

УДК 618.33-007-07

## ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПЛОДА

Л.И. Трубникова<sup>1</sup>, Р.Р. Азизова<sup>2</sup>, В.Д. Таджиева<sup>1</sup>,  
В.Ю. Жданова<sup>2</sup>, Ф.А. Измайлова<sup>1</sup>, Г.Р. Пигина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ульяновский государственный университет,

<sup>2</sup>Ульяновская областная клиническая больница

Изучена структура врожденных пороков развития (ВПР) центральной нервной системы (ЦНС) плода, выявлены особенности содержания сывороточных маркеров альфа-фетопротеина (АФП) и хорионического гонадотропина (ХГЧ) при различных пороках, показано значительное повышение уровня АФП при энцефалоцеле, синдроме Арнольда-Киари, анэнцефалии, разнонаправленное изменение уровня ХГЧ при гидроцефалии. Изменения сывороточных маркеров характерны для 90,9 % женщин с врожденными пороками развития центральной нервной системы.

**Ключевые слова:** беременность, врожденные пороки развития плода, сывороточные маркеры, центральная нервная система, перинатальная смертность.

**Введение.** Современная демографическая ситуация в России имеет четко выраженную направленность – низкий уровень рождаемости, сопровождающийся высокими, несмотря на снижение в последние годы, показателями перинатальной и младенческой смертности. Возросло количество осложнений беременности, увеличилась заболеваемость новорожденных. Значительно ухудшилась статистика по структуре ранней детской заболеваемости и смертности за счет увеличения роли перинатальных факторов.

В Ульяновской области в 2000–2010 гг. количество родов в год в среднем составило 12 328 (от 11 543 рожденных в 2000 г. до 13 411 – в 2010 г.), перинатальные потери постепенно снижались от 16,8 % в 2000 г. до 11,2 % в 2005 г. и до 6,7 % в 2010 г., однако ранняя неонатальная смертность несколько увеличилась (с 3,50 на 1000 родившихся живыми и мертвыми в 2000 г. до 5,49 – в 2010 г.). В структуре причин смерти детей первого года жизни основные причины составляли синдром дыхательных расстройств, гипоксические состояния, ВПР. В то же время доля ВПР снижалась с 50,4 на 10 000 родившихся живыми в 2000 г. до 28,4 в 2005 г. и находилась на относительно стабильном уровне до 2010 г. (19,9 на 10 000 родившихся живыми). Таким

образом, среди основных причин репродуктивных потерь в перинатальном периоде врожденные пороки развития плода (ВПР) стабильно занимают лидирующее место. По данным Национального центра по врожденным дефектам США, в мире ежегодно рождается от 10 до 20 млн детей с врожденными аномалиями. Частота ВПР чрезвычайно высока среди живорожденных (1 из 30), мертворожденных (1 из 10), умерших (2 из 10) и перинатальных потерь (20,6 %), в структуре младенческой смертности (20 %), а также в структуре детской заболеваемости (20 %).

По данным EUROCAT, популяционная частота ВПР составляет 2,3 %. В то же время результаты исследований [7] свидетельствуют, что общая частота ВПР в России существенно ниже средневропейского показателя, составляя 0,6 против 1,27 %. Ежегодно в РФ на каждую тысячу рождается от 40 до 50 детей с врожденными и наследственными заболеваниями [7]. Общее число впервые зарегистрированных больных с ВПР в России в 2000 г. достигло 213–220 тыс. При этом отмечен заметный рост числа больных с первичным диагнозом ВПР – с 1,48 в 2000 г. до 1,74 – в 2003 г. [1; 2].

В этой связи становится совершенно очевидным, что профилактика наследственной и

врожденной патологии в России имеет не только большое медицинское, но и важное социальное значение. Решающая роль в комплексе мероприятий по профилактике и предупреждению наследственных и врожденных болезней принадлежит пренатальной диагностике, позволяющей предотвратить рождение детей с тяжелыми некорригирующимися, смертельными пороками развития, генными и хромосомными болезнями и тем самым уменьшить генетический груз популяции. Показатели частоты дородового выявления ВПР варьируют в широких пределах: от 0,29 и 0,14 % до цифр, превышающих средний показатель общей частоты ВПР в Европе (2,8 и 2,53 %), – и в значительной мере зависят от технических возможностей – класса ультразвукового аппарата и квалификации врача [9].

Большую роль в становлении пренатальной диагностики сыграли внедрение в акушерство метода ультрасонографии, биохимического скрининга, разработка методов карiotипирования. Использование УЗИ в настоящее время позволяет выявлять до 86 % всех ВПР [5]. В 80-е гг. XX в. были заложены концептуальные и методические основы биохимического скрининга – определения эмбриональных сывороточных белков. Основным компонентом фетальной сыворотки на ранних сроках беременности является  $\alpha$ -фетопротеин (АФП), он вырабатывается желточным мешком и печенью плода, экскретируется с мочой в амниотическую жидкость, проникает в кровь матери через плаценту или плодные оболочки. АФП определяется в крови матери с 5–6 нед., и уровень его прогрессивно повышается по мере увеличения срока беременности. Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) синтезируется клетками цитотрофобласта плаценты и обнаруживается в крови на 10–11 день оплодотворения. По мере увеличения срока беременности ХГЧ в крови повышается на протяжении 30 дней, достигая максимума к 8–9 нед. беременности, и затем после 10 нед. заметно снижается.

По данным Всемирной организации здравоохранения, частота врожденных и наследственных заболеваний плода составляет 4–6 %, из них пороки развития – 2,5 %, хромосомные нарушения – 0,8 % и моногенные

заболевания – 1 %. Наиболее часто встречаются пороки развития сердечно-сосудистой, нервной, костно-мышечной системы и органов пищеварения, однако четких представлений о структуре пороков до настоящего времени нет. Общее количество зарегистрированных ВПР в Ульяновской области за 2000–2010 гг. составило 1245.

Анализ частоты встречаемости ВПР у плодов, проведенный в Ульяновской области за 2000–2010 гг., показал, что первое место в их структуре занимают ВПР ЦНС плода – 413 случаев (33 %), ВПР мочевыделительной системы – 239 случаев (19 %), сердечно-сосудистой системы – 189 случаев (15 %), желудочно-кишечного тракта – 76 случаев (6 %), опорно-двигательного аппарата – 76 случаев (6 %), лицевых структур – 60 случаев (4,8 %), и 16,1 % приходится на множественные ВПР, ВПР передней брюшной стенки, опухоли и др. [4; 8].

Изучение ВПР ЦНС имеет большое значение, т.к. заболеваемость и смертность вследствие ВПР мозга в настоящее время занимают одно из первых мест среди всех ВПР в младенческом возрасте. ВПР ЦНС по частоте встречаемости занимают одно из лидирующих мест в популяции, составляя от 10 до 30 % всех пороков развития [3]. Одной из причин такого положения является несвоевременность выявления и сложность точной дифференциальной диагностики ряда нозологических форм ВПР мозга у плода в связи с отсутствием во многих родовспомогательных учреждениях технических возможностей полноценной диагностики. Современные ультразвуковые технологии, в том числе применение 3D-реконструкций, открыли новые возможности в оценке структур головного мозга плода, идентификации широкого спектра различных аномалий развития ЦНС.

**Целью исследования** явилась оценка диагностической значимости комплексного применения ультразвуковых критериев и показателей биохимического скрининга в диагностике ВПР ЦНС.

**Материалы и методы.** В пренатальном центре УОКБ проведено комплексное обследование 2000 беременных женщин при сроке беременности 12–22 нед. Из этого числа бе-

ременных выявлен 131 случай ВПР – 6,6 %, из них у 43 плодов установлены пороки развития ЦНС – 32,8 %. Для углубленного обследования были выбраны 73 беременные женщины в возрасте 17–40 лет.

Обследованные были разделены на две группы: 1-я группа, контрольная – беременные женщины без УЗИ-признаков ВПР (40 женщин); 2-я группа – беременные женщины с УЗИ-признаками ВПР (33 женщины). В обеих группах возраст женщин был сопоставим и в среднем составил  $27 \pm 6$  лет. В контрольной и основной группах первобеременные составили 57,6 %, повторнобеременные – 42,4 %. Среди повторнобеременных у 50 % женщин отмечен отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (самопроизвольные выкидыши). У 42 % женщин с ВПР ЦНС имелись такие факторы риска, как курение, профессиональные вредности.

Беременные женщины обследованы в соответствии со стандартом к сроку беременности – общеклиническое, акушерское обследование, УЗИ в динамике, мазки на степень чистоты, бактериологическое обследование, ПЦР на ИППП, в том числе на ВПГ, ЦМВ, вирус Эпштейна-Барр, краснухи, биохимические исследования крови и мочи. Беременные осмотрены терапевтом и стоматологом.

Для выявления врожденных пороков развития ЦНС плода использовались методы пренатального скрининга в I–II триместре беременности – ультразвуковое исследование плода с использованием УЗ аппарата ACCUVIX XQ фирмы Medison с возможностью 3D/4D-реконструкции. Из ультразвуковых методов исследования применялись двухмерная эхография и трехмерная эхография с использованием серий аксиальных плоскостей, мультиплоскостная методика, которая включает сагиттальные и фронтальные плоскости сканирования мозга. Оценка позвоночника плода осуществлялась УЗИ-исследованием во фронтальной, сагиттальной, поперечной плоскостях. При проведении УЗ исследования использовался динамический режим (исследование проводилось в реальном времени путем получения «динамических» и «статических» изображений), для изучения и проведения измерений – полипо-

зиционный режим (позволял получить максимально возможное количество точек сканирования головы и позвоночника плода).

Для сопоставления информативности УЗИ-исследований и показателей биохимического скрининга проводилось определение содержания сывороточных маркеров: альфа-фетопротейна (АФП) и хорионического гонадотропина (ХГЧ) на 15–18 нед. беременности. Определение сывороточных маркеров выполнялось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Для определения АФП применялся набор ИФА – АФП – 1, для ХГЧ – набор Гонадотропин ИФА – ХГЧ – 1, в которых использовался «сэндвич» – вариант твердофазного ИФА. Для реализации этого варианта использованы два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к АФП и ХГЧ. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе, второе конъюгировано с пероксидазой хрена. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству АФП или ХГЧ в исследуемом образце. В связи со значительной индивидуальной вариабельностью уровней сывороточных маркеров в норме индивидуальные их значения у конкретной беременной были оценены дополнительно через величину Мом, которая представляет собой условную единицу кратности, т.е. отношение индивидуальных концентраций в Ме/мл к медиане в Ме/мл для данного срока беременности. Нормативные значения для АФП и ХГЧ составляли 0,5–2 Мом. Математическую обработку полученных данных выполняли на персональном компьютере в среде Windows XP, с использованием статистического пакета Statistica 6,0 фирмы STATSOFT, с заданной надежностью 95 % или уровнем значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Проведенные исследования показали, что основным методом раннего выявления пороков развития ЦНС является УЗ диагностика, причем использование метода 3D/4D-реконструкции позволяет в начале II триместра дифференцировать форму порока ЦНС.

На основании УЗ исследования беременных выделены следующие формы ВПР ЦНС: синдром Арнольда-Киари – 15 случаев, из них

11 случаев – в сочетании с открытой формой менингомиелоцеле, анэнцефалия – 8 случаев, голопрозэнцефалия – 2 случая, иниоэнцефалия – 2, энцефалоцеле – 1, гидроцефалия – 5 случаев. Каждая из этих форм имеет характерные УЗ критерии, в основном подтвержденные при патологоморфологическом исследовании. Выявленные пороки явились основанием для прерывания беременности по медицинским показаниям. Средний срок прерывания – 21–22 нед. беременности.

Синдром Арнольда-Киари – ВПР ЦНС, возникает на ранних этапах эмбриогенеза, заключается в смещении одной или обеих миндалин мозжечка и ствола головного мозга в большое затылочное отверстие и ниже. Диагноз был поставлен на основании выявленных эхографических признаков на 19–20 нед. беременности: внутренняя гидроцефалия и «нависающие сосудистые сплетения», уменьшение задней черепной ямки в размерах, смещение мозжечкового намета книзу, типичная форма мозгового черепа типа «лимон». В 73 % случаев (11 плодов) синдром Арнольда-Киари сопровождался нарушением целостности позвонков в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. При сагиттальном сканировании определялось менингоцеле или менингомиелоцеле в виде грыжевого мешка, при использовании поперечной плоскости сканирования – расхождение латеральных отростков. С помощью 3D/4D-режимов уточнялись локализация, протяженность дефекта позвоночного столба. Нарушение целостности позвоночника в пояснично-крестцовом отделе подтверждено при патолого-анатомическом исследовании абортусов.

Ультразвуковой диагноз анэнцефалии поставлен при отсутствии костей мозгового черепа и ткани головного мозга, подтвержден поверхностной трехмерной эхографией. При выявлении фрагмента мозговой ткани ставился диагноз экзэнцефалии. У 1 плода в сочетании с экзэнцефалией диагностирован рахишизис – отсутствие дорсальных концов дуг позвонков с образованием дефекта мозговых оболочек и мягких тканей на всем протяжении позвоночника. Преимущественно диагноз анэнцефалии поставлен на сроках 15–16 нед. беременности.

Голопрозэнцефалия характеризуется нарушением процессов деления переднего мозгового пузыря. У одного плода диагностирована лобарная форма голопрозэнцефалии на основании УЗ критериев в виде неразделения лобных рогов боковых желудочков на месте полости прозрачной перегородки, у другого – алобарная форма голопрозэнцефалии на основании визуализации единственного желудочка мозга неправильной формы, отсутствие межполушарной щели, неразделение зрительных бугров. Интересно отметить, что при алобарной форме голопрозэнцефалии диагностированы дополнительные аномалии – срединная расщелина лицевых структур, аномалии скелета в виде искривления и укорочения трубчатых костей. У двух плодов поставлен диагноз иниоэнцефалия в сроках 16–17 нед. в связи с выявлением следующих эхографических данных: значительное укорочение шейного отдела позвоночника, дорсальная флексия головы плода и патологически короткий деформированный позвоночник. УЗ находки были подтверждены при патолого-анатомическом исследовании плодов.

Энцефалоцеле выявлено у 1 плода на 20–21 нед. беременности. При эхографии в области затылка обнаружено паракраниальное образование неоднородной структуры, определялась мозговая ткань. При патолого-анатомическом исследовании отмечены дефект затылочной кости и грыжевые выпячивания.

Гидроцефалия, вентрикуломегалия диагностированы у 5 плодов, причем только в 2 случаях они были изолированными. Диагностика гидроцефалии основана на увеличении размеров желудочков мозга, в том числе боковых желудочков на 12 мм и выше. У 3 других плодов гидроцефалия сочеталась с другими пороками ЦНС. Так, в 2 случаях гидроцефалия наблюдалась на фоне неполной формы синдрома Денди-Уокера, у 1 плода – на фоне агенезии мозолистого тела.

Результаты исследования сывороточных маркеров показали, что на сроке 15–18 нед. беременности индивидуальные колебания содержания АФП и ХГЧ в крови матери довольно широки. В контрольной группе женщин, у которых при УЗИ не выявлено поро-

ков развития плода, уровень АФП колебался от 18,99 МЕ/мл до 98,72 МЕ/мл, среднее содержание его –  $38,6 \pm 6,0$  МЕ/мл (1,2 Мом) – соответствовало общепринятым показателям. Уровень ХГЧ был существенно выше, характеризовался также широким размахом индивидуальных величин – от 12 000 МЕ/мл до 87 740 МЕ/мл, причем у 10 % беременных он существенно превышал стандартные отклонения, у 5 %, наоборот, он был низким. Средняя величина ХГЧ составила  $39 186 \pm 6154$  МЕ/мл, или 1,1 Мом.

У беременных с выявленными пороками развития ЦНС плода при биохимическом скрининге отклонения в содержании сывороточных маркеров установлены у преимущественного числа женщин (30 женщин – 90,9 %). Если у беременных женщин без ВПР ЦНС плода содержание АФП и ХГЧ находилось в пределах нормативных величин (0,5–2,0 Мом), то при пороках развития ЦНС наблюдались разнонаправленные изменения концентрации сывороточных маркеров. Наиболее информативными были изменения АФП, которые выявлены у 26 (78,8 %) женщин с ВПР ЦНС плодов. В 3 случаях (9,1 %) отклонений в содержании сывороточных маркеров не отмечено.

Характерно, что при синдроме Арнольда-Киари, анэнцефалии, энцефалоцеле, иниоэнцефалии отмечено повышение концентрации АФП. Максимальное повышение АФП (606 МЕ/мл или 16,0 Мом) выявлено при энцефалоцеле. У всех женщин с плодами-анэнцефалами и имеющими синдром Арнольда-Киари АФП был в 1,5–2 раза выше верхней границы нормы и составил в среднем  $138,6 \pm 27,6$  МЕ/мл (4,2 Мом) и  $149,1 \pm 22,8$  МЕ/мл (3,2 Мом) соответственно. У двух плодов с иниоэнцефалией выявлено небольшое увеличение концентрации АФП (83,6 МЕ/мл – 2,2 Мом). При данной патологии плодов изменения уровня ХГЧ не отмечено ни в одном случае.

Однако при голопрозэнцефалии, и только при лобарной форме, выявлено небольшое повышение ХГЧ – 2,4 Мом, при алобарной форме изменения сывороточных маркеров не установлено. В то же время в 3 случаях гидроцефалии отмечено изменение концентра-

ции только ХГЧ. Так, в одном случае изолированной гидроцефалии и в 1 случае при сочетанной гидроцефалии с агенезией мозолистого тела уровень ХГЧ был повышен (в среднем до 2,6 Мом), в 1 случае неполной формы Денди-Уокера – снижен, в 2-х случаях изолированной гидроцефалии и неполной формы Денди-Уокера содержание ХГЧ было в пределах нормативных показателей (0,9 Мом).

**Заключение.** Проведенные исследования показали, что ВПР ЦНС в структуре аномалий развития плода составляют 33,0 %, причем в большинстве случаев они несовместимы с жизнью и вносят существенный вклад в частоту потери плода. При ранней диагностике ВПР, несовместимых с жизнью, и своевременной элиминации плодов предотвращаются увеличение показателя перинатальной смертности и медико-социальные проблемы, связанные с реабилитацией детей-инвалидов. В связи с этим актуальным вопросом остается ранняя и достоверная диагностика ВПР ЦНС.

Полученные результаты указывают на высокую информативность УЗ диагностики с использованием 3D/4D-реконструкций, возможность детализации поражения ЦНС уже в начале II триместра беременности. Определение сывороточных маркеров в начале II триместра является убедительным подтверждением неблагоприятного развития плода. В 90,9 % ВПР ЦНС выявлены отклонения от нормативных показателей АФП и ХГЧ, причем в большинстве случаев при ВПР нервной системы происходит увеличение продукции АФП. Уровень ХГЧ изменяется разнонаправленно в основном при гидроцефалии и голопрозэнцефалии. При синдроме Арнольда-Киари, анэнцефалии, энцефалоцеле, иниоэнцефалии происходит увеличение концентрации только АФП. Характерно, что при энцефалоцеле у 1 плода уровень АФП оказался в 8 раз выше верхней границы нормы (16,0 Мом).

Таким образом, комплексное обследование беременных с использованием УЗ технологий экспертного класса в сочетании с биохимическим скринингом повышает точность диагностики ВПР ЦНС плода на ранних сроках II триместра, позволяет составлять группы риска женщин по контролю раз-

вития этих аномалий плода и снижать перинатальные потери.

1. *Айламазян, Э.К.* Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Э.К. Айламазян, В.С. Баранов. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 416 с.

2. *Баранов, В.С.* Частота, диагностика, профилактика наследственных болезней и врожденных пороков развития в Санкт-Петербурге / В.С. Баранов, О.П. Романенко, А.А. Симаходский. – СПб. : Медицинская пресса, 2004. – 126 с.

3. *Волков, А.Е.* Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии / А.Е. Волков. – Изд. 2-е. изд. – Ростов н/Д : Феникс, 2007. – 477 с.

4. Врожденные пороки развития плода (ВПП) в Ульяновской области / Л.И. Трубникова и др. // Материалы 47-й межрегиональной науч.-практической конф. мед. работников «Артериальная гипертензия: ретроспектива и современность. Проблемы выживаемости в 21 веке». – 2012. – С. 74–76.

5. *Медведев, М.В.* Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз / М.В. Медведев. – 2-е изд., перераб. – М. : Реал Тайм, 2009. – 384 с.

6. *Новиков, П.В.* Принципы организации медико-генетической помощи детям с наследственной патологией / П.В. Новиков // Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей. Путеводитель по клинической генетике. – М. : Триада – X, 2004. – С. 489–504.

7. *Сафронов, О.В.* Роль ультразвукового исследования в диагностике врожденных пороков развития плода / О.В. Сафронов, Е.В. Ерохина // Ультразвуковая диагностика. Акушерство. Гинекология. Педиатрия. – 1995. – №2. – С. 58–63.

8. Эпидемиология врожденных пороков развития плода (ВПП) в Ульяновской области / Л.И. Трубникова и др. // Материалы XII Всероссийского науч. форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 529–530.

9. *Юдина, Е.В.* Что может пренатальная эхография? / Е.В. Юдина // Ультразвуковая диагностика. Акушерство. Гинекология. Педиатрия. – 2000. – Т. 8, №1. – С. 18–22.

## DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF COMPLEX RESEARCH OF CONGENITAL DEVELOPMENTAL ANOMALIES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM OF THE FETUS

L.I. Trubnikova<sup>1</sup>, R.R. Azizova<sup>2</sup>, V.D. Tadzhieva<sup>1</sup>,  
V.Y. Zhdanova<sup>2</sup>, F.A. Izmailova<sup>1</sup>, G.R. Pigina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University,

<sup>2</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital

The structure of congenital developmental anomalies of the central nervous system of a fetus is investigated, features of the contents serum markers Alfa-fetoprotein and Beta-HCG are revealed at various anomalies, substantial increase of level Alfa-fetoprotein is shown at cephaloceles, syndrome Neural tube Defects, anencephaly, change of level Beta-HCG at hidrocephalus. Changes strum markers are characteristic for 90,9 % of women from congenital developmental anomalies of the central nervous system.

**Keywords:** pregnancy, congenital developmental anomalies of a fetus serum markers, the central nervous system, perinatal mortality.