

А.Е. ФИЛАТОВА, канд. техн. наук, НТУ "ХПИ",
А.Е. ИГНАТЬЕВА

МЕТОДЫ ПРОВЕДЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКОГО СКРИНИНГА В ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ

У статті розглядаються методи біохімічного скринінгу в пренатальній діагностиці у другому триместрі вагітності. Описано методи розрахунку та корекції *MoM* (multiple of median), розрахунок вікового ризику та ризику виникнення синдрому Дауна.

The present article reviews methods of biochemical screening in prenatal diagnostics in the II term of pregnancy. Methods of *MoM* (multiple of median) calculation and correction, age risk and risk in Down's syndrome calculation.

Постановка проблеми. Мировая тенденция последнего времени показывает постоянное увеличение числа врожденных аномалий развития, связанных как с единичными мутациями, так и с системной хромосомной патологией. Таким образом, актуальным является поиск ранних информативных неинвазивных методов диагностики и прогнозирования данного вида заболеваний и усовершенствование медико-генетических программ для скрининга. Пренатальным скринингом называются исследования, проводимые беременным женщинам с целью выявления групп риска осложнений беременности. Частным случаем пренатального скрининга является скрининг по выявлению групп риска развития врожденных пороков у плода.

Некоторые виды врожденных пороков у плода встречаются довольно часто, например, синдром Дауна (трисомия по 21-й паре хромосом), в одном случае на 600 – 800 новорожденных. Это заболевание, так же как и некоторые другие врожденные заболевания, возникает в момент зачатия или на самых ранних стадиях развития зародыша и с помощью инвазивных методов пренатальной диагностики (биопсии ворсин хориона и амниоцентеза) может быть диагностировано на достаточно ранних сроках беременности. Однако такие методы сопряжены с риском целого ряда осложнений беременности: выкидыша, развития конфликта по резус-фактору и группе крови, инфицирования плода, развития тугоухости у ребенка и т. д. В частности, риск развития выкидыша после таких исследований составляет 1:200. Методы скрининга позволяют с очень большой степенью вероятности выявить группы женщин с риском синдрома Дауна, которым может быть показано проведение биопсии ворсин хориона или амниоцентеза.

Анализ литературы. На сегодняшний день основными методами скрининга наличия аномалий развития являются: 1) биохимический скрининг первого триместра – определение ассоциированного с беременностью

плазменного протеина А (РАРР-А) в комплексе с бета-субъединицей хорионического гонадотропина человека (бета-ХГЧ); 2) биохимический скрининг второго триместра: определение уровней бета-ХГЧ, альфа-фетопротеина (АФП) и неконъюгированного (свободного) эстриола (НЭ); 3) динамическая эхография, начиная с первого триместра; 4) комплексная (интегрированная) оценка уровня риска рождения ребенка с хромосомными аномалиями на основании данных анамнеза, УЗИ и показателей биохимического скрининга; 5) инвазивная пренатальная диагностика с проведением медико-генетических исследований [1 – 3].

Риск обнаружения у плода таких патологий как синдром Дауна и Эдвардса можно рассчитать еще в первом триместре. Однако риск дефектов нервной трубки рассчитывается только начиная со второго триместра, так как ключевым показателем для определения этого риска является α -фетопротеин, который начинают определять только со второго триместра беременности [4].

Целью данной статьи является исследование методов биохимического скрининга во втором триместре беременности, а именно, расчет возрастного риска и риска возникновения синдрома Дауна.

Расчет и коррекция MoM. MoM (multiple of median) – коэффициент, показывающий степень отклонения значения одного из маркерных белков (АФП, ХГЧ, НЭ) от среднего значения (медианы) для срока беременности. MoM рассчитывается по следующей формуле:

$$MoM_{sm} = \frac{V_{sm}}{Me},$$

где V_{sm} – значение маркерного белка; Me – медиана маркерного белка для текущей недели беременности [3, 4].

В чистом виде MoM почти никогда не используются в расчете рисков аномалий плода, так как при наличии целого ряда факторов средние значения MoM отклоняются от средних в популяции. Поэтому после получения значений MoM необходимо сделать поправку на все эти факторы, в результате чего получается так называемое скорректированное значение MoM, которое и используется в формулах расчета рисков.

Коррекция MoM осуществляется по следующим факторам:

1) вес и курение (для белков АФП, ХГЧ, НЭ):

$$MoM'_{\lambda\delta\tilde{I}} = \frac{MoM_{\lambda\delta\tilde{I}}}{e^{a_{\lambda\delta\tilde{I}} + b_{\lambda\delta\tilde{I}} W + c_{\lambda\delta\tilde{I}} n_{cig}}}; \quad (1)$$

$$MoM'_{\delta\tilde{A}\times} = \frac{MoM_{\delta\tilde{A}\times}}{e^{a_{\delta\tilde{A}\times} + b_{\delta\tilde{A}\times} W}}; \quad (2)$$

$$MoM'_{\tilde{I}\tilde{Y}} = MoM_{\tilde{I}\tilde{Y}} + a_{\tilde{I}\tilde{Y}} + b_{\tilde{I}\tilde{Y}} W, \quad (3)$$

где a , b и c – статистические значения, полученные для каждого белка; W – вес; n_{cig} – количество сигарет, выкуриваемых за сутки;

2) наличие диабета у пациентки (только для белка АФП)

$$MoM'_{\Delta\hat{O}\hat{I}} = \frac{MoM_{\Delta\hat{O}\hat{I}}}{0,78};$$

3) многоплодная беременность (для белков АФП, ХГЧ, НЭ)

$$MoM'_{sm} = \frac{MoM_{sm}}{Kt_{sm}}, \quad (4)$$

где Kt_{sm} – статистическое значение, полученное для каждого белка;

4) расовая принадлежность (для белков АФП, ХГЧ, НЭ)

$$MoM'_{sm} = Kr_{sm} \times MoM_{sm}, \quad (5)$$

где Kr_{sm} – статистическое значение, полученное для каждого белка.

Значения констант в (1) – (5) для европейских стран приведены в [5, 6].

Расчет возрастного риска. Для расчета возрастного риска необходимо найти вероятность возникновения патологии у плода по следующему выражению:

$$p = 0,000627 + e^{-16,2395 + 0,286(Age - 0,5)},$$

где Age – возраст беременной (полное количество лет).

Возраст беременной может быть задан как на момент взятия анализа, так и на момент предположительных родов.

Если вероятность посчитана на дату взятия анализа, тогда необходима следующая коррекция:

$$p' = p \times (0,2718 \times \log_{10}(g^2) - 1,023 \times \log_{10}(g) + 0,9425),$$

где g – срок беременности в полных неделях.

Тогда возрастной риск рассчитывается следующим образом:

$$a = \frac{1 - p}{p}. \quad (6)$$

Полученное значение a используется для расчета риска возникновения патологий плода [7].

Расчет риска возникновения синдрома Дауна. Задача диагностики в данном случае сводится к тому, чтобы отнести неизвестный объект к одному из классов ω_1 (здоровые) и ω_2 (с синдромом Дауна). При этом для маркерных белков АФП и ХГЧ используются не значения MoM_{sm} , а их логарифмы, то есть $MoM'_{sm} = \log_{10} MoM_{sm}$. Обозначим $\vec{x} = (x_1, x_2, x_3)^T$, где $x_1 = MoM'_{\Delta\hat{O}\hat{I}}$, $x_2 = MoM'_{\hat{O}\hat{A}\times}$, $x_3 = MoM'_{\hat{Y}}$; $\vec{m} = (m_1, m_2, m_3)^T$; m_1, m_2 – средние значения в популяции для $MoM'_{\Delta\hat{O}\hat{I}}$ и $MoM'_{\hat{O}\hat{A}\times}$ соответственно; m_3 – среднее значение в популяции для $MoM'_{\hat{Y}}$; $\vec{\sigma} = (\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3)^T$; σ_1, σ_2 – стандартные отклонения для $MoM'_{\Delta\hat{O}\hat{I}}$ и $MoM'_{\hat{O}\hat{A}\times}$ соответственно; σ_3 – стандартное отклонение для

$$MoM_{iY}; \mu = \begin{pmatrix} \sigma_1^2 & \rho_{12}\sigma_1\sigma_2 & \rho_{13}\sigma_1\sigma_3 \\ \rho_{12}\sigma_1\sigma_2 & \sigma_2^2 & \rho_{23}\sigma_2\sigma_3 \\ \rho_{13}\sigma_1\sigma_3 & \rho_{23}\sigma_2\sigma_3 & \sigma_3^2 \end{pmatrix}, \quad \rho_{12}, \rho_{13}, \rho_{23} - \text{коэффициенты}$$

корреляции между АФП и ХГЧ, АФП и НЭ, ХГЧ и НЭ соответственно.

Правдоподобие ω_i ($i = 1, 2$) при данном \bar{x} с учетом закона распределения Гаусса определяется следующим образом:

$$f_i(\bar{x}) = \sqrt{\frac{|\mu_i^{-1}|}{(2\pi)^3 e^{(\bar{x}-\bar{m}_i)^T \mu_i (\bar{x}-\bar{m}_i)}},$$

где μ_i – ковариационная матрица, для класса ω_i ; \bar{m}_i – вектор средних значений в популяции для ω_i .

Тогда отношение правдоподобия находится следующим образом:

$$L(\bar{x}) = \frac{f_1(\bar{x})}{f_2(\bar{x})}.$$

Таким образом, риск возникновения синдрома Дауна рассчитывается по следующему выражению:

$$R = a \times L(\bar{x}),$$

где a – возрастной риск, рассчитанный по (6).

При этом риск считается значимым, если $R < 200$. В этом случае необходимо проводить дополнительные исследования для выявления патологий развития плода, в том числе и инвазивными методами [8].

Выводы. В данной работе рассмотрены методы биохимического скрининга в пренатальной диагностике. Описаны методы расчета и коррекции *MoM*, расчета возрастного риска и риска возникновения синдрома Дауна во втором триместре беременности.

Список литературы: 1. *Graves J., Miller K., Sellers A.* Maternal serum triple analite screening in pregnancy // *Am Fan Phisican.* – 2002. – № 65. – P. 15 – 20. 2. *Wald N., Cucle H., Densem J.* Maternal serum screening for Down's syndrome: the effect of routine ultrasound scan determination of gestational age and adjustment for maternal weight // *BJOG.* – 1992. – № 99. – P. 9 – 44. 3. *Wenstrom K., Owen J., Boots L.* The influence of maternal weight on human chorionic gonadotropin in the multiple-marker screening test for Down's syndrome // *Am JObstet Gynecol.* – 1995. – № 173. – P. 297 – 300. 4. *Neveux L.M., Palomaki G.E., Larrivee D.A.* Refinements in managing weight adjustment fir interpreting prenatal screening results // *Prenatal Diagn.* – 1996. – № 16. – P. 115 – 119. 5. *Vranken G., Reynolds T., Van Nueten G.* Medians for second-trimester maternal serum markers: geographical differences and variation causes by median multiples-of-median equations // *J. Clin Pathol.* – 2006. – № 6. – P. 639 – 644. 6. *Reynolds T.M., Penney M.D., Boots L.* The mathematical basis of multivariate risk analysis: with special reference to screening for Down's syndrome associated pregnancy // *Am Clin Biochem.* – 1990. – № 27. – P. 8 – 52. 7. *Wald N.J., Kennard A., Hackshaw A.* Antenatal screening for Down's syndrome // *Health Technol Assess.* – 1998. – № 2. – P. 1 – 112. 8. *Cuckle H.* Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening // *Prenatal Diagn.* – 1995. – № 15. – P. 57 – 65.

Поступила в редакцию 12.04.2007