

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МАРКЕРОВ СИНДРОМА ДАУНА ПРИ СКРИНИНГОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ В 11–14 НЕДЕЛЬ БЕРЕМЕННОСТИ

¹Кафедра ультразвуковой и пренатальной диагностики
ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации ФМБА РФ»,

Россия, 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91;

²кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»,

Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, 1. E-mail: Natalia_altynnik@list.ru

Проведен проспективный анализ оценки толщины воротникового пространства, длины носовых костей и показателей кровотока в венозном протоке и через трикуспидальный клапан у 148 плодов с синдромом Дауна в 11–14 недель беременности. Возраст пациенток в среднем составил 32,15 года, и у 43,9% он составил 35 лет и более. Срок беременности во время скринингового обследования составил в среднем 12,2 недели, копчико-теменной размер плода варьировал от 45 до 84 мм и в среднем составил 62,12 мм. Расширение воротникового пространства (более 95-го центиля) зарегистрировано у 76,4% (113/148) плодов, аномальное изображение носовых костей – у 67,57% (100/148), аномальные кривые скоростей кровотока в венозном протоке – у 55,4% (82/148), трикуспидальная регургитация – у 41,9% (62/148) плодов с синдромом Дауна. Эффективность комбинированной оценки толщины воротникового пространства, длины носовых костей и кровотока в венозном протоке у плодов с синдромом Дауна при скрининговом ультразвуковом обследовании в 11–14 недель беременности составила 86,5%.

Ключевые слова: плод, скрининг в ранние сроки, носовые кости, воротниковое пространство, синдром Дауна.

N. A. ALTYNNIK¹, M. V. MEDVEDEV¹, E. D. LUTAYA²

COMPARISON OF ULTRASOUND MARKERS IN PRENATAL IDENTIFICATION FOR DOWN SYNDROME ON SCREENING INVESTIGATION AT 11–14 WEEKS OF GESTATION

¹Department of ultrasound and prenatal diagnosis of Federal government educational institution of additional professional education «Institute of improvement of qualification of Federal medical biological agency»,
Russia, 125371, Moscow, Volokolamskoe shosse, 91;

²chair beam diagnostics and beam therapy of Volgograd state medical university,
Russia, 400131, Volgograd, ploschad' Pavshih Borcov, 1. E-mail: Natalia_altynnik@list.ru

Nuchal translucency thickness, nasal bones length, ductus venosus and tricuspid blood flow assessment were prospectively evaluated in 148 fetuses with Down syndrome at 11–14 weeks of gestation. The median maternal age was 32,15 years and 43,9% was the age 35 years or more. The median gestation at screening was 12,2 weeks and the median fetal crown-rump length was 62,12 mm (45–84 mm). The fetal nuchal translucency was above the 95th centile in 76,4% (113/148), abnormal nasal bones – in 67,57% (100/148), abnormal ductus venosus blood flow waveforms – in 55,4% (82/148) and tricuspid regurgitation – 41,9% (62/148) in fetuses with Down syndrome. The effectiveness of prenatal ultrasound screening for Down syndrome by combination of fetal nuchal translucency thickness, nasal bone length and ductus venosus blood flow at 11–14 weeks of gestation was 86,5%.

Key words: fetus, first-trimester screening, nasal bones, nuchal translucency, Down syndrome.

Введение

Основной целью первого скринингового ультразвукового исследования в 11–14 недель беременности являются диагностика крупных врожденных пороков и выделение группы высокого риска плодов с хромосомными аномалиями, среди которых доминирует синдром Дауна (СД).

Наиболее ценным пренатальным эхографическим маркером СД является расширение воротникового пространства (ВП) плода, оценка которого прочно вошла в повседневную практику при проведении скринингового ультразвукового исследования в конце первого триместра беременности. Однако использование этого маркера позволяет идентифицировать около 70% всех

плодов с СД [2, 3, 6]. В связи с этим актуальным является поиск дополнительных эхографических маркеров СД в ранние сроки беременности.

В последние годы все большее внимание стало уделяться оценке длины носовых костей (НК), кровотока в венозном протоке и через трикуспидальный клапан у плода для выделения группы риска по СД в ранние сроки беременности [2–6]. Однако сравнительная диагностическая ценность этих маркеров, а также их комбинированное применение остаются спорными, так как ранее проведенные исследования были ограничены небольшими сериями наблюдений. В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение диагностического значения комбинированной оценки толщины

ВП, длины НК, кровотока в венозном протоке и через трикуспидальный клапан у плодов с СД при скрининговом ультразвуковом исследовании в 11–14 недель беременности.

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты ультразвуковых исследований у 148 плодов с СД в 11–14 недель беременности. Оценка ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий у плода (толщина ВП, носовые кости, трикуспидальная регургитация (ТР), реверсные значения кривых скоростей кровотока (КСК) в венозном протоке) проводилась согласно правилам, установленным Международным фондом медицины плода (Fetal medicine foundation, FMF) [4–6]. При этом срок беременности варьировал от 11 недель 0 дней до 13 недель 6 дней, а копчико-теменной размер плода – от 45 до 84 мм.

Оценка толщины ВП:

- ✓ измерение толщины ВП осуществляется строго в средней сагиттальной плоскости сканирования;
- ✓ увеличение изображения было таким, чтобы на экране монитора ультразвукового аппарата видны только голова и верхняя часть туловища плода;
- ✓ за толщину ВП принимают максимальный размер между кожей и мягкими тканями, окружающими шейный отдел позвоночника;
- ✓ необходимо четко дифференцировать эхосигналы от кожи плода и амниотической оболочки;
- ✓ измерение толщины ВП осуществляется только при нейтральном положении головы плода;
- ✓ каллиперы должны быть установлены на внутренние границы эхопозитивных линий, представляющих собой кожу и мягкие ткани плода, окружающие позвоночник.

В качестве нормативных значений толщины ВП использовали разработанные нами ранее процентильные показатели [1].

При оценке НК плода в ранние сроки беременности использовали следующие правила:

- ✓ изучение НК плода осуществляли в средней сагиттальной плоскости сканирования;
- ✓ увеличение изображения было таким, чтобы на экране монитора ультразвукового аппарата видны только голова и верхняя часть туловища плода;
- ✓ плоскость инсонации должна быть параллельна плоскости НК;
- ✓ основным критерием правильно выбранной плоскости сканирования при оценке НК плода в 11–14 недель беременности является четкая визуализация трех гиперэхогенных структур. Верхняя линия представляет собой кожу носа плода, нижняя, более эхогенная и толстая, является носовой костью. Третья эхогенная структура представляет собой кончик носа и является продолжением верхней эхогенной линии.

Согласно рекомендациям FMF оценка НК плода в 11–14 недель беременности проводится по критерию «есть/нет изображения НК». Не отвергая этот основной критерий в 11–12 недель беременности, дополнительно использовали оценку длины НК в сроки 12–14 недель. При этом гипоплазией НК считали численные значения менее 5-го перцентиля нормативных показателей, разработанных нами ранее [2]. Также аномальным считали изображение НК, когда их эхогенность была снижена и/или неоднородна.

Изучение КСК в венозном протоке и через трикуспидальный клапан проводили при отсутствии двигательной активности плода по правилам FMF.

Венозный проток:

- ✓ исследование проводится в сагиттальной плоскости плода, когда в режиме цветового доплеровского картирования одновременно визуализируются вена пуповины, ВП и сердце плода;
- ✓ угол инсонации должен быть меньше 30°, а контрольный объем – 0,5–1,0 мм, чтобы избежать контаминации со смежными венами;
- ✓ значения фильтра должны быть установлены на низкой частоте (50–70 Гц), чтобы можно было визуализировать волну полностью;
- ✓ скорость движения КСК должна быть установлена высокой (2–3 см/сек.);
- ✓ диагностическим критерием нарушения КСК в ВП является реверсная волна кровотока в фазу сокращения предсердий.

Трикуспидальный клапан:

- ✓ для оценки КСК через трикуспидальный клапан используется только четырехкамерный срез сердца плода;
- ✓ контрольный объем составляет 2–3 мм и устанавливается через трикуспидальный клапан;
- ✓ угол инсонации между направлением тока крови и межжелудочковой перегородкой составляет менее 30°;
- ✓ контрольный объем устанавливается трехкратно, чтобы не пропустить недостаточности одной из трех створок трикуспидального клапана;
- ✓ значимой ТР считают только в случае, когда обратный поток занимает не менее половины фазы систолы, а максимальная скорость кровотока составляет более 60 см/с, так как при меньшей скорости возможна ложная регистрация кровотока в основном стволе легочной артерии.

Результаты исследования

В анализируемой группе из 148 плодов с СД возраст пациенток варьировал от 18 до 45 лет и в среднем составил 32,15 года. При этом у 65 (43,92%) женщин возраст составил 35 лет и более. Таким образом, если бы пренатальное кариотипирование осуществлялось только в старшей возрастной группе, то было бы диагностировано менее половины всех случаев СД у плода. Обследование в анализируемой группе преимущественно (48,6%) проводилось в 12 недель 0 дней – 12 недель 6 дней, в 11 недель 0 дней – 11 недель 6 дней было обследовано только 18,2% беременных, а в 13–14 недель – 33,1% пациенток. Копчико-теменной размер плода варьировал от 45 до 84 мм и в среднем составил 62,12 мм.

В ходе проведенного анализа было установлено, что расширение ВП (более 95-го перцентиля) у плодов с СД в нашей популяции зарегистрировано в 113 (76,4%) случаях. У 35 (23,6%) плодов с СД численные значения толщины ВП находились в пределах нормативных значений. Толщина ВП в среднем составила 3,77 мм, варьируя от 0,8 до 8,6 мм.

Увеличение толщины ВП регистрировалось практически с одинаковой частотой в разные сроки беременности: 11 недель 0 дней – 11 недель 6 дней – у 19 (70,37%) из 27 плодов, 12 недель 0 дней – 12 недель 6 дней – у 58 (80,56%) из 72 и в 13–14 недель – у 36 (73,47%) из 49 плодов, что еще раз доказывает универсальность этого маркера.

В ходе проведенных исследований было установлено отсутствие достоверных различий в частоте регистрации увеличения толщины ВП у плодов с СД в зависимости от возраста пациенток. Возраст беременных, у плодов которых было выявлено расширение ВП, составил в среднем 32,26 года, а в группе с нормальной толщиной ВП – 33,63 года. В группе пациенток до 35 лет увеличение толщины ВП было обнаружено у 66 (79,5%) из 83 плодов, а в группе ≥ 35 лет – у 47 (72,3%) из 65.

Аномальное изображение НК (отсутствие/гипоплазия) в анализируемой группе было обнаружено у 100 (67,57%) плодов с СД. Также как при анализе толщины ВП, при изучении НК не было установлено достоверных различий частоты регистрации аномального изображения НК у плодов с СД в зависимости от возраста пациенток. Возраст беременных, у плодов которых было выявлено гипоплазия/отсутствие изображения НК, составил в среднем 32,29 года, а в группе с нормальной длиной НК – 33,19 года. В группе пациенток до 35 лет аномальное изображение НК было обнаружено у 59 (71,1%) из 83 плодов, а в группе ≥ 35 лет – у 41 (63,1%) из 65.

Аномальное изображение НК регистрировалось практически с одинаковой частотой в разные сроки беременности: 11 недель 0 дней – 11 недель 6 дней – у 21 (77,77%) из 27 плодов, 12 недель 0 дней – 12 недель 6 дней – у 48 (66,66%) из 72 и в 13–14 недель – у 31 (63,27%) из 49 плодов.

Отдельного внимания заслуживает вопрос использованных нами диагностических критериев аномального изображения НК. «Классический критерий» FMF (отсутствие изображения НК) был обнаружен только у 63 (42,6%) из 148 плодов с СД, отсутствие изображения одной кости (часто с гипоплазией другой кости) – у 7 (4,7%), гипоплазия обеих костей, включая случаи аномальной экзогенности НК, – у 30 (20,3%); в 48 (32,4%) случаях СД было отмечено нормальное изображение НК. Таким образом, использование нами дополнительных диагностических критериев оценки НК позволило повысить чувствительность этого маркера почти на 25% – с 42,6% до 67,6%.

В ходе проведенного исследования было установлено, что аномальные КСК в фазу сокращения предсердий в ВП были зарегистрированы у 82 (55,4%) из 148 плодов с СД, что позволяет отнести этот пренатальный эхографический маркер к значимым для выделения группы высокого риска по СД.

В ходе проведенных исследований было установлено отсутствие достоверных различий частоты регистрации патологических КСК в ВП у плодов с СД в зависимости от возраста пациенток. Возраст беременных, у плодов которых были выявлены аномальные КСК в ВП, составил в среднем 32,31 года, а в группе нормальных КСК в ВП – 32,11 года. В группе пациенток до 35 лет аномальные КСК в ВП были обнаружены у 44 (53,01%) из 83 плодов, а в старшей возрастной группе – у 38 (58,46%) из 65.

Наиболее часто аномальные КСК в ВП были выявлены в группе 11 недель 0 дней – 11 недель 6 дней – у 18 (66,67%) из 27 плодов, и несколько реже в 12 недель 0 дней – 12 недель 6 дней – у 39 (54,17%) из 72, в 13–14 недель – у 25 (51,02%) из 49 плодов.

При оценке КСК через трикуспидальный клапан регургитация была выявлена у 62 (41,9%) из 148 плодов с СД. При этом следует отметить, что значимая ТР

(обратный поток занимает не менее половины фазы систолы, а максимальная скорость кровотока составляет более 60 см/с) была зарегистрирована только у 48 (32,4%) плодов. В 14 случаях максимальная скорость обратного кровотока составляла менее 60 см/с. Администрация FMF несколько раз за последние годы меняла пороговое значение максимальной скорости обратного кровотока как маркера СД, окончательно установив его на уровне 60 см/с. Из полученных нами данных следует, что в нашей стране наибольшей чувствительностью этот маркер обладает при пороговом значении более 40 см/с. Но даже при этом условии ТР оказалась наименее значимым пренатальным эхографическим маркером СД.

Дополнительно нами был проведен анализ возможной коррелятивной зависимости регистрации ТР у плода с возрастом беременных, сроками обследования, численными значениями ТВП и показателями кровотока в венозном протоке.

В ходе проведенных исследований было установлено отсутствие достоверных различий частоты регистрации ТР у плодов с СД в зависимости от возраста пациенток. Возраст беременных, у плодов которых была выявлена ТР, составил в среднем 32,18 года, а в группе без ТР – 32,14 года. В группе пациенток до 35 лет ТР была обнаружена у 38 (45,8%) из 83 плодов, а в старшей возрастной группе – у 24 (36,9%) из 65.

Логично было бы предположить, что ТР будет чаще регистрироваться у плодов с наибольшими численными значениями толщины ВП, так как одним из возможных патогенетических вариантов расширения ВП является преходящая сердечная недостаточность. Однако в наших исследованиях толщина ВП у плодов с СД в группах с/без ТР достоверно не различалась, составляя в среднем 4,14 и 3,5 мм, хотя в структуре нормальной толщины ВП при СД доминировали случаи без ТР – 80% и 20% соответственно. Толщина ВП была нормальной только в 7 (11,29%) из 62 случаев ТР, а при отсутствии ТР – у 28 (32,56%) из 86 плодов.

Схожие данные были получены и при анализе взаимосвязи ТР с показателями кровотока в венозном протоке. Реверсные значения кровотока в фазу сокращения предсердий в венозном протоке при наличии ТР были зарегистрированы в 43 (69,35%) из 62 случаев, а при отсутствии ТР – в 39 (45,34%) из 86 наблюдений. С другой стороны, из 82 случаев аномальных КСК в венозном протоке ТР была обнаружена у 43 (52,44%) плодов, а в 39 (47,56%) случаях ТР выявлена не была.

Обсуждение

Проведенные нами исследования убедительно продемонстрировали, что наибольшей ценностью в 11–14 недель беременности при СД у плода обладают толщина ВП, длина НК и КСК в венозном протоке. При этом следует отметить, что для повышения надежности пренатального обнаружения плодов с СД необходимо осуществлять комплексное изучение этих маркеров, а при оценке НК наряду с критерием FMF следует дополнительно определять их длину и оценивать обе НК, так как это позволяет увеличить чувствительность маркера с 42,6% до 67,6%. Кроме этого нами было обнаружено аномальное изображение НК (отсутствие изображения НК – 6, гипоплазия НК – 9) у 15 плодов с СД при нормативных значениях толщины ВП.

Отдельного обсуждения заслуживает установленный нами факт, что у 15 плодов с СД нами были зарегистрированы патологические КСК в венозном протоке при нормативных значениях толщины ВП. При этом более часто это было зарегистрировано в сроки 11 недель 0 дней – 11 недель 6 дней (у 4 (14,8%) из 27 плодов). В 12 недель 0 дней – 12 недель 6 дней аномальные КСК в ВП при нормативных значениях толщины воротникового пространства были отмечены у 6 (8,3%) из 72 плодов с СД, а в 13–14 недель – у 5 (10,2%) из 49. По-видимому, это можно объяснить тем, что в 11–12 недель беременности толщина ВП может еще не достигнуть наибольших значений, а пик регистрации аномальных КСК в ВП приходится на 10–13 недель [4].

По нашему мнению, оценка ТР в скрининговом режиме пока нецелесообразна. Во-первых, этот маркер обладает чувствительностью менее 50%, а также по причине того, что этот маркер является самым трудоемким из всех пренатальных ультразвуковых маркеров в ранние сроки, требует специальной подготовки и убедительных практических навыков по эхокардиографии плода в 11–14 недель беременности. Кроме этого его включение в комплексное обследование не влияет на суммарную чувствительность пренатальной эхографии в идентификации плодов с СД в конце первого триместра беременности.

Таким образом, чувствительность изолированного использования толщины ВП в наших исследованиях составила 76,4% при СД у плода, а при комбинированном применении оценки толщины ВП, длины НК и КСК в венозном протоке – 86,5%, что позволяет рекомендовать эту схему для применения в ходе скринин-

говых ультразвуковых исследований в 11–14 недель беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алтынник Н. А., Медведев М. В. Нормативные значения копчико-теменного размера и толщины воротникового пространства плода в ранние сроки беременности // Ультразвук. диагн. акуш. гин. педиат. – 2001. – Т. 9. № 1. – С. 38–40.
2. Медведев М. В., Алтынник Н. А. Основы ультразвукового скрининга в 11–14 недель беременности: Практическое пособие для врачей. – М.: Реал Тайм, 2009. – 96 с.
3. Алтынник Н. А., Лютая Е. Д. Комбинированное применение оценки толщины воротникового пространства и длины носовых костей плода в пренатальной идентификации синдрома Дауна при скрининговом ультразвуковом исследовании в 11–14 недель беременности // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1 (41). – С. 100–102.
4. Kagan K. O., Valencia C., Livanos P. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11 + 0 to 13 + 6 weeks of gestation // Ultrasound obstet. gynecol. – 2009. – V. 33. – P. 18–22.
5. Maiz N., Valencia C., Kagan K. O., Wright D., Nicolaidis K. H. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation // Ultrasound obstet. gynecol. – 2009. – V. 33. – P. 512–517.
6. Nicolaidis K. H., Spencer K., Avgidou K., et al. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening // Ultrasound obstet. gynecol. – 2005. – V. 25. – P. 221–226.

Поступила 19.04.2012

Н. Г. БАХМУТСКИЙ, В. А. ПОРХАНОВ, В. Н. БОДНЯ

ЭКСПРЕССИЯ БЕЛКОВ Ki-67 И p53 КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ФАКТОР ПРОГНОЗА ДЛЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВИХРЕВОГО МАГНИТНОГО ПОЛЯ

Кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ, Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, тел. 268-34-03. E-mail: bachnik@mail.ru

В работе изучена экспрессия белков Ki-67 и p53 как независимый прогностический фактор, влияющий на выживаемость при комплексном лечении нерезектабельного местнораспространённого немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) с включением в комплекс вихревого магнитного поля (ВМП).

Уровень экспрессии Ki-67 в клетках НМРЛ до воздействия составлял $48,4 \pm 16,7\%$, а после воздействия уменьшился до $32,8 \pm 11,5\%$ ($p < 0,05$). При анализе уровней экспрессии p53 были выявлены следующие цифры: для опухолей перед началом воздействия ВМП уровень экспрессии был равен $41,5 \pm 12,1\%$, после воздействия отмечалось снижение его показателей до $29,7 \pm 10,3\%$ ($p < 0,05$). Эти данные ассоциируются с хорошим прогнозом у больных с НМРЛ, если в комплексной терапии использовать ВМП.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого, Ki-67, p53, вихревое магнитное поле.

N. G. BAKHMUTSKY, V. A. PORKHANOV, V. N. BODNYA

EXPRESSION OF THE PROTEINS KI-67 AND P53 AS AN INDEPENDENT FACTOR FORECAST FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER UNDER THE INFLUENCE OF VORTICAL MAGNETIC FIELD

Department of oncology, course of thoracic surgery of KSMU, Russia, 350086, Krasnodar, 1 May street, 167, tel. 268-34-03. E-mail: bachnik@mail.ru