

МРНТИ 76.29.48
УДК 618.33-076.5:575.113

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

А.И. Коркан, Г. Сайлауханкызы
Казахский медицинский университет непрерывного образования

АННОТАЦИЯ

В представленном исследовании проведена оценка влияния инвазивных методов пренатальной диагностики на течение и исход беременности и дальнейшую репродуктивность у пациенток, прошедших инвазивную пренатальную диагностику в городе Алматы за период с января по декабрь 2016 год. Ретроспективно и проспективно отслежены результаты пренатальной инвазивной диагностики и дальнейшие исходы текущей беременности у 409 женщин. Согласно результатам проведенной работы, общая оценка инвазивных методов пренатальной диагностики не выявила существенных отрицательных последствий проводимых процедур на течение и завершение беременности, что говорит об относительной безопасности их применения. Показана связь риска осложнений беременности и отягощенного гинекологического анамнеза, в частности влияние наличия миомы тела матки у женщины. Установлена прямая взаимосвязь между риском потери беременности после биопсии хориона и наличием хромосомной патологии у плода.

Ключевые слова: инвазивные методы пренатальной диагностики, биопсия хориона, генетический скрининг, хромосомные нарушения плода.

В Республике Казахстан с 2007 года проводится генетический скрининг беременных [1]. На сегодняшний день эту процедуру прошло 805 тысяч беременных, проведено 19 тысяч инвазивных пренатальных процедур, диагностировано внутриутробно и предупреждено рождение 893 детей с синдромом Дауна, 5600 детей с летальными ВПР [1]. По данным «Национального генетического Регистра Республики Казахстан» за 2018 (НГР РК) ежегодно в РК рождается 3500 - 4500 детей с врожденными пороками развития, из них с хромосомной патологией - 350, дефектами нервной трубки - 130, множественными врожденными пороками развития - 270. Ежегодно в программе генетического скрининга беременных на стадии внутриутробного развития плода выявляется 1000-12000 летальных случаев с врожденными пороками развития плода, из них - 140-150 с хромосомной патологией. В структуре причин перинатальной смертности удельный вес врожденных пороков развития по данным НГР РК составляет 10-15 % и не имеет тенденции к снижению [2,3].

Пренатальная диагностика врожденных пороков развития и наследственных заболеваний является эффективным методом уменьшения детской заболеваемости, ранней смертности и инвалидизации. [4].

Для профилактики рождения детей с различными генетическими нарушениями разработана и внедрена скрининговая программа пренатальной диагностики, которая включает в себя неинвазивные и инвазивные методы исследования. Скрининг неинвазивными методами рекомендован всем беременным женщинам для определения группы риска, и состоит из трехкратного ультразвукового исследования и исследования содержания биохимических маркеров сыворотки крови беременных женщин на

хромосомную патологию плода. В результате скрининга для каждой беременной вычисляется индивидуальный генетический риск развития синдрома Дауна, синдрома Эдвардса и дефекта нервной трубки. Прогноз делается с учетом возраста женщины, срока беременности, данных УЗИ, особенностей течения беременности и ряда других показателей.

Группы риска среди беременных женщин формируются следующим образом [10,11]:

- возрастной фактор (В/Ф) – беременные от 35 лет и старше;
- с выявленными при УЗИ пороками развития плода, то есть УЗИ маркерами. Наличие одного или более видов маркеров может свидетельствовать о наличии хромосомного нарушения у плода;
- с отклонениями содержания сывороточных маркеров крови, то есть биохимических маркеров;
- с наличием в анамнезе беременных женщин рождения ребенка с МВПР, хромосомной патологией и др.;
- с установленным семейным носительством хромосомных аномалий или генных мутаций.

Для подтверждения или опровержения хромосомной патологии беременные группы риска направляются на инвазивную пренатальную диагностику (биопсия хориона, плацентоцентез, амниоцентез, кордоцентез). [5].

Процедура биопсии хориона обычно делается между 10 и 12 неделями гестации, когда жизнеспособность эмбриона легко определяется и плацента очерчена ясно. Процедура включает в себя отбор проб ткани из ворсинок области хориона трансцервикально путем введения катетера или трансабдоминально, под непрерывным ультразвуковым контролем [6]. Основным риском, связанным с

биопсией хориона является выкидыш, который составляет примерно 0,1% -0,2% выше фонового риска для потери плода и может быть зависеть от опыта оператора [7,8].

Плацентоцентез производится с 12 недели беременности и обычно имеет продолжительность несколько минут. Данная процедура заключается в заборе небольшого кусочка плаценты путем пункции через переднюю брюшную стенку. Манипуляция проводится под контролем УЗИ и не требует госпитализации. Клетки плаценты не надо культивировать, они имеют одинаковый хромосомный набор с плодом и их анализ позволяет исключить или подтвердить хромосомные патологии у плода. Результат обычно бывает готов в течение 3-5 часов, иногда возникает необходимость в культивировании клеток и сроки анализа удлиняются. Частота прерываний беременности у женщин, прошедших плацентоцентез, составляет около 1-1,5% [4].

Кордоцентез – это диагностическая инвазивная процедура, проводимая во 2 триместре беременности с 20 недель. Заключается он в заборе малого количества пуповинной крови плода путем прокола через переднюю брюшную стенку. Клетки крови плода дают наиболее достоверную информацию о хромосомном наборе плода, но для анализа их необходимо культивировать, поэтому результат выдается не ранее, чем через 1-2 недели. Риск прерывания беременности после кордоцентеза составляет 1,5-2% [9].

Цель данного исследования – обзор результатов проведенных нами инвазивных процедур пренатального скрининга, рассмотрение показаний к пренатальному генетическому скринингу, клинических рисков, преимуществ и ограничений каждого метода инвазивной пренатальной диагностики.

Наше исследование определило различные факторы,

при которых есть относительный риск и которые могут осложнить инвазивную диагностику: возраст матери, наличие миомы, случаи вагинального кровотечения, случаи индуцированного или спонтанного аборта, окрашивание кровью амниотической жидкости, а также различные факторы, связанные с самой процедурой: местоположение и пункции плаценты, количество проколов, кровотечение и кровь в амниотической жидкости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ результатов скрининга 409 женщин после проведенной инвазивной пренатальной диагностики, из них рандомизированно выбраны 100 женщин, у которых проспективно были отслежены результаты беременности и родов. Материалами генетического исследования явились ворсинки хориона и плаценты, а также лимфоциты пуповинной крови плода, которые были получены путем биопсии от 409 женщин при различных сроках беременности в период с января по май 2016 г. Метафазные клетки ворсинок хориона и плаценты были взяты прямым способом, а пробы лимфоцитов пуповинной крови - общепринятыми методами культивирования клеток крови. Окраску препаратов проводили по G-методу [12,13].

Анализ метафазных клеток осуществлялся с помощью микроскопа Aksioskop-40 (Carl Zeiss, Германия) и компьютерного программного обеспечения ВидеоТест-Карио 3.1 (Санкт-Петербург, Россия) [14].

Методом рандомизации выбраны 100 женщин, у которых определен относительный риск по каждой проведенной процедуре.

Таблица 1 – Частота хромосомных нарушений у плода. Результат обследования 409 беременных женщин с различными клиническими и лабораторными показателями

№ п/п	По различным показаниям	Количество беременных женщин		Хромосомные нарушения плода	
		n	%	n	%
1.	Сывороточные маркеры	140	34,2	14	10
2.	Возрастной фактор	53	13,0	3	5,7
3.	УЗИ маркеры	67	16,4	5	7,5
4.	В/Ф и УЗИ маркеры	59	14,4	1	1,7
5.	В/Ф +Сывороточные маркеры	44	10,8	2	4,55
6.	Сывороточные маркеры+УЗИ	16	3,9	1	6,3
7.	В/Ф +Сывороточные маркеры+УЗИ	9	2,2	1	11,11
8.	Хромосомные патология и МВПР в анамнезе	7	0,7	1	33,3
9.	Обследование	14	3,4	1	7,1
10.	Всего	409	100	29	-

Примечание: n – количество беременных женщин

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе историй болезни 409 женщин, направленных на инвазивную пренатальную диагностику, хромосомные нарушения плода выявлены у 29 беременных женщин, что составило 7,1%. Сбор материала осуществлялся путем выкопировки данных с элементами экспертного анализа из первичной медицинской документации.

Результаты цитогенетического исследования с учетом клинических и лабораторных показателей при инвазивной пренатальной диагностике представлены в таблицах 1 и 2.

Как видно из таблицы, цитогенетическое исследование с учетом фактора возраста, включая биохимические и УЗИ маркеры, проведено у 165-и (40,34%) беременных

женщин. В этой группе у 7 беременных женщин выявлены хромосомные нарушения плода, что составило 4,24%.

Анализ метафазных клеток проведен у 156 (38,14%) беременных женщин. У 15 (9,6%) из них выявлены хромосомные нарушения плода.

В группе риска только по УЗИ маркерам цитогенетические исследования проведены у 67 беременных женщин. По этим показаниям выявлено 5 (7,5%) хромосомных нарушений плода.

У 7 (0,7%) беременных женщин, имевших в анамнезе детей с хромосомными патологиями, только у 1 пациентки выявлены хромосомные нарушения плода. У 14 (0,6%) беременных женщин, направленных на цитогенетическое исследование в связи с наличием тяжелых заболеваний у родственников, хромосомные нарушения плода выявлены также только у 1 (7,1%) пациентки.

Таблица 1 – Частота хромосомных нарушений у плода. Результат обследования 409 беременных женщин с различными клиническими и лабораторными показателями

№ п/п	По различным показаниям	Количество беременных женщин		Хромосомные нарушения плода	
		n	%	n	%
1.	Сывороточные маркеры	36	36	4	11,1
2.	Возрастной фактор	9	9	-	-
3.	УЗИ маркеры	13	13	1	7,7
4.	В/Ф и УЗИ маркеры	9	9	1	11,1
5.	В/Ф +Сывороточные Маркеры	10	10	2	20
6.	Сывороточные маркеры+УЗИ	8	8	1	12,5
7.	В/Ф +Сывороточные маркеры+УЗИ	4	4	1	25
8.	Хромосомные патология и МВПР в анамнезе	3	3	1	33,3
9.	Обследование	8	8	1	12,5
10.	Всего:	100	100		-

Таблица 3 – Частота и спектр хромосомных нарушений у плода (100 женщин).

Хромосомные нарушения	Кариотип плода	n	Частота, %
численные			
Трисомия по 13 хромосоме (патау)	47,XX+13, 47,XY+13	1	8,3
Трисомия по 18 хромосоме (Эдвардс)	47,XX,+18; 47,XY+18	1	8,3
Трисомия по 21 хромосоме (Даун)	47,XX,+21; 47,XY+21	4	33,3
Трисомия по 21 хромосоме и дополнительная X-хромосома	48,XXY,+21	1	8,3
Моносомия по X-хромосоме	45,X	1	8,3
Полисомия по X-хромосоме у плода с женским кариотипом	47,XXX	1	8,3
Триплоидия	69,XXX	1	8,3
структурные			
Моносомия по X-хромосоме и робертсоновская транслокация между хромосомами 14 и 22	44,X,t(14/22)	1	8,3
Трисомия по хромосоме 21 и дополнительная маркерная хромосома	48,XY,+21,+mar	1	8,3
Всего		12	100

Анализ полученных данных показал, что из 12 выявленных случаев хромосомных нарушений 10 случаев составляет численные нарушения (83,3%), а остальные 2 (16,7%) относятся к различным структурным aberrациям. В 4-х случаях обнаружены нарушения в системе половых хромосом, в 6-и - в системе аутосом, что составляет 33,3% и 49,9%, соответственно. Из численных нарушений хромосом высокий удельный вес занимает трисомия по 21 хромосоме, что составляет 33,3%.

Полученные результаты свидетельствует о том, что массовый дородовой скрининг является эффективным способом выявления хромосомных нарушений плода.

Таким образом, цитогенетические методы исследования позволяют подтвердить или исключить наличие хромосомной патологии у плода и являются необходимым диагностическим звеном в дородовой диагностике беременных женщин группы риска.

Среди 409 историй болезни беременных женщин были отобраны в случайном порядке истории болезни 100 женщин для дальнейшего исследования, которое должно обратить внимание на вопрос клинической безопасности инвазивных методов, диагностической точности разных методов и определить уровень ложно-положительных и ложно-отрицательных результатов диагностических методов пренатальной диагностики, потому что такую точность нужно взвесить против безопасности этих методов для того, чтобы женщина могла сделать выбор на основании полной информации.

По данным анализа рисков осложнений по каждому методу мы выяснили, что при плацентобиопсии у 324 женщин было 7 случаев (1,5%) осложнений, у 1 (0,3%) беременной женщины было кровотечение появившееся сразу после процедуры, у 5 (1,5%) беременных женщин

были боли внизу живота, появившиеся сразу после процедуры, у 1 (0,3%) был случай преждевременного разрыва плодных оболочек через 3 часа после процедуры.

По хориониобиопсии у 1(1,4%) из 73 беременных женщин было осложнение – выкидыш на следующий день после процедуры.

Процедуры кордоцентеза у 2 беременных женщин прошли без осложнений. У 5 женщин после инвазивной процедуры плацентобиопсии были осложнения в виде болей внизу живота, но они были непродолжительны и были купированы лекарственным средством (дротаверин по 1 таблетке 3 раза в день 2 дня) с последующей пролонгацией беременности, которые завершились родами. Был 1 случай осложнения в виде кровотечения, который был связан с подтвержденной патологией - синдромом Дауна у плода (трисомия по 21 хромосоме). 1 случай осложнения в виде кровянистых выделений возможно связан с отягощенным гинекологическим анамнезом женщины (миома тела матки), беременность также пролонгирована и завершена родами без осложнений. В 1 случае, когда был преждевременный разрыв плодных оболочек после плацентобиопсии, беременность протекала на фоне хронического цистита. При нем возможно повышается проницаемость плодных оболочек на фоне восходящей инфекции, что и стало причиной преждевременного разрыва плодных оболочек. Был 1 случай выкидыша после хориониобиопсии в течение следующего дня. Он был связан с подтвержденной патологией у плода, имевшего аномалии, не совместимые с жизнью (моносомия по X-хромосоме и робертсоновская транслокация между хромосомами 14 и 22).

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты исследования указали на

относительный риск, связанный с инвазивной процедурой пренатальной диагностики. Установлена потеря плода при хорионбиопсии в 1,4% случаев. При плацентобиопсии наблюдались осложнения беременности, связанные с наличием у беременных женщин отягощенного гинекологического анамнеза (миома тела матки у 3-х), а также с экстрагенитальной патологией в анамнезе. В девяти случаях проведения инвазивных процедур риск потери плода и осложнений беременности был связан с задним расположением плаценты (2,3%) в матке. Это,

вероятно, связано со сложностью взятия биопсийного материала. При кордоцентезе осложнении беременности не отмечались, что, безусловно, связано с небольшим числом (всего 2 случая) процедур. Общая оценка инвазивных методов пренатальной диагностики не выявила их существенных отрицательных последствий на течение и завершение беременности. Данные показывают относительную безопасность их применения сопоставимую с беременными женщинами в общей популяции г.Алматы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Официальный сайт :Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии МЗСР РК <http://ncagip.kz/press-sluzhba/news/235-utspyv.html>
2. Скрининговая программа дородовой диагностики и профилактики врожденных и наследственных заболеваний у детей. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 28 марта 2006 года № 140.
3. Приказ МЗ РК № 669 от 31.08.2017 года «Об изменениях к Правилам организации скрининга», который законодательно утвердил строгое соблюдение международных стандартов генетического скрининга.
4. What's new in prenatal screening and diagnosis? Jennifer A. Bubb, MS, Anne L. Matthews, RN, PhD. Elsevier Saunders, 2004. DOI: 10.1016/j.pop.2004.04.011
5. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.С. Баранова. 2-е изд. - М.: «МЕДпресс-информ», 2007. - 416 с.
6. Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. Practice Bulletin, Number 162, May 2016. PMID: 26938573 DOI: 10.1097/AOG.0000000000001405
7. Invasive Prenatal Diagnosis. Sonja Pop-Trajković¹, Vladimir Antić¹ and Vesna Kopitović². Prenatal Diagnosis - Morphology Scan and Invasive Methods. Edited by Dr. Richard Choy ISBN 978-953-51-0614-2 Publisher InTech June, 2012 p16-18.
8. Aubrey Milunsky, Jeff Milunsky. Genetic Disorders and the Fetus: Diagnosis, Prevention and Treatment, 6th ed: W-B, 2010, - 1184 p.
9. Dijana Plaseska-Karanfilska. Human Genetic Diseases, Croatia: 2011, - 286 p.
10. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышев В.Н. Медицинская цитогенетика – М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2006, - 299 с.
11. Hong Fong L. Mark. Medical Cytogenetics. New York.: Marcel Dekker, Inc., 2000, - 680 p.
11. ВидеоТест – Карио 3.1. <http://www.videotest.ru/ru/products/9>

REFERENCES

1. Ofitsialnyiy sayt :Nauchnyiy tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii MZSR RK <http://ncagip.kz/press-sluzhba/news/235-utspyv.html>
2. Skringingovaya programma dorodovoy diagnostiki i profilaktiki vrozhdennyih i nasledstvennyih zabolevaniy u detey. Prikaz Ministra zdavoohraneniya Respubliki Kazahstan ot 28 marta 2006 goda # 140.
3. Prikaz MZ RK # 669 ot 31.08.2017 goda «Ob izmeneniyah k Pravilam organizatsii skringinga», kotoryiy zakonodatelno utverdil strogoe soblyudenie mezhdunarodnyih standartov geneticheskogo skringinga.
4. What's new in prenatal screening and diagnosis? Jennifer A. Bubb, MS, Anne L. Matthews, RN, PhD. Elsevier Saunders, 2004. DOI: 10.1016/j.pop.2004.04.011
5. Prenatalnaya diagnostika nasledstvennyih i vrozhdennyih bolezney / Pod red. E.K. Aylamaziyana, V.C. Baranova. 2-e izd. - M.: «MEDpress-inform», 2007. - 416 s.
6. Prenatal diagnostic testing for genetic disorders. Practice Bulletin, Number 162, May 2016. PMID: 26938573 DOI: 10.1097/AOG.0000000000001405
7. Invasive Prenatal Diagnosis. Sonja Pop-Trajkovi

SUMMARY

ASSESSMENT OF CLINICAL SAFETY AND EFFECTIVENESS OF PRENATAL DIAGNOSTICS METHODS

A.I. Korkan, G. Sailaukhankyzy
Kazakh Medical University of Continuing Education
Kazakhstan, Almaty

In the presented study, “Assessment of clinical safety and effectiveness of invasive prenatal diagnostics methods” the impact of invasive methods of prenatal diagnosis on the course and outcome of pregnancy and further woman’s reproductive performance in patients who underwent invasive prenatal diagnosis in Almaty for the period of January-December 2016 were assessed. The results of prenatal invasive diagnostics in 409 women and further outcomes of the current pregnancy were retrospectively and prospectively monitored. According to the results of the performed work, the general assessment of invasive methods of prenatal diagnosis did not reveal any significant negative consequences of the procedures on the course and completion of pregnancy and it showed the relative safety of the use. The connection between the risk of pregnancy complications and the factor of a burdened gynecological history associated with the presence of woman’s uterine body fibroid was shown. A direct correlation was established between the risk factor for pregnancy loss after a chorion biopsy and the presence of a fetal chromosomal abnormality.

Key words: *invasive methods of prenatal diagnosis, chorion biopsy, genetic screening, fetal chromosomal abnormalities.*

ТҮЙІНДЕМЕ

КЛИНИКАЛЫҚ ҚАУІПСІЗДІКТІ БАҒАЛАУ ЖӘНЕ ПРЕНАТАЛЬДЫҚ ДИАГНОСТИКА ӘДІСТЕРІНІҢ ТИІМДІЛІГІ

А.И. Коркан, Г. Сайлауханкызы
Қазақ Медициналық Үздіксіз білім беру университеті
Қазақстан, Алматы

Ұсынылған «Пренатальды диагностиканың инвазивті әдістерінің клиникалық қауіпсіздігін бағалау» атты зерттеуде пренатальды диагностиканың инвазивті әдістердің жүктіліктің барысы мен нәтижесіне әсері, сондай-ақ Алматы қаласында 2016 жылғы қаңтар-желтоқсан аралығындағы инвазивті пренатальды диагностикадан өткен пациенттердегі әйелдердің репродуктивті өнімділігі бағаланды. 409 әйелдегі пренатальды инвазивті диагностика нәтижелері және ағымдағы жүктіліктің нәтижелері ретроспективті және проспективті бақыланды. Жұмыс нәтижелеріне сәйкес, пренатальды диагностиканың инвазивті әдістерінің жалпы бағасы жүктіліктің өтуі мен аяқталу процедураларының маңызды жағымсыз салдарын анықтамады және оларды қолданудың салыстырмалы қауіпсіздігін көрсетті. Жүктіліктің асқыну қаупі мен әйелдің жатыр мойны миомасының болуымен байланысты ауыр гинекологиялық сыртартқы(анамнез) арасындағы байланыс көрсетілген. Хориондық биопсиядан кейін жүктілікті жоғалту қаупі факторымен ұрықта хромосомалық патологияның болуы арасында тікелей байланыс орнатылды.

Түйін сөздер: *пренатальды диагностиканың инвазивті әдістері, хориондық биопсия, генетикалық скрининг, ұрықтың хромосомалық ауытқулары.*