



KYPROS H. NICOLAIDES

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ ШКОЛА
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
И РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

**УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
В 11–13⁺₆
НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ**



Перевод с английского А. Михайлова, Е. Некрасовой

Санкт-Петербург, 2007

УДК 618.1/.2-073.432.19

ББК 57.16

Н 63

Ультразвуковое исследование в 11–13⁺⁶ недель беременности. Кипрос Николаидес. Перевод с английского А. Михайлова, Е. Некрасовой. Санкт-Петербург, ИД «Петрополис», 2007 г. — 144 с.

В книге подробно рассмотрен вопрос пренатального скрининга врожденных и наследственных заболеваний плода в конце первого триместра беременности. Особое внимание уделено принципам организации пренатального скрининга, методам ультразвуковой и биохимической диагностики нарушений развития плода, как при одноплодной, так и при многоплодной беременности. Каждая глава содержит таблицы, содержащие основные алгоритмы и рекомендации для практических врачей.

Для акушеров-гинекологов, неонатологов, генетиков и врачей ультразвуковой диагностики.

© К. Николаидес, А. Михайлов, Е. Некрасова, 2007 г.

© ИД «Петрополис», 2007 г.

ISBN 978-5-9676-0093-0

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	6
Предисловие к русскому изданию	7
1. Основные понятия скрининга и принципы статистической обработки данных при проведении скрининговых исследований	
<i>Антон Михайлов, Екатерина Некрасова</i>	11
Понятие скрининга	11
Систематический и выборочный скрининг	12
Чувствительность и специфичность скринингового теста.....	13
Ложно-положительные и ложно-отрицательные результаты скринингового теста.....	14
Прогностическая значимость результатов теста	15
Отношение правдоподобия	16
Положительные и отрицательные последствия при проведении скрининга.....	18
Критерии скрининга, предложенные Национальным Комитетом по скринингу (UK National Screening Committee).....	21
Заболевания и состояния, для которых Национальным Комитетом Великобритании проведение скрининга не рекомендовано	24
Достоверность результатов скринингового теста.	
Стандарты доказательной медицины	24
Литература	28
2. Диагностика хромосомной патологии плода в первом триместре беременности	
<i>Rosalinde SniJders, Kypros Nicolaides</i>	29
Диагностика хромосомной патологии плода	29
Скрининг хромосомной патологии плода.....	33
Расчет индивидуального риска хромосомной патологии плода	36
Толщина воротникового пространства плода	42
Литература	66
3. Ультразвуковые проявления хромосомной патологии плода	
<i>Victoria Heath, Kypros Nicolaides</i>	73
Ультразвуковое исследование в первом триместре беременности	69

Ультразвуковое исследование во втором триместре беременности	82
Литература	94
4. УВЕЛИЧЕНИЕ ТОЛЩИНЫ ВОРОТНИКОВОГО ПРОСТРАНСТВА ПЛОДА ПРИ НОРМАЛЬНОМ КАРИОТИПЕ <i>Athena Souka, Constantin von Kaisenberg, Kypros Nicolaidis</i>	97
Исходы беременности при увеличении толщины воротникового пространства	98
Аномалии развития, встречающиеся при увеличении ТВП.....	100
Патофизиология увеличения толщины воротникового пространства	112
Тактика ведения беременности при увеличении ТВП плода.....	115
Литература	120
5. МНОГОПЛОДНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ <i>Neil Sebire, Kypros Nicolaidis</i>	123
Частота встречаемости многоплодной беременности.....	124
Определение хориальности и амниональности плодов	125
Хориальность и осложнения течения беременности	127
Хромосомные заболевания плодов при многоплодной беременности	134
Литература	140

*Посвящается
Геродоту и Деспине*

ПРЕДИСЛОВИЕ

В 1866 году Лэнгдон Даун впервые описал характерные особенности внешности пациента при трисомии 21, к которым он отнес недостаточную эластичность кожных покровов, которая создает впечатление «избыточного количества кожи для тела», плоское широкое лицо, небольшой нос. В начале 90-х годов было показано, что эта избыточность кожных покровов при синдроме Дауна может быть визуализирована при ультразвуковом исследовании плода в виде увеличения толщины воротникового пространства уже в конце третьего месяца его внутриутробной жизни. Скрининг трисомии 21, основанный на определении толщины воротникового пространства плода в период с 10-й по 13-ю неделю беременности и возраста матери, дает возможность выявить 75% плодов с хромосомной патологией при частоте ложно-положительных результатов теста 5%. Если в протокол скрининга будет введено определение концентраций PAPP-A (связанного с беременностью протеина плазмы крови А) и свободной β -субъединицы ХГЧ в сыворотке крови беременной женщины в 10–13 недель беременности, эффективность такого метода скрининга достигнет 85–90%. В 2001 году было показано, что в период с 10-й по 13-ю неделю беременности у 60–70% плодов при трисомии 21 носовые кости не визуализируются. Включение данного маркера в программу комбинированного скрининга в первом триместре приведет к увеличению частоты выявления трисомии 21 до 95% и более.

Кроме того, что определение толщины воротникового пространства играет важную роль в скрининге трисомии 21, увеличение этого показателя по сравнению с нормативными значениями позволяет выявлять значительную часть плодов, у которых повышен риск других хромосомных нарушений, аномалий развития сердца и его основных артерий, а также широкого спектра генных синдромов.

К другим преимуществам, которыми обладает выполнение ультразвукового исследования в 11–13^{±6} недель беременности, относятся

высокая точность в определении срока беременности, возможность раннего выявления аномалий развития плода и диагностики многоплодной беременности, при этом точное установление хориальности при многоплодии во многом определяет возможность оценить риск при данном осложнении беременности.

Как при внедрении любой другой новой медицинской технологии в рутинную клиническую практику, обязательным условием является то, что те, кто будут проводить ультразвуковой скрининг хромосомной патологии плода в 11–13⁺⁶ недель беременности, должны пройти соответствующую подготовку и результаты их работы будут подвергаться постоянному аудиту. Fetal Medicine Foundation разработал методологию обучения и сертификации для того, чтобы помочь установить стандарты ультразвукового исследования на международном уровне. Сертификат Специалиста по ультразвуковому исследованию в 11–13⁺⁶ недель беременности присуждается тем врачам, которые показали как свою высокую теоретическую, так и практическую подготовку в получении ультразвуковых изображений, и в клинической их интерпретации.

Предисловие к русскому изданию

Прошло ровно десять лет со времени выхода русского издания книги, написанной коллективом, возглавляемым профессором Кипросом Николаидесом*. Сегодня мы предлагаем Вашему вниманию русское издание другой книги коллектива К. Николаидеса, приуроченной к проведению в России первого теоретического семинара, организованного Fetal Medicine Foundation, медицинским факультетом Санкт-Петербургского Государственного Университета и Санкт-Петербургской международной школой перинатальной медицины.

* Р. Дж. Снайдерс и К. Х. Николаидес. Ультразвуковые маркеры хромосомных дефектов плода / Перевод с английского Медведева М. В., Михайлова А. В. — Видар–Москва, 1997.

Fetal Medicine Foundation (FMF), руководителем которого является профессор Кипрос Николаидес, занимается исследованиями в области медицины плода, диагностики аномалий его развития, диагностики и лечения различных осложнений беременности. Fetal Medicine Foundation проводит обучение и сертификацию специалистов по проведению всех видов ультразвуковых исследований в акушерстве, а также аккредитацию перинатальных центров по выполнению скрининговых ультразвуковых исследований при беременности. Сертифицированные специалисты и центры получают разработанное FMF программное обеспечение для расчета риска хромосомной патологии плода по данным ультразвукового и биохимического скрининга. Для получения сертификата по проведению ультразвукового исследования в 11–13⁺⁶ недель необходимо пройти теоретическое обучение на курсе, поддержанном FMF; пройти практический тренинг в аккредитованном FMF центре; предоставить в FMF ультразвуковые фотографии, демонстрирующие измерение ТВП плода, визуализацию костей носа, доплерографию кровотока в венозном протоке и трикуспидальном клапане согласно разработанным FMF критериям.

Кипрос Николаидес сделал делом и целью своей жизни развитие и внедрение скрининга хромосомной патологии плода в клиническую практику. В последние 5 лет FMF выдала гранты на проведение исследований и обучение специалистов на сумму более 3 миллионов фунтов стерлингов.

Описание внешности пациента при трисомии 21 впервые было представлено Лэнгдоном Дауном в 1866 году, и лишь в последнее десятилетие XX века представленное им описание было применено к плоду в широкой клинической практике. В начале 1990-х годов в небольших сериях исследований сообщалось о существовании взаимосвязи между выявлением при ультразвуковом исследовании в период с 10-й по 13-ю неделю беременности гипоэхогенной структуры в воротниковой зоне плода и наличием у него хромосомной патологии. Описанное образование в русскоязычной литературе получило название «воротниковое пространство». В последующем данные многочисленных исследований, проведенных независимыми исследователями в разных странах мира, подтвердили, что скрининг хромосомных болезней, осно-

ванный на измерении ТВП плода в 10–13 недель беременности, в сочетании с возрастом матери дает возможность выявить 75% плодов, имеющих хромосомную патологию, при частоте ложноположительных результатов теста 5%.

В середине 1990-х годов 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 беременной женщины в 10–13 недель беременности вероятность наличия хромосомной патологии у плода существенно возрастает. Было показано, что концентрация PAPP-A и β -ХГЧ в крови матери и толщина воротникового пространства плода являются независимыми признаками и могут быть использованы совместно для определения риска наличия хромосомной патологии у плода. Эффективность такого метода скрининга достигает 85–90%. В 2001 году было показано существование взаимосвязи между отсутствием визуализации носовых костей у плода в конце первого триместра беременности и наличием у него болезни Дауна. Включение данного маркера в программу комбинированного скрининга в первом триместре приведет к увеличению частоты трисомии 21 до 95% и более.

В настоящее время ультразвуковой скрининг хромосомной патологии плода в 11–13 недель беременности является «золотым стандартом» и проводится в большинстве развитых стран мира. Однако проблема обучения специалистов основам измерения ТВП не потеряла своей актуальности. Тщательное обучение специалистов и соблюдение стандартов технологии измерения ТВП являются обязательными условиями для осуществления «клинической практики соответствующего уровня». Более того, успех скрининговой программы напрямую зависит от проведения постоянного аудита и контроля качества получаемых изображений.

В ваших руках находится русское издание книги под редакцией Кипроса Николаидеса «Ультразвуковое исследование в 11–13 недель беременности», в которой представлен современный взгляд на вопросы, посвященные диагностике хромосомной патологии плода. Мы надеемся, что эта книга будет полезна

практическим врачам, проводящим ультразвуковые исследования плода в первом триместре беременности, а также поможет более широкому кругу врачей получить обобщенные и систематизированные знания о современном состоянии данной проблемы.

*Антон Михайлов
Екатерина Некрасова*

1

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ СКРИНИНГА И ПРИНЦИПЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СКРИНИНГОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ПОНЯТИЕ СКРИНИНГА

Скрининг — это совокупность необходимых мероприятий и медицинских исследований, тестов и других процедур, направленных на предварительную идентификацию лиц, среди которых вероятность наличия определенного заболевания выше, чем у остальной части обследуемой популяции. Скрининг является лишь начальным, предварительным этапом обследования популяции, а лица с положительными результатами скрининга нуждаются в последующем диагностическом обследовании для установления или исключения факта наличия патологического процесса. Невозможность осуществления диагностических тестов, позволяющих установить или исключить факт наличия патологического процесса при положительном результате скрининга, делает бессмысленным проведение самого скрининга. Например, проведение биохимического скрининга хромосомных заболеваний плода не обосновано, если в данном регионе невозможно осуществление последующего пренатального кариотипирования.

Скрининг является комплексной системой, включающей в себя не только проведение определенных тестов и обследований, но и предоставление пациенту адекватной информации о заболевании, на поиск которого направлен данный скрининговый тест, а при выявлении заболевания — его лечение. При планировании скрининга должна разрабатываться методика предтестового и послетестового консультирования.

Проведение любой скрининговой программы должно сопровождаться четким планированием и оценкой качества проведения скрининга, так как любой скрининговый тест, проводимый в общей популяции, может принести больше вреда, чем пользы для обследуемых лиц. Понятие «скрининга» имеет принципиальные этические отличия от понятия «диагностика», так как скрининговые тесты проводятся среди потенциально здоровых людей, поэтому очень важно, чтобы у них сложились реалистические представления о той информации, которую предоставляет данная скрининговая программа. Например, при проведении ультразвукового скрининга хромосомной патологии плода в первом триместре беременности у женщин не должно складываться представления, что выявление увеличения толщины воротникового пространства (ТВП) у плода обязательно свидетельствует о наличии у него болезни Дауна и требует прерывания беременности.

Проведение скрининга должно позволять диагностировать искомое заболевание на ранней стадии его развития и провести его своевременное лечение, что в последующем должно положительно сказаться на качестве жизни пациента. Однако любой скрининг имеет определенные ограничения, в частности, отрицательный результат скринингового теста не является гарантией отсутствия заболевания, точно так же, как положительный результат теста не свидетельствует о его наличии.

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ И ВЫБОРОЧНЫЙ СКРИНИНГ

При проведении систематического (безвыборочного) скрининга определенный скрининговый тест предлагается всем лицам определенной популяции. Примером такого скрининга является ультразвуковой скрининг хромосомной патологии плода в первом триместре беременности, который предлагается всем без исключения женщинам. Существуют скрининговые программы, проведение которых предлагается определенной группе лиц, на которых могут оказывать воздействие определенные факторы риска, приводящие к развитию искомого заболевания. Примером такого скрининга является скрининг вируса гепатита В и С, ВИЧ и сифилиса у медицинских работников, которые контактируют с биологическими жидкостями и поэтому имеют более высокий риск заражения этими заболеваниями.

Для интерпретации результатов скрининговых тестов необходимо знакомство с соответствующей терминологией.

Чувствительность и специфичность скринингового теста

Чувствительность (sensitivity) скринингового теста — это способность теста правильно идентифицировать лиц, имеющих скринируемое состояние или заболевание. В противоположность этому, специфичность (specificity) скринингового теста — это способность теста правильно идентифицировать лиц, которые не имеют скринируемого состояния или заболевания.

Взаимоотношения между результатами теста и наличием или отсутствием скринируемого состояния показаны на четырехпольной таблице:

Таблица 1. Взаимоотношения между результатами теста и наличием или отсутствием заболевания

		ЗАБОЛЕВАНИЕ	
		Есть	Нет
РЕЗУЛЬТАТ ТЕСТА	Положительный	a	b
	Отрицательный	c	d

Где результаты: **a** — истинно-положительный
b — ложно-положительный
c — ложно-отрицательный
d — истинно-отрицательный

Чувствительность теста — это доля лиц с положительным результатом теста от общего числа лиц, имеющих заболевание:

$$(a / (a+c)) \times 100\%$$

Специфичность теста — это доля лиц с отрицательным результатом теста среди здоровых:

$$(d / (b+d)) \times 100\%$$

Тест с высокой чувствительностью редко пропускает пациентов, у которых имеется болезнь. Специфичный тест с высокой вероятностью не относит здоровых к категории больных.

Ложно-положительные и ложно-отрицательные результаты скринингового теста

При отсутствии сочетания между результатами теста и наличием у пациента заболевания будут регистрироваться ложно-положительные или ложно-отрицательные результаты теста. При проведении любого скринингового теста наблюдается определенное соотношение чувствительности и специфичности теста. При попытке достичь максимальной чувствительности теста в целях предотвращения случаев пропуска заболевания (то есть снижения частоты ложно-отрицательных результатов) специфичность теста будет низкой при высокой частоте ложно-положительных результатов. При этом большое количество лиц с ложно-положительными результатами теста будет подвергаться дальнейшим диагностическим процедурам, что приведет к необоснованным материальным расходам. Особенно важно добиваться снижения частоты ложно-положительных результатов теста при проведении скрининга хромосомной патологии плода, так как всем пациенткам, попавшим в группу высокого риска по результатам скрининга, будет предложено выполнение инвазивной процедуры (хорионбиопсии или амниоцентеза), которая у 1% женщин приведет к прерыванию беременности. В настоящее время Национальный Комитет по Скринингу (UK National Screening Committee) рекомендует устанавливать значение частоты ложно-положительных результатов скрининга на уровне 5% и ниже.

Напротив, группе лиц с ложно-отрицательными результатами теста заболевание будет диагностировано на более поздних стадиях, что приведет к снижению эффективности лечения и росту материальных расходов на лечение пациента.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТА

Вероятность наличия заболевания при условии известного результата теста называется его прогностической значимостью (predictive value). Прогностическая значимость положительного результата (positive predictive value) — это вероятность заболевания при положительном результате теста: $a/(a+b)$. Прогностическая значимость отрицательного результата (negative predictive value) — это вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста: $d/(c+d)$.

Прогностическая значимость теста зависит от пораженности популяции данным видом патологии. Так, если заболевание редкое, прогностическая значимость положительного результата теста в этой популяции будет низкой, даже при условии высокой чувствительности и специфичности теста.

Пораженность популяции или распространенность заболевания (prevalence) рассчитывается как отношение числа лиц, имеющих искомое заболевание при любом результате теста ($a+b$), к общему числу обследованных ($a+b+c+d$) за конкретный период времени:

$$\text{пораженность} = (a+b) / (a+b+c+d)$$

Чем чувствительнее тест, тем выше прогностическая значимость его отрицательного результата и выше вероятность того, что отрицательные результаты теста отвергают наличие заболевания. С другой стороны, чем специфичнее тест, тем выше прогностическая значимость его положительного результата, и можно с большей вероятностью считать, что положительные результаты теста подтверждают предполагаемый диагноз. Однако, если положительные результаты высокоспецифичного теста получены в популяции с низкой вероятностью заболевания, то они окажутся преимущественно ложно-положительными. Аналогично, отрицательные результаты высокочувствительного теста, полученные в популяции с высокой пораженностью, вероятно, будут ложно-отрицательными.

ОТНОШЕНИЕ ПРАВДОПОДОБИЯ

Эффективность скринингового или диагностического теста можно характеризовать через отношение правдоподобия (likelihood ratio), которое обобщает ту же информацию, что и показатели чувствительности, специфичности и прогностической значимости положительного и отрицательного результата теста, но может использоваться для вычисления риска наличия или отсутствия заболевания на основании положительного или отрицательного результата теста. Некоторые скрининговые тесты имеют средние значения чувствительности и специфичности (60–70%), которые не дают возможности понять, насколько эффективен данный скрининговый тест для выявления искомого заболевания. Расчет отношений правдоподобия для положительного и отрицательного результатов теста помогает ответить на эти вопросы.

Отношением правдоподобия для конкретного результата диагностического теста называется отношение вероятности данного результата у лиц при наличии заболевания к вероятности этого же результата у лиц при отсутствии искомого заболевания. Отношение правдоподобия положительного результата (positive likelihood ratio, +LR) показывает, во сколько раз выше риск наличия заболевания при положительном результате скринингового теста. Отношение правдоподобия отрицательного результата теста (negative likelihood ratio, –LR) показывает, во сколько раз выше вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате скринингового теста.

Отношение правдоподобия положительного результата теста рассчитывается при помощи следующей формулы: $(a/(a+c)) / (b/(b+d))$, или в более упрощенном виде: **чувствительность / (100%-специфичность)**.

Специфичность теста определяет количество обследованных пациентов, у которых при отрицательном результате теста искомое заболевание отсутствует. При вычитании значения специфичности из общего количества обследованных (**100%-специфичность**) полученное число будет представлять собой количество пациентов, у кого причиной положительного результата теста будут другие состояния, а не искомое заболевание.

Отношение правдоподобия отрицательного результата теста:

$$(c/(a+c)) / (d/(b+d)),$$

или в более упрощенном виде:

(100%-чувствительность) / специфичность.

Чувствительность теста определяет количество обследованных пациентов, у которых причиной положительного результата теста будет искомое заболевание. При вычитании значения чувствительности из общего количества обследованных (100%-чувствительность) полученное число будет представлять собой количество пациентов, имеющих искомое заболевание при отрицательном результате теста.

Таблица 2. Пример вычисления отношения правдоподобия положительного и отрицательного результата теста:

	Трисомия 21	Нормальный кариотип	
Увеличение толщины шейной складки	107	59	a + b=166
Нормальные значения толщины шейной складки	212	9272	c + d=9484
	a + c = 319	b + d = 9331	

$$\text{Чувствительность} = (a/(a+c)) \times 100\% = 33,5\%$$

$$\text{Специфичность} = (d/(b+d)) \times 100\% = 99,4\%$$

$$\begin{aligned} \text{Отношение правдоподобия (+) теста} &= \\ &= \text{чувствительность} / (100\% - \text{специфичность}) = \\ &= 33,5\% / (100\% - 99,4\%) = 55,8 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Отношение правдоподобия (-) теста} &= (100\% - \text{чувствительность}) / \\ \text{специфичность} &= (100\% - 33,5\%) / 99,4\% = 0,67 \end{aligned}$$

Таким образом, выявление увеличения толщины шейной складки у плода повысит значение риска наличия у него хромосомной патологии на коэффициент 55,8, тогда как при отсутствии данного маркера значение риска снизится на коэффициент 0,67. Например, возрастной риск наличия у плода хромосомной патологии у двадцатипятилетней женщины, проходящей ультразвуковое исследование, составляет 1 на 1000 (0,1%). При выявлении увеличения толщины шейной складки у плода

риск наличия у него хромосомной патологии составит 5,58% ($0,1\% \times 55,8$), а у той же женщины при нормальных значениях толщины шейной складки у плода риск наличия у него хромосомной патологии составит 0,067% ($0,1\% \times 0,67$) или 1 на 1493. Подробнее о вычислении риска хромосомной патологии плода при наличии и отсутствии различных маркеров хромосомной патологии плода рассказано в главе 4.

При вычислении значений чувствительности и специфичности тест может выглядеть высокоинформативным, однако расчет отношения правдоподобия позволяет определить реальную ценность информации, полученной при выполнении данного скринингового теста. Если значение отношения правдоподобия колеблется около единицы, значит, при любом результате теста риск наличия искомой патологии не изменился, то есть применение теста не способствовало установлению или исключению данной патологии.

ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ И ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СКРИНИНГА

Проведение скрининговой программы может улучшить прогноз в отношении заболеваемости и смертности. В проведенном Всемирной Организацией Здравоохранения исследовании было показано, что у женщин, участвующих в скрининговых программах, смертность в результате выявленных заболеваний была на 35% ниже по сравнению с женщинами, не участвующими в скрининговых программах.

Одним из основных достоинств скрининга является возможность раннего выявления заболевания, что позволяет провести его лечение на более ранних стадиях и тем самым предотвратить его дальнейшее развитие. Например, скрининг новорожденных на фенилкетонурию позволяет выявить заболевание в первые дни жизни ребенка, назначить диету с низким содержанием фенилаланина, что позволит предотвратить развитие тяжелого повреждения головного мозга, которое развивается под воздействием высоких концентраций фенилаланина.

При ранней диагностике лечение заболевания будет более успешным, чем на более поздних стадиях заболевания. При попадании

в группу высокого риска по развитию заболевания человек может своевременно изменить образ жизни, что будет способствовать снижению степени риска развития болезни. Например, при проведении скрининга на сердечно-сосудистые заболевания лицам, попавшим в группу высокого риска развития этих заболеваний, рекомендуется диета с низким содержанием холестерина, коррекция веса и цифр артериального давления. Проведение скрининговых программ делает человека более осведомленным о состоянии его здоровья.

Затраты на проведение скрининговых программ относительно невысоки по сравнению с затратами на лечение хронических заболеваний. Скрининговая программа должна быть разработана таким образом, чтобы материальные затраты на ее проведение не превышали затрат на профилактику, диагностику и лечение заболевания.

При проведении скрининга возможен контроль распространенности заболевания на популяционном уровне. Скрининг на выявление носительства рецессивного гена при генных болезнях с рецессивным типом наследования позволяет семейной паре получить информацию, которая позволит им принять обоснованное решение в отношении планирования семьи и деторождения.

Однако проведение скрининга может сопровождаться и отрицательными последствиями, что должно учитываться при разработке скрининговой программы. Необходимо помнить, что скрининг заключается не только в проведении теста, и должны быть учтены отрицательные последствия всей программы в целом. Выше были приведены негативные последствия, возникающие при попадании обследуемых в группу лиц с ложно-положительными или ложно-отрицательными результатами теста. Некоторые скрининговые тесты могут быть инвазивными, что будет сопровождаться определенным риском осложнений при их проведении у лиц, не имеющих искомого заболевания. Например, при колоноскопии в целях скрининга рака толстой кишки существует риск перфорации кишечника.

При выявлении бессимптомного течения болезни назначается ее необоснованное лечение, что также наносит вред пациенту.

Например, при положительных результатах скрининга на наличие рака предстательной железы будет назначено дальнейшее обследование и лечение, вне зависимости от того, являются ли результаты истинно- или ложно-положительными. Скрининг на наличие рака молочной железы и рака шейки матки также сопровождается гипердиагностикой — вот это слово, которое потом идет в таблице и вызывает ваши вопросы (см. ниже), и ростом беспокойности обследованных, попавших в группу высокого риска по развитию этих болезней. Положительный результат скринингового теста на наличие рака шейки матки или молочной железы не обязательно сопровождается развитием этих заболеваний. Например, при проведении в Бристоле скрининга на наличие рака шейки матки из 225 974 женщин в группе риска оказались 15 000 женщин, из которых при проведении дальнейших диагностических тестов в группу высокого риска попали 5500 женщин. Однако при анализе смертности в результате рака шейки матки в этом регионе было показано, что до проведения скрининговой программы от этого заболевания из общего числа обследованных могло бы умереть всего 220 женщин. Эти данные демонстрируют, что большое количество женщин необоснованно подвергалось диагностическим тестам, направленным на выявление заболевания, которое у них никогда бы не возникло.

Получение положительных результатов скринингового теста может причинить психологический вред обследованному, вне зависимости от того, являются ли результаты истинно- или ложно-положительными. Скрининг может способствовать росту беспокойности у обследуемых при получении положительных результатов, а некоторых может волновать даже сам факт проведения теста. Многие люди считают себя здоровыми и участвуют в проведении скрининговой программы, не взвешивая ее возможных последствий. Получение положительных результатов теста оказывается для них неожиданным, что приводит к росту неуверенности и беспокойности относительно состояния их здоровья. В связи с этим очень важным является предоставление обследуемым достоверной информации о необходимости проведения скрининга, его возможных результатах и методах лечения скринируемого заболевания. Информация о проводимом скрининге и его результатах должна быть предоставлена пациенту в доступном для его понимания виде. При проведении скрининга на носительство

генных болезней с рецессивным типом наследования необходимо учитывать возможные этические и психологические последствия скрининга для лиц, которые являются носителями рецессивного гена, и членов их семьи.

Таблица 3. Положительные и отрицательные последствия при проведении скрининга

Положительные последствия

- При выявлении заболевания на более ранней стадии его лечение будет более успешным.
- При попадании в группу высокого риска возможно применение профилактических мер, которые позволят предотвратить развитие болезни.
- Контроль распространенности заболевания на популяционном уровне.
- Скрининг на выявление носительства рецессивного гена при генных болезнях с рецессивным типом наследования позволяет семейной паре получить информацию, которая позволит им принять обоснованное решение в отношении планирования семьи и деторождения.

Отрицательные последствия

- Наличие ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов теста.
- Скрининговый тест может быть инвазивным, что будет сопровождаться определенным риском осложнений при его проведении.
- Выявление не самого заболевания, а только его маркеров может привести к необоснованному назначению лечения.
- Скрининг может способствовать росту обеспокоенности у обследуемых при получении положительных результатов теста.
- При проведении скрининга генных заболеваний у обследуемых растет обеспокоенность относительно конфиденциальности результатов теста.

КРИТЕРИИ СКРИНИНГА, ПРЕДЛОЖЕННЫЕ НАЦИОНАЛЬНЫМ КОМИТЕТОМ ПО СКРИНИНГУ (UK NATIONAL SCREENING COMMITTEE)

При разработке скрининговой программы должны соблюдаться следующие условия:

Скринируемое состояние / заболевание

- скринируемое заболевание/состояние оказывает серьезное влияние на состояние здоровья пациента;
- этиология и патогенез заболевания должны быть тщательно изучены, должны быть известны факторы риска развития заболевания и признаки заболевания, которые могут быть выявлены в латентной или ранней стадии его развития;
- должны быть применены все эффективные мероприятия, направленные на предупреждение развития заболевания;
- Необходимо учитывать возможные этические и психологические последствия скрининга для лиц, которые являются носителями генной мутации, при проведении скрининга генных болезней с рецессивным типом наследования.

Скрининговый тест

- должен быть простым в исполнении, безопасным для здоровья пациента, точным и достоверным;
- должно быть известно нормальное распределение полученных в результате проведения теста значений в обследуемой популяции, и должен быть установлен приемлемый пороговый уровень значений теста, при котором результат скрининга будет считаться положительным;
- тест должен быть приемлемым для обследуемой популяции;
- скрининг генных болезней должен проводиться только на те заболевания, для которых можно провести диагностику всех возможных мутаций генов, вызывающих данное заболевание. При невозможности диагностики всех генных мутаций скрининг данной генной болезни проводиться не должен.

Лечение

- При диагностике заболевания на ранней стадии должно существовать его эффективное лечение.
- Эффективность в отношении исходов заболевания при его ранней диагностике и лечении должна быть доказана при проведении клинических исследований
- До внедрения скрининговой программы в клиническую практику необходима четкая организация действий всех учрежде-

ний здравоохранения, участвующих в проведении скрининга и лечении данного заболевания.

Скрининговая программа

- Эффективность скрининговой программы в отношении снижения заболеваемости и смертности в результате данного заболевания должна быть доказана при проведении рандомизированных контролируемых исследований.
- При проведении скрининга в целях предоставления пациенту информации, позволяющей ему принять осознанное решение в отношении его дальнейших действий (например, при скрининге хромосомной патологии плода или скрининге на носительство генных болезней), должно быть достоверное доказательство точности скринингового теста в отношении оценки степени риска наличия данного состояния у пациента. Информация о проводимом скрининге и его результатах должна быть предоставлена пациенту в доступном для его понимания виде.
- Выполнение скрининговой программы (теста, последующих диагностических процедур, лечения) должно быть приемлемым с точки зрения клинической практики и этики.
- Преимущества от проведения скрининговой программы должны превышать физический и психологический ущерб, приносимый пациенту при проведении теста, диагностических процедур и лечения.
- Материальные затраты на проведение скрининговой программы (тест, диагностические процедуры, лечение заболевания на ранней стадии, обучение персонала, административные и организационные расходы) не должны превышать затрат на диагностику и лечение заболевания на более поздних стадиях.
- Необходим постоянный контроль качества работы скрининговой программы.
- До внедрения скрининговой программы в клиническую практику необходимо обеспечить достаточное количество специалистов и оборудования, необходимого для осуществления скрининговой программы, дальнейших диагностических процедур и лечения заболевания.
- Необходимо обеспечить обследуемых лиц достоверной информацией о необходимости проведения скрининга, его возможных результатах и методах лечения скринируемого заболевания.

- Скрининг на выявление генных болезней с рецессивным типом наследования должен быть приемлемым для носителей рецессивного гена и его родственников.

Заболевания и состояния, для которых Национальным Комитетом Великобритании проведение скрининга не рекомендовано*

Национальный Комитет по скринингу не рекомендует проведение скрининга при отсутствии клинических исследований, доказывающих эффективность его применения, или при получении данных о том, что его проведение приносит больше вреда, чем пользы. Ниже представлен список заболеваний /состояний в акушерстве и неонатологии, для выявления которых проведение скрининговых исследований не рекомендовано.

Таблица 4. Заболевания /состояния в акушерстве и неонатологии, для выявления которых проведение скрининговых исследований не рекомендовано Национальным Комитетом по скринингу Великобритании

Аntenатальный скрининг	бактериального вагиноза, хламидиоза, муковисцидоза, цитомегаловируса, диабета, насилия в семье, синдрома ломкой X-хромосомы, генитального герпеса, гепатита С, постнатальной депрессии, носительства стрептококка группы В, тромбоцитопении, тромбофилии, токсоплазмоза.
Скрининг новорожденного	нарушений метаболизма аминокислот, билиарной атрезии, дефицита биотидиназы, болезни Каннавана, адрено-генитального синдрома, галактоземии, нарушений оксидации жирных кислот, болезни Гоше, мышечной дистрофии, нейробластомы, тромбоцитопении, нарушения метаболизма органических соединений.

* — Эти рекомендации действуют только на территории Объединенного Королевства Великобритании и не могут без критической оценки переноситься на достоверность результатов.

Доверительность результатов скринингового теста. Стандарты доказательной медицины

Доказательная медицина — это медицина, основанная на применении точных, достоверных и современных доказательств эффек-

тивности того или иного метода диагностики и лечения пациента. При анализе данных различных скрининговых исследований и для оценки эффективности скринингового теста необходимо выяснить, насколько достоверными являются доказательства его эффективности. Для этого необходимо найти ответ на вопросы, представленные в таблице 5.

Таблица 5.

Являются ли доказательства эффективности скринингового теста достоверными?

- Проводилось ли в исследовании независимое сравнение результатов, полученных с помощью скринингового теста, и результатов, полученных при подтверждении диагноза с помощью методов, являющихся «золотым стандартом» для диагностики данного заболевания?
- Соответствует ли характеристика обследованных пациентов характеристике той популяции, в которой рекомендовано дальнейшее применение данного скринингового теста?
- Была ли проведена оценка эффективности данного скринингового теста в другой (независимой от данных исследователей) популяции?

Проводилось ли в исследовании независимое сравнение результатов, полученных с помощью скринингового теста, и результатов, полученных при подтверждении диагноза с помощью методов, являющихся «золотым стандартом» для диагностики данного заболевания?

При оценке эффективности скрининга необходимо обращать внимание на следующие критерии: результаты, полученные при проведении скринингового теста, должны быть подтверждены при помощи методов, являющихся «золотым стандартом» для диагностики данного заболевания. Например, при скрининге хромосомной патологии плода при беременности диагноз того или иного хромосомного заболевания должен быть подтвержден при цитогенетическом исследовании клеток плаценты или плода. При установлении диагноза трисомии 21 или другой хромосомной патологии у новорожденного также должно выполняться его кариотипирование. При этом скрининговый и диагностический тесты «золотого стандарта» должны выполняться независимыми исследователями, и результаты одного теста не должны быть известны

при проведении другого теста. Например, при известном патологическом кариотипе плода исследователь с большим усердием будет искать у него *признаки*, например, ультразвуковые признаки того или другого хромосомного заболевания, тогда как при нормальном кариотипе плода исследователь может не обратить внимание на тот или иной признак. Наличие независимого сравнения позволяет минимизировать переоценку или недооценку результатов скринингового теста.

Соответствует ли характеристика обследованных пациентов характеристике той популяции, в которой рекомендовано дальнейшее применение данного скринингового теста?

При чтении публикаций, посвященных оценке эффективности различных скрининговых тестов, следует уточнить, к какой группе пациентов применялся данный скрининговый тест и соответствуют ли клинические характеристики данной группы той популяции, в которой планируется дальнейшее применение данного скрининга. Например, при проведении скрининга хромосомной патологии плода необходимо знать средний возраст обследованных пациентов, так как частота хромосомной патологии плода будет меняться в зависимости от возраста беременной женщины. В связи с этим нельзя ожидать, что результаты скрининга хромосомной патологии плода, полученные в группе женщин старше 35 лет, будут совпадать с результатами того же скрининга, проведенного в общей популяции беременных женщин. Также необходимо учитывать, в каких центрах проводилось исследование. Например, результаты, полученные при проведении скрининга в диагностических центрах третьего уровня, всегда будут отличаться от результатов, полученных в диагностических центрах первого уровня, в связи с различиями в квалификации специалистов и уровне технического оснащения центра. Также в диагностических центрах третьего уровня концентрируются пациенты при различных пороках развития плода, которые направляются из центров первого и второго уровня, что также будет влиять на эффективность скрининга, проводимого в данном центре.

Была ли проведена оценка эффективности данного скринингового теста в другой (независимой от данных исследователей) популяции?

Эффективный скрининговый тест должен быть воспроизводимым в различных центрах и в различных обследуемых популяциях. Если высокая эффективность теста отмечается только в одном исследовательском центре, но не подтверждается работами других исследователей, то данный тест не должен внедряться в клиническую практику до получения реальных и независимых доказательств его эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

Cochrane A.L., Holland W.W. Validation of screening procedures. Br. Med. Bull. 1971.-27.-3.

Gray J. A. M. Dimensions and definitions of screening. Milton Keynes: NHS Executive Anglia and Oxford, Research and Development Directorate, 1996.

Holland W.W., Stewart S. Screening in Healthcare. The Nuffield Provincial Hospital Trust, 1990.

Sackett D.L., Holland W.W. Controversy in detection of diseases. Lancet. 1975.-2(357).-9.

Sackett D.L., Straus S. E., Richardson W. S. et al. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. Churchill Livingstone, 2000.

Wald N.J. Antenatal and Neonatal screening. Oxford University Press, 1984.

Wald N.J. Guidance on terminology. Journal of Medical Screening. 1994.-1.-76.

Wilson J.M.G., Junger G. Principles and practice of screening for disease. Public Health paper number 34. Geneva: WHO, 1968.

2

ДИАГНОСТИКА ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

В 1866 году Лэнгдон Даун впервые представил описание внешности пациентов при трисомии 21 хромосомы, заболевании, которое впоследствии стало носить его имя. Он отмечал, что характерной особенностью этих пациентов является избыток кожных покровов, плоское широкое лицо и небольшой нос.

В последнее десятилетие возможности ультразвуковой визуализации позволили определять эти характерные для данного заболевания признаки уже в первом триместре беременности. Так, у 75% плодов при трисомии 21 имеет место увеличение толщины воротникового пространства (ТВП) и у 60–70% из них на этом этапе беременности не визуализируются кости носа.

ДИАГНОСТИКА ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА

НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

В последние 30 лет проводится интенсивная разработка методов неинвазивной пренатальной диагностики, основанных на выделении клеток плода из крови матери и их последующем непосредственном исследовании. В крови матери на каждые 10^3 – 10^7 ядерных клеток приходится 1 клетка плодового происхождения. Это соотношение клеток плода к клеткам матери в образце материнской крови может быть увеличено до 1 на 10–100 материнских клеток. Это достигается нанесением ядерно-магнитных меток или меток флюоресцирующих антител к определенным участкам мембраны клеток плода и их выявлением при помощи технологий ядерно-магнитного (MACS) или флюоресцентного (FACS) выделения клеток. Получаемый при использовании технологий объем клеток непригоден для



Рисунок 1. Скопление жидкости под кожей в области задней поверхности шеи плода. Изображение предоставлено доктором Eva Rajkrt (Амстердам)



Рисунок 2. Эхограмма плода при трисомии 21 в 12 недель беременности. Имеет место увеличение толщины воротникового пространства и отсутствие визуализации носовых костей

традиционного цитогенетического исследования, так как в нем наряду с относительно небольшим числом клеток плода содержится достаточно большое число клеток матери. Однако при нанесении ДНК-специфичных для каждой хромосомы меток и получении трех специфических сигналов от одной клетки в исследуемом образце при флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) можно с высокой вероятностью предполагать наличие трисомии в клетках плода.

Учитывая ограничения доступных на сегодняшний день технологий, исследования клеток плода в крови матери могут сейчас

рассматриваться как экспериментальные методики оценки риска, нежели как метод пренатальной диагностики хромосомных заболеваний. В настоящий момент чувствительность подобных исследований сопоставима с чувствительностью биохимического скрининга. При этом биохимическое тестирование относительно легко может быть внедрено в качестве популяционного скрининга, тогда как выделение клеток плода в кровотоке матери является значительно более трудоемким процессом и требует наличия специалистов высочайшей квалификации. Остается надеяться, что в обозримом будущем развитие технологии выделения клеток плода из крови матери позволит добиться существенного увеличения их числа в исследуемом образце, технология станет полностью автоматизированной, что позволит производить обработку большого числа проб материнской крови.

В последнее время значительное число исследований было направлено на выделение свободной ДНК плода из крови матери при беременности плодом мужского пола и повышение концентрации образца ДНК плода с помощью количественной ПЦР. Существуют противоречивые данные в отношении концентрации свободной ДНК плода при трисомии 21. Результаты ряда исследований выявили повышение концентрации свободной ДНК при этом заболевании у плода, в других же исследованиях концентрация ДНК не отличалась от таковой при нормальном кариотипе плодов. Таким образом, и в отношении этой новой технологии необходимо набраться терпения и дожидаться, пока она станет реальным неинвазивным методом скрининга трисомии 21 у плода.

Неинвазивные методы диагностики хромосомной патологии плода

- Исследование клеток плода в образцах периферической крови матери более вероятно найдет применение как метод оценки риска, нежели как метод неинвазивной диагностики хромосомных заболеваний плода.
- Имеют место противоречивые данные в отношении концентрации свободной ДНК плода в крови матери при трисомии 21.

ИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Амниоцентез

Существует только одно рандомизированное исследование, посвященное оценке риска амниоцентеза. 4606 соматически здоровых женщин в возрасте 25–34 лет при неосложненном течении беременности в 14–20 недель были рандомизированы для сравнения исходов ультразвукового исследования и последующего амниоцентеза, по сравнению с проведением только ультразвукового исследования (*Tabor et al., 1986*). Частота общих потерь плодов в группе женщин, которым проводился амниоцентез, была на 1% выше по сравнению с контрольной группой. Исследование также выявило взаимосвязь между проведением амниоцентеза и увеличением риска респираторного дистресс-синдрома и пневмонии у новорожденных.

Выполнение амниоцентеза возможно уже при сроках 10–14 недель, однако данные рандомизированных исследований показали, что при раннем амниоцентезе частота потерь плодов и частота эквинуварусной деформации стоп выше на 2 и 1,6% соответственно, по сравнению с таковыми при хорионбиопсии в первом триместре беременности или амниоцентезе во втором триместре беременности.

Хорионбиопсия

Результаты рандомизированных исследований показали, что частота потерь плодов после трансабдоминальной хорионбиопсии не отличается от таковой после амниоцентеза во втором триместре беременности. Сведения о повышении частоты *потерь плодов* после трансцервикальной хорионбиопсии имеют противоречивый характер.

По-видимому, в центрах, имеющих достаточный опыт проведения инвазивных вмешательств под ультразвуковым контролем при беременности, риск прерывания беременности после амниоцентеза и хорионбиопсии является одинаковым независимо от способа выполнения вмешательств.

Существует взаимосвязь между выполнением хорионбиопсии до 10 недель беременности и повышением частот поперечных редукций

конечностей, микрогнатии и микроглоссии у плода. В этой связи проведение хорионбиопсии рекомендовано только после 11 недель беременности и только оператором, имеющим достаточный опыт.

Инвазивные методы диагностики

- Диагностика хромосомной патологии плода требует выполнения инвазивного вмешательства в целях получения материала плодового происхождения.
- Частота прерывания беременности после хорионбиопсии в первом триместре не отличается от таковой после амниоцентеза во втором триместре беременности.
- Амниоцентез не должен выполняться до 15 недель беременности.
- Хорионбиопсия не должна выполняться до 11 недель беременности.
- Инвазивные вмешательства должны выполняться специалистами, прошедшими специальное обучение и имеющими достаточный опыт.

СКРИНИНГ ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА

При проведении пренатального скрининга трисомии 21 термин «частота скрининг-положительных результатов», «частота инвазивных вмешательств» и «частота ложноположительных результатов» имеют близкие значения, так как при получении положительных результатов скрининга большинство женщин соглашаются на проведение инвазивной диагностики, но при этом большинство плодов в этой группе не будут иметь хромосомного заболевания.

Первый метод скрининга трисомии 21 у плода, предложенный в 1970 году, был основан на повышении вероятности этой патологии при увеличении возраста беременной женщины. Так как проведение амниоцентеза сопровождается увеличением частоты прерывания беременности и связано с существенными материальными затратами, этот метод диагностики хромосомной патологии плода не может быть предложен всем беременным женщинам. Ввиду этого изначально амниоцентез предлагался только женщинам, достигшим возраста 40 лет. В дальнейшем амниоцентез получил более широкое распространение, он стал рассматриваться как относительно

безопасное вмешательство, что и привело к пересмотру критериев «высокого риска хромосомной патологии плода» и включению в эту группу женщин 35 лет и старше, что составляло 5% от общего числа беременных женщин в популяции.

В последние 30 лет происходит борьба двух догматических стратегий организации скрининга хромосомной патологии плода. Первая стратегия, которая более широко представлена в странах с частной медицинской системой здравоохранения, следует догме «35 лет» или «равнозначного риска». Используя эту догму на фоне повышения возраста беременных женщин в большинстве развитых стран, положительные результаты скринингового теста будут получены у 15% беременных женщин. Вторая стратегия, распространенная в странах с общественной системой здравоохранения, следует догме о необходимости предлагать инвазивное исследование только 5% беременных женщин в популяции, имеющим наибольший риск хромосомной патологии плода. В этих странах за последние 20 лет пороговый уровень попадания в группу «высокого риска» увеличился с 35 до 38 лет. При скрининге, основанном на возрасте матери при пороге риска 38 лет, 5% женщин попадет в группу «высокого риска», однако эта группа будет включать в себя только 30% плодов с трисомией 21 из всей популяции.

В конце 1980-х годов были предложены новые методы скрининга, которые учитывали не только возраст, но и результаты исследования концентрации различных биохимических продуктов плодового и плацентарного происхождения в крови беременной женщины. В 16 недель беременности средние концентрации альфа-фетопротеина (АФП), неконъюгированного эстриола (сЕ3), хорионического гонадотропина (ХГЧ) и ингибина А при трисомии 21 существенно отличаются от таковых при нормальном кариотипе плода. Это позволяет использовать измерение концентраций нескольких или всех этих веществ для выделения групп «высокого риска». Этот метод скрининга является более эффективным, чем скрининг только по возрасту беременной женщины, и при той же частоте проведения инвазивных вмешательств (около 5%) позволяет выявить 50–70% плодов, имеющих трисомию 21.



Рисунок 3. Оценка риска хромосомной патологии плода на основании возраста беременной женщины, величины ТВП и визуализации носовых костей плода, концентрации PAPP-A и β -ХГЧ в сыворотке крови беременной женщины в 11–13⁺⁶ недель. После проведения консультирования по результатам скрининга беременная женщина может решить провести инвазивную пренатальную диагностику в целях кариотипирования плода, которая может быть выполнена в тот же день

В 1990-х годах был предложен метод скрининга, основанный на возрасте матери и величине ТВП плода в 11–13⁺⁶ недель беременности. Этот метод скрининга позволяет выявить до 75% плодов с хромосомной патологией при частоте скрининг-положительных результатов в 5%.

В последующем метод скрининга, основанный на возрасте матери и величине ТВП плода в 11–13⁺⁶ недель беременности, был дополнен определением концентраций биохимических маркеров (свободной фракции β -ХГЧ и PAPP-A) в сыворотке крови матери в первом триместре беременности, что позволило выявить 85–90% плодов, имеющих трисомию 21. Более того, развитие новых методов биохимического тестирования в течение 30 минут от момента забора крови позволило создать модель клиники одного посещения для оценки риска хромосомной патологии плода (One-Stop Clinic for Assessment of Risk – OSCAR) (рисунок 3).

В 2001 году было обнаружено, что при ультразвуковом исследовании в 11–13 недель у 60–70% плодов при наличии трисомии 21 носовые кости не визуализируются. Результаты предварительных исследований позволяют считать, что включение данного маркера

в метод скрининга, основанного на ультразвуковом исследовании и определении биохимических маркеров в первом триместре беременности, может привести к увеличению частоты выявления трисомии 21 до 95% (таблица 1).

Таблица 1. Сравнение частоты выявления трисомии 21 при использовании различных скрининговых тестов при частоте ложноположительных значений — 5%. При проведении пренатального скрининга трисомии 21 термины «частота скрининг-положительных результатов», «частота инвазивных вмешательств» и «частота ложноположительных результатов» имеют близкие значения, так как при получении положительных результатов скрининга большинство женщин соглашаются на проведение инвазивной диагностики, но при этом большинство плодов в этой группе не будут иметь хромосомного заболевания

Метод скрининга	Частота выявления трисомии 21
Возраст беременной женщины	30%
Возраст женщины и биохимический скрининг в 15–18 недель беременности	50–70%
Возраст женщины и толщина воротникового пространства плода в 11–13 ⁺⁶ недель беременности	70–80%
Возраст женщины, толщина воротникового пространства плода, концентрация PAPP-A и β-ХГЧ в 11–13 ⁺⁶ недель беременности	85–90%
Возраст женщины, ТВП и визуализация носовых костей (ВНК) плода в 11–13 ⁺⁶ недель беременности	90%
Возраст женщины, ТВП, ВНК плода, концентрация PAPP-A и β-ХГЧ в 11–13 ⁺⁶ недель беременности	95%

РАСЧЕТ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РИСКА ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА

У каждой женщины существует определенный риск того, что ее плод или новорожденный может иметь хромосомную патологию. Для того, чтобы рассчитать этот индивидуальный риск, необходимо знать базовый или исходный риск, который определяется возрастом беременной женщины и сроком беременности, умножить данное значение на величину отношений правдоподобия скрининговых тестов, которые были проведены в целях установления риска хромосомной патологии у плода/новорожденного у этой женщины.

Величина отношения правдоподобия для конкретного ультразвукового или биохимического маркера равна отношению выраженной в процентах частоты встречаемости данного маркера

у плодов при хромосомной патологии к таковой при нормальном кариотипе плода.

Каждый раз при проведении нового скринингового теста величина базового риска конкретной пациентки умножается на величину отношения правдоподобия этого теста, в результате чего устанавливается индивидуальный риск хромосомной патологии плода, который будет являться базовым при проведении последующего скринингового теста (*Snijders and Nicolaides, 1996*). Подобная методология последовательного скрининга возможна только при том условии, что результаты используемых скрининговых тестов не имеют зависимости друг от друга. Если результаты тестов не являются независимыми, то для вычисления комбинированного отношения правдоподобия должны использоваться более сложные статистические методы. С внедрением принципов клиники одного посещения (OSCAR) последовательный скрининг для определения степени риска хромосомной патологии плода может быть осуществлен в течение одного визита женщины при сроке беременности 12 недель (рисунок 3).

Последовательный скрининг хромосомной патологии плода

- У каждой женщины существует определенный риск того, что ее плод/новорожденный может иметь хромосомную патологию.
- Базовый или исходный риск зависит от возраста беременной женщины и срока беременности.
- Величина индивидуального риска конкретной пациентки рассчитывается путем умножения величины исходного риска на значение отношений правдоподобия скрининговых тестов, проведенных при данной беременности.
- Каждый раз после проведения скринингового теста величина исходного риска умножается на значение отношения правдоподобия этого теста, что дает новую величину, которая является исходным риском перед проведением следующего теста.

ВОЗРАСТ ЖЕНЩИНЫ И СРОК БЕРЕМЕННОСТИ

Риск многих хромосомных заболеваний у плода возрастает с увеличением возраста матери (рисунок 4). При этом, так как при хромосомных заболеваниях частота внутриутробной гибели плода увеличивается, риск наличия хромосомного заболевания у плода снижается с увеличением срока беременности (рисунок 5).

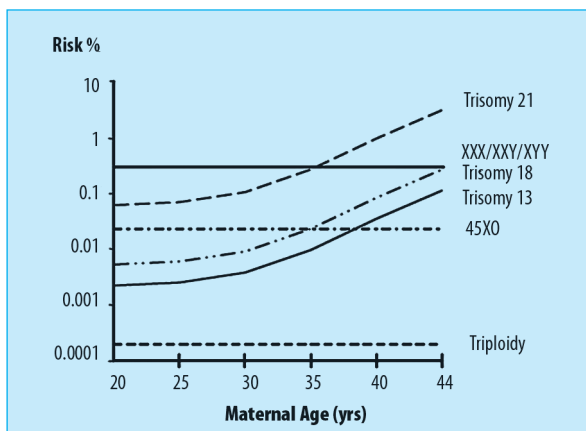


Рисунок 4. Частота хромосомной патологии плода в зависимости от возраста матери

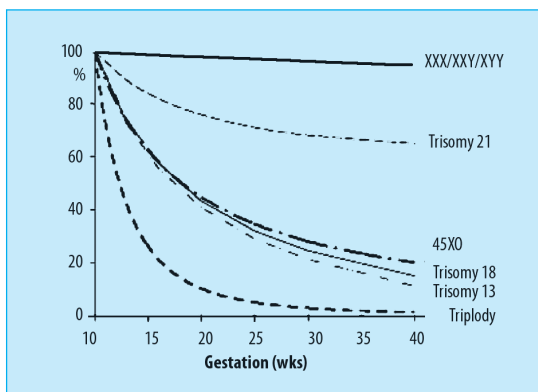


Рисунок 5. Частота хромосомной патологии плода в зависимости от срока беременности. Линии представляют собой относительный риск по сравнению с риском хромосомной патологии плода в 10 недель беременности

Показатели частоты трисомии 21 у новорожденных в зависимости от возраста матери основаны на данных исследования, проведенного до внедрения в практику пренатальной диагностики (*Hecht and Hook, 1994*). В последние 15 лет с внедрением ультразвукового и биохимического скрининга в различные сроки беременности стало необходимым установить показатели частот хромосомной патологии плода в зависимости от возраста матери и срока беременности (*Snijders et al., 1995, 1999*). Эти показатели были получены путем сравнения у матерей одного возраста частоты встречаемости трисомии 21 у доношенных новорожденных, у плодов во втором триместре на момент проведения амниоцентеза и в первом триместре беременности на момент хорионбиопсии.

Частота гибели плода при трисомии 21 в период от 12 недель (на момент ТВП скрининга) до 40 недель беременности составляет около 30%, а в период от 16 недель (срок проведения биохимического скрининга во втором триместре беременности) до 40 недель – около 20%.

Подобным образом были проведены расчеты рисков для других хромосомных заболеваний. Риск наличия у плода трисомии 18 и 13 увеличивается с возрастом женщины и снижается с увеличением срока беременности. Частота спонтанных аборт или самопроизвольной гибели плодов в период с 12 до 40 недель беременности при трисомии 18 и 13 составляет около 80% (таблица 2). При синдроме Тернера, как правило, происходит утрата отцовской X-хромосомы, поэтому частота встречаемости этого синдрома не зависит от возраста матери, в противоположность тому, что имеет место при трисомиях. Распространенность синдрома Тернера составляет около 1 случая на 1500 беременностей в 12 недель, 1 на 3000 — в 20 недель и 1 на 4000 — в 40 недель. Частота встречаемости других аномалий числа половых хромосом (47,XXX, 47,XXY, 47,XYY) не зависит от возраста женщины, и, так как частота гибели плодов при этих заболеваниях не отличается от частоты гибели плода при нормальном кариотипе, частота встречаемости (в среднем около 1 случая на 500 беременностей) подобных аномалий не зависит от срока беременности. Полиплоидия имеет место в 2% зарегистрированных на ранних

сроках беременностей, но поскольку эта патология сопровождается высокой летальностью плодов, частота ее встречаемости у новорожденных крайне низка. Частота встречаемости полиплоидии в 12 и в 20 недель составляет 1 случай на 2000 и 1 случай на 250 000 беременностей соответственно.

Частота хромосомной патологии плода в зависимости от возраста и срока беременности

- Риск трисомий зависит от возраста матери.
- Риск синдрома Тернера и триплоидии не зависит от возраста матери.
- Чем меньше срок беременности, тем выше риск хромосомной патологии у плода.
- Частота гибели плодов при трисомии 21 в период от 12 недель (срок проведения скрининга с измерением ТВП плода) до 40 недель беременности составляет около 30%, а в период от 16 недель (срок проведения биохимического скрининга во втором триместре беременности) до 40 недель — около 20%.
- Частота гибели плода при трисомии 18 и 13 и при синдроме Тернера в период от 12 до 40 недель беременности составляет около 80%.

ХРОМОСОМНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПЛОДА ПРИ ПРЕДЫДУЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Риск трисомий повышается по сравнению с риском, рассчитанным только на основании возраста пациентки, если у нее в анамнезе имело место рождение плода/ребенка с подобной патологией. Так, при трисомии 21 риск повторения этой патологии повышается на 0,75% по сравнению с таковым, рассчитанным на основании возраста пациентки и срока беременности на момент проведения скрининга. Таким образом, при наличии трисомии 21 у плода/ребенка в анамнезе у женщины в возрасте 35 лет при последующей беременности в 12 недель риск трисомии 21 у плода вырастет с 1 на 249 (0,4%) до 1 на 87 (1,15%), а у женщины в возрасте 25 лет этот риск вырастет с 1 на 946 (0,106%) до 1 на 117 (0,856%).

Таблица 2. Риск трисомии 21, 18 и 13 (1/к значению в таблице) в зависимости от возраста матери и срока беременности

Возраст матери (годы)	Трисомия 21 (срок беременности)					Трисомия 18 (срок беременности)					Трисомия 13 (срок беременности)				
	12	16	20	24	28	12	16	20	24	28	12	16	20	24	28
20	1068	1200	1295	1527	18013	2484	3590	4897	18013	7826	11042	14656	42423		
25	946	1062	1147	1352	15951	2200	3179	4336	15951	6930	9778	12978	37567		
30	626	703	759	895	10554	1456	2103	2869	10554	4585	6470	8587	24856		
31	543	610	658	776	9160	1263	1825	2490	9160	3980	5615	7453	21573		
32	461	518	559	659	7775	1072	1549	2114	7775	3378	4766	6326	18311		
33	383	430	464	547	6458	891	1287	1755	6458	2806	3959	5254	15209		
34	312	350	378	446	5256	725	1047	1429	5256	2284	3222	4277	12380		
35	249	280	302	356	4202	580	837	1142	4202	1826	2576	3419	9876		
36	196	220	238	280	3307	456	659	899	3307	1437	2027	2691	7788		
37	152	171	185	218	2569	354	512	698	2569	1116	1575	2090	6050		
38	117	131	142	167	1974	272	393	537	1974	858	1210	1606	4650		
39	89	100	108	128	1505	208	300	409	1505	654	922	1224	3544		
40	68	76	82	97	1139	157	227	310	1139	495	698	927	2683		
41	51	57	62	73	858	118	171	233	858	373	526	698	2020		
42	38	43	46	55	644	89	128	175	644	280	395	524	1516		

Возможным механизмом, объясняющим подобное увеличение риска, является то, что у небольшого количества супружеских пар (менее 5%), имевших трисомию 21 у плода при предыдущей беременности, выявляются мозаицизм или генетические дефекты, с которыми может быть связано нарушение процесса расхождения хромосом в мейозе. У большинства же семейных пар (95%) риск повторения трисомии 21 при последующей беременности реально не возрастает. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют, что подобное повторение является специфичным для конкретной хромосомной патологии и поэтому наличие мозаицизма у родителей является его наиболее вероятной причиной.

Повторение хромосомной патологии

- Если у пациентки в анамнезе есть указания на наличие трисомии у плода или ребенка, риск повторения этой патологии при последующей беременности на 0,75% выше по сравнению с ее исходным риском.
- Повышение риска является специфичным для конкретной хромосомной патологии.

Толщина воротникового пространства плода

Толщина воротникового пространства в норме увеличивается во время беременности с увеличением копчико-теменного размера плода. Для каждого значения копчико-теменного размера плода величина ТВП представляет значение отношения правдоподобия, на которое необходимо умножить исходный риск, определенный на основании возраста матери и срока беременности, для установления нового индивидуального риска. Чем больше значение толщины воротникового пространства, тем больше величина отношения правдоподобия и, соответственно, выше новый индивидуальный риск. Напротив, чем меньше значение ТВП плода, тем меньше величина отношения правдоподобия и ниже новый индивидуальный риск (рисунок 6).

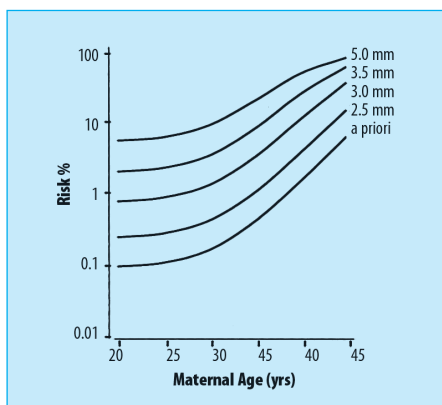


Рисунок 6. Риск трисомии 21 у плода в 12 недель беременности в зависимости от возраста пациентки и различных величин ТВП

Кости носа и другие ультразвуковые маркеры в первом триместре беременности

При ультразвуковом исследовании в 11–13⁺⁶ недель кости носа плода не визуализируются у 60–70% плодов при трисомии 21 и у 2% плодов при нормальном кариотипе. Патологическая форма кривых скоростей кровотока в венозном протоке наблюдается у 80% плодов при трисомии 21 и у 5% плодов при нормальном кариотипе.

Подобным же образом, частота встречаемости других маркеров хромосомной патологии плода, таких, как омфалоцеле, мегацистис, единственная артерия пуповины, при определенных хромосомных заболеваниях выше, чем при нормальном кариотипе плода. Каждый из этих маркеров имеет определенное отношение правдоподобия, которое должно быть умножено на исходный риск для определения нового индивидуального риска.

Биохимический скрининг в первом триместре беременности

В норме концентрация свободного β -ХГЧ в сыворотке крови женщины снижается при увеличении срока беременности. При наличии у плода трисомии 21 концентрация свободного β -ХГЧ

повышается. Концентрация PAPP-A в сыворотке крови в норме повышается при увеличении срока беременности, тогда как при наличии у плода трисомии 21 концентрация PAPP-A понижена. Для каждой недели беременности величина PAPP-A и свободного β -ХГЧ имеет определенное отношение правдоподобия, которое должно быть перемножено на исходный риск для определения нового индивидуального риска. Чем выше концентрация свободного β -ХГЧ и ниже концентрация PAPP-A, тем выше риск трисомии 21 (рисунок 7).

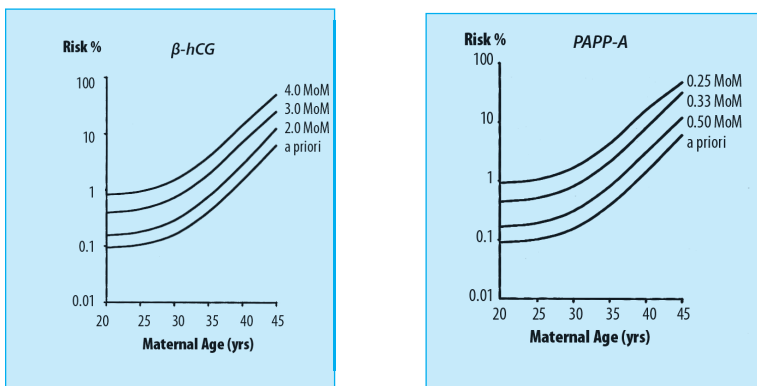


Рисунок 7. Исходный риск трисомии 21 в 12 недель беременности в зависимости от возраста матери и влияние на его величину результатов определения концентрации свободного β -ХГЧ и PAPP-A в сыворотке ее крови

ТОЛЩИНА ВОРОТНИКОВОГО ПРОСТРАНСТВА ПЛОДА

Кистозная гигрома, отек шеи и воротниковое пространство

Во втором или в третьем триместре беременности избыточное скопление жидкости в задних отделах шеи плода классифицируется как кистозная гигрома или отек шеи. У 75% плодов при кистозной гигроме имеет место хромосомная патология, и в 95% случаев эта патология — синдром Тернера. Отек шеи плода имеет различную этиологию; хромосомная патология выявляется у одной трети плодов, при этом в 75% случаев это трисомии 21 или 18. Отек сочетается также с аномалиями сердечно-сосудистой и дыхательной

систем, со скелетными дисплазиями, врожденными инфекциями, нарушениями метаболизма и заболеваниями крови. Поэтому при отеке шеи даже при отсутствии у плода хромосомной патологии прогноз остается неблагоприятным.

В первом триместре беременности используется термин «пространство», вне зависимости от того, имеет ли это пространство перегородки или нет, является ли это пространство локализованным в области шеи или распространяется на все тело плода. Во втором триместре беременности это пространство обычно исчезает или, в редких случаях, трансформируется в отек шеи или кистозную гигрому в сочетании с генерализованным отеком плода или без такового. Ни вероятность хромосомной патологии, ни прогноз в отношении плода не зависят от ультразвуковых характеристик данного проявления.

Увеличение ТВП у плода сочетается с повышением риска трисомии 21, синдрома Тернера и других хромосомных заболеваний, а также с наличием многих пороков развития и генетических синдромов. Частота встречаемости этих аномалий зависит от величины ТВП, а не от его ультразвуковых характеристик. Кроме того, стандартизации и аудиту поддаются только измерения, а не субъективные характеристики ультразвуковых проявлений.

Воротниковое пространство – определение

- Воротниковое пространство является ультразвуковым проявлением скопления жидкости *под кожей* в тыльной области шеи плода в первом триместре беременности.
- Термин «пространство» используется вне зависимости от того, имеет ли это пространство перегородки или нет, является ли это пространство локализованным в области шеи или распространяется на все тело плода.
- Частота встречаемости хромосомных заболеваний и пороков развития у плода зависит от величины ТВП, а не от его ультразвуковых характеристик.
- Во втором триместре беременности воротниковое пространство обычно исчезает или, в редких случаях, трансформируется или в отек шеи, или в кистозную гигрому в сочетании с генерализованным отеком плода или без такового.

ИЗМЕРЕНИЕ ТОЛЩИНЫ ВОРОТНИКОВОГО ПРОСТРАНСТВА ПЛОДА

Способность проводить достоверное измерение ТВП основана на обучении специалистов соблюдению стандартизованных правил исследования, что позволяет различным специалистам получать единообразные результаты.

СРОК БЕРЕМЕННОСТИ И ВЕЛИЧИНА КОПЧИКО-ТЕМЕННОГО РАЗМЕРА ПЛОДА

Оптимальным сроком для измерения толщины воротникового пространства является срок беременности 11–13⁺⁶ недель, при этом минимальная величина копчико-теменного размера плода составляет 45 мм, а максимальная не превышает 84 мм.

Существуют две причины, определяющие выбор 11 недель беременности как минимального срока для измерения ТВП плода. Во-первых, данный скрининг влечет за собой обеспечение возможности выполнить другие диагностические тесты и хорионбиопсию, которая до этого срока может сочетаться с возникновением у плода поперечных редукций конечностей. Во-вторых, 11 недель является тем минимальным сроком беременности, при котором становится возможным диагностировать многие крупные пороки развития плода. Например, диагностика акрании и, следовательно, анэнцефалии невозможна до 11 недель беременности, так как до этого срока беременности ультразвуковая оценка нарушений оссификации костей черепа недостоверна. Получение четырехкамерного среза сердца плода и визуализация крупных сосудов также возможны только после 10 недель беременности. В 8–10 недель беременности у большинства плодов имеется физиологическое грыжевое выпячивание тонкого кишечника, при ультразвуковом исследовании представляющее собой гиперэхогенное образование в месте вхождения пуповины, что делает диагностику наличия или отсутствия омфалоцеле в эти сроки беременности недостоверной. Мочевой пузырь в 10 недель беременности визуализируется только у 50% плодов, в 11 недель беременности — уже у 80%, а в 12 недель должен визуализироваться в норме у всех плодов.

Причиной того, что диагностическое окно для измерения ТВП ограничено сроком беременности в 13 недель и 6 дней, является,

во-первых, то, что при выявлении патологии у плода прерывание беременности является более оптимальным в первом, по сравнению со вторым триместром. Во-вторых, при хромосомных нарушениях максимальное скопление жидкости в тыльных отделах шеи плода в 14–18 недель беременности менее выражено, чем до 14 недели. В-третьих, успешность измерения ТВП плода в 11–13 недель беременности составляет 98–100% и снижается до 90% после 14 недель, когда плод чаще занимает вертикальное положение, что усложняет получение стандартного изображения.

Получение изображения и измерение ТВП

Для оценки ТВП необходимы ультразвуковые приборы, обеспечивающие высокое разрешение, имеющие режим видео-петли и возможность измерения десятых долей миллиметра. Толщина воротникового пространства плода может быть измерена при проведении трансабдоминального ультразвукового исследования в 95% случаев, в остальных случаях необходимо выполнение трансвагинального исследования. При этом результаты, полученные при проведении трансабдоминального или трансвагинального исследования, не различаются.

При проведении измерения ТВП на экране должны находиться только голова и верхняя часть грудной клетки плода (рисунок 8А). Изображение должен быть увеличено таким образом, чтобы минимальное смещение курсора давало изменение размера на 0,1 мм. Увеличивая изображение как с помощью, так и без функции автоматического увеличения, очень важно уменьшить степень усиления ультразвукового сигнала. Это позволяет избежать некорректного расположения курсоров вследствие нечеткого сигнала от линейных структур и предотвращает недооценку ТВП.

Должно быть получено строго сагиттальное сечение плода, как для измерения копчиково-теменного размера, и измерение ТВП должно проводиться только при нейтральном положении головы плода. При разгибании головы плода величина ТВП может увеличиваться на 0,6 мм, тогда как при сгибании головы плода измерение может быть на 0,4 мм меньше реального его значения.

Необходимо четко дифференцировать эхосигналы от кожи плода и амниотической оболочки, которые на этом сроке беременности имеют вид тонких мембран, сходных между собой (рисунок 8а). Это можно достичь при ожидании спонтанного шевеления плода, при котором последний отодвинется от амниотической оболочки, либо при периодическом надавливании на живот беременной женщины или при ее покашливании.

Толщина воротникового пространства должна измеряться в своем самом широком месте, при этом курсоры должны быть установлены на внутренние границы эхопозитивных линий, представляющих собой кожу и мягкие ткани плода, окружающие позвоночник (рисунок 8е). При проведении ультразвукового исследования необходимо измерить ТВП несколько раз и зарегистрировать максимальное измерение.

В 5–10% случаев имеет место обвитие пуповины вокруг шеи, это может привести к ложному увеличению ТВП. В таких случаях измерение ТВП должно проводиться по обе стороны от пуповины, и для оценки риска хромосомной патологии плода используется среднее значение этих двух измерений (рисунок 8f).

Не выявлено клинически достоверного различия в измерении ТВП в зависимости от этнического происхождения матери, количества беременностей и родов в анамнезе, табакокурения, наличия диабета, наступления беременности в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, пола плода или наличия кровянистых выделений в ранние сроки беременности.

Различия в последовательных измерениях ТВП одним и тем же или между несколькими исследователями в 95% случаев не превышают 0,5 мм.

Отличия результатов измерений от нормальных значений

ТВП плода увеличивается при увеличении срока беременности, поэтому при оценке степени увеличения ТВП необходимо принимать во внимание величину копчико-теменного размера плода. При обследовании 96127 беременных женщин были получены значения

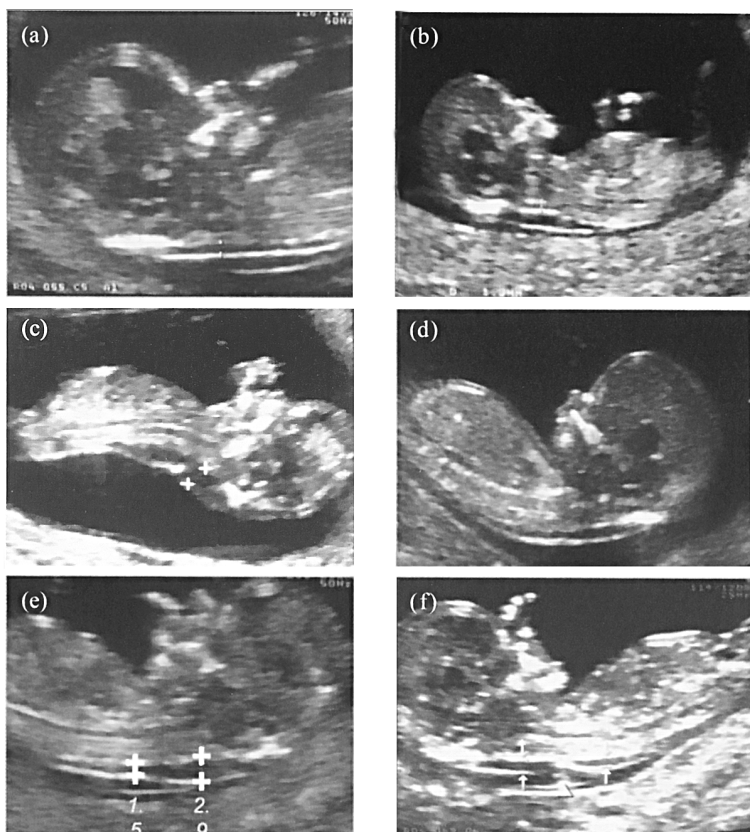


Рисунок 8. Ультразвуковое исследование плода в 12 недель беременности. На всех изображениях представлено сагитальное сечение плода. А — стандартное изображение, необходимое для измерения ТВП плода. На изображении представлены только голова и верхняя часть грудной клетки плода, кожа представляет собой тонкую эхогенную линию, амниотическая оболочка визуализируется отдельно от кожи плода. В — увеличение изображения недостаточно для измерения ТВП. С — голова плода находится в состоянии разгибания. D — голова плода согнута и приведена к туловищу. Е — толщина воротникового пространства должна измеряться в своем самом широком месте. F — на этом изображении определяется обвитие пуповины вокруг шеи плода. В таких случаях измерение ТВП должно проводиться по обе стороны от пуповины, и для оценки риска хромосомной патологии плода используется среднее значение двух измерений

медианы и 95 процентиля ТВП для величин копчико-теменного размера — для КТР 45 мм они составляли 1,2 мм и 2,1 мм, а для КТР 84 мм — 1,9 мм и 2,7 мм соответственно (*Snijders et al., 1998*).

При проведении ультразвукового скрининга и расчете индивидуального риска значение исходного риска, рассчитанного на основании возраста матери и срока беременности, умножается на величину отношения правдоподобия, которая зависит от степени отличия измеренного ТВП от 50-й перцентили ТВП для данного значения КТР (дельта ТВП) (рисунки 9–11). При проведении биохимического скрининга используется другой принцип: учет влияния срока беременности на концентрацию этих маркеров.

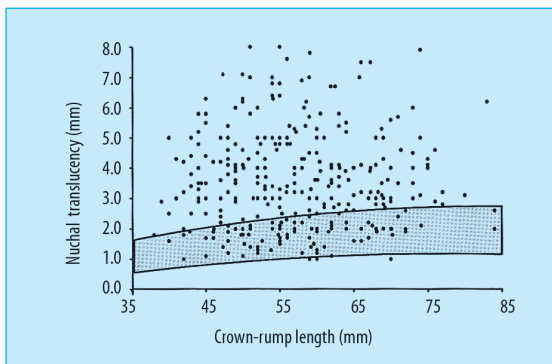


Рисунок 9. Значения ТВП у 326 плодов при трисомии 21, нанесенные на нормальное распределение ТВП для данного значения КТР плода (5-я и 95-я перцентили)

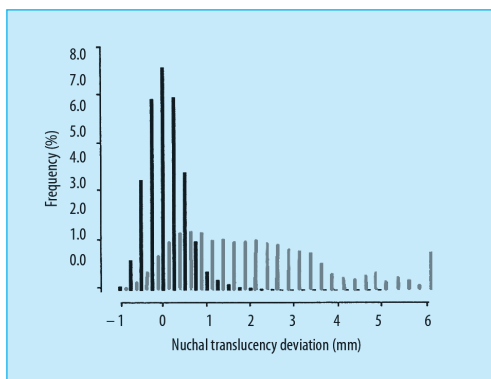


Рисунок 10. Распределение ТВП плода, представленное как отклонение полученного значения ТВП от 50-й перцентили ТВП для данного значения КТР при нормальном кариотипе плода (черные столбцы) и у 325 плодов при трисомии 21 (голубые столбцы)

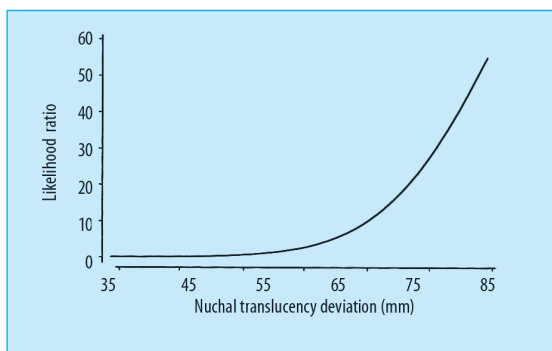


Рисунок 11. Отношение правдоподобия для трисомии 21, представленное в виде отклонения ТВП плода от значения медианы для данной величины КТР в норме

При этом полученное значение концентрации белка конвертируется в значение в МоМ (multiple of median). Нормативные значения МоМ получены для каждой недели беременности при измерении концентрации данного белка у женщин при неосложненном течении беременности. По существу, получены распределения Гаусса для десятичного логарифма ТВП в МоМ при трисомии 21 и при нормальном кариотипе, и вершина распределения при определенном значении МоМ будет представлять собой величину отношения правдоподобия для трисомии 21, которую необходимо использовать для вычисления из величины исходного риска по возрасту матери значения индивидуального риска.

При ТВП скрининге применение метода отличия от медианы обеспечивает наиболее точный расчет индивидуального риска (*Spencer et al., 2003*). Напротив, как было показано, использование методики определения МоМ не является адекватным для этих целей, так как не соблюдаются три основных принципа. Во-первых, в популяции распределение ТВП МоМ и \log_{10} (ТВП МоМ) не является распределением Гаусса. Во-вторых, стандартные отклонения не являются неизменными при увеличении срока беременности, и, в-третьих, медиана МоМ при трисомии 21 не является постоянным отношением к медиане для неосложненной беременности. Таким образом, при использовании значений ТВП в МоМ риск наличия у плода хромосомной патологии будет переоценен в 11 недель и недооценен в 13 недель беременности.

Измерение толщины воротникового пространства

- Измерения производятся в 11–13⁺⁶ недель беременности при величине копчико-теменного размера плода от 45 мм до 84 мм.
- Измерение должно проводиться строго в саггитальном сечении плода, причем голова плода должна занимать нейтральное положение.
- Изображение должно быть увеличено таким образом, чтобы на экране оставались только голова и верхняя часть грудной клетки плода. Размер изображения должен быть увеличен таким образом, чтобы минимальное смещение курсора давало изменение размера на 0,1 мм.
- Толщина воротникового пространства должна измеряться в самом широком месте. Необходимо дифференцировать экоструктуры кожи плода и амниотической оболочки.
- Курсоры должны быть установлены на внутренние границы эхопозитивных линий, отграничивающих воротниковое пространство, не заходя на него.
- При исследовании необходимо измерить ТВП несколько раз и выбрать максимальное из полученных измерений.

Обучение и оценка качества измерений ТВП

Тщательное обучение специалистов и соблюдение стандартов технологии измерения ТВП являются обязательными условиями осуществления «клинической практики соответствующего уровня». Более того, успех скрининговой программы напрямую зависит от проведения постоянного аудита и контроля качества получаемых изображений.

Все специалисты, осуществляющие данный вид ультразвукового исследования плода, должны уметь получать четкое саггитальное сечение через позвоночник плода, которое необходимо для измерения КТР. При наличии у специалиста подобных навыков обучение измерению ТВП будет занимать всего несколько часов. Однако способность измерять ТВП и получать воспроизводимые результаты возрастает при постоянном тренинге. Воспроизводимые результаты достигаются после проведения одним специалистом в среднем 80 трансабдоминальных и 100 трансвагинальных ультразвуковых исследований.

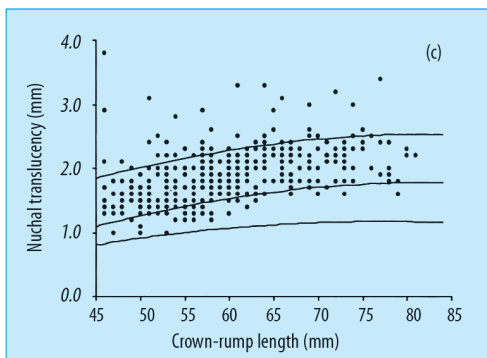
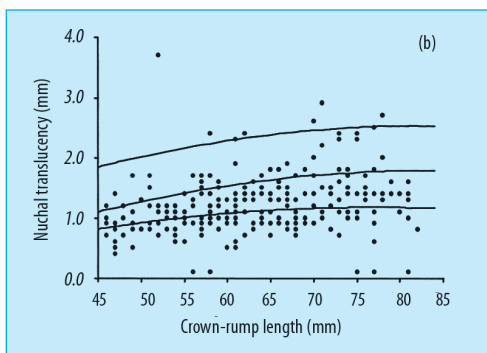
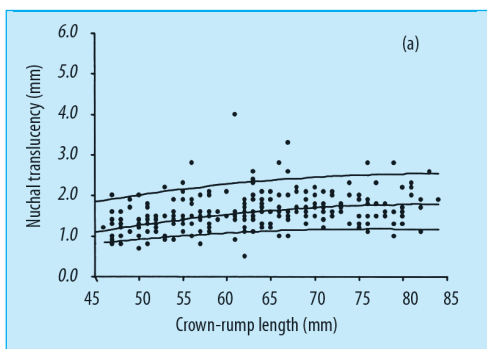


Рисунок 12. Распределение значений измерений ТВП плода. На графике (а) распределение соответствует стандарту. На графике (b) значения ТВП плода недооценены, на графике (с) значения ТВП переоценены

Многочисленные исследования показали, что проведение постоянного аудита и контроля качества полученных изображений и оценка распределения проведенных измерений являются необходимым условием для оценки качества работы всего центра ультразвуковой диагностики и в свою очередь помогают выявить специалистов, чьи результаты отличаются от средних показателей в этом центре. Различия в результатах измерений у разных специалистов значительно сокращаются уже после проведения базового обучения и предоставления им данных о распределении результатов их собственных исследований и качества полученных изображений.

Fetal Medicine Foundation — FMF — (Фонд медицины плода) является зарегистрированной в Великобритании благотворительной организацией, которая организовала обучение и сертификацию специалистов по проведению ультразвукового скрининга в первом триместре беременности. Обучение включает в себя теоретический курс, практическое обучение стандартам получения ультразвуковых изображений и измерений ТВП, а также предоставление отчета по обучению, состоящего из ультразвуковых изображений проведенных исследований. Этот отчет оценивается на основании четких стандартов: соответствующем увеличении изображения, адекватности сагиттального сечения и расположения головы плода, возможности дифференцировать границу кожи плода от амниотической мембраны, а также корректности установки курсоров при измерении. Постоянный контроль качества работы специалиста осуществляется путем анализа распределения его измерений ТВП (рисунок 12).

Обучение и оценка качества проводимых измерений ТВП

- Тщательное обучение специалистов и соблюдение стандартов технологии измерения ТВП являются обязательными условиями осуществления «клинической практики соответствующего уровня».
- Успех скрининговой программы напрямую зависит от проведения постоянного аудита и контроля качества получаемых изображений.
- Обучение включает теоретический курс, практическое обучение стандартам получения ультразвуковых изображений и измерений ТВП, а также предоставление отчета по обучению, включающего ультразвуковые изображения проведенных исследований.
- Постоянный контроль качества работы специалиста осуществляется путем анализа распределения его измерений ТВП.

Толщина воротникового пространства и риск хромосомной патологии у плода

Опубликованное в 1992 году исследование, в ходе которого перед выполнением биопсии хориона измеряли ТВП у плодов, показало, что у большинства плодов при наличии хромосомной патологии толщина воротникового пространства была увеличена (*Nicolaides et al., 1992*).

Данный факт был подтвержден другими исследованиями, проведенными в начале 1990-х годов. Объединенные данные 17 исследований, в которые вошло 1690 плодов при увеличении ТВП, показали, что частота хромосомных заболеваний при наличии этого ультразвукового признака составила 29% (*Nicolaides, 2004*). Однако в этих исследованиях частота встречаемости хромосомной патологии варьировала от 11% до 88%, что было связано с различиями в среднем возрасте пациенток и границей величины ТВП, а также различиями в минимальном значении ТВП — от 2 мм до 10 мм, которое считалось патологическим.

Исследования середины 1990-х годов показали, что, во-первых, при нормальном кариотипе плода значение ТВП возрастает с увеличением срока беременности; во-вторых, при трисомии 21 и других хромосомных заболеваниях значение ТВП плода выше по сравнению с нормальным для данного срока беременности; в-третьих — риск трисомий может быть вычислен при умножении величины исходного риска по возрасту матери и значения отношения правдоподобия, которое зависит от степени отклонения ТВП плода от медианы ТВП для данного значения КТР (*Nicolaides et al., 1994, Pandya et al., 1995*).

Было установлено, что при использовании в качестве порогового уровня значения риска 1 на 300 при формировании скрининг-положительной группы в популяции беременных женщин при среднем возрасте 28 лет данная методика позволяет выявить около 80% плодов, имеющих трисомию 21, при частоте ложноположительных результатов 5%.

ТВП — расчет индивидуального риска хромосомной патологии плода

- Величина индивидуального риска рассчитывается путем перемножения величин исходного риска и отношения правдоподобия для данного значения ТВП.
- Величина отношения правдоподобия зависит от степени отклонения значения ТВП от медианы ТВП для данного значения КТР у плодов при нормальном кариотипе.

Внедрение ультразвукового скрининга по толщине воротникового пространства в рутинную практику

Проведено несколько проспективных исследований, которые исследовали эффективность внедрения ультразвукового скрининга по ТВП в рутинную практику (*Nicolaides et al., 2004*).

В ряде исследований группа высокого риска определялась по критическому уровню ТВП или по величине индивидуального риска, в зависимости от возраста матери и отличия значения ТВП плода от такового при нормальном кариотипе плода для данной величины КТР.

В этих исследованиях были получены важные данные: во-первых, измерение ТВП может быть успешно проведено в 99% случаев; во-вторых, в данных исследованиях наблюдались выраженные различия в частоте ложно-положительных результатов и частоте выявляемости хромосомной патологии плода, что было связано с наличием существенных различий в возрасте женщин, вошедших в исследования, и использованных величинах критического уровня ТВП; в-третьих, объединенные данные исследований, в которые вошло более 200000 беременных женщин, имевших в совокупности более 900 плодов при трисомии 21, показали, что скрининг с измерением ТВП при уровне ложно-положительных результатов 5% позволяет выявить более 75% плодов, а при частоте ложно-положительных результатов 1% – 60% плодов, имеющих трисомию 21 или другие основные хромосомные аномалии (*Nicolaides, 2004*).

Самое большое исследование, координированное Fetal Medicine Foundation, включало 100311 пациенток, которые были обследованы 306 исследователями в 22 центрах Великобритании, аккредитованных FMF (Snijders *et al.*, 1998). Во всех случаях были измерены значения ТВП и КТР, и индивидуальный риск у пациенток был рассчитан на основании комбинации показателей — возраста беременной женщины, срока беременности и величины ТВП. Исходы беременности были получены у 96127 женщин и включали 326 плодов при трисомии 21 и 325 плодов при других хромосомных заболеваниях (таблица 3). В среднем срок беременности на момент исследования составлял 12 недель, а средний возраст пациенток — 31 год.

Расчетный индивидуальный риск наличия у плода хромосомной патологии 1 на 300 и более был получен у 8% обследованных женщин при нормальном кариотипе плода, у 82% пациенток при наличии трисомии 21 у плода и у 78% пациенток при наличии у плода других хромосомных нарушений. Показано, что при величине скрининг-положительных результатов в 5% частота выявления хромосомной патологии у плода составила 77% (95% доверительный интервал 72–82%).

Таблица 3. Мультицентровое исследование, координированное Fetal Medicine Foundation.

Частота выявления различных хромосомных нарушений у плодов пациенток группы повышенного риска (1 на 300 и более). Риск наличия у плода хромосомной патологии рассчитывался на основании возраста беременной женщины и измерения ТВП и КТР плода

Кариотип плода	Количество	ТВП \geq 95 процентиля	Риск \geq 1 на 300
Норма	95,476	4,209 (4,4%)	7,907 (8,3%)
Трисомия 21	326	234 (71,2%)	268 (82,2%)
Трисомия 18	119	89 (74,8%)	97 (81,5%)
Трисомия 13	46	33 (71,7%)	37 (80,4%)
Синдром Тернера	54	47 (87,0%)	48 (88,%)
Триплоидия	32	19 (59,4%)	20 (62,5%)
Другие*	64	41 (64,1%)	51 (79,7%)
Всего	96,127	4,767 (5,0%)	8,428 (8,8%)

Влияние внутриутробной гибели плода

Значимым преимуществом скрининга в первом триместре беременности по сравнению со скринингом во втором триместре являются значительно меньшая травматичность и существенно

более низкий риск возможных осложнений при медикаментозном прерывании беременности в более ранние сроки при выявлении у плода хромосомной патологии. Потенциальным негативным результатом раннего скрининга является выявление плодов, имеющих хромосомные заболевания, которые с большой вероятностью приведут к самопроизвольному прерыванию беременности. В период с 12 недели беременности до родов приблизительно 30% плодов, имеющих хромосомные заболевания, спонтанно прекращают свое развитие. Этот факт возможной самопроизвольной гибели плодов при наличии у них хромосомной патологии является, естественно, почвой для возможной критики всех без исключения методов антенатального скрининга, включая биохимический скрининг во втором триместре по беременности, так как около 20% плодов самопроизвольно погибают в сроки беременности с 16 по 40 неделю.

При проведении пренатального скрининга невозможно предсказать, какое число плодов при трисомии 21 могло бы родиться живыми в случае отсутствия пренатального скрининга хромосомной патологии плода. Однако можно оценить влияние пренатального скрининга на частоту встречаемости трисомии 21 среди новорожденных. Это может быть достигнуто путем сравнения частоты встречаемости данной патологии у новорожденных с числом, полученным на основании расчета частоты встречаемости трисомии 21 в зависимости от возраста беременных женщин в обследуемой популяции. В исследовании, проведенном FME, при расчете риска на основании возраста пациенток и величины ТВП плода при пороговом уровне риска 1 на 300 и частоте ложно-положительных результатов 8% было выявлено 82% плодов при трисомии 21 (*Snijders et al., 1998*). Было рассчитано, что проведение пренатального скрининга с последующим выполнением инвазивной диагностики и прерыванием беременности при выявлении хромосомной патологии позволит снизить частоту встречаемости трисомии 21 у новорожденных на 78–82%.

Толщина воротникового пространства — эффективность скрининга трисомии 21

- Проспективные исследования, включающие более 200000 беременных женщин и 900 плодов при трисомии 21, показали, что скрининг по ТВП позволяет выявить более 75% плодов при трисомии 21 при частоте ложно-положительных результатов 5%.
- Увеличение ТВП у плода при трисомии не означает, что он должен погибнуть внутриутробно.
- Частота выявления трисомии 21 у плода при скрининге по ТВП в первом триместре беременности всего на 2–3% выше, чем частота выявления трисомии 21 у тех плодов, которые потенциально могут родиться живыми.

Исследования по протоколу наблюдения

Возможность произвести измерение ТВП должного качества зависит от уровня обучения специалиста, соблюдения им стандартов технологии получения ультразвукового изображения и наличия у него мотивации. Важность этих трех компонентов наглядно демонстрируют различия результатов измерения ТВП, в зависимости от того, влияли ли или нет (исследования по протоколу наблюдения) эти результаты на дальнейшую тактику ведения беременности (Nicolaidis, 2004). Если от результатов измерения ТВП зависела дальнейшая тактика ведения беременности, то измерение этого показателя было возможно у 99% плодов, тогда как оно было выполнено только у 75% плодов, если от его результатов дальнейшая тактика не зависела. Более того, при первом типе исследований частота выявления увеличения ТВП составила 76,8% при наличии у плодов трисомии 21 и у 4,2% плодов при нормальном кариотипе, тогда как при исследованиях по протоколу наблюдения — 38,4% и 5% соответственно.

В исследованиях по протоколу наблюдения измерения ТВП часто выполнялись без четкого соблюдения оптимальных сроков беременности; специалисты, участвовавшие в исследовании, или не были соответствующим образом обучены, или не имели достаточной мотивации для участия в исследовании. Например, в одном из исследований, в котором специалистам было запрещено превышать

время исследования, определенное только на измерения КТР, измерение ТВП плода было успешно проведено только у 66% плодов (Roberts et al., 1995). В другом исследовании величина КТР была меньше 33 мм у 54% плодов, при этом исследователи должны были получить измерение ТВП плода в течение 3 минут, поэтому у 42% плодов ТВП измерение не было проведено (Kornman et al., 1996). Методологические проблемы были прекрасно описаны в исследовании, включавшем 47053 плодов при одноплодной беременности, обследованных при сроках беременности 6–16 недель (Wald et al., 2003a). У 23% плодов измерение ТВП получить не удалось, так как исследование выполнялось без учета оптимальных сроков, или специалист не смог получить качественное ультразвуковое изображение или произвести соответствующее стандартам измерение ТВП.

Доказательства различий результатов между исследованиями по протоколу наблюдения и клиническими исследованиями были получены Crossley et al. (2002). В исследовании по протоколу наблюдения, в которое вошло 17229 плодов, величина ТВП была измерена в 73% случаев. При последующем клиническом исследовании в том же центре, при котором результаты измерений ТВП сообщались пациенткам, измерение ТВП было успешным в 99,8% случаев.

Толщина воротникового пространства и биохимические маркеры

При наличии трисомии у плода в крови матери имеет место изменение концентрации различных продуктов метаболизма фетоплацентарной системы, к которым относятся АФП, свободная β -фракция ХГЧ, эстриол, ингибин А и РАРР-А. Биохимический скрининг во втором триместре беременности на основе возраста матери и результатов определения комбинаций различных сывороточных белков: свободной β -субъединицы ХГЧ, АФП, эстриола и ингибина А — позволял выявить 50–75% плодов при трисомии 21 при частоте ложно-положительных результатов в 5%. Скрининг в первом триместре на основе возраста матери и результатов определения концентрации свободной β -субъединицы ХГЧ и РАРР-А позволяет выявить только 60% плодов при этой патологии при схожей величине ложно-положительных результатов. Однако неотъемлемой составляющей этого биохимического скрининга

является проведение ультразвукового исследования в целях определения срока беременности, без которого эффективность биохимического скрининга снижается до 10%.

ТВП и БИОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

При трисомии 21 у плода в 12 недель беременности концентрация β -ХГЧ в сыворотке крови беременной женщины увеличена (около 2 МоМ) по сравнению с нормальными значениями для данного срока беременности, тогда как концентрация РАРР-А снижена (около 0,5 МоМ). При этом степень различия концентрации β -ХГЧ при трисомии 21 и при нормальном кариотипе увеличивается при увеличении срока беременности, тогда как степень различий в концентрации РАРР-А уменьшается. Эти временные изменения уровней биохимических маркеров и их зависимость от такого показателя, как вес беременной женщины, должны быть учтены при определении методики расчета определения индивидуального риска для конкретной пациентки.

Не было выявлено никакой корреляции между величиной ТВП плода и концентрацией свободного β -ХГЧ и РАРР-А в сыворотке крови матери ни у плодов при трисомии 21, ни у плодов при нормальном кариотипе. Таким образом, ультразвуковые и биохимические маркеры могут обеспечить при комбинированном использовании более высокую эффективность по сравнению с изолированным применением одного из этих маркеров (*Spencer et al., 1999*). Шесть проспективных исследований подтвердили надежность и эффективность комбинированного скрининга с измерением ТВП плода при ультразвуковом исследовании и концентрации β -ХГЧ и РАРР-А при биохимическом исследовании. Обобщенные данные исследований, в которые вошли 38804 беременных женщины, включавшие 182 плода при трисомии 21, показали, что частота выявления трисомии 21 у плода по результатам комбинированного скрининга составляла 86% при частоте ложно-положительных результатов теста 5% (*Nicolaidis et al., 2004*).

При трисомии 18 и 13 у плода концентрации β -ХГЧ и РАРР-А в сыворотке крови матери снижаются. При аномалии половых хромосом у плода концентрация β -ХГЧ в сыворотке крови матери не изменяется, тогда как концентрация РАРР-А понижена. При триплоидии

с удвоением отцовского набора хромосом у плода концентрация β -ХГЧ в сыворотке крови матери значительно повышается, тогда как концентрация РАРР-А понижена. При триплоидии с удвоением материнского набора хромосом у плода происходит значительное снижение концентрации β -ХГЧ и РАРР-А. Комбинированный скрининг по величине ТВП плода при ультразвуковом исследовании и концентрации β -ХГЧ и РАРР-А при биохимическом исследовании позволяет выявить 90% плодов с хромосомной патологией при повышении частоты ложно-положительных результатов теста на 1% по сравнению с частотой ложно-положительных результатов скрининга только трисомии 21.

Принципиально новое развитие метода биохимического скрининга было достигнуто внедрением технологии, которая обеспечивает автоматизированное, точное и воспроизводимое определение концентраций биохимических маркеров в образце крови матери в течение 30 минут. Это позволило осуществить проведение ультразвукового и биохимического тестирования как части медико-генетического консультирования в рамках клиники одного посещения для оценки индивидуального риска на ранних этапах беременности — OSCAR (*One-Stop Clinic for Assessment of Risk*) (Bindra et al., 2002, Spencer et al., 2003b).

ТВП и биохимический скрининг во втором триместре беременности

При проведении биохимического скрининга во втором триместре беременности и определении риска хромосомной патологии плода необходимо принимать во внимание данные, полученные при проведении скрининга с измерением ТВП плода в первом триместре беременности. Проспективные исследования эффективности скрининга на основании комбинации результатов ультразвукового скрининга в первом триместре и биохимического скрининга во втором триместре беременности показали, что частота выявления трисомии 21 у плода при использовании данной модели скрининга составляет 85–90% при частоте ложно-положительных результатов теста 5%, что совпадает с таковой при комбинированном скрининге в первом триместре беременности (Nicolaidis et al., 2004).

СОЧЕТАНИЕ СКРИНИНГА В ПЕРВОМ И ВТОРОМ ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Статистическая модель скрининга, основанная на сочетанной оценке результатов, полученных при измерении ТВП и определении концентрации РАРР-А в первом триместре и определении концентрации свободной фракции β -ХГЧ, эстриола и ингибина А во втором триместре беременности, вероятно позволяет выявить 94% плодов при трисомии 21 при частоте ложно-положительных результатов теста 5% (*Wald et al., 1999*). Однако при подобном исследовании необходимо было бы получить согласие пациентки на: во-первых, участие в исследовании, разделенном во времени в один месяц; во-вторых — после ультразвукового исследования в первом триместре пациентка не получает никакой информации вне зависимости, была ли выявлена какая-либо патология или нет; в-третьих — пациентка должна согласиться на окончательную диагностику и возможное прерывание беременности во втором триместре. В связи с этим очевидно, что даже при гипотетическом подтверждении эффективности данной модели скрининга при осуществлении проспективного исследования, его результаты вряд ли получат широкое распространение в клинической практике.

Некоторые логистические несоответствия при внедрении комбинированных тестов были выявлены при анализе результатов мультицентрового исследования (SURUSS) по оценке эффективности скрининга трисомии 21 в первом и втором триместрах беременности (*Wald et al., 2003a*). В этом исследовании измеряли ТВП плода и собирали кровь и мочу пациенток в первом и втором триместрах беременности. Инвазивная пренатальная диагностика производилась на основании данных биохимического скрининга во втором триместре беременности, остальные данные оценивались ретроспективно. В исследовании приняли участие 47053 пациентки, однако только 60% женщин прошли все этапы протокола. Это исследование включало 101 плод при трисомии 21, у которых измерение ТВП было выполнено только в 75% случаев. Статистическая обработка полученных данных показала, что при частоте ложно-положительных результатов 5% применение интегрированного скрининга позволит выявить 93% плодов при трисомии 21. Однако данные статистические расчеты представляются не вполне корректными. Так, при частоте ложно-положительных результатов теста 5% расчетные значения эффективности двойного (АФП, ХГЧ),

тройного (АФП, ХГЧ, эстриол) и четверного (АФП, ХГЧ, эстриол, ингибин А) составляли 71%, 77% и 83% соответственно. Тем не менее, при проведении теми же авторами проспективного исследования значения эффективности этих тестов составили 61%, 66% и 75% соответственно (Wald *et al.*, 2003b).

Подобное исследование было выполнено в США (FASTER trial) и содержало в себе полные данные исследования 33557 пациенток в первом и втором триместрах беременности, в которое вошло 84 плода при трисомии 21 (Malone *et al.*, 2004). Было установлено, что при частоте ложно-положительных результатов теста 5,4% может быть выявлено 90% плодов при трисомии 21.

Проспективные исследования показали, что подобные результаты могут быть достигнуты при проведении комбинированного ультразвукового и биохимического скрининга хромосомной патологии плода в первом триместре беременности (Bindra *et al.*, 2002, Spencer *et al.*, 2003b). В этой связи представляется целесообразным приложить дальнейшие усилия для усовершенствования ультразвукового и биохимического скрининга в первом триместре беременности и не тратить силы на разработку теоретических моделей, которые будут приводить только к выявлению хромосомных нарушений у плода на более поздних сроках беременности и поэтому вряд ли найдут применение в клинической практике.

ОТНОШЕНИЕ ЖЕНЩИН К СКРИНИНГУ В ПЕРВОМ И ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Исследования, посвященные изучению предпочтения пациенток к скринингу в зависимости от сроков его проведения, показали, что абсолютное большинство женщин предпочитают проведение скрининга в первом триместре беременности. Однако в отношении ультразвукового скрининга в первом триместре беременности выдвигается определенная критика, так как при выявлении у плода трисомии 21 женщинам проводилось искусственное прерывание беременности, тогда как в отсутствие скрининга у части женщин беременность прервалась бы самопроизвольно на более поздних сроках. Однако было показано, что 70% женщин предпо-

читали провести скрининг хромосомной патологии плода в первом триместре беременности, даже если все беременности при трисомии 21 прервутся самопроизвольно до начала скрининга во втором триместре беременности (*Mulvey and Wallace, 2000*). Пациентки хотят знать, имеет ли их плод болезнь Дауна, вне зависимости от дальнейшего исхода беременности, и для них важно знать причину самопроизвольного прерывания беременности, если таковое произойдет.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕЗАВИСИМОСТИ СУЖДЕНИЯ ПАЦИЕНТА

Уважение к независимости суждений пациента является одним из основных принципов медицинской этики и медицинского законодательства. Данный этический принцип обязывает врача соблюдать интересы и предпочтения пациента. Обоснованность желания пациентки провести скрининг в первом триместре беременности определяется двумя причинами. Во-первых, ранняя диагностика аномалий развития плода и возможность прервать беременность на ранних сроках является важным для большинства пациенток. Во-вторых, проведение скрининговых тестов в первом триместре беременности обеспечивает определенную уверенность для большинства пациенток, которые хотят избежать инвазивной диагностики, если риск хромосомной патологии плода не увеличен. Таким образом, качественное выполнение скрининга в первом триместре беременности существенно повышает автономность и независимость суждений беременной женщины (*Chasen et al., 2001*).

- Абсолютное большинство беременных женщин предпочитают проведение скрининга и диагностики в первом, а не во втором триместре беременности.

ЛИТЕРАТУРА

Bindra R., Heath V., Liao A., Spencer K., Nicolaides K.H. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: A prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20:21 9–25.

Chosen S.T., Skupski D.W., McCullough L.B., Chervenak F.A. Prenatal informed consent for sonogram: the time for first-trimester nuchal translucency has come. *J Ultrasound Med.* 2001; 20:1147–52.

Crossley J.A., Aitken D.A., Cameron A.D., McBride E., Connor J.M. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002; 109: 667–76.

Down L.J. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866; 3:259–62.

Hecht C.A., Hook E.B. The imprecision in rates of Down syndrome by 1 -year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994; 14:729–38.

Kornman L.H., Morssink L.P., Beekhuis J.R., DeWolf BTHM, Heringa M.P., Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996; 16:797–805.

Malone F.D., Wald N.J., Canick J.A., Bail R.H., Nyberg D.A., Comstock C.H., Bukowski R., et al. First- and second-trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *SMFM* 2004, Abstract 1.

Mulvey S., Wallace E.M. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 2000;107:1302–5.

Nicolaides K.H., Azar G., Byrne D., Mansur C., Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992; 304:867–9.

Nicolaides K.H., Brizot M.L., Snijders R.J.M. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994; 101:782–6.

Nicolaides K. H. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45–67.

Pandya P. P., Snijders R. J. M., Johnson S. J., Brizot M., Nicolaides K. H. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG* 1995; 102:957–62.

Roberts L. J., Bewley S., Mackinson A. M., Rodeck C. H. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1. *BJOG* 1995; 102:381–5.

Snijders R. J. M., Sebire N. J., Cuckle H., Nicolaides K. H. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995; 10:356–67.

Snijders R. J. M., Nicolaides K. H. Sequential screening. In: Nicolaides K. H., editor. *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp 109–13.

Snijders R. J. M., Noble P., Sebire N., Souka A., Nicolaides K. H. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351:343–6.

Snijders R. J. M., Sundberg K., Holzgreve W., Henry G., Nicolaides K. H. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:167–70.

Spencer K., Souter V., Tul N., Snijders R., Nicolaides K. H. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free b-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:231–7.

Spencer K., Bindra R., Nix A. B. J., Heath V., Nicolaides K. H. Delta- NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003a; 22:142–8.

Spencer K., Spencer C. E., Power M., Dawson C., Nicolaides K. H. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience. *BJOG* 2003b; 110:281–6.

Tabor A., Philip J., Madsen M., Bang J., Obel E.B., Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1: 287–93.

Wald N.J., Watt H.C., Hackshaw A.K. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999; 341:461–7.

Wald N.J., Rodeck C., Hackshaw A.K., Walters J., Chitty L., Mackinson A.M.; SU-RUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SU-RUSS). *Health Technol Assess* 2003a; 7:1–77.

Wald N.J., Huttly W.J., Hackshaw A.K. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003b; 361: 835–6.

3

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА

Каждое хромосомное заболевание плода имеет конкретные синдромальные признаки. В этой главе описаны ультразвуковые признаки трисомии 21 и других наиболее часто встречающихся хромосомных заболеваний плода в первом и во втором триместре беременности.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В ПЕРВОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Большинство хромосомных заболеваний сопровождаются увеличением ТВП в 11–13⁺⁶ недель беременности (*Snijders et al.*, 1998). При трисомиях 21, 18 и 13 ультразвуковые проявления выражаются в увеличении ТВП примерно на 2,5 мм по сравнению с ее медианой для соответствующей величины копчиково-теменного размера плода в норме. При синдроме Тернера медиана ТВП примерно на 8 мм больше медианы ТВП для плодов при нормальном кариотипе.

В дополнение к увеличению ТВП при трисомии 21 у 60–70% плодов не визуализируются кости носа, у 25% плодов имеет место укорочение верхней челюсти и у 80% плодов при доплерометрии определяется патологический характер кривых скоростей кровотока в венозном протоке. Для трисомии 18 характерны ранние проявления замедления развития плода и тенденция к брадикардии, у 30% плодов выявляется омфалоцеле, у 55% плодов — отсутствие визуализации костей носа и у 75% — единственная артерия пуповины. При трисомии 13 у 70% плодов отмечается тахикардия, а также у 40% плодов может иметь место раннее выявление замедления развития плода, мегацистис, голопрозэнцефалия или омфалоцеле. При синдроме Тернера у 50% плодов отмечаются тахикардия и

ранние проявления замедления развития плода. Для триплоидии характерны ранние признаки замедления развития асимметричного типа, брадикардия в 30% случаев, голопрозэнцефалия, омфалоцеле или кисты задней черепной ямки у 40% плодов и изменения в плаценте по типу пузырного заноса у 30% плодов.

ОТСУТСТВИЕ ВИЗУАЛИЗАЦИИ КОСТЕЙ НОСА

В 1866 году Лэнгдон Даун отметил, что характерной чертой пациентов при трисомии 21 является маленький нос. Антропометрические исследования пациентов при синдроме Дауна показали, что основание носа укорочено у 50% пациентов при этом заболевании (*Farkas et al.*, 2001). Посмертное радиологическое исследование абортированных плодов при трисомии 21 также в 50% случаев выявило отсутствие оксификации или гипоплазию костей носа. Ультразвуковые исследования плодов при трисомии 21 в период с 15 по 24 неделю беременности в 65% случаев установили отсутствие визуализации или укорочение костей носа.

При проведении ультразвукового исследования носовые кости плода можно визуализировать уже при сроках беременности 11–13⁺⁶ недель (*Cicero et al.*, 2001). Многочисленные исследования в 11–13⁺⁶ недель показали высокую взаимосвязь между отсутствием визуализации костей носа у плода и наличием у него трисомии 21, а также других хромосомных заболеваний (*Nicolaidis*, 2004). Анализ сводных данных этих работ, включавших результаты исследования 15822 плодов, показал, что профиль плода был успешно визуализирован в 97,4% случаев, при этом кости носа не определялись у 1,4% плодов при нормальном кариотипе и у 69% плодов при трисомии 21.

Важным заключением этих исследований была констатация того, что частота отсутствия визуализации костей носа снижается по мере увеличения копчиково-теменного размера плода, повышается при увеличении ТВП и существенно выше у пациенток афро-карибского происхождения по сравнению с пациентками европейского происхождения. Таким образом, при расчете отношения правдоподобия при скрининге трисомии 21 необходимо учитывать все вышеперечисленные факторы (*Cicero et al.*, 2004).

Комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг в первом триместре беременности

При исследовании по типу случай-контроль в 11–13⁺⁶ недель беременности, включавшем 100 плодов при трисомии 21 и 400 плодов при нормальном кариотипе, проведена оценка потенциальной эффективности скрининга трисомии 21 при комбинированной оценке ультразвуковых признаков — величины ТВП, наличия или отсутствия визуализации костей носа и значения концентрации PAPP-A и β -ХГЧ в сыворотке крови матери (Cicero *et al.*, 2003). Было установлено, что при частоте ложно-положительных результатов 5% частота выявления трисомии 21 составит около 97%.

Визуализация костей носа плода

- Должна проводиться при сроке беременности 11–13⁺⁶ недель и при КТР плода 45–84 мм.
- Необходимо увеличить изображение плода таким образом, чтобы на экране были представлены только голова и верхняя часть туловища плода.
- Должно быть получено строго саггитальное сечение плода, и плоскость инсонации должна быть параллельна плоскости носовой кости.
- При визуализации носовой кости должны присутствовать три отдельных линии. Верхняя линия представляет собой кожу носа плода, нижняя, более экзогенная и толстая, представляет собой носовую кость. Третья линия является продолжением первой, но находится несколько выше ее и представляет собой кончик носа плода.
- В 11–13⁺⁶ недель профиль плода может быть получен и оценен более чем у 95% плодов.
- При нормальном кариотипе отсутствие визуализации носовых костей характерно для 1% плодов у женщин европейской популяции и для 10% плодов у женщин афро-карибской популяции.
- Кости носа не визуализируются у 60–70% плодов при трисомии 21, у 50% плодов при трисомии 18 и у 30% плодов при трисомии 13.
- При частоте ложно-положительных результатов 5% комбинированный скрининг, включающий измерение ТВП, визуализацию костей носа плода и измерение концентрации PAPP-A и β -ХГЧ в сыворотке крови матери, потенциально способен выявить более 95% плодов при трисомии 21.
- Крайне важно и необходимо, чтобы специалисты, занимающиеся расчетом риска хромосомной патологии плода на основании оценки его профиля, прошли соответствующее обучение и сертификацию, подтверждающую уровень качества выполнения данного вида ультразвукового исследования.

Копчико-теменной размер плода

Трисомия 18 и триплоидии сопровождаются выраженным замедлением развития плода, для трисомии 13 и синдрома Тернера характерно умеренное замедление его развития, тогда как при трисомии 21 размеры плода существенно не отличаются от нормальных показателей (рисунок 1; *Nicolaides et al.*, 1996).

Копчико-теменной размер при хромосомной патологии плода

- При трисомии 18 и триплоидии отмечается выраженное замедление развития плода.
- При трисомии 13 и синдроме Тернера отмечается умеренное замедление развития плода.
- При трисомии 21 размеры плода соответствуют норме.

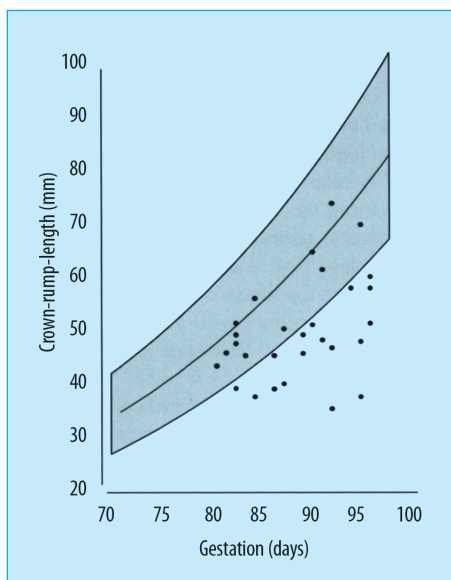


Рисунок 1. Копчико-теменной размер плода при триплоидии по сравнению с нормативными значениями КТР для данного срока беременности (5, 50, 95 перцентиль) у плодов при нормальном кариотипе

Длина верхней челюсти

Лэнгдон Даун также отмечал, что пациенты при трисомии 21 имеют «уплощенное лицо». Подобное проявление может быть следствием недоразвития верхней челюсти. Антропометрические и радиологические исследования пациентов при синдроме Дауна показали, что недоразвитие верхней челюсти имеет место у 50% пациентов при данном заболевании (*Farkas et al., 2001*).

Верхняя челюсть плода может быть легко визуализирована и измерена при ультразвуковом исследовании в 11–13⁺⁶ недель беременности (*Cicero et al., 2004*). Для этого необходимо получить саггитальное сечения профиля плода, затем датчик слегка наклоняется латеральнее, таким образом, чтобы визуализировались верхняя и нижняя челюсти, включая дугу верхней челюсти и венечный отросток (рисунок 2). У плодов при нормальном кариотипе длина верхней челюсти линейно увеличивается в зависимости от срока беременности на 0,1 мм на каждый миллиметр увеличения КТР. При трисомии 21 медиана значений длины верхней челюсти у плодов на 0,7 мм достоверно меньше медианы нормальных значений для данного КТР.

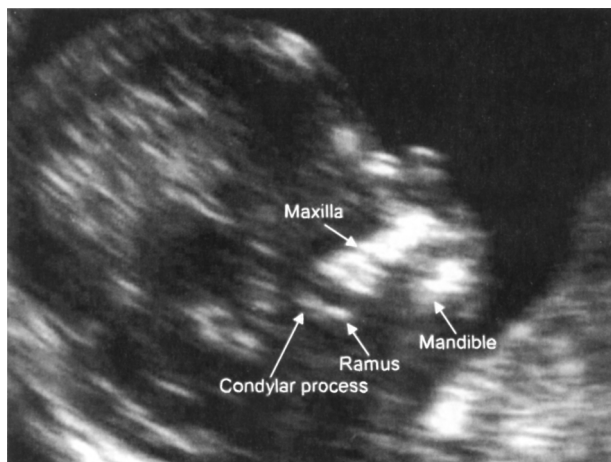


Рисунок 2. Ультразвуковое изображение верхней челюсти плода при сроке беременности 12 недель

При этом существует достоверная взаимосвязь между длиной верхней челюсти и значением ТВП, а также у плодов при отсутствии визуализации костей носа верхняя челюсть имеет меньший размер по сравнению с размером верхней челюсти у плодов при наличии визуализации носовых костей. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для определения потенциального вклада данного маркера в увеличение эффективности скрининга трисомии 21. У плодов при других хромосомных заболеваниях длина верхней челюсти существенно не отличается от нормальных значений.

Длина ушной раковины

После рождения уменьшение длины ушных раковин является одним из самых постоянно присутствующих клинических признаков синдрома Дауна. Ушные раковины плода могут быть легко визуализированы и измерены при ультразвуковом исследовании в 11–13⁺⁶ недель беременности (*Sacchini et al.*, 2003). Кроме того, при трисомии 21 медиана значений длины ушной раковины достоверно меньше таковой в норме для данного КТР плода.

Длина бедренной и плечевой костей

Для трисомии 21 характерен небольшой рост, и при ультразвуковом исследовании во втором триместре беременности этот синдром сопровождается уменьшением длины бедренных и, что более значимо, плечевых костей. В 11–13⁺⁶ недель беременности у плодов при трисомии 21 медианы длины бедренной и плечевой костей достоверно меньше таковых в норме для данного КТР плода. Однако разница между значениями в норме и при трисомии 21 столь мала, что этот признак не может быть использован при проведении скрининга хромосомной патологии плода (*Longo et al.*, 2004).

Единственная артерия пуповины

Единственная артерия пуповины имеет место у 1% новорожденных и может сочетаться с различными аномалиями развития органов и хромосомной патологией у плода. В первом триместре беременности артерии пуповины можно визуализировать при цветном доплеровском картировании по обеим сторонам от мочевого пузыря

или при косопоперечном сечении в нижнем отделе туловища плода через место вхождения пуповины. В 11–13⁺⁶ недель беременности единственная артерия пуповины встречается у 3% плодов при нормальном кариотипе и у 80% плодов при трисомии 18 (*Rembouskos et al.*, 2003). При единственной артерии пуповины частота выявления трисомии 21 у плода достоверно не отличалась от таковой, рассчитанной на основании величины ТВП плода и возраста матери. В то же время наличие единственной артерии пуповины сочеталось с семикратным повышением риска трисомии 18 у плода. Однако у большинства плодов при трисомии 18 имеют место множественные аномалии развития, которые легко выявляются при ультразвуковом исследовании в 11–13⁺⁶ недель беременности, а также другие аномалии развития, которые выявляются при ультразвуковом исследовании в 16–20 недель. В связи с этим выявление единственной артерии пуповины *per se* не является показанием к проведению пренатального кариотипирования плода.

Мегацистис

Мочевой пузырь плода может быть выявлен у 80% плодов при ультразвуковом исследовании в 11, и у 100% плодов в 13 недель беременности. При этом сроке беременности продольный размер мочевого пузыря, как правило, не превышает 6 мм. Мегацистис у плода в первом триместре беременности определяется как увеличение продольного размера мочевого пузыря более 7 мм и выявляется с частотой 1 на 1500 беременностей (рисунок 3). При увеличении продольного размера мочевого пузыря от 7 до 15 мм у 20% плодов выявляются хромосомные заболевания, главным образом, трисомии 13 и 18, в группе плодов при нормальном кариотипе у 90% плодов происходит спонтанное разрешение мегацистиса (*Liao et al.*, 2003). Напротив, при размере мочевого пузыря более 15 мм хромосомные заболевания выявляются у 10% плодов, а в группе плодов при нормальном кариотипе мегацистис, как правило, является проявлением прогрессирующей обструктивной уропатии. Сочетание мегацистиса с увеличением ТВП плода наблюдается у 75% плодов при хромосомной патологии и у 30% плодов при нормальном кариотипе. При расчете индивидуального риска хромосомной патологии плода на основании возраста матери и ТВП наличие мегацистиса у плода повышает вероятность наличия трисомии 13 и 18 в 6,7 раза.



Рисунок 3. Мегацистис плода при ультразвуковом исследовании в 12 недель беременности

ОМФАЛОЦЕЛЕ

В 11–13⁺⁶ недель беременности частота встречаемости омфалоцеле (рисунок 4) составляет около 1 на 1000, что в 4 раза превышает таковую у новорожденных. Частота хромосомных аномалий, в первую очередь трисомии 18, составляет в этот период 60% по сравнению с 30% во втором триместре и 15% у новорожденных. Риск наличия трисомии 18 у плода увеличивается с возрастом матери, а поскольку это заболевание сопровождается высокой частотой внутриутробной гибели плода, встречаемость данной аномалии развития или омфалоцеле снижается при увеличении срока беременности. Частота внутриутробной гибели плода при омфалоцеле и нормальном кариотипе не отличается от таковой при отсутствии омфалоцеле. Таким образом, частота встречаемости омфалоцеле и риск наличия у плода хромосомной патологии при этом состоянии также увеличивается с возрастом матери и снижается при увеличении срока беременности (*Snijders et al.*, 1995).

КИСТЫ СОСУДИСТЫХ СПЛЕТЕНИЙ, ПИЕЛОЭКТАЗИЯ И ГИПЕРЭХОГЕННЫЙ ФОКУС

В 11–14 недель частота встречаемости кист сосудистых сплетений, пиелоектазии и гиперэхогенного фокуса в желудочках сердца составляет 2,2; 0,9 и 0,6% соответственно (*Whitlow et al.*, 1998).



Рисунок 4. Наличие омфалоцеле и увеличение ТВП плода при трисомии 18 при ультразвуковом исследовании в 12 недель

Предварительные результаты свидетельствуют о том, что во втором триместре беременности частота встречаемости этих маркеров может быть выше при наличии хромосомной патологии плода. Однако для расчета коэффициента правдоподобия требуется исследование, в которое бы вошло значительное количество плодов, имеющих хромосомную патологию, что позволило бы определить истинное значение частот встречаемости этих маркеров.

Объем плаценты

Объем плаценты, рассчитанный при трехмерной реконструкции в 11–13+6 недель, увеличивается при увеличении копчико-теменного размера плода. При трисомии 21 у плода объем плаценты существенно не отличается от нормальных значений, тогда как при наличии трисомии 18 он значительно снижается.

Частота сердечного ритма плода

При неосложненном течении беременности частота сердечного ритма плода (ЧСС) увеличивается от 100 уд/мин в 5 недель

беременности до 170 уд/мин в 10 недель, а затем вновь снижается до 155 уд/мин к 14-й неделе беременности. В 11–13⁺⁶ недель беременности при трисомии 13 и синдроме Тернера у плодов наблюдается тахикардия, тогда как при трисомии 18 и триплоидии ЧСС имеет место брадикардия (рисунок 5; *Liao et al.*, 2001). При трисомии 21 ЧСС плода несколько повышается. Представляется маловероятным, что оценка ЧСС плода в первом триместре беременности повысит эффективность скрининга трисомии 21, однако это может быть полезным для выявления плодов при трисомии 13.

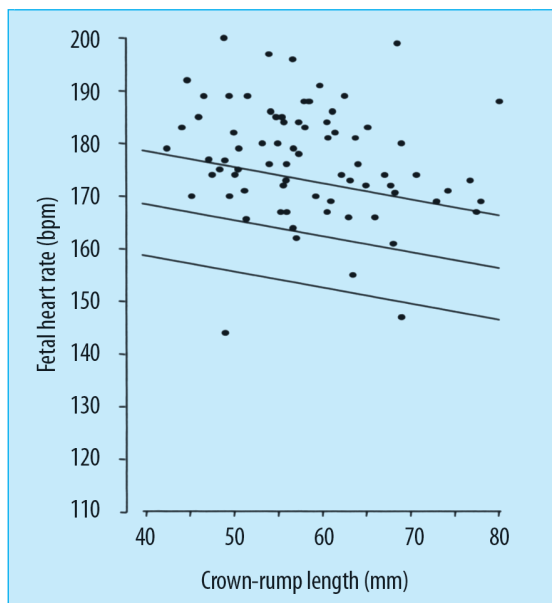


Рисунок 5. ЧСС плода при трисомии 13 по сравнению с нормативами (5, 50, 95 процентиль) при нормальном кариотипе в зависимости от величины КТР

Допплерометрия венозного протока

Венозный проток представляет собой уникальный шунт, доставляющий оксигенированную кровь из пупочной вены, которая

направляется преимущественно через овальное окно в левое предсердие, к коронарным и мозговым артериям. Кровоток в венозном протоке имеет характерную форму с высокой скоростью в фазу систолы желудочков (S-волна) и диастолы (D-волна) и ортоградным кровотоком в фазу сокращения предсердий (a-волна). Во втором и третьем триместре беременности патологические кривые скоростей кровотока с нулевым или обратным кровотоком в фазу сокращения предсердий имеют место, соответственно, при развившейся или критической сердечной недостаточности плода.

В 11–13⁺⁶ недель беременности нарушение кровотока в венозном протоке (рисунок 6) сочетается с наличием у плода хромосомной патологии или пороков сердца и является признаком неблагоприятного исхода беременности (*Matias et al., 1998; Borrel et al., 2003*). Проведенные в специализированных центрах исследования более 5 000 плодов, включающих 280 плодов при трисомии 21, показали, что в 11–13⁺⁶ недель беременности патологическая форма кривых скоростей кровотока наблюдается у 80% плодов при трисомии 21 и у 5% плодов, имевших нормальный кариотип (*Nicolaidis, 2004*). Корреляция между увеличением ТВП плода и наличием у него нарушений кровотока в венозном протоке отсутствует или выражена слабо. Эти данные доказывают, что оценка кровотока в венозном протоке является независимым показателем, который может быть использован в комбинации с ТВП для увеличения эффективности ультразвукового скрининга трисомии 21 в первом триместре беременности.

Оценка кровотока в венозном протоке плода требует существенных затрат времени и высокой квалификации исследователя, поэтому в настоящее время остается неясным, оправдано ли включение данного параметра в протокол рутинного ультразвукового исследования в первом триместре беременности. Однако данный метод может быть использован в специализированных центрах при уточнении индивидуального риска у пациенток с пограничными его значениями, рассчитанными на основании ТВП и биохимических маркеров.

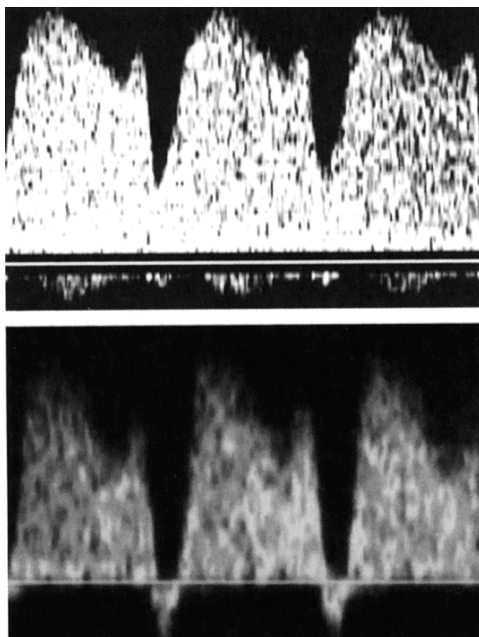


Рисунок 6. Кривые скоростей кровотока в венозном протоке плода в 12 недель беременности при нормальной (а) и патологической (б) формах а-волны

Патологические кривые скоростей кровотока в венозном протоке и хромосомная патология плода

- В 11–13⁺⁶ недель беременности патологическая форма кривых скоростей кровотока в венозном протоке имеет место у 5% плодов при нормальном кариотипе и у 80% плодов при трисомии 21.
- Комбинация показателей кровотока в венозном протоке и ТВП позволяет повысить эффективность ультразвукового скрининга трисомии 21.
- Оценка кровотока в венозном протоке плода требует существенных затрат времени и высокой квалификации исследователя, поэтому вряд ли может быть включена в протокол рутинного скрининга. Однако данный метод может быть использован в специализированных центрах при уточнении индивидуального риска у пациенток с пограничными его значениями, рассчитанными на основании ТВП и биохимических маркеров.

ДОППЛЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДРУГИХ СОСУДОВ ПЛОДА

МАТОЧНЫЕ АРТЕРИИ

Исследования кровотока в маточных артериях в 11–13⁺⁶ недель беременности не выявили достоверных отличий индекса пульсации при и нормальном и патологическом кариотипе плода. В связи с этим высокая частота внутриутробной гибели и замедление развития плодов при основных хромосомных заболеваниях, вероятно, не могут быть объяснены нарушением плацентации в первом триместре беременности. Допплерометрия кровотока в маточных артериях не может быть использована в качестве скринингового теста при ультразвуковом исследовании в первом триместре беременности.

АРТЕРИИ ПУПОВИНЫ

Допплерометрия кровотока в артериях пуповины не может являться скрининговым тестом при трисомии 21 у плода. Однако при трисомии 18 периферическое сопротивление кровотоку возрастает, и у 20% плодов отмечается реверсный конечно-диастолический кровоток в артерии пуповины.

ВЕНА ПУПОВИНЫ

Во втором и третьем триместрах беременности пульсирующий кровоток в вене пуповины является поздним и значимым признаком нарушений состояния плода. В 11–13⁺⁶ недель беременности пульсация кровотока в вене пуповины имеет место приблизительно у 25% плодов при нормальном кариотипе и у 90% плодов при трисомии 18 и 13. Однако при трисомии 21 частота встречаемости пульсирующего кровотока достоверно не отличается от таковой при нормальном кариотипе плода.

ПОДКЛЮЧИЧНАЯ ВЕНА И СОННАЯ АРТЕРИЯ

Не выявлено значимой зависимости между величинами индекса пульсации кровотока в подключичной вене и сонной артерии с величиной ТВП плода как при трисомии 21, так и при нормальном кариотипе.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

При ультразвуковом исследовании во втором триместре беременности, так же как и в первом триместре, каждое хромосомное заболевание имеет специфические синдромальные признаки (таблица 1; *Snijders and Nicolaidides, 1996, Nicolaidides et al., 1992*). В связи с этим при выявлении у плода какой-либо аномалии/маркера в ходе рутинного ультразвукового исследования следует произвести детальный поиск других проявлений, характерных для данной хромосомной патологии, так как при обнаружении других маркеров или пороков развития индивидуальный риск этой патологии значительно возрастает. При выявлении изолированной аномалии у плода принятие решения о необходимости выполнения инвазивного вмешательства зависит от характера данной аномалии.

Ультразвуковое исследование во втором триместре беременности: фенотипические признаки хромосомных заболеваний

- Для трисомии 21 характерно: гипоплазия костей носа, увеличение толщины шейной складки, пороки сердца, гиперэхогенный фокус в одном из желудочков сердца, атрезия двенадцатиперстной кишки, гиперэхогенный кишечник, гидронефроз, укорочение длины бедренной и плечевой кости, сандалевидная щель стопы, клинодактилия или гипоплазия средней фаланги мизинца.
- Для трисомии 18 характерно: клубникообразная форма головки, КСС, агенезия мозолистого тела, увеличение большой цистерны, расщелины губы и неба, микрогнатия, увеличение толщины шейной складки, пороки сердца, диафрагмальная грыжа, атрезия пищевода, омфалоцеле (как правило, содержащее только петли кишечника), ЕАП, аномалии почек, гиперэхогенный кишечник, менингомиелоцеле, ЗВРП и укорочение конечностей, аплазия лучевой кости, перекрещенные пальцы, косолапость или стопа-качалка.
- Для трисомии 13 характерно: голопрозэнцефалия, микроцефалия, пороки развития лицевого черепа, пороки сердца, увеличенные и гиперэхогенные почки, омфалоцеле и постаксиальная полидактилия.
- Для триплоидии характерно: при дополнительном наборе хромосом отцовского происхождения наличие измененной плаценты по типу пузырьного заноса, при этом беременность, как правило,

Таблица 1. Ультразвуковые маркеры и особенности развития, характерные для наиболее часто встречающихся хромосомных заболеваний плода

	Трисомия 21	Трисомия 18	Трисомия 13	Триплоидия	Синдром Тернера
Вентрикуломегалия	+	+	+	+	
Голопроэнцефалия			+		
Кисты сосудистых сплетений		+			
Синдром Денди-Уокера		+	+		
Расщелины губы и неба		+	+		
Микрогнатия		+		+	
Гипоплазия носовой кости	+				
Шейная складка	+	+	+		
Кистозная гигрома					+
Диафрагмальная грыжа		+	+		
Пороки сердца	+	+	+	+	+
Омфалоцеле		+	+		
Атрезия двенадцатиперстной кишки	+				
Атрезия пищевода	+	+			
Аномалии почек	+	+	+	+	+
Укорочение конечностей	+	+	+	+	+
Клинодактилия	+				
Перекрещенные пальцы		+			
Полидактилия			+		
Синдактилия				+	
Косолапость		+	+	+	+
Синдром замедления развития плода		+		+	+

прерывается до 20 недель. При дополнительном наборе хромосом материнского происхождения беременность может прогрессировать и в третьем триместре. Плацента тонкая, хотя имеет нормальную структуру, что сочетается с выраженным асимметричным замедлением развития плода. Типичными признаками является наличие умеренной вентрикуломегалии, микрогнатии, пороков сердца, менингомиелоцеле, синдактилии и отведенного большого пальца руки.

- Для синдрома Тернера характерно: выраженная кистозная гигрома шеи, генерализованный отек, плевральный выпот, асцит, пороки сердца, подковообразная почка, которая может заподозрена при обнаружении двустороннего умеренного гидронефроза.

ВЕНТРИКУЛОМЕГАЛИЯ

Частота встречаемости вентрикуломегалии у новорожденных составляет 1 на 1000. Причинами возникновения вентрикуломегалии являются хромосомные и генные заболевания плода, кровоизлияния и инфекционные поражения мозга, однако в большинстве случаев этиология вентрикуломегалии остается неизвестной. В среднем частота встречаемости хромосомных нарушений при вентрикуломегалии составляет 10%, при этом из них наиболее частыми являются трисомии 21, 18, 13 и триплоидия. Как правило, хромосомные заболевания чаще наблюдаются при легкой и средней, чем при тяжелой степени выраженности вентрикуломегалии.

ГОЛОПРОЗЭНЦЕФАЛИЯ

Частота встречаемости голопрозэнцефалии у новорожденных составляет примерно 1 на 10000. Хотя частой причиной возникновения голопрозэнцефалии являются хромосомные или генные заболевания, в большинстве случаев этиология возникновения голопрозэнцефалии остается невыясненной. Частота встречаемости хромосомных заболеваний при голопрозэнцефалии составляет 30%, и наиболее частыми из них являются трисомии 13 и 18. Голопрозэнцефалия часто сочетается с аномалиями развития срединных структур лица, однако частота хромосомных аномалий повышается только у тех плодов, у которых голопрозэнцефалия сочетается с аномалиями развития других структур плода, а не у

тех, у которых голопроэнцефалия является изолированной или сочетается только с аномалиями лица.

Кисты сосудистых сплетений

Кисты сосудистых сплетений выявляются у 2% плодов в 16–24 недели беременности, однако в более 95% случаев происходит их спонтанное исчезновение к 28-й неделе беременности, без каких-либо клинически значимых последствий. Существует взаимосвязь между выявлением кист сосудистых сплетений и наличием хромосомных заболеваний у плода, в основном, трисомии 18. Однако в большинстве случаев при наличии трисомии 18 у плода выявляются другие множественные аномалии развития, поэтому обнаружение кист сосудистых сплетений должно заставить исследователя исключить другие возможные проявления данной трисомии. Если кисты сосудистых сплетений являются единственной находкой, то риск наличия трисомии 18 у плода возрастает незначительно.

Синдром Денди–Уокера

Синдром Денди–Уокера включает в себя широкий спектр аномалий развития червя мозжечка, расширение четвертого желудочка и увеличение размеров большой цистерны. Различают аномалию Денди–Уокера (частичная или полная агенезия мозжечка при сочетании с кистой задней черепной ямки), вариант Денди–Уокера (частичная агенезия червя мозжечка без увеличения большой цистерны) и увеличение большой цистерны (при отсутствии агенезии червя мозжечка или расширения четвертого желудочка). Частота встречаемости синдрома Денди–Уокера у новорожденных составляет 1 на 30 000. К причинам его возникновения относят хромосомные аномалии, более 50 генетических синдромов, врожденных инфекций плода, воздействие тератогенов, таких, как варфарин, но в ряде случаев этиология его остается неизвестной. Общая частота хромосомных аномалий при наличии синдрома Денди–Уокера составляет 40%, и наиболее частыми являются трисомии 13 и 18, а также триплоидия.

РАЩЕЛИНЫ ВЕРХНЕЙ ГУБЫ И НЕБА

Частота расщелин губы/неба составляет 1 на 800 живорожденных, и причинами возникновения данной патологии являются как генетические факторы, так и неблагоприятные внешние воздействия. При постнатальном кариотипировании при расщелине губы/неба хромосомные заболевания выявляются менее чем у 1% новорожденных. Однако при пренатальном кариотипировании при этих особенностях развития плодов частота хромосомных заболеваний достигает 20%, и наиболее частыми из них являются трисомии 13 и 18. Такие различия в частоте пренатальной и постнатальной встречаемости расщелин губы/неба плода объясняются тем, что при их сочетании с другими множественными аномалиями развития высока вероятность внутриутробной гибели плода.

МИКРОГНАТИЯ

Частота встречаемости микрогнатии у новорожденных составляет 1 на 1000. Данная находка является неспецифическим признаком многих генетических синдромов и хромосомных нарушений, как правило, трисомии 18 и триплоидии. Данные двух исследований показали, что при наличии микрогнатии у плода вероятность хромосомных заболеваний составляет 60%, однако у всех плодов наблюдались пороки других органов или замедление внутриутробного развития.

ГИПОПЛАЗИЯ КОСТЕЙ НОСА

Исследования в период с 15-й по 24-ю неделю беременности показали, что около 65% плодов при трисомии 21 имеют гипоплазию костей носа, которая определяется как отсутствие визуализации костей носа, или их длину менее 2,5 мм (*Sonek and Nicolaidis, 2002, Cicero et al., 2003*). При нормальном кариотипе плода частота гипоплазии костей носа зависит от этнического происхождения матери и составляет менее 1% у женщин европейского происхождения и 10% у женщин афро-карибского происхождения. Пока преждевременно говорить о конкретном значении частоты выявляемости хромосомных аномалий при скрининге во втором триместре беременности на основании возраста матери, данных биохимического

скрининга и оценки длины костей носа и других ультразвуковых маркеров хромосомной патологии плода. Однако на основании доступных в настоящее время данных можно сделать заключение, что гипоплазия костей носа плода, вероятно, является наиболее чувствительным и специфичным маркером трисомии 21 во втором триместре беременности.

ДИАФРАГМАЛЬНАЯ ГРЫЖА

Частота встречаемости диафрагмальной грыжи у новорожденных составляет 1 на 4000, и в большинстве случаев данный порок развития возникает спорадически. Встречаемость хромосомных заболеваний плода (в основном трисомии 18) при наличии диафрагмальной грыжи у плода составляет 20%.

АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА

Аномалии развития сердца и магистральных сосудов имеют место у 4–7 на 1000 живорожденных и у 30 на 1000 мертворожденных. Этиология аномалий сердца весьма разнообразна и вероятнее всего является следствием комбинации генетических факторов и воздействий на плод неблагоприятных внешних факторов. Аномалии сердца имеют место у 90% плодов при трисомии 18 и 13 и у 40% плодов при трисомии 21 или при синдроме Тернера. Исследования показали, что при пренатальном обнаружении пороков сердца у 25% плодов выявляются различные хромосомные заболевания.

ОМФАЛОЦЕЛЕ

Частота встречаемости омфалоцеле у новорожденных составляет 1 на 4000. Как правило, данная особенность развития является спорадической, но в некоторых случаях может сочетаться с генетическими синдромами. Хромосомные нарушения, в основном трисомии 18 и 13, выявляются при омфалоцеле во втором триместре беременности у 30% плодов, тогда как среди новорожденных только в 15%. Если в состав омфалоцеле входят только петли кишечника, то вероятность у плода хромосомного заболевания в четыре раза выше, чем при наличии в грыжевом мешке кишечника и печени.

АТРЕЗИЯ ПИЩЕВОДА

Частота встречаемости атрезии пищевода у новорожденных составляет 1 на 3000. Эта аномалия развития является спорадической и у 90% новорожденных сочетается с наличием трахеопищеводного свища. Хромосомные заболевания при наличии атрезии пищевода выявляются у 3–4% новорожденных. В случае пренатального выявления атрезии пищевода хромосомные заболевания, в основном трисомия 18, выявляются у 20% плодов.

АТРЕЗИЯ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Частота встречаемости атрезии или стеноза двенадцатиперстной кишки у новорожденных составляет 1 на 5000. Как правило, данный порок развития возникает спорадически, но в некоторых случаях он может иметь аутосомно-рецессивный тип наследования. Трисомия 21 при наличии атрезии двенадцатиперстной кишки выявляется у 40% плодов.

АНОМАЛИИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Исследования показали, что аномалии мочевыделительной системы часто сочетаются с различными хромосомными заболеваниями. Риск хромосомных нарушений не изменяется в зависимости от того, является ли аномалия односторонней или двусторонней, от характера патологии почек, от наличия или отсутствия обструкции мочеточников или уретры, а также от количества околоплодных вод. Однако у плодов женского пола при наличии аномалий мочевыделительной системы частота встречаемости хромосомной патологии в два раза чаще по сравнению с плодами мужского пола. Для различных хромосомных заболеваний характерны различные типы патологии мочевыделительной системы. При умеренном гидронефрозе, как правило, выявляется трисомия 21, тогда как при выраженном гидронефрозе, при мультикистозе или агенезии почек наиболее распространенными хромосомными заболеваниями являются трисомии 18 и 13.

Аномалии развития конечностей

При трисомии 21, 18, триплоидии и синдроме Тернера наблюдается укорочение длинных трубчатых костей. При обнаружении синдактилии наиболее частой хромосомной патологией является триплоидия, при наличии клинодактилии и сандалевидной щели стопы выявляется трисомия 21, наличие полидактилии характерно для трисомии 13, а выявление перекрещенных пальцев, стопы-качалки или косолапости характерно для трисомии 18.

Замедление развития плода

Низкий вес при рождении является характерным признаком многих хромосомных заболеваний, однако их частота встречаемости среди новорожденных, имеющих малый вес для срока беременности, составляет только 1%. Однако данные, полученные в постнатальных исследованиях, не отражают взаимосвязь между хромосомными аномалиями и синдромом замедления развития плода, так как в большинстве случаев при наличии хромосомного заболевания у плода происходит его внутриутробная гибель. Наиболее частыми хромосомными заболеваниями при наличии у плода задержки развития являются трисомия 18 и триплоидия.

Наиболее часто хромосомная патология плода выявляется при сочетании задержки развития с другими пороками развития, при увеличении объема околоплодных вод и нормальных характеристиках кривых скоростей кровотока при доплеровском исследовании маточных артерий и артерии пуповины. Таким образом, задержка роста при наличии у плода хромосомной патологии имеет иные характеристики по сравнению с задержкой развития плода при плацентарной недостаточности, когда имеет место снижение объема околоплодных вод, увеличение сопротивления кровотоку в маточных артериях и артерии пуповины и перераспределение кровотока у плода.

Крупные пороки развития

При выявлении крупных пороков развития плода при проведении ультразвукового исследования во втором триместре беременности

рекомендовано проведение пренатального кариотипирования плода даже при выявлении изолированных дефектов. Так как встречаемость изолированных пороков развития невелика, то финансовые затраты на проведение пренатального кариотипирования плода будут небольшими.

При выявлении пороков развития плода с неблагоприятным прогнозом в отношении жизни и здоровья, таких, как голопрозэнцефалия, выполнение пренатального кариотипирования позволяет получить информацию о возможной причине возникновения патологии и оценить риск повторного возникновения данной патологии при следующей беременности.

При выявлении пороков развития, поддающихся хирургической коррекции, например, диафрагмальной грыжи, целесообразно исключить наличие у плода хромосомной патологии, учитывая тот факт, что многие пороки развития характерны для таких хромосомных заболеваний, как трисомия 13 и 18.

МАЛЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ И МАРКЕРЫ ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА

Малые пороки развития и маркеры хромосомной патологии плода являются более частой находкой при проведении ультразвукового исследования и, как правило, имеют благоприятный прогноз в отношении развития новорожденного. Проведение кариотипирования плода при выявлении данных маркеров может потребовать существенных финансовых расходов, а также приведет к увеличению частоты самопроизвольного прерывания беременности после выполнения инвазивного вмешательства. Рекомендуется проводить консультирование пациента, основанное на расчете индивидуального риска наличия у плода хромосомной патологии при данном пороке развития. Директивное консультирование с рекомендациями по проведению пренатального кариотипирования на основании «высокого риска» хромосомной патологии плода не является обоснованным.

Расчет индивидуального риска может быть осуществлен умножением значения возрастного риска женщины, риска для данного срока беременности, данных анамнеза о выявлении хромосомной

патологии плода при предыдущей беременности, и, если доступно, значения риска, полученного при проведении ультразвукового и биохимического скрининга в первом триместре беременности. При выявлении маркера хромосомной патологии плода во втором триместре беременности данное значение риска умножается на отношение правдоподобия, характерное для данного маркера.

Расчетные значения отношений правдоподобия (как при наличии, так и при отсутствии маркеров хромосомной патологии плода) приведены в таблице 2 (Nyberg et al., 2001, Bromley et al., 2002, Nicolaidis, 2003).

Различные пороки развития выявляются у 75% плодов при трисомии 21 и у 10–15% плодов при нормальном кариотипе. На основании этих данных можно рассчитать, что при отсутствии у плода пороков развития и маркеров хромосомной патологии отношение правдоподобия наличия у него трисомии 21 равно 0,3. Для каждого маркера хромосомной патологии плода отношение правдоподобия рассчитывается делением частоты встречаемости хромосомной патологии плода при наличии данного маркера на частоту встречаемости хромосомной патологии при отсутствии данного маркера. Например, гиперэхогенный фокус в желудочках сердца выявляется у 28,2% плодов при трисомии 21 и у 4,4% плодов с нормальным кариотипом. Таким образом, отношение правдоподобия наличия у плода хромосомной патологии составит 6,41 (28,2/4,4), а отношение правдоподобия отсутствия у плода хромосомной патологии будет равно 0,75 (71,8/95,6). Таким образом, выявление гиперэхогенного фокуса в желудочках сердца повысит значение риска наличия у плода хромосомной патологии на коэффициент 6,41, тогда как при отсутствии данного маркера значение риска снизится на коэффициент 0,75 (то есть риск уменьшится на 25%).

Такая же логика применяется ко всем отношениям правдоподобия, представленным в таблице 2. Например, возрастной риск двадцатипятилетней женщины, проходящей ультразвуковое исследование, составляет 1 на 1000. Если при ультразвуковом исследовании выявляется наличие гиперэхогенного фокуса в желудочке сердца плода, но остальные маркеры (шейная складка, укорочение длинных трубчатых костей, гидронефроз, гиперэхогенный кишечник,

Таблица 2. Встречаемость пороков развития и маркеров хромосомной патологии плода при трисомии 21 при ультразвуковом исследовании во втором триместре беременности (объединенные данные двух исследований) (Nyberg et al., 2001; Vromley et al., 2002). Исходя из представленных данных, рассчитано отношение правдоподобия наличия (+) и отношение правдоподобия отсутствия (-) трисомии 21 для каждого маркера (в скобках представлен 95% доверительный интервал). В последнем столбце представлено отношение правдоподобия для каждого маркера при их изолированном обнаружении

Маркеры хромосомной патологии плода	Трисомия 21	Нормальный кариотип	Отношение правдоподобия наличия (+)	Отношение правдоподобия отсутствия (-)	Отношение правдоподобия для изолированного маркера
Шейная складка	107/319 (33,5%)	59/9331 (0,6%)	53,05 (39,37–71,26)	0,67 (0,61–0,72)	9,8
Укорочение плечевой кости	102/305 (33,4%)	136/9254 (1,5%)	22,76 (18,04–28,56)	0,68 (0,62–0,73)	4,1
Укорочение бедренной кости	132/319 (41,4%)	486/9331 (5,2%)	7,94 (6,77–9,25)	0,62 (0,56–0,67)	1,6
Гидронефроз	56/319 (17,6%)	242/9331 (2,6%)	6,77 (5,16–8,80)	0,85 (5,16–8,80)	1
Гиперэхогенный фокус в желудочках сердца	75/266 (28,2%)	401/9119 (4,4%)	6,41 (5,15–7,90)	0,75 (0,69–0,80)	1,1
ГЭК	39/293 (13,3%)	58/9227 (0,6%)	21,17 (14,34–31,06)	0,87 (0,83–0,91)	3,0
Крупные пороки развития	75/350 (21,4%)	61/9384 (0,65%)	32,96 (23,90–43,28)	0,79 (0,74–0,83)	5,2

крупные пороки развития) отсутствуют, то отношение правдоподобия наличия у плода хромосомной патологии составит 1,1 ($6,4 \times 1 \times 0,67 \times 0,68 \times 0,62 \times 0,85 \times 0,87 \times 0,79$). Таким образом, для данной женщины риск наличия у плода хромосомной патологии не увеличится (1:1000 \times 1,1). Риск также не меняется при выявлении изолированного умеренного гидронефроза (отношение правдоподобия 1). Напротив, если у плода выявляется как гиперэхогенный фокус, так и гидронефроз, то значение отношения правдоподобия составит 8,42 ($6,41 \times 6,77 \times 0,67 \times 0,68 \times 0,62 \times 0,87 \times 0,79$) и риск вырастет от 1 на 1000 до 1 на 119.

Не существует данных о наличии какой-либо взаимосвязи между выявлением маркеров хромосомной патологии плода и значением ТВП или концентрацией PAPP-A и β -ХГЧ в сыворотке крови женщины в первом триместре беременности. Более того, не существует никакого физиологического механизма, способного обосновать наличие подобной взаимосвязи, таким образом, логично предположить, что взаимосвязь отсутствует. Поэтому при расчете индивидуального риска при ультразвуковом исследовании во втором триместре беременности представляется целесообразным принимать во внимание значения риска, полученные при проведении ультразвукового и биохимического скрининга в первом триместре беременности. Например, женщина 32 лет в 20 недель беременности имеет возрастной риск наличия у плода хромосомной патологии 1 на 559, но данные ультразвукового скрининга в первом триместре беременности снизили значение риска до 1 на 3913. При выявлении в 20 недель беременности гиперэхогенного кишечника (остальные маркеры отсутствуют) риск возрастет в 3 раза и составит 1 на 1304. При отсутствии скрининга в первом триместре беременности риск хромосомной патологии плода возрастет от 1 на 559 до 1 на 186.

Существуют некоторые исключения, касающиеся корреляции маркеров второго триместра беременности с увеличением ТВП в первом триместре. Выявление утолщения шейной складки или пороков сердца во втором триместре беременности не может рассматриваться независимо от риска, полученного при измерении ТВП в первом триместре беременности.

ЛИТЕРАТУРА

Borrell A., Martinez J.M., Seres A., Borobio V., Cararach V., Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003; 23:921–6.

Bromley B., Lieberman E., Shipp I.D., Benacerraf B.R. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 21:1087–96.

Cicero S., Curcio P., Papageorgiou A., Sonek J., Nicolaides K.H. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358:1665–7.

Cicero S., Bindra R., Rembouskos G., Spencer K., Nicolaides K.H. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003; 23:306–10.

Cicero S., Sonek J.D., McKenna D.S., Croom C.S., Johnson L., Nicolaides K.H. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15–22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:15–8.

Cicero S., Rembouskos G., Vandercruys H., Hogg M., Nicolaides K.H. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:218–23.

Cicero S., Curcio P., Rembouskos G., Sonek J., Nicolaides K.H. Maxillary length at 11–14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:19–22.

Down L.J. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866; 3:259–62.

Farkas L.G., Katie M.J., Forrest C.R., Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001; 12:373–9.

Liao A.W., Snijders R., Geerts L., Spencer K., Nicolaides K.H. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16:610–3.

Liao A.W., Sebire N.J., Geerts L., Cicero S., Nicolaides K.H. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:338–41.

Longo D., DeFigueiredo D., Cicero S., Sacchini C., Nicolaides K.H. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:143–7.

Matias A., Gomes C., Flack N., Montenegro N., Nicolaides K.H. Screening for chromosomal abnormalities at 11–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 2:380–4.

Nicolaides K.H., Sebire N.J., Snijders J.M. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses. In Nicolaides K.H. (Ed) *The 11–14-week scan-The diagnosis of fetal abnormalities*. New York: Parthenon Publishing, 1996, pp. 31–3.

Nicolaides K.H., Snijders R.J.M., Gosden R.J.M., Berry C., Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992; 340:704–7.

Nicolaides K.H. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:313–21.

Nicolaides K.H. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:45–67.

Nyberg D.A., Souter V.L., El-Bastawissi A., Young S., Luthardt F., Luthy D.A. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001; 20:1053–63.

Rembouskos G., Cicero S., Longo D., Sacchini C., Nicolaides K.H. Single Umbilical Artery at 11–14 weeks: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:567–70.

Sacchini C., El-Sheikhah A., Cicero S., Rembouskos G., Nicolaides K.H. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:460–3.

Snijders R.J.M., Noble P., Sebire N., Souka A., Nicolaides K.H. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351:343–6.

Snijders R. J. M., Brizot M. L., Faria M., Nicolaides K. H. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995; 14:569–74.

Snijders R. J. M., Nicolaides K. H. Sequential screening. In: Nicolaides K. H., editor. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosome Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp. 109–13.

Sonek J., Nicolaides K. H. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:139–41.

Whitlow B. J., Lazanakis M. L., Kadir R. A., Chatzipapas I., Economides D. L. The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pyelectasis in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:385–90.

4

УВЕЛИЧЕНИЕ ТОЛЩИНЫ ВОРОТНИКОВОГО ПРОСТРАНСТВА ПЛОДА ПРИ НОРМАЛЬНОМ КАРИОТИПЕ

Увеличение толщины воротникового пространства является типичным фенотипическим проявлением, характерным для трисомии 21 и других хромосомных заболеваний плода, а также для широкого спектра аномалий развития плода и генетических синдромов. В этой главе будут описаны исходы беременности при увеличении толщины воротникового пространства плода и нормальном кариотипе. На основании этих данных можно оценить вероятность рождения здорового ребенка при увеличении ТВП. Эти данные могут быть использованы при консультировании семейной пары и определении дальнейшей тактики ведения беременности при увеличении ТВП плода.

В норме по мере увеличения КТР плода происходит увеличение толщины воротникового пространства. Для КТР плода, равного 45 мм, медиана и 95 перцентиль для ТВП составляют 1,2 и 2,1 мм, соответственно. Для КТР плода, равного 84 мм, медиана и 95 перцентиль для ТВП составляют соответственно 1,9 мм и 2,7 мм. Значение 99 перцентили ТВП существенно не меняется с увеличением КТР и составляет 3,5 мм. Увеличением толщины воротникового пространства плода считаются значения ТВП более 95 перцентили, независимо от наличия или отсутствия перегородок в данном образовании и степени распространения отека на подкожную клетчатку туловища плода. После 14-й недели происходит самопроизвольное исчезновение воротникового пространства, хотя в некоторых случаях оно может трансформироваться в отек шеи или кистозную гигрому.

ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ ТОЛЩИНЫ ВОРОТНИКОВОГО ПРОСТРАНСТВА ПЛОДА

Данные по частоте встречаемости хромосомных дефектов, самопроизвольного прерывания беременности и крупных аномалий развития при различных значениях ТВП плода представлены в таблице 1 (Souka et al., 2004).

Таблица 1. Частота встречаемости хромосомных дефектов, самопроизвольного прерывания или неразвивающейся беременности, а также крупных аномалий развития при различных значениях ТВП плода. В последнем столбце представлена вероятность рождения здорового ребенка при различных значениях ТВП

ТВП	Хромосомные заболевания	Нормальный кариотип		Рождение здорового ребенка
		Гибель плода	Крупные аномалии развития	
< 95 процентиля	0,2%	1,3%	1,6%	97%
95–99 процентиль	3,7%	1,3%	2,5%	93%
3,5–4,4 мм	21,1%	2,7%	10,0%	70%
4,5–5,4 мм	33,3%	3,4%	18,5%	50%
5,5–6,4 мм	50,5%	10,1%	24,2%	30%
≥ 6,5 мм	64,5%	19,0%	46,2%	15%

ХРОМОСОМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЛОДА

Частота встречаемости хромосомной патологии плода растет экспоненциально с увеличением значения толщины воротникового пространства (таблица 1; Snijders et al., 1998). Среди всех хромосомных заболеваний плода 50% составляет трисомия 21, 25% — трисомия 18 или 13, 10% — синдром Тернера, 5% — триплоидия и 10% — другие хромосомные нарушения.

ГИБЕЛЬ ПЛОДА

При отсутствии хромосомной патологии и увеличении ТВП частота гибели плодов экспоненциально возрастает от 1,3% при значении ТВП в пределах 95–99 перцентилей, до около 20% при значениях ТВП 6,5мм и более (таблица 1, Souka et al., 2001, Michailidis and Economides, 2001). Большинство плодов погибает до 20 недель

беременности, при этом, как правило, происходит трансформация воротникового пространства в тотальный отек плода.

АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

Крупными аномалиями развития считаются аномалии, требующие хирургической коррекции, или состояния, сопровождающиеся нарушениями умственного развития. Проведенные исследования показали, что увеличение ТВП сопровождается повышением частоты встречаемости крупных аномалий развития. Сводные данные 28 исследований, включавшие 6153 плода, показали, что при увеличении ТВП и нормальном кариотипе у 7,3% плодов имели место различные крупные аномалии развития (*Souka et al.*, 2004). При этом частота встречаемости этих аномалий в разных исследованиях существенно колебалась — от 3% до 50%, что было связано с различиями в определении порогового значения ТВП, которое варьировало от 2 до 5 мм.

Частота встречаемости крупных аномалий развития у плодов при нормальном кариотипе возрастает с увеличением значений толщины воротникового пространства и составляет 1,6% при ТВП менее 95 перцентили, 2,5% при ТВП в пределах 95–99 перцентили и достигает 45% при ТВП более 6,5 мм (таблица 1, *Souka et al.*, 2001, *Michailidis and Economides*, 2001).

ЗАМЕДЛЕНИЕ РАЗВИТИЯ

Работы, посвященные изучению отдаленных исходов у плодов при увеличении ТВП и нормальном кариотипе, показали, что в дальнейшем у 2–4% новорожденных отмечается замедление развития (*Souka et al.*, 2004). Однако представляется сложным оценить реальную значимость полученных результатов, так как лишь в одном из исследований проводилось сравнение результатов с контрольной группой новорожденных. *Brady* и соавторы (1998) получили отдаленные результаты наблюдения 89 детей, у которых пренатально выявлялось увеличение ТВП 3,5 мм и более, и 302 детей, у которых в пренатальном периоде ТВП было менее 3,5 мм. Замедление нервно-психического развития имело место только у одного ребенка в каждой группе.

АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ, ВСТРЕЧАЮЩИЕСЯ ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ ТВП

Широкий перечень аномалий развития, встречающихся у плода при увеличении ТВП, приведен в таблице 2.

При увеличении ТВП частота встречаемости некоторых аномалий развития, таких, как голопрозэнцефалия, анэнцефалия, гастрошизис, аномалии развития почек, *spina bifida*, не отличается от таковой в общей популяции. Однако частота встречаемости аномалий развития сердца, диафрагмальной грыжи, омфалоцеле, аномалии стебля тела, скелетных дисплазий, определенных генетических синдромов, таких, как адрено-генитальный синдром, синдром акинезии плода, синдром Нунан, синдром Смита-Лемли-Опитса, спинальной мышечной атрофии, существенно выше при увеличении ТВП по сравнению с их частотой в общей популяции, что свидетельствует о наличии взаимосвязи между увеличением ТВП и данными аномалиями развития.

АНОМАЛИИ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА

Существует выраженная взаимосвязь между увеличением ТВП плода и наличием у него аномалий развития сердца, причем данная взаимосвязь характерна как при хромосомной патологии, так и при нормальном кариотипе у плода (*Hyett et al.*, 1999). Восемь проведенных исследований показали значимость измерения ТВП в качестве метода скрининга аномалий развития сердца плода (*Souka et al.*, 2004). Всего было обследовано 67256 плодов, среди которых частота встречаемости аномалий развития сердца составляла 2,4 на 1000, при этом было выявлено 37,5% аномалий развития сердца при частоте ложно-положительных значений 4,9%.

Мета-анализ результатов скрининговых исследований показал, что частота выявления аномалий развития сердца составляла 37% и 31% при использовании в качестве порогового значения ТВП 95 и 99 процентиля соответственно (*Makrydimas et al.*, 2003). При нормальном кариотипе плода частота встречаемости аномалий развития сердца с увеличением ТВП растет экспоненциально и составляет 0,16% у плодов при значении ТВП ниже 95%, 1% при значениях ТВП 2,5–3,4 мм, 3% при значениях ТВП 3,5–4,4 мм, 7%

Таблица 2. Аномалии развития плода, сочетающиеся с увеличением ТВП

Аномалии развития ЦНС	Аномалии развития ЖКТ	Анемия плода
Акрания/анэнцефалия	Болезнь Крона	Анемия Blackfan Diamond
Агенезия мозолистого тела	атрезия двенадцатиперстной кишки	Дисэритропоэтическая анемия
Краниосиностоз	Атрезия пищевода	Порфирия
Синдром Денди-Уокера	Стеноз тонкой кишки	Анемия Фанкони
Диастематомиелия		Действие парвовируса В19
Энцефалоцеле	Аномалии развития мочеполовой системы	Альфа-талассемия
Синдром Фулера	Неясный пол	
Голопрозэнцефалия	Адрено-генитальный синдром	Нейромышечные болезни
Гидролетальный синдром	Врожденный нефротический синдром	Синдром акинезии плода
Иниэнцефалия	Гидронефроз	Миотоническая дистрофия
Синдром Жоберта	Гипоспадия	СМА
Макроцефалия	Поликистоз почек инфантильного типа	
Микроцефалия	Синдром Меккеля-Грубера	Дефекты метаболизма
Spina bifida	Мегацистис	Синдром Беквита-Видемана
Тригоноцефалия С	Мультикистозная дисплазия почек	Дефицит длинной цепи 3гидроксацил-коэнзим А дегидрогеназы
Вентрикуломегалия	Агенезия почек	Ганглиозидоз GM1
		Синдром Смита-Лемли-Опитса
Дефекты лицевого черепа	Скелетные дисплазии	ВитаминD-резистентный рахит
Агнатия/микрогнатия	Ахондрогенез	Синдром Зельвейгера
Расщелины губы и неба	Ахондроплазия	
Микрофтальмия	Асфиксическая дистрофия грудной клетки	Другие аномалии развития
Синдром Тричера-Коллинза	Остеохондродисплазия	Аномалия стебля тела
	Кампомелическая дисплазия	Синдром Брахмана-де-Ланге
Дефекты шейного отдела	Клейдокраниальная дисплазия	Ассоциация CHARGE
Кистозная гигрома	Гипохондроплазия	Иммунодефицит
Липома шеи	Гипофосфатазия	Врожденный лимфатический отек
	Синдром Яхро-Левина	Синдром ЕСС
Аномалии развития сердца	Кифосколиоз	Миоклоническая энцефалопатия
Синдром Ди-Джорджа	Редукция конечностей	Синдром Нунан
	Синдром Нанса-Суини	Синдром Перльмана
Аномалии развития легких	Несовершенный остеогенез	Синдром Стиклера
Кистозно-аденоматозный порок легких	Синдром коротких ребер-полидактилии	Неспецифические синдромы
Диафрагмальная грыжа	Синдром Робинсу	Тяжелая задержка развития
Синдром Фрина	Синдром Роберта	
	Сиреномиелия	
Аномалии развития передней брюшной стенки	Эквиноварусная деформация стоп	
Экстрофия клоаки	Танатоформная дисплазия	
Омфалоцеле	Ассоциация VACTER	
Гастрошизис		

при значениях ТВП 4,5–5,4мм, 20% при значениях ТВП 5,5–6,4 мм и 30% при значениях ТВП 6,5 мм и выше (*Souka et al.*, 2004).

Клиническое значение этих исследований заключается в том, что они доказали, что увеличение ТВП является показанием к последующему специализированному эхокардиографическому исследованию плода. Действительно, общая частота встречаемости аномалий развития сердца при увеличении ТВП (1–2%) соответствует частоте этих аномалий у плодов при сахарном диабете у матери, или при наличии в ее анамнезе аномалий развития сердца у ранее рожденных детей, что является признанным показанием к проведению специализированного пренатального эхокардиографического исследования.

Если за пороговый уровень будет принято значение ТВП более 95 перцентили, необходимость в проведении специализированного эхокардиографического исследования может существенно увеличиться, и в настоящее время в клинической практике для этого может не быть достаточных возможностей. Однако, если в качестве порогового значения ТВП принять значение 99-й перцентили, то количество необходимых исследований увеличится несущественно, а частота выявления аномалий развития сердца у таких плодов будет очень высокой.

При выявлении увеличения ТВП в первом триместре беременности нет необходимости ждать до 20 недель, чтобы провести эхокардиографическое исследование плода. Улучшение разрешающей возможности ультразвуковых аппаратов сделало возможным проведение достаточно детального эхокардиографического исследования плода уже в первом триместре беременности. Специализированное эхокардиографическое исследование, начиная с 13 недель беременности, позволяет исключить большинство клинически значимых аномалий развития сердца. В случаях же наличия у плода подобной патологии ранняя эхокардиография плода позволит установить точный диагноз или как минимум заподозрить наличие аномалии развития сердца, что будет являться показанием для тщательного исследования на более поздних сроках беременности.

Наиболее оптимальным протоколом скрининга аномалий развития сердца плода является проведение специализированного эхокардиографического исследования в случаях увеличения ТВП плода в 11–13⁺⁶ недель беременности или при выявлении особенностей четырехкамерного сечения сердца плода при скрининговом ультразвуковом исследовании во втором триместре беременности. Эти два метода являются взаимодополняющими друг друга — так как такие аномалии развития сердца, как тетрада Фалло, транспозиция магистральных артерий и коарктация аорты, редко могут быть выявлены при рутинном исследовании четырехкамерного сечения сердца плода, у большинства плодов при этих аномалиях будет иметь место увеличение ТВП, что и будет служить показанием для проведения эхокардиографии плода.

АНОМАЛИЯ СТЕБЛЯ ТЕЛА

Эта летальная, спорадически возникающая аномалия выявляется при ультразвуковом исследовании в 10–13⁺⁶ недель беременности с частотой 1 на 10 000. Ультразвуковыми признаками данной аномалии являются обширные дефекты передней брюшной стенки, выраженный кифосколиоз и короткая пуповина, содержащая одну артерию (*Daskalakis et al.*, 1997). Верхняя половина туловища плода находится в амниотической полости, тогда как нижняя часть — в целомической полости, что свидетельствует о возможной роли раннего разрыва амниотической оболочки в патогенезе данной аномалии. Несмотря на то, что у 85% плодов при этой патологии имеется увеличение ТВП, хромосомные нарушения обычно отсутствуют.

ДИАФРАГМАЛЬНАЯ ГРЫЖА

Увеличение ТВП встречается при диафрагмальной грыже у 40% плодов. До 80% новорожденных при этой патологии погибают вследствие развившейся гипоплазии легких (*Sebire et al.*, 1997). Возможно, у плодов при диафрагмальной грыже и увеличении ТВП органы брюшной полости попадают в грудную клетку уже в первом триместре беременности, и продолжительная компрессия легких приводит к их выраженной гипоплазии. Вероятно,

если органы брюшной полости проникают в грудную клетку плода позже — во втором или в третьем триместре, это сочетается с более благоприятным исходом для новорожденного.

Омфалоцеле

Частота встречаемости омфалоцеле у плода в 11–13⁺⁶ недель беременности составляет 1 на 1000, при этом частота встречаемости у таких плодов хромосомных заболеваний (чаще всего трисомии 18) составляет 60% (*Snijders et al.*, 1995). Увеличение ТВП при наличии омфалоцеле наблюдается у 85% плодов при хромосомных нарушениях и у 40% плодов при нормальном кариотипе.

Мегацистис

Мегацистис у плода в первом триместре беременности определяется как увеличение продольного размера мочевого пузыря более 7 мм, и выявляется с частотой 1 на 1500. Сочетание мегацистиса с увеличением ТВП плода наблюдается у 75% плодов при хромосомной патологии (чаще всего при трисомии 13) и у 30% плодов при нормальном кариотипе (*Liao et al.*, 2003).

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

Перечень генетических синдромов, при которых наблюдается увеличение ТВП у плода, представлен в таблице 3.

Примечание к таблице 3:

АД — аутосомно-доминантный,

АР — аутосомно-рецессивный,

С — спорадический,

АР* — в Финляндии.

* — генные заболевания, пренатальная диагностика которых возможна и осуществляется с помощью анализа ДНК плода.

Таблица 3. Генетические синдромы, при которых наблюдается увеличение ТВП плода

Генетический синдром	Тип наследования	Частота встречаемости у новорожденных	Прогноз и типичные ультразвуковые признаки
Адрено-генитальный синдром*	АР	1 на 5 000	Дефицит одного из ферментов синтеза кортизола, что приводит к избыточной продукции предшественников кортизола и андрогенов. Увеличение ТВП и неясные половые признаки у плодов женского пола.
Альфа-талассемия*	АР	Распространенное заболевание у населения средиземноморского и азиатского регионов	Дефект гена, отвечающего за синтез полипептидной α -цепи гемоглобина взрослого типа ($\alpha 2/\gamma 2$) и гемоглобина фетального типа ($\alpha 2/\beta 2$). В норме имеется 4 копии данного гена. Отсутствие всех 4 генов приводит к развиту гомозиготной формы альфа-талассемии, которая проявляется развитием отека плода, как правило, во втором триместре беременности.
Анемия Blackfan Diamond	АД, АР	1 на 200 000	Врожденная гипопластическая анемия, требующая введения стероидов и заменных переливаний крови. Высокий риск злокачественных заболеваний крови, чаще всего острой лейкемии. Пренатально выявляются аномалии строения большого пальца, гипертелоризм, аномалии сердечно-сосудистой и мочеполовой системы.
Анемия Фанкони	АР	1 на 22 000	Врожденная апластическая анемия, характеризующаяся панцитопенией и нестабильностью хромосомного набора клеток крови. Фенотипические проявления и время начала заболевания варьируют. При УЗИ плода может не быть типичных ультразвуковых признаков.
Ассоциация VACTER	С, АР	1 на 6 000	V — аномалии позвоночника, А — атрезия ануса, С — аномалии сердца, TE — трахеопищеводный свищ, R — дефекты лучевой кости и почек. Прогноз зависит от конкретной комбинации и выраженности перечисленных симптомов. Умственное развитие обычно не страдает.
Афиксическая дистрофия грудной клетки	АР	1 на 70 000	Прогноз варьирует от гибели новорожденного до полного выздоровления. Узкая грудная клетка и ризомелическое укорочение конечностей, что может не диагностироваться до 22 недели беременности.

Таблица 3. Продолжение

Генетический синдром	Тип наследования	Частота встречаемости у новорожденных	Прогноз и типичные ультразвуковые признаки
Ахондрогенез	АР	1 на 40 000	Летальная скелетная дисплазия. Выраженное укорочение конечностей, узкая грудная клетка, гипоминерализация тел позвонков. Минерализация костей черепа нормальная при II типе и снижена при I типе.
Ахондроплазия*	АД	1 на 26 000	Умственное развитие и продолжительность жизни не страдают. Макроцефалия, углубленная переносица, поясничный лордоз, укорочение конечностей, обычно после 20 недель беременности.
Витамин D-резистентный рахит	АР	Редкий	Специфических признаков нет.
Гидролетальный синдром	АР	1 на 20 000	Летальное заболевание, проявляющееся наличием гидроцефалии, агенезии мозолистого тела, расщелины губы/неба, микрогнатии, полидактилии, косопалости и дефектами перегородок сердца.
Гипофосфатазия	АР	1 на 100 000	Подразделяется на перинатальную, инфантильную, детскую и взрослую формы в зависимости от времени манифестации симптомов заболевания. При перинатальной форме отмечается гипоминерализация костей черепа и позвонков, укорочение конечностей и узкая грудная клетка.
Гипохондроплазия	АД	1 на 26 000	Более легкий вариант ахондроплазии, характеризуется укорочением конечностей, манифестация заболевания происходит в первые годы жизни. Пренатально может выявляться укорочение конечностей и макроцефалия.
Дефицит длинной цепи 3-гидрокси-ацил-коэнзима дегидрогеназы*	АР	Редкий	Летальное заболевание. Мышечная гипотония, кардиомиопатия, отек плода.
Дисэритропоэтическая анемия	АД, АР	Редкий	Врожденная умеренная анемия. В некоторых случаях развивается тяжелая анемия и отек плода.
Кампомелическая дисплазия	АР	1 на 200 000	Летальная скелетная дисплазия. Короткие искривленные нижние конечности, узкая грудная клетка.

Таблица 3. Продолжение

Генетический синдром	Тип наследования	Частота встречаемости у новорожденных	Прогноз и типичные ультразвуковые признаки
Клейдокраниальная дисплазия	АД	Редкий	Нормальная продолжительность жизни. Гипоплазия ключицы и носовых костей.
Лимфатический отек	АД	Редкий	Гипоплазия/аплазия лимфатических сосудов, обычно нижних конечностей плода. Существует три клинических типа заболевания: врожденный (болезнь Милроя, диагностируется у новорожденного), пубертатный, взрослый (манифестация после 30 лет). Врожденный лимфатический отек является наиболее редкой и тяжелой формой заболевания. При УЗИ плода может не быть типичных ультразвуковых признаков.
Миотоническая дистрофия*	АД	1 на 25 000	Амплификация тринуклеотидного повтора в гене протеинкиназы на 19-й паре хромосом. Возраст начала заболевания и его тяжесть варьируют и определяются количеством повторов. При данной мутации количественно повторов в гене может прогрессивно расти в последующих поколениях, и врожденная форма заболевания, как правило, отмечается при наличии повторов в данном гене у одного из родителей. Пренатально может отмечаться пониженная двигательная активность плода и развитие многоводия в третьем триместре беременности.
Мукополисахаридоз 7 типа*	АР	Редкий	Задержка умственного развития, небольшой рост, макроцефалия, потеря слуха, помутнение роговицы глаза, частые инфекционные заболевания легких.
Несовершенный остеогенез 2 типа*	АР	1 на 60 000	Летальная скелетная дисплазия. Укорочение конечностей и ребер с многочисленными переломами, гипоминерализация костей черепа.
Нефритический синдром*	АР*	1 на 8 000	Почечная недостаточность, требующая трансплантации почек в течение первых 4 лет жизни ребенка. Пренатально может выявляться транзиторный отек плода.
Остеохондродисплазия Блумстранда	АР	Редкий	Летальная скелетная дисплазия. Выраженное укорочение конечностей, узкая грудная клетка, увеличение плотности костной ткани.

Таблица 3. Продолжение

Генетический синдром	Тип наследования	Частота встречаемости у новорожденных	Прогноз и типичные ультразвуковые признаки
Поликистоз почек инфантильного типа	АР	1 на 10 000	Подразделяется на перинатальный, неонатальный, инфантильный, ювенильный типы в зависимости от степени тяжести и времени манифестации симптомов заболевания. Пренатально выявляются увеличенные эхогенные почки и маловодие.
Синдром акинезии плода	АР, С	Редкий	Гетерогенная группа заболеваний, проявляющихся во множественных контрактурах суставов, часто сопровождается миопатией, нейропатией или нарушением строения соединительной ткани. При тяжелых формах заболевания в первом триместре беременности наблюдается артрогрипоз и увеличение ТВП.
Синдром Беквита-Видемана	С	1 на 14 000	У некоторых детей наблюдается задержка умственного развития, которая может быть вторичной в связи с неадекватной коррекцией гипогликемии. У 5% детей развиваются различные опухоли, чаще всего нейробластома и гепатобластома. Пренатально выявляются макросомия и омфалоцеле.
Синдром Ди-Джоржа	С	1 на 4 000	В 90% случаев является результатом de novo возникшей мутации в 22q11. У новорожденного отмечается гипокальциемия в связи с гипоплазией паращитовидных желез, повышенная чувствительность к инфантильным заболеваниям как следствие аплазии или гипоплазии тимуса. Выявляется широкий спектр пороков сердца, включая тетраду Фалло, прерывание дуги аорты, артериальный ствол, правая дуга аорты, aberrантный ход правой подключичной артерии. Часто сопровождается снижением роста и затруднениями при обучении.
Синдром Жуберта	АР	Редкий	Выраженное отставание умственного и физического развития. Гибель ребенка происходит в течение первых 5 лет жизни. Пренатально может выявляться полная или частичная агенезия червя мозжечка.
Синдром Зельвейгера*	АР	1 на 25 000	Гибель ребенка происходит в первые два года жизни в связи с инфекционным поражением легких и недостаточностью функции печени. Пренатально выявляются гипертелоризм, аномалии развития мозга и сердца, гепатомегалия, задержка роста плода.

Таблица 3. Продолжение

Генетический синдром	Тип наследования	Частота встречаемости у новорожденных	Прогноз и типичные ультразвуковые признаки
Синдром Корнелия-ди-Ланге	АД	1 на 160 000	Задержка умственного развития. Задержка развития плода, укорочение конечностей, аномалии сердца, диафрагмальная грыжа.
Синдром коротких ребер – полидактилия	АР	Редкий	Летальная скелетная дисплазия, существует 4 типа заболевания. При типе I (Салдино-Нунан) отмечается сужение метафизарной части кости, при II (Маевского) отмечаются расщелины губы/неба и укорочение большеберцовой кости, при III типе (Наумова) отмечается расширение и скручивание метафизарной части кости, при IV типе (Вимера-Лангера) выявляются срединная расщелина губы, выраженное укорочение ребер, выпуклый живот с наличием пупочной грыжи. Пренатально выявляются укорочение конечностей, узкая грудная клетка и полидактилия.
Синдром Меккеля-Грубера	АР	1 на 10 000	Летальный синдром. Типичными признаками являются энцефалоцеле, двусторонний поликистоз почек, полидактилия.
Синдром Нанса-Суини	АР	Редкий	Умственное развитие и продолжительность жизни не страдают. Укорочение конечностей, патология строения позвонков.
Синдром Нунан	АД	1 на 2 000	При отсутствии пороков сердца продолжительность жизни не страдает. У 1/3 детей при этом заболевании отмечается нарушение умственного развития легкой степени. В большинстве случаев диагноз устанавливается постнатально. Пренатально выявляются отек подкожной клетчатки, гидроторакс, многоводие, аномалии сердца (такие, как стеноз легочной артерии, гипертрофическая кардиомиопатия), однако данные признаки могут появляться лишь в третьем триместре беременности.
Синдром Перльмана	АР	Редкий	Клинические проявления схожи с синдромом Беквита-Видемана. Перинатальная и неонатальная смертность при этом заболевании достигает 60%, у оставшихся 40% новорожденных отмечается задержка нервно-психического развития. При ультразвуковом исследовании выявляются прогрессирующая макросомия и увеличение почек.
Синдром Робертса	АР	Редкий	Причиной развития синдрома является преждевременное отделение центромеры. Характеризуется симметричными дефектами конечностей разной степени тяжести (тетрафокомелия), расщелинами губы/неба, микроцефалией, задержкой роста.

Таблица 3. Продолжение

Генетический синдром	Тип наследования	Частота встречаемости у новорожденных	Прогноз и типичные ультразвуковые признаки
Синдром Робинсу	АР	Редкий	Укорочение костей предплечья, углубленная переносица, гипертелоризм, аномалии строения позвонков.
Синдром Смита-Лемли-Опитса*	АР	1 на 20 000	Высокая перинатальная и детская смертность и выраженная умственная отсталость. Пренатально при УЗИ плода выявляются полидактилия, аномалии сердца, сомнительные половые признаки или женские наружные половые органы при мужском карiotипе.
Синдром Стиклера	АД	1 на 10 000	Прогрессирующая миопия с началом заболевания в первые 10 лет жизни, приводящая к отслойке сетчатки и слепоте, нейросенсорной тугоухости, пациенты имеют марфано-подобный фенотип при нормальном росте. Отмечаются дегенеративные изменения различных суставов. При УЗИ плода может не быть типичных ультразвуковых признаков, в некоторых случаях выявляются расщелины губы/неба или микрогнатия.
Синдром Тричера-Коллинза	АД	1 на 50 000	Продолжительность жизни не страдает. Микрогнатия, деформация ушных раковин.
Синдром Фрина	АР	1 на 15 000	Обычно летальный синдром. Диафрагмальная грыжа, аномалии пальцев, короткая шея с крыловидными складками.
Синдром Фулера	АР	Редкий	Пролiferативная васкулопатия ЦНС, которая приводит к нарушению строения и возникновению геморрагических некрозов развивающегося мозга. Пренатально выявляются гидроэнцефалия и артрогрипоз.
Синдром Яхро-Левина	АР	1 на 500 000	Заблевание носит гетерогенный характер, характеризуется сколиозом и нарушением строения позвоночника. Существует два типа заболевания. При патологии грудного отдела позвоночника отмечаются сужение грудной клетки и выраженная дыхательная недостаточность, приводящая к гибели новорожденного. При втором типе наблюдается патология позвонков и ребер, при этом прогноз для выживания благоприятный, но в дальнейшем при этом заболевании будет отмечаться различная степень инвалидизации.

Таблица 3. Продолжение

Генетический синдром	Тип наследования	Частота встречаемости у новорожденных	Прогноз и типичные ультразвуковые признаки
Спинальная мышечная атрофия I типа*	АР	1 на 7 000	Прогрессирующая атрофия мускулатуры, приводящая к гибели ребенка в первые 2 года жизни вследствие дыхательной недостаточности. Пренатально отмечается снижение двигательной активности плода, симптомы заболевания обычно отмечаются уже при рождении или в первые 6 месяцев жизни ребенка.
Танатоформная дисплазия*	С	1 на 10 000	Летальная скелетная дисплазия. Выраженное укорочение конечностей, узкая грудная клетка, увеличение размеров головы и выдающийся лоб.
Тригоноцефалия «С»	АР	1 на 15 000	Около половины больных умирают в раннем возрасте, у выживших отмечаются выраженная умственная отсталость и прогрессирующая микроцефалия. Тригоноцефалия, короткий нос, выдающаяся верхняя челюсть.
Эктродактило-эктодермальная дисплазия с расщелиной неба	АД	Редкий	Широкий спектр фенотипических проявлений. Расщепление кистей и стоп, расщелина губы и/или неба.
Эритропоэтическая порфирия (болезнь Гюнтера)	АР	Редкий	В детстве при этом заболевании отмечается повышенная фоточувствительность с прогрессирующим буллезным поражением кожи, что приводит к развитию инфекционных заболеваний, резорбции костей, деформации кожи и хронической гемолитической анемии. При тяжелой форме заболевания развивается отек плода.
CHARGE ассоциация	С	Редкий	С — колобома радужки, Н — аномалии сердца, А — атрезия хоан, R — задержка умственного и психического развития, G — гипоплазия гонад, E — аномалии уха и глухота. При УЗИ плода может не быть типичных ультразвуковых признаков.
GM1-ганглиозидоз*	АР	Редкий	Прогрессирующие неврологические нарушения, которые приводят к тяжелому отставанию моторного и умственного развития. Гибель ребенка происходит в течение первых 10 лет жизни, как правило, в связи с инфекционным поражением легких. Пренатально выявляются висцеромегалия и генерализованный отек плода.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ УВЕЛИЧЕНИЯ ТОЛЩИНЫ ВОРОТНИКОВОГО ПРОСТРАНСТВА

Гетерогенность нарушений развития, сочетающихся с увеличением ТВП плода, свидетельствует о том, что существует несколько патофизиологических механизмов, приводящих к повышенному накоплению жидкости под кожей в области шеи плода. Возможные механизмы включают нарушение функции сердца, венозный застой в области головы и шеи плода, нарушение строения внеклеточного матрикса, нарушение лимфооттока, анемию и гипопротееинемию у плода, инфекционные поражения.

Патофизиологические механизмы увеличения толщины воротникового пространства плода

- Нарушение функции сердца;
- Венозный застой в области головы и шеи плода;
- Нарушение строения внеклеточного матрикса;
- Нарушение лимфооттока;
- Анемия плода;
- Гипопротееинемия плода;
- Инфекционные поражения плода.

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ СЕРДЦА

Гипотезы о том, что сердечная недостаточность приводит к увеличению ТВП, основываются на высокой частоте сочетания увеличения ТВП и аномалий развития сердца и крупных артерий как при наличии у плода хромосомной патологии, так и при ее отсутствии. Более того, при доплерометрии в венозном протоке выявлены нарушения характера кровотока у плодов при хромосомных нарушениях и/или при значимых аномалиях сердца, сочетавшихся с увеличением ТВП (*Matias et al.*, 1999).

ВЕНОЗНЫЙ ЗАСТОЙ В ОБЛАСТИ ГОЛОВЫ И ШЕИ ПЛОДА

Венозный застой в области головы и шеи плода может наблюдаться при сдавлении туловища плода при разрыве амниотической оболочки, сдавлении средостения при диафрагмальной грыже или при

сужении грудной клетки при скелетных дисплазиях плода. Однако при некоторых скелетных дисплазиях, например, при несовершенном остеогенезе, альтернативным механизмом увеличения ТВП плода может быть нарушение строения внеклеточного матрикса.

НАРУШЕНИЕ СТРОЕНИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Множество генов, кодирующих последовательность белков, входящих в состав внеклеточного матрикса, локализируются в хромосомах 21, 18 и 13. Иммуногистохимические исследования кожи плодов при наличии хромосомной патологии показали, что у таких плодов наблюдаются специфические нарушения строения внеклеточного матрикса, которые могут быть связаны с измененной дозой генов (*von Kaisenberg et al.*, 1998). Нарушение строения внеклеточного матрикса может лежать в основе механизмов, приводящих к увеличению ТВП при многих генетических синдромах, при которых происходит нарушение метаболизма коллагена (ахондрогенез 2 типа, синдром Нанса-Суини, несовершенный остеогенез 2 типа), патология рецепторов фактора роста фибробластов (ахондроплазия или танатоформная дисплазия) или нарушение метаболизма митохондриальных ферментов (синдром Зельвейгера).

НАРУШЕНИЕ ЛИМФООТТОКА

Возможным механизмом увеличения ТВП является расширение яремных лимфатических мешков в связи с задержкой развития соединений лимфатической и венозной систем или при первичной патологической дилатации и пролиферации лимфатических каналов, нарушающих нормальный отток из лимфатической в венозную систему плода. Иммуногистохимические исследования кожи шеи плода при синдроме Тернера показали, что лимфатические сосуды в верхних слоях дермы гипоплазированы (*von Kaisenberg et al.*, 1999). При нормальном кариотипе и увеличении ТВП у плодов отмечалась задержка лимфооттока в связи с гипоплазией или аплазией лимфатических сосудов при синдроме Нунан и врожденной лимфедеме плода. При врожденных нейро-мышечных болезнях плода, например, при синдроме акинезии плода, миотонической дистрофии, спинально-мышечной атрофии, увеличение ТВП плода может являться

следствием снижения интенсивности лимфооттока в связи с пониженной двигательной активностью плода.

Анемия плода

Анемия приводит к развитию гипердинамической циркуляции у плода, и тотальный отек плода возникает при снижении уровня гемоглобина более чем на 70 г/л (*Nicolaidis et al.*, 1988). Данная закономерность характерна как для иммунного, так и для неиммунного отека плода. Однако при эритроцитарной изоиммунизации развитие тяжелой анемии плода не происходит до 16 недель беременности, возможно, благодаря тому, что ретикулоэндотелиальная система плода до 16 недель является незрелой и не способна еще разрушать эритроциты, мембраны которых покрыты антителами. Таким образом, при наличии эритроцитарной изоиммунизации ТВП плода может находиться в нормальных пределах. Напротив, при генных заболеваниях крови плода (альфа-талассемия, анемия Фанкони, дисэритропоэтическая анемия Порфирия, анемия Blackfan Diamond) и анемии, связанной с воздействием парвовируса B19, у плода может наблюдаться увеличение ТВП.

Гипопротеинемия плода

Гипопротеинемия является одним из патофизиологических механизмов развития иммунного и неиммунного отека плода (*Nicolaidis et al.*, 1995). В первом триместре беременности связанная с протеинурией гипопротеинемия может являться причиной увеличения ТВП у плодов при врожденном нефротическом синдроме.

Инфекционные поражения плода

При развитии отека плода неясного генеза во втором и третьем триместре беременности у 10% пациенток имеются указания на недавно перенесенные инфекционные заболевания, при которых также происходит инфекционное поражение плода. При увеличении ТВП и нормальном кариотипе плода, напротив, только у 1,5% женщин выявляются недавно перенесенные инфекционные заболевания и инфекционное поражение плода встречается редко (*Sebire et al.*, 1997).

Эти данные свидетельствуют о том, что при увеличении ТВП у плода частота TORCH-инфекций у матери не превышает частоту этих заболеваний при нормальных значениях ТВП плода. Более того, при инфекционных заболеваниях матери увеличение ТВП не является признаком инфекционного поражения плода. Таким образом, при увеличении ТВП и нормальном кариотипе плода обследование беременной женщины на наличие у нее инфекционных заболеваний нецелесообразно и должно назначаться только при выявлении отека шеи и тотального отека плода во втором и третьем триместрах беременности.

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

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ ТВП ПЛОДА

Частота встречаемости хромосомных нарушений, самопроизвольного прерывания беременности и крупных аномалий развития при различных значениях ТВП представлена в таблице 1. Основываясь на приведенных данных, можно рассчитать вероятность рождения здорового ребенка для каждого значения ТВП плода. Эти данные полезны при консультировании семейной пары и определении дальнейшей тактики ведения беременности при увеличении ТВП плода (рисунок 1).

ЗНАЧЕНИЕ ТВП ПЛОДА МЕНЕЕ 99 ПРОЦЕНТИЛИ

При значениях ТВП плода менее 99 процентиля (3,5 мм) решение семейной пары о проведении пренатального кариотипирования плода будет зависеть от значения индивидуального риска наличия у плода хромосомной патологии, и значение риска будет определяться возрастом матери, наличием других ультразвуковых маркеров и концентрацией PAPP-A и β -ХГЧ в сыворотке ее крови в период 11–13⁺⁶ недель беременности.

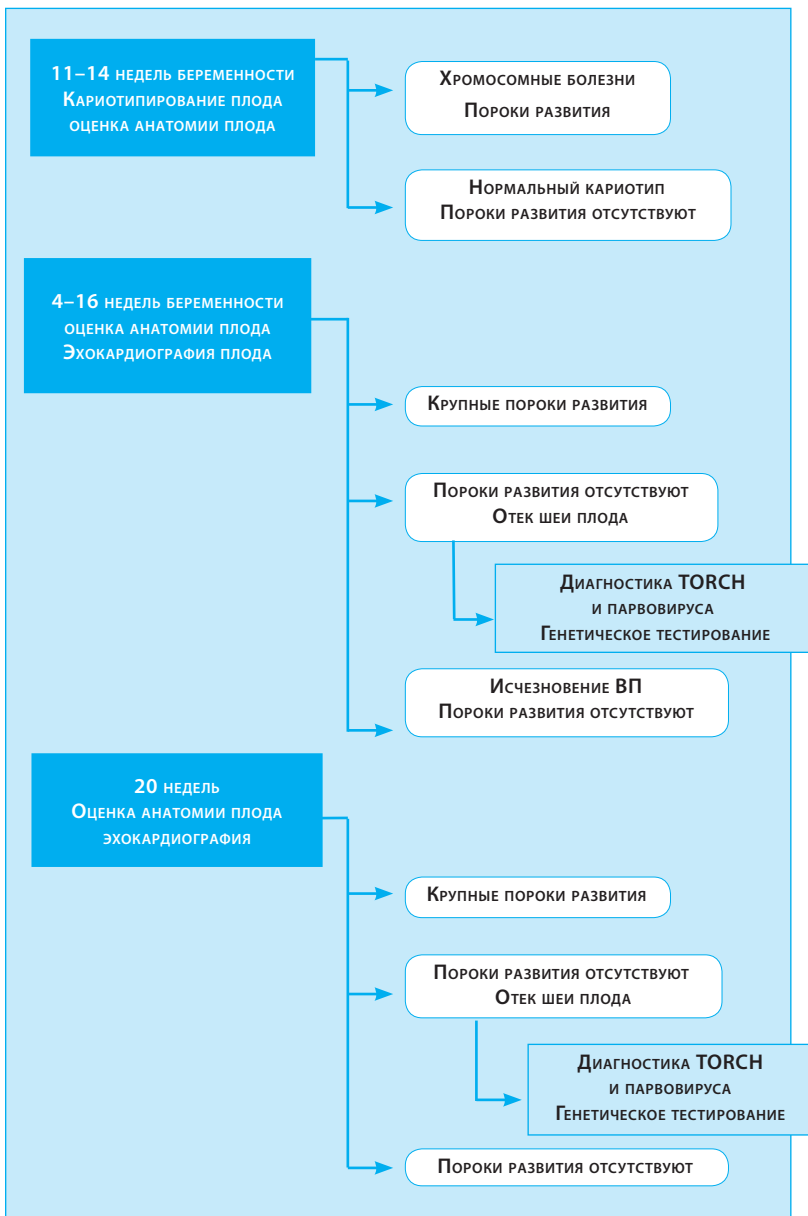


Рисунок 1. Тактика ведения беременности при увеличении ТВП плода

Вероятность рождения ребенка, не имеющего значимых аномалий развития, составляет 97% при значении ТВП менее 95 перцентили и 93% при значениях ТВП в пределах 95–99 перцентили. Более того, большинство крупных аномалий развития можно диагностировать или заподозрить при исследовании соответствующего уровня уже в 11–13⁶ недель беременности. В последующем целесообразно выполнение детального ультразвукового исследования в 20 недель беременности для оценки темпов роста плода и исключения аномалий развития, которые невозможно выявить при ультразвуковом исследовании в 11–13⁶ недель беременности.

У 4% беременных женщин, у которых значение ТВП плода находится в пределах 95–99 перцентили, при ультразвуковом исследовании в 20 недель беременности в первую очередь необходимо исключить увеличение толщины шейной складки. Во-вторых, необходимо провести детальную оценку анатомии плода, так как частота встречаемости аномалий развития плода в данной группе составляет 2,5%, тогда как при значениях ТВП менее 95 перцентили частота встречаемости аномалий развития плода составляет 1,6%. В-третьих, необходимо провести детальную оценку строения сердца плода. Оптимальным является назначение таким женщинам специализированного эхокардиографического исследования плода, однако данная рекомендация выполнима только при наличии достаточного количества специалистов.

ЗНАЧЕНИЕ ТВП ПЛОДА БОЛЕЕ 99 ПРОЦЕНТИЛИ

Увеличение ТВП плода более 3,5 мм встречается у 1% беременных женщин. Риск наличия хромосомных заболеваний при этом увеличивается с 20% при значении ТВП 4 мм до 33% при ТВП 5 мм, 50% при ТВП 6 мм и 65% при значении ТВП 6,5 мм и более. В связи с этим прежде всего таким пациенткам необходимо предложить проведение хорионбиопсии в целях пренатального кариотипирования плода.

При наличии в семейном анамнезе генного заболевания, для которого характерно увеличение ТВП плода и для которого существует пренатальная ДНК-диагностика (таблица 3), исследование ворсин

хориона позволяет подтвердить или исключить наличие данного заболевания у плода. Кроме того, в этой группе пациенток также показано проведение детального ультразвукового исследования в 11–13⁺₆ недель для исключения других признаков аномалий развития, для которых характерно сочетание с увеличением ТВП плода.

Исчезновение увеличенного воротникового пространства

При нормальном кариотипе плода показано проведение детального ультразвукового исследования и эхокардиографии плода в 14–16 недель беременности для оценки воротниковой области плода и диагностики или исключения широкого спектра аномалий развития плода. Если при исследовании выявляется разрешение избыточного скопления жидкости в области шеи и значимых аномалий развития не выявлено, вероятность последующего рождения ребенка без клинически значимых аномалий развития составляет 95%.

Единственным необходимым в последующем исследованием для данной пациентки является детальное ультразвуковое исследование при сроках 20–22 недели для исключения аномалий развития или признаков генных синдромов, перечень которых приведен в таблице 3. Если подобные патологические состояния не выявлены, родители могут быть информированы, что риск рождения ребенка с клинически значимыми аномалиями или замедлением умственного развития не превышает таковой в общей популяции.

Развитие отека шеи плода

Если увеличение ТВП продолжает обнаруживаться и при исследовании в 14–16 недель беременности или трансформироваться в отек шеи или в генерализованный отек плода при исследовании в 20–22 недели беременности, то это увеличивает вероятность инфекционного поражения плода или наличия у него генного заболевания. Необходимо проведение исследования крови беременной женщины на наличие токсоплазмоза, цитомегаловируса и парвовируса В19. Повторные ультразвуковые исследования в целях оценки динамики проявлений отека показаны каждые последующие четыре недели. Целесообразно также проведение ДНК-диагностики

семейной пары на носительство ряда генных болезней, таких, как спинальная мышечная атрофия, даже при отсутствии указаний на наличие этих заболеваний в семейном анамнезе.

При наличии отека шеи плода при ультразвуковом исследовании в 20–22 недели родители должны быть информированы о том, что риск развития отека плода, его перинатальной гибели или рождения ребенка с генными синдромами (например, синдром Нунан) составляет 10%. Вероятность замедления нервно-психического развития ребенка в последующем составляет 3–5%.

Увеличение ТВП плода при ультразвуковом исследовании в 11–13⁺⁶ недель является распространенным фенотипическим проявлением хромосомных заболеваний, широкого спектра структурных аномалий развития и генных синдромов

- Частота встречаемости аномалий развития плода и неблагоприятного исхода беременности экспоненциально возрастает с увеличением ТВП плода. При консультировании семейная пара должна быть информирована, что вероятность рождения здорового ребенка превышает 90% при значениях ТВП в пределах 95–99 процентиля, 70% при значениях ТВП 3,5–4,4 мм, 50% при значениях ТВП 4,5–5,4 мм, 30% при значениях ТВП 5,5–6,4 мм и 15% при значениях ТВП 6,5 мм и больше.
- Абсолютное большинство аномалий развития плода, которые сочетаются с увеличением ТВП, можно диагностировать при проведении комбинированных исследований, которые могут быть завершены к 14-й неделе беременности.

ЛИТЕРАТУРА

Borrell A., Martinez J.M., Seres A., Borobio V., Cararach V., Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003; 23:921–6.

Bromley B., Lieberman E., Shipp I.D., Benacerraf B.R. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002; 21:1087–96.

Cicero S., Curcio P., Papageorghiou A., Sonek J., Nicolaides K.H. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 358:1665–7.

Cicero S., Bindra R., Rembouskos G., Spencer K., Nicolaides K.H. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003; 23:306–10.

Cicero S., Sonek J.D., McKenna D.S., Croom C.S., Johnson L., Nicolaides K.H. Nasal bone hypoplasia in trisomy 21 at 15–22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:15–8.

Cicero S., Rembouskos G., Vandecruys H., Hogg M., Nicolaides K.H. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:218–23.

Cicero S., Curcio P., Rembouskos G., Sonek J., Nicolaides K.H. Maxillary length at 11–14 weeks of gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:19–22.

Down U. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866; 3:259–62.

Farkas L.G., Katie M.J., Forrest C.R., Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001; 12:373–9.

Liao AW, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:610-3.

Liao A.W., Sebire N.J., Geerts L., Cicero S., Nicolaides K.H. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:338–41.

Longo D., DeFigueiredo D., Cicero S., Sacchini C., Nicolaides K.H. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23:143–7.

Matias A., Gomes C., Flack N., Montenegro N., Nicolaides K.H. Screening for chromosomal abnormalities at 11–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 2:380–4.

Nicolaides K.H., Sebire N.J., Snijders J.M. Crown rump length in chromosomal/abnormal fetuses. In Nicolaides K.H. (Ed) *The 11–14-week scan-The diagnosis of fetal abnormalities*. New York: Parthenon Publishing, 1996, pp. 31–3.

Nicolaides K.H., Snijders R.J.M, Gosden R.J.M, Berry C., Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* 1992; 340: 704–7.

Nicolaides K.H. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21:313–21.

Nicolaides K.H. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:45–67.

Nyberg D.A., Souter V.L, El-Bastawissi A., Young S., Luthhardt F., Luthy D.A. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001; 20:1053–63.

Rembouskos G., Cicero S., Longo D., Sacchini C., Nicolaides K.H. Single Umbilical Artery at 11–14 weeks: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:567–70.

Sacchini C., El-Sheikhah A., Cicero S., Rembouskos G., Nicolaides K.H. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22:460–3.

Snijders R. J. M, Noble P., Sebire N., Souka A., Nicolaides K.H. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351:343–6.

Snijders R. J. M., Brizot M. L., Faria M., Nicolaides K. H. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995; 14:569–74.

Snijders R. J. M., Nicolaides K. H. Sequential screening. In: Nicolaides K. H., editor. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp. 109–13.

Sonek J., Nicolaides K. H. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:139–41.

Whitlow B. J., Lazanakis M. L., Kadir R. A., Chatzipapas I., Economides D. L. The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pyelectasis in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:385–90.

5

МНОГОПЛОДНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ

Многоплодная беременность может развиваться в результате овуляции и последующего оплодотворения нескольких яйцеклеток (полизиготная многоплодная беременность). При этом плоды не являются генетически идентичными. Также многоплодная беременность может возникнуть в результате деления одной оплодотворенной яйцеклетки, при этом плоды будут генетически идентичными (монозиготная многоплодная беременность). При полизиготной многоплодной беременности каждый плод будет иметь собственные амниотическую полость, хорион и плаценту. При монозиготной беременности у плодов может быть общая плацента (монохориальная двойня), общая амниотическая полость (моноамниотическая двойня) и общие органы (неразделившаяся двойня или «сиамские близнецы»).

При разделении оплодотворенной яйцеклетки в первые 3 дня, что имеет место в 1/3 случаев при монозиготных двойнях, каждый эмбрион будет иметь собственную амниотическую полость и собственную плаценту (дихориальная диамниотическая двойня) (рисунок 1). При разделении на стадии бластоцисты (4–8 день развития) в последующем каждый плод будет иметь собственную амниотическую полость, но единую плаценту, в которой будут существовать анастомозы между сосудами систем плацентарной гемодинамики обоих плодов (монохориальная двойня). При разделении эмбриобласта, на 9–12-й день, эмбрионы будут иметь общую плаценту и общую амниотическую полость. Деление эмбриобласта после 12-го дня от момента оплодотворения приводит к развитию неразделившихся близнецов.

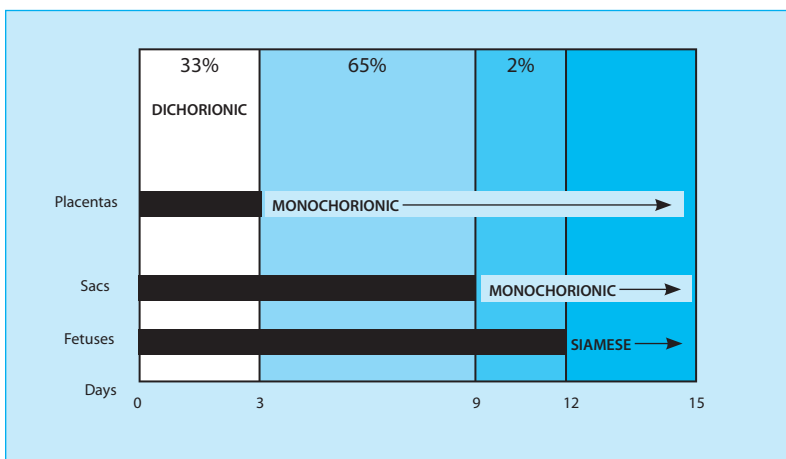


Рисунок 1. Зависимость хориальности и амниоальности двойни от времени разделения бластоцисты

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Беременность двойней у женщин европейской популяции встречается с частотой 1% от общего числа беременностей, при этом около 1/3 двоен являются дизиготными и 2/3 – монозиготными.

Частота встречаемости дизиготных двоен в различных этнических группах варьирует (в пять раз выше у женщин в некоторых районах Африки и в 2,5 раза выше у азиатских женщин по сравнению с женщинами европейской популяции). Частота встречаемости также зависит от возраста женщины (2% при возрасте 35 лет), количества беременностей в ее анамнезе (2% после 4-й беременности в анамнезе) и способа зачатия (20% при индукции овуляции).

Частота встречаемости монозиготных двоен одинакова во всех этнических группах и не зависит от возраста и количества родов у женщины, однако может быть в 2–3 раза выше при экстракорпоральном оплодотворении, возможно, в связи с нарушением строения прозрачной зоны яйцеклетки (zona pellucida), хотя механизм повышения частоты деления оплодотворенной яйцеклетки на две части остается неясным.

В последние 20 лет произошло увеличение частоты встречаемости многоплодной беременности, прежде всего dizиготных двоен, что может быть связано как с увеличением среднего возраста беременных женщин, так и с развитием вспомогательных репродуктивных технологий.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХОРИАЛЬНОСТИ И АМНИОНАЛЬНОСТИ ПЛОДОВ

Определение зиготности плодов возможно только при исследовании ДНК плода, полученной в результате проведения амниоцентеза, хорионбиопсии и кордоцентеза. Определение хориальности плодов возможно при проведении ультразвукового исследования, включающего определение пола обоих плодов, количества плацент и визуализацию амниотической перегородки между двумя плодными яйцами (*Monteagudo et al.*, 1994).

Различный пол плодов свидетельствует о том, что данная беременность является dizиготной и, соответственно, дихориальной диамниотической. Однако в 60% случаев оба плода имеют одинаковый пол, и такая беременность может быть как монозиготной, так и dizиготной. При наличии двух плацент двойня называется дихориальной, но в большинстве случаев плаценты располагаются близко друг к другу, поэтому иногда бывает трудно определить хориальность плодов.

При дихориальной двойне межэмбриональная перегородка включает в себя слой ткани хориона, разделяющий амниотические оболочки каждого из эмбрионов, тогда как при монохориальной беременности ткань хориона между амниотическими перегородками отсутствует. Оптимальным сроком для определения хориальности при ультразвуковом исследовании является 6–9 недели беременности. При дихориальной двойне будет определяться утолщенная перегородка между двумя плодными яйцами. Толщина перегородки будет прогрессивно уменьшаться в связи с постепенным истончением хориальной мембраны в межэмбриональной перегородке, но в области основания перегородки в первом триместре беременности всегда будет определяться участок характерной треугольной формы, представляющий собой ткань

хориона («лямбда признак») (Bessis et al., 1981, Sepulveda et al., 1996, Monteagudo et al., 2000).

Визуализация области основания перегородки при ультразвуковом исследовании в 11–13⁺⁶ недель беременности и оценка наличия или отсутствия «лямбда признака» (рисунок 2) позволяют с уверенностью дифференцировать дихориальную и монохориальную двойни. При увеличении сроков беременности происходит регрессия ткани хориона в перегородке, и «лямбда признак» постепенно исчезает. Так до 20 недель беременности только в 85% дихориальных беременностей при ультразвуковом исследовании может быть выявлен «лямбда признак».

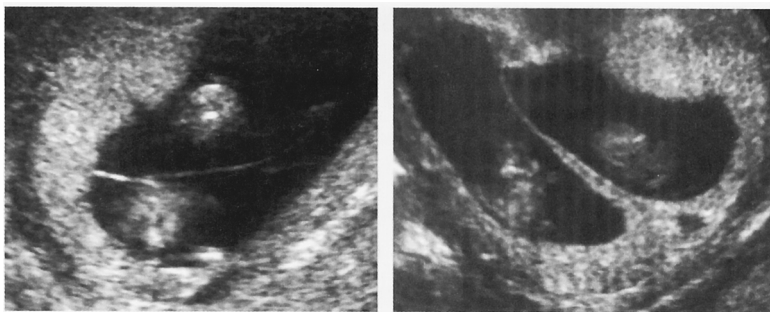


Рисунок 2. Ультразвуковое изображение монозиготной (слева) и dizиготной (справа) двойни в первом триместре беременности. Плацента представлена в виде единого образования, но при дихориальной беременности отмечается участок ткани хориона в области основания амниотической перегородки («лямбда признак»)

В связи с этим отсутствие при ультразвуковом исследовании «лямбда признака» после 20 недель не позволяет определить хориальность беременности — дифференцировать монохориальную беременность от дихориальной двойни. Напротив, при установлении диагноза монохориальной двойни в 11–13⁺⁶ недель «лямбда признак» не может появиться на более поздних сроках беременности, следовательно, выявление «лямбда признака» на любых сроках беременности будет говорить о наличии дихориальной двойни.

ХОРИАЛЬНОСТЬ И ОСЛОЖНЕНИЯ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

САМОПРОИЗВОЛЬНОЕ ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Если при ультразвуковом исследовании в 11–13⁺⁶ недель было выявлено наличие одного плода, частота его гибели или самопроизвольного прерывания беременности в период с 11-й по 24-ю неделю составляет около 1%. Частота подобных потерь плодов при дихориальной двойне составляет 2% и при монохориальной двойне — около 10% (Sebire et al., 1997a). Такая высокая частота гибели плодов при монохориальной двойне связана с ранним развитием тяжелого плодово-плодового трансфузионного синдрома.

Снижение частоты гибели плодов при монохориальной беременности может быть достигнуто путем своевременного установления хориальности при проведении ультразвукового исследования в 11–13⁺⁶ недель, тщательного наблюдения за состоянием плодов в динамике и соответствующего лечения, включающего проведение лазерной коагуляции сосудистых анастомозов в плаценте при выявлении признаков тяжелого плодово-плодового трансфузионного синдрома (Ville et al., Senat et al., 2004).

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ СМЕРТНОСТЬ

Перинатальная смертность при беременности двойней в 5 раз выше, чем при одноплодной беременности. Уровень перинатальной смертности, обусловленный в основном глубокой недоношенностью плодов при рождении, выше при монохориальной двойне (5%) по сравнению с дихориальной двойней (2%) (Sebire et al., 1997a). При монохориальной двойне кроме незрелости новорожденных причиной повышенной перинатальной смертности является развитие плодово-плодового трансфузионного синдрома.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ

Одним из наиболее тяжелых осложнений беременности являются преждевременные роды, особенно при сроках беременности до 32 недель. При рождении ребенка до 24 недель перинатальная смертность составляет почти 100%, тогда как при рождении ребенка

после 32-й недели перинатальная смертность минимальная. Роды в период 24–32 недели беременности сочетаются с высокой частотой неонатальной смертности и инвалидизации среди выживших детей. Частота преждевременных родов в период 24–32 недель при одноплодной беременности составляет около 1%, 5% при дихориальной двойне и 10% при монохориальной двойне (*Sebire et al.*, 1997a).

ЗАМЕДЛЕНИЕ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

При одноплодной беременности около 5% новорожденных имеют массу менее 5 процентиля, при дихориальной двойне — 20% новорожденных, а при монохориальной двойне — 30% (*Sebire et al.*, 1997a, 1998a). Более того, задержка роста у обоих плодов наблюдается у 2% дихориальных двоен и у 8% монохориальных двоен.

При одноплодной беременности главными факторами, определяющими развитие плода, являются его генетический потенциал роста и функциональная способность плаценты. При монохориальной двойне данные факторы должны быть одинаковыми для обоих плодов. Из этого следует, что различия размеров при монохориальной двойне, вероятно, объясняются неравным разделением клеточной массы эмбриобласта при формировании двойни или дисбалансом циркуляции крови, ввиду наличия анастомозов между сосудистыми системами двух плодов. Напротив, в связи с тем, что 90% дихориальных двоен являются дизиготными, различия размеров у таких плодов могут объясняться разными генетическими потенциалами развития и различной функциональной способностью плацент.

ПРЕЭКЛАМПСИЯ

Частота развития преэклампсии в 4 раза выше при двойне по сравнению с одноплодной беременностью, причем статистически значимые различия по частоте преэклампсии при дихориальной и монохориальной двойне отсутствуют (*Savvidou et al.*, 2001).

Гибель одного из плодов при двойне

Гибель одного из плодов при двойне сопровождается повышением риска нарушений развития у второго плода, при этом уровень повышения данного риска определяется хориальностью плодов. При одноплодной беременности продолжительное нахождение в матке погибшего плода может привести к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания у беременной женщины. Однако при гибели одного из плодов при многоплодной беременности этот синдром развивается крайне редко.

Риск для развивающегося плода при гибели другого при дихориальной беременности в основном связан с высокой частотой преждевременных родов, обусловленных выбросом цитокинов и простагландинов при резорбции плаценты погибшего плода. При дихориальной беременности риск гибели второго плода или инвалидизации новорожденного составляет 5–10%, тогда как при монохориальной двойне этот риск составляет как минимум 30%, и это увеличение обусловлено эпизодами тяжелой гипотонии, которые усугубляют осложнения, вызванные недоношенностью. Эти эпизоды гипотонии развиваются вследствие оттока крови в систему циркуляции погибшего плода через сосудистые анастомозы в плаценте (*Fusi et al.*, 1991). Внутриутробное переливание крови плоду, продолжающему развиваться, позволяет предотвратить его гибель, если это переливание проведено в течение первых 24 часов от момента гибели второго плода.

Аномалии развития плода

Аномалии развития плода при двойне можно разделить на две группы: пороки развития, встречающиеся и при одноплодной беременности, и пороки развития, характерные только для двоен, причем данные аномалии развития возможны только при монохориальной двойне. При каждой аномалии развития плоды могут быть конкордантны и дискордантны по наличию и степени выраженности данной патологии. Частота встречаемости аномалий развития плода при dizиготной двойне и при одноплодной беременности не имеет значимых различий, тогда как при монозиготной двойне частота встречаемости аномалий развития в 2–3 раза

выше (*Burn et al.*, 1991, *Baldwin et al.*, 1994). Конкордантность плодов по наличию одинаковой аномалии развития наблюдается не часто (у 10% плодов при дихориальной двойне и 20% плодов при монохориальной двойне).

При наличии аномалии развития у одного из плодов при многоплодной беременности возможно выполнение селективной редукции данного плода (*Sebire et al.*, 1997b). При аномалиях развития, приводящих к тяжелой инвалидизации ребенка, решение о выполнении селективной редукции плода принимает семейная пара, при этом должен учитываться риск прерывания беременности и гибели здорового плода в результате проведения данной процедуры. При наличии летальной аномалии развития представляется целесообразным проводить селективную редукцию такого плода только в том случае, если его дальнейшее развитие представляет угрозу для жизни здорового плода. При дихориальной двойне селективная редукция плода осуществляется инъекцией хлорида калия в область сердца плода, имеющего аномалию развития, тогда как при монохориальной беременности необходимо выполнение окклюзии сосудов пуповины такого плода.

Плодово-плодовый трансфузионный синдром

При монохориальной двойне в плаценте имеются сосудистые анастомозы, которые соединяют системы плацентарной гемодинамики обоих плодов. Анастомозы могут быть артерио-артериальными, вено-венозными и артерио-венозными. Анатомические исследования плаценты показали, что сами артерио-венозные анастомозы располагаются в глубине плаценты, тогда как формирующие их сосуды проходят по поверхности плаценты (*Benirschke et al.*, 1973). В 30% случаев при монохориальной двойне неравномерное распределение крови через артерио-венозные анастомозы от одного плода (донора) к другому (реципиенту) приводит к развитию плодово-плодового трансфузионного синдрома, причем в половине случаев данное состояние будет тяжелым.

При развитии тяжелой формы плодово-плодового трансфузионного синдрома у одного из плодов наблюдается выраженное многоводие уже при сроках 16–24 недели беременности. Пато-

гномоничными признаками тяжелой формы плодово-плодового трансфузионного синдрома являются визуализация увеличенного вследствие полиурии мочевого пузыря и многоводия у плода-реципиента и отсутствие визуализации мочевого пузыря и ангидрамниона вследствие анурии у плода-донора. Двигательная активность плода-донора отсутствует вследствие отсутствия вод и спавшейся амниотической полости, при этом плод окутан амниотической оболочкой и прижат к плаценте или к стенке матки (рисунок 3).



Рисунок 3. Тяжелая форма плодово-плодового трансфузионного синдрома в 20 недель беременности. Отмечается выраженное многоводие у плода-реципиента и полное отсутствие околоплодных вод у плода-донора, который окутан амниотической оболочкой и прижат к плаценте

Выявление ранних признаков плодово-плодового трансфузионного синдрома

Ультразвуковые проявления гемодинамических нарушений, лежащих в основе развития тяжелых форм плодово-плодового трансфузионного синдрома, могут выявляться уже в 11–13⁺⁶ недель беременности в виде увеличения толщины воротникового пространства у одного или обоих плодов. В 11–13⁺⁶ недель при монохориальной беременности, которая впоследствии осложнится развитием плодово-плодового трансфузионного синдрома, частота встречаемости увеличения ТВП у одного из плодов составляет 30%,

тогда как у тех плодов, у которых данный синдром не разовьется, частота увеличения ТВП не превышает 10% (*Sebire et al., 2000*).

Другим ультразвуковым признаком тяжелой формы плодово-плодового трансфузионного синдрома является патологическая форма кривых скоростей кровотока в венозном протоке у плода-реципиента (*Matias et al., 2000*). Различия копчико-теменного размера у двух плодов не являются признаками развития плодово-плодового трансфузионного синдрома.

Одним из признаков, свидетельствующих о различии объема околоплодных вод у плодов при плодово-плодовом трансфузионном синдроме, является появление складок амниотических оболочек (рисунок 4). У 30% монохориальных двоен при сроках беременности 15–17 недель выявляются складки амниотических оболочек, при этом у половины таких двоен (15% от общего числа монохориальных двоен) впоследствии наблюдается многоводие у одного плода и маловодие у другого; у другой половины отмечается умеренная степень плодово-плодового трансфузионного синдрома, при этом в течение всей беременности будут отмечаться различия в количестве околоплодных вод и размерах обоих плодов.



Рисунок 4. Раннее развитие плодово-плодового трансфузионного синдрома при монохориальной двойне в 16 недель беременности. Обращает на себя внимание складки амниотических оболочек, направленных в амниотическую полость плода-реципиента и повышение экзогенности амниотической жидкости плода-донора

У 66% монохориальных двоен складки амниотических оболочек не выявляются, и такие беременности не сопровождаются повышением

риска самопроизвольного прерывания или гибели плодов в связи с развитием плодово-плодового трансфузионного синдрома.

СИНДРОМ ОБРАТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИИ ПРИ ДВОЙНЕ

Крайним проявлением плодово-плодового трансфузионного синдрома является синдром акардии, который встречается в 1% монозиготных двоен. Данное состояние называется синдромом обратной артериальной перфузии, в основе этой патологии лежит наличие артерио-артериальных анастомозов между сосудами пуповины обоих плодов и формирование плода-реципиента и плода-донора, который обеспечивает поступление крови ко второму плоду, и это, как предполагается, приводит к дисбалансу кровотока, нарушению перфузии и структурного развития плода-реципиента (*Van Allen et al., 1983*). Более 50% плодов-доноров погибает вследствие развития выраженной сердечной недостаточности или глубокой недоношенности, обусловленной преждевременными родами, наступившими вследствие острого многоводия. Все плоды-реципиенты погибают, так как у них имеются многочисленные аномалии развития. Лечение данного синдрома возможно начиная с 16 недель беременности путем остановки циркуляции плода-донора при помощи диатермокоагуляции сосудов пуповины под ультразвуковым контролем или лазерной коагуляции сосудов пуповины в пределах тканей тела плода-реципиента.

Значение определения хориальности плодов при двойне

- Хориальность плодов в большей степени по сравнению с их зиготностью определяет исход беременности.
- При монохориальной двойне частота самопроизвольного прерывания беременности, уровень перинатальной смертности, частота преждевременных родов, задержки роста и аномалий развития плодов существенно выше, чем при дихориальной двойне.
- Гибель одного из плодов при монохориальной двойне сопровождается повышением риска гибели второго плода или развития у него тяжелых неврологических нарушений.

ХРОМОСОМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЛОДОВ ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

При многоплодной беременности пренатальная диагностика хромосомных заболеваний затруднена: во-первых, в связи с техническими особенностями инвазивного вмешательства может быть получен неоднозначный результат цитогенетического исследования, а также риск прерывания беременности после выполнения инвазивного вмешательства при многоплодной беременности выше, чем при одноплодной. Во-вторых, может иметь место дискордантность плодов по хромосомному заболеванию, и в таких случаях одним из возможных методов ведения беременности является селективная редукция плода.

Селективная редукция плода повышает риск самопроизвольного прерывания беременности или преждевременных родов, которые могут произойти и через несколько месяцев после проведения операции. Вероятность развития этих осложнений определяется сроком беременности на момент проведения селективной редукции. Селективная редукция плода после 16 недель беременности сопровождается трехкратным увеличением частоты прерывания беременности и преждевременных родов по сравнению с ее выполнением до этого срока, при этом существует обратная зависимость между величинами срока беременности при выполнении селективной редукции и сроком беременности на момент родов (*Evans et al.*, 1994).

Одним из наиболее оптимальных методов инвазивной пренатальной диагностики в целях кариотипирования плодов при двойне является амниоцентез, после которого частота потерь плодов, связанная с вмешательством, составляет около 2%. Частота потерь плодов после хорионбиопсии плодов составляет 1%, но в 1% случаев при этом возможны диагностические ошибки, обусловленные получением ворсин хориона одного и того же плода дважды, или контаминацией полученных ворсин хориона одного плода ворсинами хориона другого. Преимуществом хорионбиопсии является получение результатов кариотипирования в более короткие сроки, что, при выявлении патологии у одного из плодов, позволяет выполнить селективную редукцию в более ранние сроки беременности.

СКРИНИНГ, ОСНОВАННЫЙ НА ВОЗРАСТЕ МАТЕРИ

При дизиготной двойне риск хромосомной патологии у каждого из двух плодов такой же, как и при одноплодной беременности, и, следовательно, вероятность наличия у одного из плодов хромосомной патологии в два раза выше, чем при одноплодной беременности. Так как частота встречаемости дизиготной двойни увеличивается с возрастом матери, то в связи с этим частота хромосомной патологии у плодов при двойнях будет выше, чем при одноплодной беременности.

При монохориальной двойне риск хромосомной патологии у плодов не отличается от такового при одноплодной беременности, и в абсолютном большинстве случаев хромосомная патология будет выявлена у обоих плодов.

Соотношение частоты встречаемости самопроизвольных дизиготных и монозиготных двоен у женщин европейской популяции составляет два к одному, и поэтому частота хромосомной патологии у одного из плодов при двойне в 1,6 раза выше, чем при одноплодной беременности.

При проведении консультирования семейной пары в зависимости от хориальности плодов существует возможность предоставить более точную информацию о вероятности того, что один или оба плода будут иметь хромосомную патологию. При монохориальной двойне при консультировании семейной пары предоставляется информация, что риск хромосомной патологии у плодов не отличается от риска при одноплодной беременности, и оба плода будут иметь одинаковый хромосомный набор. При консультировании семейной пары при дихориальной беременности предоставляется информация, что вероятность наличия у одного из плодов хромосомной патологии в два раза выше, чем при одноплодной беременности, тогда как вероятность наличия хромосомного заболевания у обоих плодов может быть рассчитана путем умножения значений риска для каждого плода. Например, у сорокалетней женщины риск наличия у плода трисомии 21 при одноплодной беременности составляет 1 на 100, при дихориальной двойне риск наличия трисомии 21 у одного из плодов будет равен 1 на 50 ($1/100 + 1/100$), тогда

как риск наличия трисомии 21 у обоих плодов составит 1 на 10 000 ($1/100 \times 1/100$). Данный расчет является упрощенным, так как 10% дихориальных двоен являются монозиготными, и у них риск наличия хромосомной патологии плода рассчитывается так же, как и при монохориальной двойне.

БИОХИМИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

При одноплодной беременности скрининг хромосомной патологии плода, основанный на возрасте матери и определении концентрации биохимических маркеров во втором триместре беременности, позволяет выявить трисомию 21 у 50–70% плодов при частоте ложно-положительных результатов 5% (*Cuckle et al.*, 1998).

При беременности двойней медианы концентраций АФП, ХГЧ и ингибина А в сыворотке крови матери приблизительно в два раза выше, чем при одноплодной беременности. При создании математической модели расчета риска хромосомной патологии плода с учетом повышенной концентрации сывороточных маркеров при беременности двойней было показано, что эффективность биохимического скрининга хромосомной патологии плода при этом будет составлять около 45% при частоте ложно-положительных результатов 5% (*Cucke*, 1998).

Даже если проспективные исследования показывают эффективность биохимического скрининга хромосомной патологии плода при двойне, остаются нерешенные проблемы, связанные с выполнением данного скрининга. Во-первых, необходимо добиться приемлемого уровня частоты ложно-положительных результатов, так как проведение инвазивной пренатальной диагностики при многоплодной беременности связано с повышенным риском прерывания беременности. Во-вторых, при повышенном риске хромосомной патологии у плода по данным биохимического скрининга неизвестно, у какого из двух плодов имеется повышенный риск. В-третьих, при дискордантности плодов по хромосомной патологии проведение селективной редукции во втором триместре беременности связано с более высоким риском осложнений течения беременности по сравнению с ее выполнением в первом триместре.

Скрининг, основанный на измерении ТВП плода

При дихориальной беременности эффективность выявления хромосомной патологии при увеличении ТВП плода составляет 75–80% при частоте ложно-положительных результатов 5%, что соответствует эффективности данного скрининга при одноплодной беременности (*Sebire et al.*, 1996a, 1996b). Индивидуальный риск наличия трисомии 21 рассчитывается для каждого плода отдельно на основании возраста матери и значения ТВП. Таким образом, в 11–13⁺⁶ недель беременности возможно проведение эффективного скрининга и диагностики хромосомной патологии плода, что позволяет выполнить селективную редукцию плода при наличии у него хромосомной патологии в наиболее безопасные сроки беременности.

Преимущество ультразвукового скрининга по ТВП плода состоит в том, что при дискордантности плодов по хромосомной патологии наличие увеличенного ТВП позволяет при выполнении селективной редукции с уверенностью отличить здорового плода от плода, имеющего патологический кариотип.

При монохориальной двойне частота ложно-положительных результатов ультразвукового скрининга хромосомной патологии плода в первом триместре беременности выше, чем при дихориальной двойне, и составляет 8%, так как увеличение ТВП является также признаком развития плодово-плодового трансфузионного синдрома. Риск трисомии 21 рассчитывается отдельно для каждого плода с учетом возраста матери и значения ТВП, индивидуальным значением риска для беременной женщины является среднее значение двух рисков.

Комбинированный скрининг, основанный на измерении ТВП и биохимических показателей

При нормальном кариотипе плодов при двойне медиана концентрации РАРР-А и β -ХГЧ, с учетом веса матери, будет составлять около 2 МоМ для одноплодной беременности. При трисомии 21 у одного из плодов при двойне медианы β -ХГЧ будут существенно выше, а медианы РАРР-А — существенно ниже, чем при нормальном кариотипе у обоих плодов. При частоте ложно-положительных

результатов 10% (5% для каждого плода) комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг плода позволяет выявить 85–90% плодов при трисомии 21 (Spencer and Nicolaides, 2003). Хориальность плодов при двойне не оказывает существенного влияния на концентрацию РАРР-А и β -ХГЧ в сыворотке крови матери в первом триместре беременности.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ

При выявлении хромосомной патологии у обоих плодов семейная пара, как правило, принимает решение прервать беременность. При дискордантности плодов по хромосомной патологии возможно выполнение селективной редукции больного плода или применение выжидательной тактики. При выполнении селективной редукции должен учитываться риск прерывания беременности и гибели здорового плода в результате проведения данной процедуры (Sebire *et al.*, 1997с).

Селективная редукция плода при сроке беременности более 16 недель сопровождается трехкратным увеличением частоты прерывания беременности и преждевременных родов по сравнению с выполнением редукции плода до 16 недель, при этом существует обратная зависимость между величиной срока беременности на момент выполнения селективной редукции и таковой на момент родов (Evans *et al.*, 1994). Возможно, при резорбции погибших тканей плода и плаценты продуцируются вещества, запускающие воспалительный процесс, выраженность которого определяется объемом резорбируемых тканей плода и, соответственно, сроком беременности на момент проведения редукции. При развитии воспалительного процесса происходит выброс цитокинов и простагландинов, что может привести к активации сократительной активности матки и прерыванию беременности.

При дискордантности плодов по трисомии 21 целесообразно выполнение селективной редукции, так как при выжидательной тактике ведения беременности в большинстве случаев после рождения больные дети выживают. При наличии хромосомных заболеваний, сопровождающихся более высокой летальностью, таких,

как трисомия 18, около 85% плодов погибает in utero до достижения доношенного срока беременности, а 15% живорожденных погибает в первый год жизни. В связи с этим при выявлении трисомии 18 у одного из плодов при двойне может быть выбрана выжидательная тактика ведения беременности, которая позволяет избежать осложнений беременности, связанных с выполнением редукции. Другая позиция, обосновывается тем, что объем резорбируемых тканей плода, а следовательно, и риск последующего прерывания беременности, будет меньше при проведении редукции в первом триместре по сравнению с риском при самопроизвольной гибели плода при трисомии 18 на более поздних сроках беременности.

Скрининг трисомии 21 при монохориальной беременности

- При монохориальной двойне риск хромосомной патологии у плодов не отличается от риска при одноплодной беременности.
- При монохориальной двойне частота ложно-положительных результатов ультразвукового скрининга хромосомной патологии плода в первом триместре беременности выше, чем при дихориальной двойне, и составляет 8%, так как увеличение ТВП является также признаком развития фето-фетального трансфузионного синдрома.
- Риск наличия трисомии 21 рассчитывается отдельно для каждого плода на основании возраста матери, значения ТВП плода и концентрации PAPP-A и β -ХГЧ в сыворотке крови женщины; индивидуальным значением риска для беременной женщины является среднее значение рисков для каждого из плодов.

Скрининг трисомии 21 при дихориальной беременности

- Комбинированный скрининг на основании ТВП плодов и биохимических показателей в сыворотке крови матери позволяет выявить 85–90% плодов при трисомии 21 при частоте ложно-положительных результатов 10% (5% для каждого плода).
- При установлении дискордантности плодов по хромосомной патологии основными методами ведения беременности являются селективная редукция плода, имеющего хромосомную патологию, или выжидательная тактика.
- Селективная редукция плода при сроке беременности более 16 недель сопровождается трехкратным увеличением частоты прерывания беременности и преждевременных родов по сравнению с выполнением редукции до 16 недель.

ЛИТЕРАТУРА

Baldwin V.J. Anomalous development of twins. In *Pathology of Multiple Pregnancy*. In Baldwin V.J. (Ed). Springer-Verlag, New York, 1994, pp. 169–97.

Benirschke K., Kim C.K. Multiple pregnancy. *N Eng J Med* 1973; 288:1276–84.

Bessis R., Papiernik E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies. In: Gedda L, Parisi P, eds. *Twin research 3: Twin biology and multiple pregnancy*. New York: Alan R. Liss, 1981, pp. 183–7.

Burn J. Disturbance of morphological laterality in humans. *Ciba Found Symp* 1991; 162:282–96.

Cuckle H. Down's syndrome screening in twins. *J Med Screen* 1998; 5:3–4.

Evans M.I., Goldberg J.D., Dommergues M., Wapner R.J., Lynch L., Dock .S., et al. Efficacy of second-trimester selective termination for fetal abnormalities: international collaborative experience among the world's largest centers. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:90–4.

Fusi L., MacOharland P., Fisk N., Nicolini U., Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion: a possible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monozygotic twin. *Obstet Gynecol* 1991; 78:517–22.

Matias A., Montenegro N., Areias J.C. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11–14 weeks? *Twin Res* 2000; 3:65–70.

Monteagudo A., Timor-Tritsch I., Sharma S. Early and simple determination of chori-onic and amniotic type in multifetal gestations in the first 14 weeks by high frequency transvaginal ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:824–9.

Monteagudo A., Timor-Tritsch I.E. Second- and third-trimester ultrasound evaluation of chorionicity and amnionity in twin pregnancy. A simple algorithm. *J Reprod Med* 2000; 45:476–80.

Sawidou M.D., Karanastasi E., Skentou C., Geerts L., Nicolaides K.H. Twin chorionicity and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18:228–31.

Sebire N.J., Snijders R.J.M, Hughes K., Sepulveda W., Nicolaides K.H. Screening for tri-somy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. BJOG 1996a; 103:999–1003.

Sebire N.J, Noble P.L, Psarra A., Papapanagiotou G., Nicolaides K.H. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency. BJOG 1996b; 103:887–90.

Sebire N.J., Sepulveda W., Hughes K.S., Noble P., Nicolaides K.H. Management of twin pregnancies discordant for anencephaly. BJOG 1997b; 104:216–9.

Sebire N.J., Snijders R.J.M, Hughes K., Sepulveda W., Nicolaides K.H. The hidden mortality of monochorionic twin pregnancies. BJOG 1997a; 104:1203–7.

Sebire N.J., Snijders R.J.M, Santiago C., Papapanagiotou G., Nicolaides K.H. Management of twin pregnancies with fetal trisomies. BJOG 1997c; 104:220–2.

Sebire N.J., Carvalho M., D'Ercole C., Souka A., Nicolaides K.H. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic twin pregnancies. Obstet Gynecol 1998a; 91:82–5.

Sebire N.J., Souka A., Carvalho M., Nicolaides K.H. Inter-twin membrane folding as an early feature of developing twin-to-twin transfusion syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol 1998b; 11:324–27.

Sebire N.J., Souka A., Skentou H., Geerts L., Nicolaides K.H. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. Hum Reprod 2000; 15:2008–10.

Senat M.V., Deprest J., Boulvain M., Paupe A., Winer N., Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. N Engl J Med 2004; 351:1 36–44.

Sepulveda W., Sebire N.J, Hughes K., Odibo A., Nicolaides K.H. The lambda sign at 10-14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 7:421–3.

Sepulveda W., Sebire N.J., Hughes K., Kalogeropoulos A., Nicolaides K.H. Evolution of the lambda or twin/chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. Obstet Gynecol 1997; 89:439–41.

Spencer K., Nicolaides K.H. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. BJOG 2003; 110:276–80.

Van Allen MI, Smith DW & Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatal* 1983; 7:285–93.

Ville Y., Hyett J., Hecher K., Nicolaides K.H. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:224–7.

**УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
В 11–13⁺⁶ НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ**

К. Николаидес

Перевод с английского А. Михайлова, Е. Некрасовой

Корректор: Муратова А. В.

ООО Издательский дом «Петрополис»
197101, Санкт-Петербург, ул. Большая Монетная, д. 16
офис-центр 1, пом. 12, тел.: 336-50-34

Подписано в печать 01.06.2007
Формат 60 × 80 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.
Гарнитура Muriad Pro.
Условн. печ. л. 9, 0. Тираж 1000 экз. Заказ № 101

Отпечатано в типографии «Град Петров»
ООО ИД «Петрополис»
E-mail: info@petropolis-ph.spb.ru
www.petropolis-ph.spb.ru