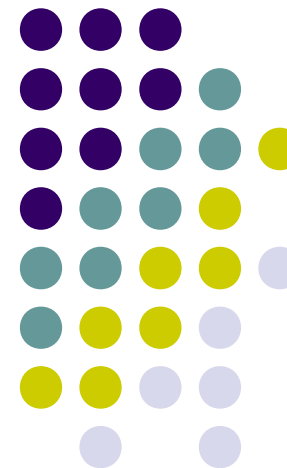


Организация пренатального скрининга в условиях лаборатории и клиники

Игорь Иванович Гузов,
Клиники и лаборатории ЦИР
Генеральный директор



До беременности и вне беременности



- Сведения о скрининге размещены на сайте, в виде брошюр и буклетов доступны в клиниках, посылаются по электронной почте по запросам
- Видеоролики и плакаты по скринингу демонстрируются внутри клиник и рядом с процедурными кабинетами
- Врачи и сотрудники лаборатории отвечают на вопросы по скринингу на интернет-форуме
- Врачи акушеры-гинекологи активно отвечают на вопросы по скринингу на внешних информационных площадках

Беременность наступила



- При первом посещении врача во время беременности, а в случае внешних пациенток - при первом обращении во время беременности с помощью специального модуля клинической информационной системы рассчитывается дата зачатия и как можно более точный срок беременности
- Учитываются дата последней менструации, продолжительность и регулярность цикла, данные базальной температуры, данные УЗИ, данные IVF/ET
- Сведения о дате зачатия могут дополнительно уточняться в дальнейшем.

Беременность наступила



- После 8 недель беременности, когда происходит отсев большинства случаев остановок развития беременности I триместра, производится расчет оптимальных сроков скрининга I триместра.
- Пациентка получает направление на ультразвуковой и биохимический скрининг с точным диапазоном дат.
- Заполняется специальная анкета
- Анкета заполняется с помощью врача или специально обученной акушерки.

Беременность наступила



- При заполнении анкеты внимание уделяется всему, что может повлиять на результаты скрининга, в частности, принимаемым во время беременности лекарственными препаратами, сопутствующим заболеваниям и пр.
- Данные анкеты вводятся в базу данных

Скрининг I триместра беременности



- Оптимальные сроки: 11-12 акушерских недель
- Все врачи ультразвуковой диагностики прошли специальную подготовку по скринингу I триместра
- Перед взятием крови для биохимического скрининга специально обученная акушерка проверяет правильность заполнения анкеты, помогает заполнить анкету внешним пациенткам, проводит необходимые для скрининга биометрические измерения

Скрининг I триместра беременности



- Обучение акушерок, помогающих заполнению анкет, проводится под контролем главного врача клиник и руководства лаборатории
- Непосредственная координация работы подразделения медсестер и акушерок «смотровой зоны» осуществляется медсестрой-наставником
- Кроме помощи в заполнении анкет скрининга сестринское подразделение «смотровой зоны» осуществляет забор мазков и помощь в заполнении анкет для других сложных анализов (EFORT-тест, гормональные анализы, гемостаз и пр.)

Итоги скрининга I триместра беременности



- План ведения беременности предусматривает взятие в сроки скрининга и других важных плановых анализов.
- Поэтому сроки получения результатов скрининга совпадают со сроками плановой этапной консультации врача акушера-гинеколога
- Все врачи акушеры-гинекологи прошли специальное обучение по анализу результатов пренатального скрининга⁸

Итоги скрининга I триместра беременности



- На консультации врача акушера-гинеколога принимается решение о целесообразности дополнительного УЗИ в 16-18 недель («генетический ультразвуковой скрининг»), консультации клинического генетика или направления пациентки для проведения пренатальной диагностики
- Рассчитываются сроки биохимического скрининга II триместра с точными датами

Скрининг II триместра беременности



- Общий ХГЧ или свободная бета-субъединица ХГЧ
- Альфафетопротейн
- Свободный эстриол
- Ингибин А

Скрининг II триместра беременности



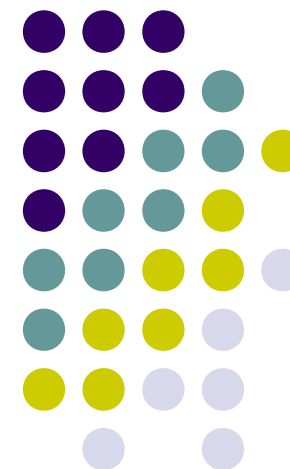
- Сроки проведения скрининга совпадают с плановой консультацией во время беременности
- Врач акушер-гинеколог анализирует результаты скрининга и принимает решение о дополнительных действиях (направление в центр пренатальной диагностики, дополнительная консультация генетика, проведение дополнительных анализов)

Биохимический скрининг при беременности и лаборатория



- Мало исследований сопоставимо по своей значимости для судьбы плода с пренатальным скринингом
- Особое внимание уделяется контролю качества, выбору реактивов и приборов, преаналитическому этапу
- Пренатальный скрининг - зона особого контроля руководства лаборатории
- Расчет результатов скрининга проводит ограниченный круг специально подготовленных сотрудников
- Все аномальные результаты просматриваются заведующим лабораторией

Скрининг состояния плода во время беременности: не только скрининг, не только аномалий



Типичные профили МоМ - Первый триместр



Аномалия	PAPP-A	Своб. β-ХГЧ
Тр.21 (синдром Дауна)	0,41	1,98
Тр.18 (Синдром Эдвардса)	0,16	0,34
Триплоидия типа I/II (мужского/женского)	0,75/0,06	
Синдром Шерешевского-Тернера	0,49	1,11
Синдром Клайнфельтера	0,88	1,07

РАРР-А при хромосомных аномалиях



- Трисомия 21: Median MoM : **0.41** (N=12 публикаций)
- Трисомия 18: Median MoM : **0.16** (N=45, 1-й триместр)
: **0.11** (N=70, 2-й триместр)
- Трисомия 13: Median MoM : **0.25** (N=42)
- Триплоидия
 - Тип I (отцовский) Median MoM : **0.75**
 - Тип II (материнский) Median MoM : **0.06**
- Шерешевского-Тернера (45,X) MoM : **0.49**
- Другие аномалии половых хромосом :
47 (XXX,XXY,XY Y) Median MoM : **0.88**

Св. β -хГЧ в первом триместре при хромосомных аномалиях



- Трисомия 21: Median MoM : **1.98** (N=579)
- Трисомия 18: Median MoM : **0.34** (N=23, 1-й триместр)
- Трисомия 13: Median MoM : **0.51** (N=42)
- Триплоидия: Median MoM : **4.59** (N=25)
 - Тип I (отцовский): MoM : **8.04**
 - Тип II (материнский): MoM : **0.18**
- Шерешевского-Тернера (45,X) MoM : **1.11** (N=46) (Нет значимых различий!)
- Другие аномалии половых хромосом 47 (XXX,XXY,XYX)
Median MoM : **1.07** (Нет значимых различий)

Двойной тест I триместра и хромосомные аномалии



- Выявляемость: св. бета ХГЧ + РАРР-А + NT – около 90% случаев синдрома Дауна
- Добавление измерения носовой кости повышает выявляемость трисомии 21 до 97%

Двойной тест I триместра и нехромосомные аномалии



**РАРР-А и свободная бета-
ХГЧ как маркеры риска
осложнений беременности**

PAPP-A



- Pregnancy-associated plasma protein A (связанный с беременностью плазменный белок А)
- Протеаза, специфически разрушающая белок 4, связывающий инсулиноподобные факторы роста (IGF1 и IGF2)

IGFBP



- IGFBP = Insulin-like growth factor binding proteins = Белки, связывающие инсулиноподобные факторы роста (IGF)
- Почти 98% IGF-1 связано с одним из 6 IGFBP:
 - IGFBP1
 - IGFBP2
 - IGFBP3
 - IGFBP4
 - IGFBP5
 - IGFBP6

IGFBP и IGF



- Разрушение IGFBP приводит к повышению концентрации свободной (не связанной с транспортным белком) фракции IGF, что повышает активность ростовых факторов
- IGF играют важную роль в плацентации
- PAPPA является белком плаценты, усиливающим действие IGF
- Низкие уровни PAPPA приводят к снижению активности IGF1 и IGF2, участвующих в плацентации и ремоделировании спиральных артерий
- Снижение активности PAPPA является маркером нарушений плацентации в первом триместре беременности, что может приводить к декомпенсации плацентарной функции в дальнейшем и быть причиной осложнений беременности

Ростовые факторы и исход беременности



- Управление инсулиноподобными факторами роста является ключевым фактором плацентации
- Нарушение этого процесса может приводить к тяжелым осложнениям беременности
- Определение уровня PAPP-A имеет важное значение для прогнозирования риска осложнений и принятия адекватных мер, начиная с ранних сроков беременности

Снижение уровня PAPP-A (швейцарские данные)



Нормальная беременность	1,009 MoM
Самопроизвольные выкидыши (до 22 недель беременности)	0,740 MoM
Преждевременные роды (22-37 недель)	0,875 MoM
Кардиопатии	0,78 MoM

First trimester screening for trisomy 21 Do the parameters used detect more pathologies than just Down syndrome? – G. Kabili et al, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Volume 114, Issue 1, 10 May 2004, Pages 35-38

Снижение уровня PAPP-A (шотландские данные)

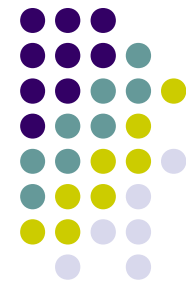


Повышение риска осложнений беременности при PAPP-A меньше 5 перцентили, определенного на сроке 8-14 недель

Задержка внутриутробного роста плода	2,9
Недонашивание беременности с 24 по 32 недели	2,9
Недонашивание беременности с 33 по 36 недель	2,4
Нефропатия	2,3
Мертворождение	3,6

Gordon C. S. Smith et al., 2002 (9002 женщины)

Свободная бета- субъединица ХГЧ



- Не связана с альфа-субъединицей
- Является более информативным маркером в первом триместре беременности, чем общий ХГЧ (меньший разброс значений)

ХГЧ



- Физиологическая роль: поддержка работы желтого тела
- Один из сигналов «узнавания» беременности, посылаемых плодным яйцом в организм матери (низкая активность ХГЧ для материнского организма – один из сигналов «слабости» плодного яйца)

ХГЧ



- Может быть повышен либо понижен при различных осложнениях беременности
- В большинстве случаев на риск осложнений беременности указывает повышение уровня общего ХГЧ и свободной бета-субъединицы

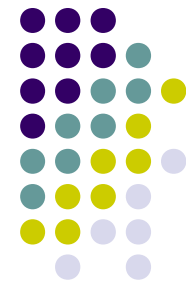
Свободная бета-субъединица ХГЧ при нормальной и осложненной беременности (средние МоМ)



Нормальная беременность	1,099
Самопроизвольный выкидыш	1,3
Нефропатия	1,361
Гипертензия	1,259
Угрожающий выкидыш	1,489
Задержка внутриутробного развития	1,183
Кардиопатии	1,489
Пороки развития	1,151

First trimester screening for trisomy 21 Do the parameters used detect more pathologies than just Down syndrome? – G. Kabili et al, European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology Volume 114, Issue 1, 10 May 2004, Pages 35-38

Почему повышается ХГЧ? (гипотезы)



- Некроз трофобласта
- Попытка трофобласта стабилизироваться после кислородного стресса

Четверной тест второго триместра беременности



- Общий ХГЧ и/или свободная бета-субъединица ХГЧ
- Альфафетопротеин
- Свободный (неконъюгированный эстриол)
- Ингибин А



Типичные профили МоМ - Второй триместр

Аномалия	АФП	Общ. ХГЧ	Св. Е3	Ингибин А
Тр.21 (синдром Дауна)	0,75	2,32	0,82	1,79
Тр.18 (синдром Эдвардса)	0,65	0,36	0,43	0,88
Триплоидия типа I/II	6,97	13	0,69	
Синдром Шерешевского-Тернера	0,99	1,98	0,68	
Синдром Клайнфельтера	1,19	2,11	0,60	0,64-3,91

Двойной тест II триместра и нехромосомные аномалии



Компоненты четверного теста как маркеры риска осложнений беременности

Альфафетопротейн



- Фетальный гликопротеин
- Молекулярная масса 69 кДа
- Одна белковая цепь
- Содержание углеводов (степень гликирования): 3-5%
- Вырабатывается желточным пузырьком и печенью плода

Альфафетопротейн



- Группа альбуминоидов:
 - альбумин
 - белок, связывающий витамин D
 - альфа-фетопротейн
 - альфа-альбумин

Биологическое значение



- Транспортный белок: билирубин, жирные кислоты, ретиноиды, стероиды, тяжелые металлы, красители, флавоноиды, фитоэстрогены, диоксины, лекарства
- Не только транспортный белок: регуляция иммунного ответа, регуляция роста и развития, детоксикация

Отклонения в значениях АФП



І и ІІ триместры

- Маловодие
- Агенезия почек
- Дефекты желудочно-кишечного тракта
- Задержка роста плода
- Кистозная гигрома
- Фетально-материнское кровотечение
- Окклюзия сосудов плаценты
- Многоплодная беременность

ІІІ триместр

- Тяжелая нефропатия
- Задержка внутриутробного роста
- Преждевременные роды
- Внутриутробная гипоксия плода
- Антенатальная смерть плода
- Предлежание плаценты
- Плотное прикрепление плаценты
- Отслойка плаценты
- Незрелость

Состояния плода



Высокие уровни

Низкие уровни

- Spina bifida
- Анэнцефалия
- Duodemat
- Омфалоцеле
- Гастрошизис
- Врожденный нефроз
- Нейробластома, гепатобластома
- Тирозинемия
- Герминально-клеточные опухоли

- Пустое плодное яйцо
- Многоводие
- Инсулинозависимый диабет
- Диафрагмальные грыжи
- Трисомия 21
- Синдром Тернера/водянка
- ЗВРП
- Гидроцефалия
- Трисомия 18

Осложнения беременности



Высокие уровни

Низкие уровни

- Мертворождение
- Преждевременные роды
- Многоплодная беременность
- Низкая масса тела
- Гестоз
- Резус-изоиммунизация

- Недонашивание
- Пузырный занос
- Смерть плода
- ВИЧ-инфекция
- Самопроизвольный выкидыш

Ингибин А



- Гормон группы трансформирующего фактора роста бета (TGF-beta)
- Участвует в инвазии спиральных артерий и восстановлении поврежденной плацентарной ткани
- Участвует в ауто- и паракринной регуляции плаценты
- Секреция меняется в ответ на изменения ауто- и паракринного синтеза воспалительных цитокинов
- Вместе с PAI-1 и PAI-2 может играть роль в тромбофилических состояниях при беременности

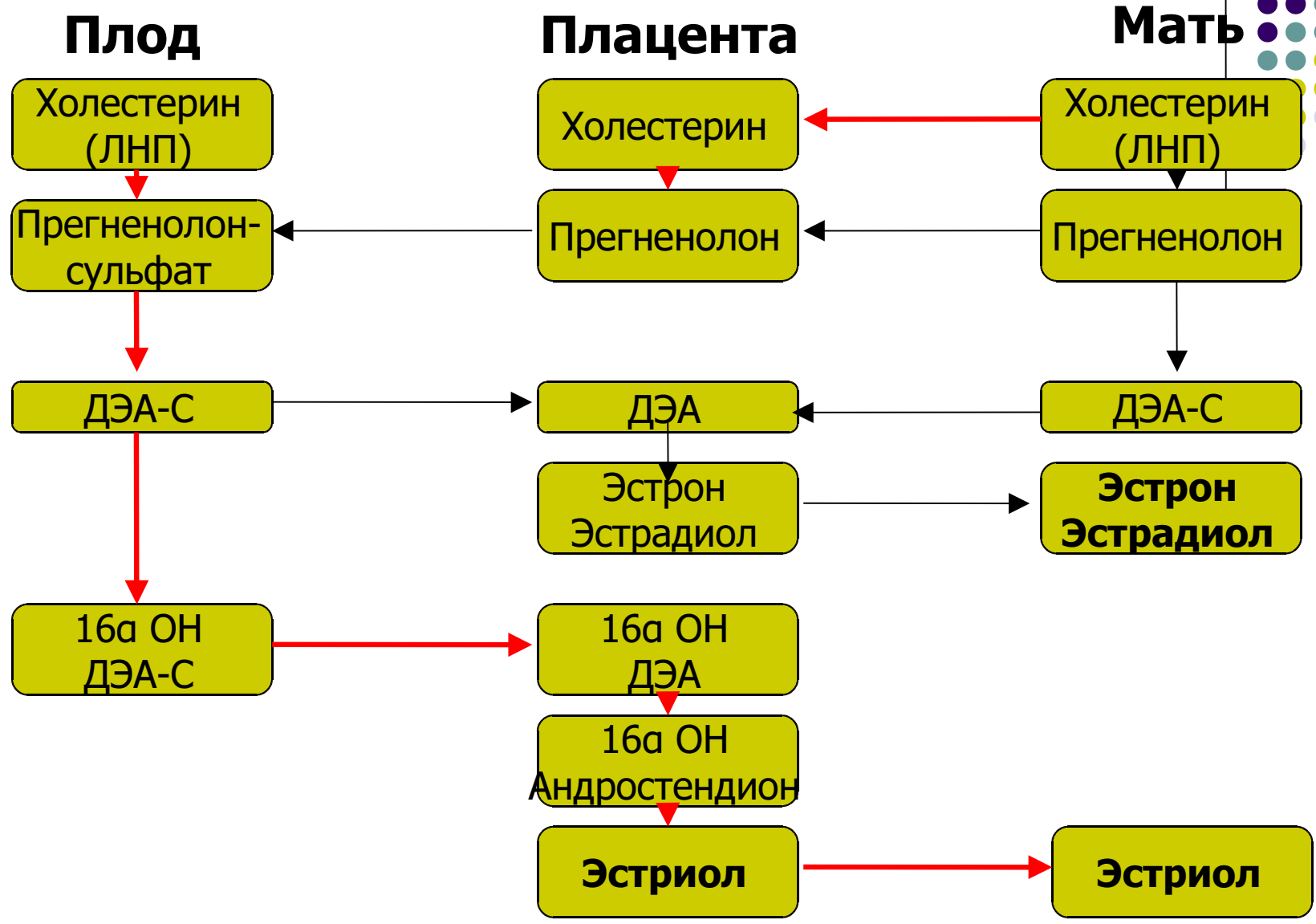
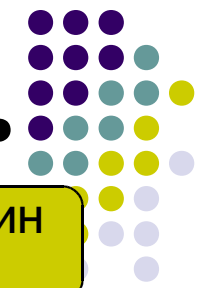
Четверной тест как маркер прогноза нефропатии



- Маркеры четверного теста беременности могут быть использованы как маркеры нефропатии
- Исследование 2004 г. показало, что для уверенного прогнозирования риска нефропатии необходимо использование всех 4-х маркеров (Conde-Agudelo et al., 2004)

Свободный эстриол





ДЭА-С и эстрогены



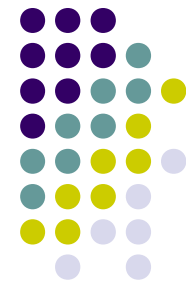
- 90% эстриола после 20 недель беременности образуются из ДЭА-С плода
- Большой выход ДЭА-С из надпочечника плода связан с низкой активностью 3β -гидроксистероид-дегидрогеназы
- Протективным механизмом, защищающим плод от избытка андрогенной активности является быстрая конъюгация стероидов с сульфатом
- В сутки плод вырабатывает более 200 мг ДЭА-С в день, в 10 раз больше матери

Надпочечники плода



- Дифференцировка к 7 неделям беременности
- Широкая фетальная зона и узкая дефинитивная зона
- К концу первого триместра размеры надпочечников больше размеров почек
- В течение последних недель беременности размеры увеличиваются в 4 раза
- После 20 недель беременности надпочечники нуждаются в стимуляции АКТГ

Надпочечники плода



- Фетальная зона
 - ДЭА-С
- Дефинитивная зона
 - Кортизол
 - Альдостерон

Надпочечники плода



- Кортизол плода регулируется отдельно от кортизола матери
- Плацента не пропускает к плоду материнский кортизол за счет высокой активности 11β -гидроксистероид-дегидрогеназы (кортизол—кортизон)
- Активность 11β -гидроксистероид-дегидрогеназы стимулируют эстрогены плаценты
- Синтетические стероиды (метипред) легко проходят через плаценту и подавляют секрецию АКТГ у плода, снижая секрецию ДЭА-С и синтез эстрогенов
- Уровень свободного эстриола в крови матери остается сниженным в течение 2 недель после прекращения приема дексаметазона

Эстриол
Печень матери

Конъюгация
Экскреция

ЖКТ матери

Обратное всасывание
конъюгатов

90% конъюгировано
10% свободный



Свободный эстриол



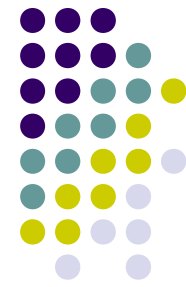
- Уровень зависит от синтеза предшественников у плода, трансформации в плаценте, метаболизма в организме матери

Свободный эстриол



- Снижение
 - Аномалии плода (анэнцефалия, трисомия 18)
 - Наследственная недостаточность сульфатазы плаценты (сцепленное с полом рецессивное наследование)
 - Хроническая гипоксия плода
 - Прием глюкокортикоидов и антибиотиков

Свободный эстриол



- Повышение
 - Острая гипоксия плода
 - Врожденная гиперплазия коры надпочечников
 - Почечная недостаточность у матери

Вывод



- При проведении тройного теста недооценка значимости клинической информации, в частности, приема лекарств и особенностей медицинской практики в регионе может приводить к грубым ошибкам скрининга



Спасибо за внимание!