PAPP-A (combined test)

Три-тест: В течение принятых во внимание трех лет было проведено 2608 биохимических контролей, среди которых 116 оказались ложноположительными (4,45%), и всего в одном случае (0,85%) была выявлена аномалия кариотипа (синдром Клайнфельтера). Обнаружение этой патологии должно рассматриваться как

случайная находка, учитывая среднюю частоту данного синдрома среди всей популяции (1/500 - 1000). [1, 5, 6]. Среди женщин с положительными биохимическими тестами, при дальнейшем генетическом обследовании не было выявлено ни одного случая трисомий 21 и 18. Необходимо учесть

наличие ложноотрицательных результатов; сравнивая первые две группы, отмечается присутствие трисомий также и в группе «без риска».

Шейная складка (NT): Всего было принято во внимание 7694 пациентки, среди которых в 4810 случаях измерялась только толщина NT, в то время как в 2884 - был проведен комбинированный тест (NT, free β -HCG, PAPP-A) (табл. 2) [8].

Из представленных в данной таблице результатов видно, что риск хромосомопатии напрямую связан с возрастом женщины ≥ 35 лет и толщиной NT более 4 мм. Результаты биохимических тестов не продемонстрировали особой предсказательной значимости, не было отмечено особых различий в выявлении патологии среди исследованных групп. 14 случаев увеличения толщины NT отмечено у пациенток группы «с риском», все оказались ложноположительными.

Эхография: У 21 женщины имелись эхографические признаки морфологических аномалий плода, из них в 3 случаях была обнаружена хромосомная патология, которая была представлена трисомией 21, синдромом Турнера (ХО) и синдромом "cri du chat". Число случаев, обнаруженных по данному параметру, невелико, но процент выявленной патологии достаточно высок – 8,6%, что говорит о существующей корреляции между хромосомопатией и вторичными морфологическими нарушениями и оправдывает использование инвазивных методов для изучения кариотипа плода.

Anamnesi: В 7 случаях амниоцентез был проведен на основании отягощенного анамнез в плане хромосомной патологии. Ни в одном из этих случаев генетический анализ не показал наличия аномалии кариотипа.

Выводы:

Возраст матери старше 35 лет является наиболее значимым показателем для направления беременной к проведению генетической пренатальной диагностики.

Биохимические тесты направлены в основном на выявление трисомий 21 и 18 и не обладают особой прогностической значимостью в отношении остальной хромосомной патологии.

Обнаружение морфологической патологии плода путем эхографии является оправданным показанием к проведению инвазивных методов исследования, так как хромосомные аномалии зачастую сопровождаются наличием вторичных структурных изменений плода.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Malone F.D., Canick J.A., Nyberg D.A., Comstock C.H., Bukosky R. et al, First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's Syndrome, N. Engl. J. Med. 2005 – 353:2001-11;
2. Nicolaides K.H., Spencer K., Avgidou K., Faiola S., Falcon O., Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75.821 pregnancies: results and estimations of the potential impact of individual risk-orientated two-stage of first-trimester screening, Ultrasound Obstet. Gynecol. 2005 – 25: 221-6.
3. Palomaki G.E., Haddow J.E., Knight G.J. et al, Risk-based prenatal screening for trisomy 18 using alpha-fetoprotein, unconjugated estriol and human chorionic gonadotropin. Prenat. Diagn. 1995 – 15: 713-23.
4. Scuzzina D., Taddei F., Chiavazza F., Venturini A., Raboni S., Zanoni P., Chorionic villus sampling: casistic contribution and considerations. Gynecological endocrinology, Vol. 3; supplement N^o 1, 1989.
5. Wald N.J., Huttly W.J., Hackshaw A.K., Antenatal screening for Down syndrome with the quadruple test, Lancet 2003 – 361: 835-1.
6. Wapner R., Thom E., Simpson J.L., Pergament E., Silver R., Filkins K. et al, First trimester screening for trisomies 21 and 18, N. Engl. J. Med. 2003 – 349: 1405-13.
7. Maggi F., Grati F.R. and all., Chromosomal abnormalities delectable by prenatal sceening cover only half of the significant fetal cromosomopathy: an evaluation based on 115'576 invasive prenatal diagnoses. European Journal of Human Genetics Conference. Barcellona, 2008; Vol.16, 2) May: 31.
8. <http://www.camurrilamberto.it/genMen del/gene1.html>