

СИНИЦИНА ОКСАНА ВИКТОРОВНА

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ХРОМОСОМНОЙ
ПАТОЛОГИИ У ПЛОДА НА ОСНОВЕ НЕЙРОСЕТЕВОГО
МОДЕЛИРОВАНИЯ**

14.00.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия» Росздрава

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Цхай Виталий Борисович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Кох Лилия Ивановна

кандидат медицинских наук

Филиппова Мирослава Орестовна

Ведущее учреждение:

ГОУ ВПО «Новосибирская государственная медицинская академия» Росздрава

Защита состоится «___» _____ 2006 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03. при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета /634050, г. Томск, пр. Ленина 107/.

Автореферат разослан «___» _____ 2006 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

А.В. Герасимов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Дородовая диагностика хромосомных aberrаций остается одной из основных проблем пренатальной диагностики. Несмотря на повсеместное распространение ультразвуковых методов исследования в акушерстве, попытки внедрения различных скрининговых программ в практику дородовых обследований, количество детей родившихся с хромосомными аномалиями не уменьшается [Кулаков В.И., Бочков Н.П., 2003; Feuchtbaum L., Respondek M., 2002].

По данным ВОЗ, 2,5% всех новорожденных имеют различные пороки развития, из них 1,5% обусловлены действием неблагоприятных экзогенных факторов во время беременности, остальные имеют преимущественно генетическую природу. Около 40-50% ранней младенческой смертности и инвалидности с детства также обусловлены наследственными факторами, и примерно 30% коек в детских стационарах заняты детьми с наследственной патологией [Бочков Н.П., 2001; Olsen S.L., 2003; Carol J., 2002]. В Красноярском крае в 2002 году врожденные пороки развития и наследственные заболевания составили 2,7% среди всех новорожденных, в 2003 – 3,35%. В структуре младенческой смертности, а также детской инвалидности врожденные пороки развития и наследственные заболевания занимают второе место. В структуре причин детской инвалидности в 2003 году данная патология составила 35,9% на 10 тыс. детского населения (в РФ – 35,7% на 10 тыс.). Количество детей-инвалидов с врожденными пороками развития и наследственными заболеваниями в Красноярском крае на 1 января 2004 г. - составляло 2429 человек [Государственный доклад о состоянии здоровья населения в Красноярском крае, 2003].

Патология хромосом является причиной многих врожденных пороков развития. Например, пороки сердца встречаются у 8-10 новорожденных на 1000, при этом 5% этих пороков вызваны хромосомными аномалиями. Частота хромосомных aberrаций у плодов значительно выше, чем у новорожденных, поскольку эта патология в большинстве случаев приводит к антенатальной гибели. Отличительной особенностью хромосомных аномалий является то, что чаще всего они возникают в результате *de novo* мутаций, поэтому не существует профилактических мер, позволяющих предотвратить их возникновение. Кроме того, во многих случаях эти заболевания не имеют ярких фенотипических проявлений в пренатальном периоде [Юдина Е.В., Медведев М.В., 2000; Chen C., 2001; Finnell R.H., 2002].

О состоянии плода судят по различным показателям. Биохимические исследования маркерных сывороточных белков, равно как ультразвуковые исследования, в настоящее время рассматривают как обязательные скринирующие методы дородовой диагностики, направленной на выявление беременных групп высокого риска рождения детей с пороками развития и хромосомными болезнями. Основная роль в формировании групп риска, принадлежит медико-генетическому

консультированию, в процессе которого определяется стратегия пренатальной диагностики с использованием инвазивных методов [Юдина Е.В., Медведев М.В., 2002; Den Hollander N.S., 2002; Kesmodel U., 2002].

Особую актуальность приобретает проблема выделения из общего потока беременных, угрожаемых по рождению ребенка с хромосомными аномалиями, и нуждающихся в более подробном обследовании – пренатальном кариотипировании. Настоящее исследование посвящено проблеме повышения эффективности формирования показаний для проведения инвазивной диагностики, на основе индивидуального подхода к оценке имеющихся у беременной факторов риска.

Цель исследования

Разработать методику формирования групп для проведения инвазивных методов диагностики и вероятностного прогнозирования аномального кариотипа у плода путем использования программы нейросетевого моделирования, основанной на выявленных факторах риска.

Задачи

1. Оценить информативность биохимического скрининга в формировании группы риска среди женщин Красноярского края по наличию хромосомных аномалий плода.
2. Изучить диагностическую значимость изолированных и сочетанных эхографических маркеров в диагностике аномального кариотипа у плода по данным Красноярского медико-генетического центра.
3. Оценить прогностическую значимость сочетанных показаний к проведению пренатального кариотипирования у беременных Красноярского края.
4. На основании использования искусственных нейронных сетей разработать алгоритм прогнозирования хромосомных аномалий плода с целью определения показаний к пренатальному кариотипированию.
5. Изучить динамику выявляемости синдрома Дауна на пренатальном этапе по данным Красноярского медико-генетического центра в результате использования методики нейросетевого моделирования.

Научная новизна

На основании изученной прогностической значимости различных методов пренатальной диагностики и выявленных факторов риска развития хромосомных аномалий у плода среди женщин Красноярского края впервые был разработан метод индивидуального прогнозирования аномального кариотипа у плода с помощью искусственных нейронных сетей.

Впервые проведена оценка эффективности прогнозирования хромосомной патологии у плода на основе нейросетевого моделирования. Использование данного метода позволит повысить эффективность пренатального консультирования и индивидуализировать показания к инвазивным методам диагностики хромосомных аномалий у плода.

Практическая значимость работы

По результатам исследования с помощью искусственных нейронных сетей определены критерии, позволяющие наиболее эффективно формировать группу риска по хромосомным аномалиям у плода. Использование данного подхода к формированию показаний к пренатальному кариотипированию позволило сократить количество неоправданных инвазивных процедур на 25,5%, уменьшить число осложнений до 1 % и увеличить выявляемость хромосомных аномалий на пренатальном этапе на 30%.

Разработаны и внедрены в работу Межрегионального Красноярского диагностического центра медицинской генетики, Центральной городской больницы г. Дивногорска методические рекомендации «Инвазивные методы пренатальной диагностики хромосомных заболеваний у плода (показания, противопоказания)».

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедрах перинатологии, акушерства и гинекологии, педиатрии КрасГМА при подготовке врачей-интернов, врачей-ординаторов, в системе последипломного образования, в работе врачей женских консультаций и диагностических пренатальных центров.

Апробация работы и публикации

Результаты работы доложены и обсуждены на VI съезде Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии (Красноярск, 2000), Краевой научно-практической конференции акушеров-гинекологов (Красноярск, 2000; 2002), IV Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные и генетические поражения плода» (Красноярск, 2003), IV съезде врачей ультразвуковой диагностики Поволжья (Казань, 2003), I конференции специалистов пренатальной диагностики Сибири (Красноярск, 2004), междисциплинарной проблемной комиссии (Красноярск, 2005).

По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ: 5 статей в рецензируемых журналах, 3 тезисов в материалах съездов, 1 учебно-методическое пособие.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка цитируемой литературы. Указатель литературы включает 236 источников, в том числе 94 отечественных и 142 зарубежных.

Диссертация иллюстрирована 19 рисунками, 10 таблицами.

Положения, выносимые на защиту:

1. Недостаточная информативность пренатальных скринирующих программ при решении вопроса о целесообразности проведения пренатального кариотипирования требует принципиально нового подхода для повышения эффективности инвазивных методов диагностики.

2. Использование нейросетевой экспертной системы дает возможность более точно прогнозировать хромосомные aberrации у плода и индивидуализировать показания для проведения инвазивных методов диагностики.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Объектом исследования стали беременные женщины, направленные из медицинских учреждений районов края, которые попали в группу риска по ХА у плода, с целью проведения инвазивных методов пренатальной диагностики.

Руководствуясь поставленными задачами, нами были выделены следующие группы пациенток, ставшие объектом исследования:

1. Беременные, прошедшие пренатальный биохимический скрининг - 33940.
2. Группа беременных с маркерами хромосомных aberrаций – 329 женщин (661 ультразвуковой маркер), из них выявлено пренатально 18 плодов с синдромом Дауна и 33 плода с другими хромосомными aberrациями.
3. Беременные, обследованные с помощью инвазивных методов пренатальной диагностики за период с 1999 по 2003 год – 1699.
4. Плоды с хромосомными аномалиями, выявленные при пренатальном кариотипировании - 70.
5. Плоды и новорожденные с синдромом Дауна, выявленные в пре- и постнатальном периодах – 53.

Возраст обследуемых находился в пределах от 17 до 43 лет, средний возраст $31,2 \pm 0,87$ лет. Все пациентки, из группы риска были разделены на 5 возрастных групп: 62 женщины имели возраст 14-18 лет, 413 беременных – 19-24 лет, 610 женщин – 25-29 лет, 534 пациентки – 30-34 года, 80 женщин – 35 лет и старше. В каждой возрастной группе определялось количество выявленных хромосомных аномалий у плода. Срок беременности у обследованных пациенток составлял от 10 до 34 недель.

Исследование уровня фетоплацентарных гормонов проводилось на базе лаборатории ДЦМГ. Определялись уровни АФП / ХГЧ и НЭ с 14-20 недель беременности с использованием наборов DELFIA (флюороиммунный анализ с использованием лантаноидных меток – Eu, Sm). Обсчет результатов проводился на флюорометре (Viktor) WALLAK Oy, Turcu FINLAND. Расчет индивидуального риска по синдрому Дауна и ДЗНТ проводился с помощью программы Мультикалк адвансед 1224 – 310 (2001).

Для оценки эффективности методов диагностики в отношении выявления аномалий плода рассчитывались такие показатели как чувствительность (Ч), специфичность (С), положительное предсказательное значение (ППЗ), отрицательное предсказательное значение (ОПЗ) и диагностическая точность метода.

Ультразвуковое исследование пациенткам проводилось трёхкратно в скрининговые сроки 10, 20, 30 недель беременности, согласно приказу МЗ РФ № 457 с использованием стандартных методик. Использовались УЗ сканеры «AU-4 Idea» (Италия), «SHIMADZU-310» (Япония), «Алоса-500» (Япония), секторные датчики 3,5, 6,5 и 7,5 МГц.

С целью пренатального кариотипирования пациенткам из группы риска по хромосомным аномалиям проводились инвазивные вмешательства (аспирация ворсин хориона, кордоцентез). Большинство процедур выполнено лично автором. Цитогенетические исследования проводились на базе цитогенетической лаборатории ДЦМГ с использованием реактивов фирм «Sigma» и «ПАНЕКО».

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакетов прикладных программ STATISTICA 5.5 RUS, S-PLUS 2000, Mathcad 2001i. Различия между группами оценивались с помощью критерия статистики Пирсона χ^2 , достоверным считалось значение χ^2 выше 3,84. Критическим уровнем значимости p принимался равным 0,05. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm SD$, где M – среднее выборочное, SD – стандартное отклонение. Для всех изучаемых ультразвуковых маркеров рассчитывался относительный риск (ОР).

Относительный риск рассчитывался по формуле: $OP = a \cdot d / b \cdot c$, где

a – количество женщин с ХА у плода, имеющих данный УЗ маркер;

b – количество женщин с ХА у плода, не имеющих данного УЗ маркера;

c – количество женщин с нормальным кариотипом у плода, имеющих данный УЗ маркер;

d – количество женщин с нормальным кариотипом у плода, не имеющих данного УЗ маркера.

Для создания компьютерной экспертной системы прогнозирования ХА у плода и определения показаний к инвазивной диагностике использовалась технология искусственных нейронных сетей (ИНС) (нейросетевой модулятор Panalaysen, серия MultiNeuron, разработанный на кафедре медицинской информатики и инновационных технологий Красноярской Государственной медицинской академии, д.м.н., проф. Россиев Д.А., 1998). Для построения нейросетевой модели на первом этапе в программе Excel был создан файл с исходными данными для ввода их в ИНС. Все исходные данные были разделены программой случайным образом на две неравные части: 90% от всех данных составили тренировочный набор для обучения сети, 10% – экзаменационный (контрольный) набор для проверки правильности прогнозирования. Контрольные данные при обучении не вводились в сеть, их использовали однократно, когда функция ошибки стала минимальной, для проверки того, как ИНС будет вести себя при вводе новых, неизвестных ей данных. В качестве входных переменных для ИНС использовалась обучающая выборка, состоящая из отдельных примеров, каждый из которых представляет собой определенный набор параметров одной женщины. В качестве выходной переменной использовано

наличие патологии кариотипа у плода. Выборка для построения ИНС включала 140 пациенток, обследованных инвазивными методами пренатальной диагностики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения поставленных задач на первом этапе проведена оценка эффективности различных методов пренатальной диагностики в выявлении хромосомных аномалий плода.

Из 39940 беременных, обследованных по биохимическому скринингу в группу высокого риска по синдрому Дауна вошли 3342 женщины (8,4% от общего числа обследованных). В группе риска по ХА, сформированной на основе биохимического скрининга, у 205 (6,2%) обследованных были выявлены различные аномалии плода, в том числе 55 случаев синдрома Дауна (диагностировано пренатально 28 случаев – 0,8% от числа обследованных) и 150 случаев ВПР плода нехромосомного генеза (4,6%).

84,3% женщин из группы с выявленными ХА у плода имели специфические для ХА отклонения СМ. Все случаи ХА плода, не вошедшие в группу риска по биохимическому скринингу (15,7%), представлены синдромом Дауна.

Из 49 случаев СД у 31 пациентки (63,3%) имели место специфические отклонения уровня СМ (АФП, ХГЧ, НЭ) от нормативных значений для данного срока беременности. Средний уровень АФП при СД у плода составил $0,9 \pm 0,7$ МоМ, ХГЧ - $3,7 \pm 0,53$ МоМ, НЭ - $0,73 \pm 0,6$ МоМ.

В группе пациенток с синдромом Эдвардса у плода выявлено значительное снижение всех трех СМ: средний уровень АФП составил $0,46 \pm 0,21$ МоМ, ХГЧ - $0,25 \pm 0,15$ МоМ, НЭ - $0,39 \pm 0,20$ МоМ, что согласуется с данными литературы [Rosen D.J. et al., 2002, Nicolaidis K.H., 2003]. Уровень СМ в группе пациенток с синдромом Патау у плода (6 случаев) не имел достоверных отличий от нормативных значений. При полиплоидии средний уровень АФП составил $1,95 \pm 0,78$ МоМ, ХГЧ $1,96 \pm 0,81$ МоМ.

Чувствительность метода ИФА сыворотки крови беременных в отношении ХА составила 69,5%, специфичность 90,9%, положительное предсказательное значение 1,4%, отрицательное 99,9%, диагностическая точность метода 91,7%. Показатели чувствительности и специфичности, полученные в нашем исследовании, оказались сопоставимы с данными литературы [Audibert F. et al., 2001, Wellesley D., 2002, Liu S.S. et al., 2004].

Таким образом, результаты биохимического скрининга вносят существенный вклад при формировании группы высокого риска по хромосомным аномалиям у плода, в то же время положительное предсказательное значение результата биохимического скрининга является низким, что требует дальнейших комплексных исследований.

За период с 1999 по 2003 года ультразвуковое исследование было произведено 26580 беременным женщинам. Для определения эффективности УЗ скрининга в отношении выявления ХА на дородовом этапе была проанализирована группа женщин с выявленными ультразвуковыми отклонениями – 329 человек (661 маркер). Была изучена частота ХА как при наличии изолированных маркеров, так и их сочетаний, для каждого УЗ маркера рассчитан показатель относительного риска (ОР) и оценена статистическая значимость различий с женщинами, не имевшими данных УЗ маркеров (табл. 1).

При анализе результатов ультразвукового исследования выявлено, что ряд УЗ маркеров имели высокую прогностическую значимость как в случае наличия изолированного маркера, так и сочетания с другими. К ним были отнесены увеличение воротникового пространства (ОР=6,9 и 17,9 соответственно, $p < 0,001$), кистозная гирмома шеи (ОР=47,9 и 73,3 соответственно, $p < 0,001$), врожденные пороки сердца (ОР=8,9 и 22,8 соответственно, $p < 0,001$), синдром Денди-Уокера (ОР=23,6 при изолированном, при сочетанном ХА выявлены в 100% случаев).

Таблица 1

Частота выявления аномального кариотипа при различных УЗ маркерах ХА

УЗ маркер	Изолированный					Сочетанный				
	n	ХА	%	ОР	χ^2	n	ХА	%	ОР	χ^2
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
микроцефалия	-	-	-	-	-	2	1	50,0	23,6	2,2
голопрозэнцефалия	2	-	-	-	-	2	1	50,0	23,6	2,2
с. Денди-Уокера	2	1	50,0	23,6	2,2	5	5	100,0	98,9	55,3
с. Арнольда-Киари	2	2	100,0	23,9	2,3	-	-	-	-	-
спинномозговая грыжа	12	2	16,7	4,8	2,2	6	2	33,3	1,7	0,1
энцефалоцеле	6	-	-	-	-	1	-	-	-	-
анэнцефалия	1	-	-	-	-	1	-	-	-	-
расщелина лица	9	-	-	-	-	7	7	100,0	153,2	99,1
ВПС	19	5	26,3	8,9	18,9	22	10	45,5	22,8	87,4
диафрагмальная грыжа	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
атрезия ДПК	3	-	-	-	-	5	3	60	36,5	26,8
омфалоцеле	3	-	-	-	-	6	4	66,7	49,5	44,9
мультикистоз почек	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
агенезия почек	1	1	100,0	-	-	3	1	33,3	11,8	1,2
гидронефроз	3	-	-	-	-	6	-	-	-	-
полидактилия	-	-	-	-	-	1	1	100,0	-	-

Таблица 1 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
асцит	1	-	-	-	-	1	1	100,0	-	-
кистозная гигрома	3	3	100,0	47,9	16,1	4	4	100,0	73,3	34,7
увеличение ТВП	28	6	21,4	6,9	17,8	12	5	41,7	17,9	34,4
брахицефалия	4	-	-	-	-	2	2	100,0	23,6	2,2
долихоцефалия	14	-	-	-	-	6	1	16,7	4,7	0,3
гипертелоризм	-	-	-	-	-	3	1	33,3	11,8	1,2
кисты хориоидн. сплет.	29	-	-	-	-	6	2	33,3	11,9	6,7
вентрикуломегалия	16	-	-	-	-	14	4	28,6	9,9	15,8
микрогения	-	-	-	-	-	1	1	100,0	-	-
ГЭ фокусы в сердце	29	2	6,9	1,8	1,8	21	9	42,8	20,1	72,2
ГЭ кишечник	13	-	-	-	-	18	4	22,2	7,1	10,9
пиелозктазия	26	-	-	-	-	8	2	25,0	8,0	4,4
укороч. трубч. костей	14	-	-	-	-	11	5	45,5	11,9	6,7
ВЗРП	13	4	30,8	11	17,4	21	7	33,3	6,2	21,4
маловодие	8	-	-	-	-	30	2	6,7	4,9	6,9
многоводие	19	1	5,3	1,3	0,1	42	8	19,0	23,6	2,2
ЕАП	59	2	3,4	0,8	0,3	24	4	16,7	4,9	5,3
аном. установка стоп	1	1	100,0	-	-	2	1	50,0	23,6	2,2
укорочение костей носа	-	-	-	-	-	1	1	100,0	-	-
кисты пуповины	2	-	-	-	-	2	-	-	-	-
макрогастрия	9					6				

Такие УЗ маркеры, как долихоцефалия (ОР=4,7), вентрикуломегалия (ОР=9,9), кисты сосудистого сплетения (ОР=11,9), гиперэхогенные фокусы в сердце плода (ОР=20,1), гиперэхогенный кишечник (ОР=7,1), единственная артерия пуповины (ОР=4,9), пиелозктазия (ОР=8,0), многоводие (ОР=23,6), укорочение трубчатых костей (ОР=11,9), омфалоцеле (ОР=49,5), атрезия ДПК (ОР=36,5), расщелины лица оказались значимыми лишь в случае сочетания их с другими маркерами. Ни в одном случае гидронефроза, мультикистозной дисплазии почек, диафрагмальной грыжи, макрогастрии ХА плода не было выявлено.

В литературе данные о частоте ХА при наличии эхографических отклонений варьируют в широких пределах - от 9,8-31,7% [Юдина Е.В., 2002, Cicero S. et al.,

2003, Daniel A. et al., 2003, Stewart T.L. et al., 2004, D'Alton M., Cleary-Goldman J., 2005]. В нашем исследовании частота выявления ХА при наличии изолированного УЗ-маркера составила в среднем 8,4%, при наличии сочетания нескольких маркеров – 32,8%, что согласуется с данными литературы.

При анализе данных ультразвукового исследования при синдроме Дауна у плода выявлено, что наиболее частой находкой были ВПС (9,8%), причем у 50% плодов это был единственный маркер ХА. С одинаковой частотой при синдроме Дауна встречались ВЗРП, атрезия ДПК и укорочение трубчатых костей (7,3%). На остальные УЗ маркеры при синдроме Дауна пришлось 2,4%, все они встречались в единичных случаях.

Итак, чувствительность УЗ метода в отношении СД составила 69% - то есть, из 26 случаев (беременные с СД у плода, проходившие УЗ скрининг) у 18 (69%) были выявлены различные отклонения при УЗИ, в 31% случаев (8 плодов) УЗ картина была нормальной.

Как и в случаях с синдромом Дауна у плодов наиболее частой УЗ находкой при других ХА были ВПС – 13%, по данным литературы - от 15 до 80% [Юдина Е.В., 2002, Веке А. et al., 2005, Filkins K., Koos B.J., 2005, Nicolaides K.H. et al., 2005]. Наиболее часто при ВПС встречались трисомия по 13-й паре хромосом.

В 8,3% случаев ХА имело место увеличение ТВП, в основном это плоды с синдромом Шерешевского – Тернера, а вот расщелины лица и неба чаще всего сопровождали синдром Патау (7,1%).

Все 4 случая (4,7%) ГЭФ в желудочках сердца имели место при синдроме Патау. Также, по 4,7% случаев пришлось на ЕАП, вентрикуломегалию, омфалоцеле и кистозную гигрому шеи. В основном эти маркеры встречались при трисомиях 13, 18 пар хромосом и полиплоидией.

Структура других УЗ находок при различных ХА была достаточно пестрой и была представлена многоводием, ГЭК, полидактилией, агенезией почек, синдромом Арнольда–Киари, Денди–Уокера, пиелоктазией и др.

Чувствительность метода УЗИ в отношении различных ХА составила 68,5%, специфичность 69,7%, отрицательное предсказательное значение 98,2%, положительное предсказательное значение 11,1%, диагностическая точность метода составила 56%. УЗ негативными оказались 31% случаев синдрома Дауна и 25% других ХА. Таким образом, можно констатировать, что метод ультразвуковой диагностики является эффективным неинвазивным методом диагностики хромосомных аномалий у плода.

Проведение инвазивной диагностики является наиболее эффективным методом борьбы с тяжелыми формами врожденной и наследственной патологии плода, т.к. только на основании соответствующих исследований тканей самого плода или его провизорных органов (хориона и плаценты) может быть получена достаточно полная информация о кариотипе плода.

Общее количество обследованных методами инвазивной пренатальной диагностики за пять лет - 1699, количество проведенных инвазивных процедур – 1769. В результате обследования в 70 случаях были выявлены различные аномалии кариотипа у плода (4,4%). По данным отечественных авторов, этот показатель колеблется от 0 до 18,4%, составляя в среднем 5,7% [Юдина Е.В., 2000].

За период с 1999 по 2003 г. при проведении инвазивной диагностики было выявлено 70 случаев хромосомной патологии плода, в том числе количественные изменения кариотипа выявлены в 91% случаев, структурные нарушения хромосом – в 9%. Наибольший удельный вес в структуре выявленных хромосомных аномалий имела трисомия по 21 паре хромосом (41%), на втором месте по количеству выявленных случаев аномалии по полоопределяющим хромосомам – 15,6% (12,5% - 45X, 3,1% - 47XXY), на третьем – полиплоидии и трисомия по 18 паре (12,5%). Трисомия по 13 паре хромосом диагностирована в 9,4% случаев, кроме того, пять случаев пришлось на маркерные хромосомы (7,8%), и один случай представлен трисомией по 9 паре хромосом (1,2%). Структурные перестройки представлены по одному случаю *tra* хромосомы, моносомии короткого плеча 18-й пары хромосом, делеции 5p-, транслокации 16:7 (рис. 1).

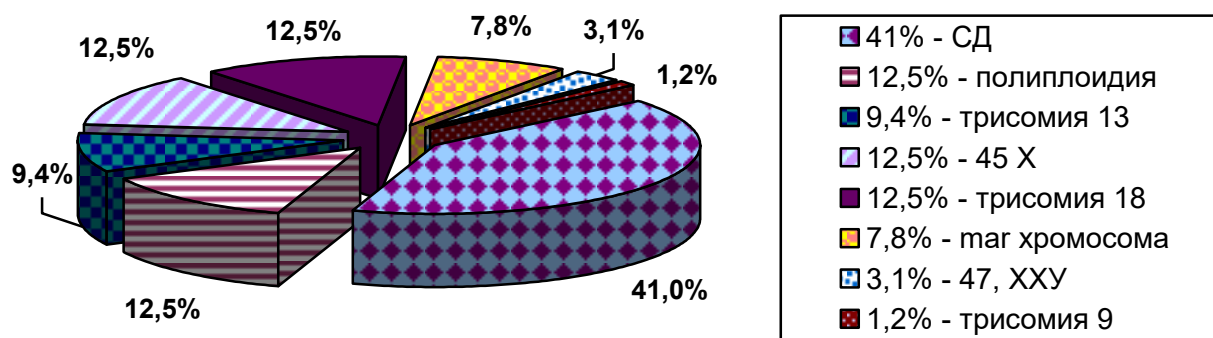


Рис. 1. Структура количественных изменений хромосом, выявленных путем пренатальной инвазивной диагностики

В настоящем исследовании проанализирована частота выявления ХА при наличии различных показаний для проведения пренатального кариотипирования (табл. 2). Наибольшее количество хромосомных нарушений было выявлено у плодов в группе пациенток с сочетанными показаниями к инвазивной диагностике - 8,1% от количества проведенных процедур в данной группе показаний. В случае наличия УЗ-маркеров ХА в качестве показания для проведения инвазивной диагностики частота хромосомной патологии составила 6,9%, при аномалии кариотипа у родителей - 5%, в группе возрастных беременных - 3,03%. У женщин с ХА у предыдущих детей на аномалию кариотипа пришлось 1,8%, в 1,4% при повторном инвазивном вмешательстве. Беременные, которым пренатальное кариотипирование произведено по поводу позитивного биохимического скрининга по с. Дауна, составили наиболее

многочисленную группу (772 пациентки), однако ХА плода были выявлены лишь в 1% случаев. Кроме того, в группе пациенток, которые обратились с целью определения пола плода, в одном случае также была выявлена аномалия кариотипа (2,2%).

Таблица 2

Количество выявленных ХА в зависимости от показаний к пренатальному кариотипированию (n = 1769)

Показания	n	Всего ХА	% выявляемости ХА
Возраст 35 лет и более	66	2	3,0
ХА у предыдущих детей	57	1	1,8
Транслокация у родителей	20	1	5
Данные эхографии	329	23	6,9
Отклонение сывороточных маркеров крови	772	8	1,0
Сочетание показаний	410	33	8,1
Определение пола	45	1	2,2
Неуспешность предыдущей инвазивн. диагностики	70	1	1,4
Всего	1769	70	4,4

Как известно, возраст матери играет немаловажную роль в формировании группы риска по ХА, поэтому нами проведен анализ возрастного диапазона пациенток с ХА у плодов. Наибольшее количество ХА плода было выявлено в возрастной группе от 25 до 29 лет (21 случай), однако, ввиду того, что эта группа была и самой многочисленной по количеству обследованных ИМД, как самая репродуктивная, доля ХА составила всего 3,44%.

Наиболее прогностически неблагоприятной в отношении ХА оказалась старшая возрастная группа, в которой частота выявления ХА составила 23,8% (или 19 случаев ХА на 80 процедур). Однако обращало на себя внимание, что на втором месте по уровню выявления ХА плода оказалась младшая возрастная группа - 11,3% (или 7 случаев ХА на 62 процедуры). Наименьшая частота ХА отмечена в группах беременных женщин в возрасте от 19 до 24 лет (2,9%) и в возрасте от 30 до 34 лет (2,1%). Таким образом, по нашим данным, доля ХА, выявленных в старшей и младшей возрастной группе, стоит на первом и втором месте соответственно. Поэтому при формировании группы риска по ХА у плода возраст женщины необходимо учитывать как один из немаловажных факторов риска, при этом к группе риска следует относить не только беременных старше 35, но и младше 19 лет.

Отдельному анализу была подвергнута группа пациенток с сочетанными показаниями к инвазивной диагностике, в которой было диагностировано 33 случая ХА плода (47,1% от всех выявленных ХА). Самым прогностически неблагоприятным оказалось сочетание данных эхографии с изменениями уровня

сывороточных маркеров – 39,4% случаев. В 21,2% случае ХА пришлось на комбинацию эхографических отклонений и возраста. На сочетание таких показаний как возраст, изменение уровня СМ и данных УЗИ пришлось 15,2%. С одинаковой частотой 12,1% случаев ХА в каждой группе, комбинация СМ и возраста, изменение уровня СМ и ХА у предыдущих детей (табл. 3).

Таблица 3

Частота выявления ХА в зависимости от сочетания показаний к пренатальному кариотипированию (n = 33)

Показания	n	%
Данные эхографии + изменение уровня сывороточных маркеров	13	39,4
Данные эхографии + возраст	7	21,2
Данные эхографии + возраст + изменение уровня СМ	5	15,2
Возраст + изменения СМ	4	12,1
Изменение уровня СМ + ХА у предыдущих детей	4	12,1

Потери плодов в течение первых двух недель после инвазивного вмешательства составили 1%, или 17 случаев на 1769 инвазивных процедур.

Дородовое выявление синдрома Дауна остается одной из самых сложных проблем пренатальной диагностики, это единственная трисомия, которая остается в списке недиагностированных на пренатальном этапе.

Было проанализировано 53 случая СД, из них пренатально было диагностировано 26 (49%), постнатально диагноз был поставлен 27 (51%). При изучении группы пациенток с недиагностированным своевременно синдромом Дауна выяснено, что треть беременных вообще не имела общепринятых факторов риска. Возраст этих женщин не превышал 35 лет, результаты биохимического скрининга были нормальными, УЗ маркеры ХА не выявлялись. Кроме того, обращает на себя внимание малое количество случаев с отклонениями в УЗ картине по сравнению с группой женщин, в которой диагноз синдром Дауна плоду был поставлен до родов (11% и 50% соответственно), причем выявленные УЗ маркеры, как правило, были изолированными.

Таким образом, среди диагностированных пренатально случаев синдрома Дауна наибольшее значение имели ультразвуковые маркеры и сочетание факторов риска, тогда как среди недиагностированных, чаще факторы риска либо отсутствовали (33,3%), либо отмечался изолированный фактор риска ($p < 0,05$).

Показания для проведения инвазивной диагностики имелись у 18 женщин данной группы, в том числе сочетание нескольких факторов риска - у 4, однако пациентки отказались от пренатального кариотипирования. Таким образом, если бы этим беременным с имеющимися факторами риска было проведено полное обследование, то процент дородовой диагностики синдрома Дауна составил 83%, что

полностью совпадает с данными литературы [Веропотвелян Н. и соавт., 1993, Howe D.T., 2000, Coco S. et al., 2001], а не 49%, как оказалось в нашем случае. Частота выявляемости СД в нашем исследовании составила 0,12% (по данным литературы, от 0,05 до 0,15%), что говорит о достоверности данных об исходах беременности.

Решая вопрос о необходимости проведения инвазивной пренатальной диагностики, врач всегда сталкивается с определенными моральными и этическими проблемами. Несмотря на многочисленные исследования, проведенные с момента внедрения в практику инвазивных методов, многие показания до настоящего времени остаются дискуссионными: какие эхомаркеры следует рассматривать как абсолютное показание к пренатальному кариотипированию, а какие требуют динамического контроля за беременной, на интерпретацию результатов биохимического скрининга влияют акушерские осложнения, экстрагенитальная патология. Кроме того, всегда существует риск возможного прерывания беременности, и сопоставить этот риск с риском рождения ребенка с ХА подчас весьма сложно.

В настоящее время с усовершенствованием компьютерной техники появилась возможность использования в медицинских исследованиях искусственных нейронных сетей (ИНС), которые представляют собой экспертную систему, сходную с мозгом в возможностях обучения, сохранения и репрезентации опытного знания.

Для того, чтобы сузить круг показаний для инвазивной диагностики, была создана нейросетевая программа, оценивающая вероятность наличия хромосомной аномалии у плода.

Перед нейронной сетью были поставлены следующие задачи:

1. Оценка факторов риска хромосомной патологии.
2. Оценка значимости различных УЗ-маркеров для диагностики хромосомных аномалий.
3. Оценка значимости различных показаний для инвазивной диагностики.
4. Прогноз нозологической формы хромосомной патологии плода.

В качестве входных переменных для решения первой задачи использованы 36 параметров, имеющих категоризированные значение (0 или 1): социально-экономические факторы: возраст женщины и ее супруга, вредные привычки, профессиональные вредности и возможные тератогенные воздействия, отягощенный акушерский анамнез, генеалогический анамнез, осложнения течения беременности, данные обследования (наличие УЗ маркеров ХА, врожденных пороков развития, уровни сывороточных маркеров). Выходной величиной ИНС для прогнозирования ХА послужило наличие патологии кариотипа у плода.

В процессе обучения совокупность имеющихся у пациенток факторов риска сопоставлялась с исходом беременности (наличие или отсутствие патологии кариотипа). Каждому фактору ИНС присваивает показатель значимости, при обучении ИНС факторы, которые имели показатель значимости, близкий к нулю,

были подвергнуты процедуре минимизации, т.е. исключены при дальнейших попытках обучения. В результате из 36 исходных параметров были оставлены 18, на основе которых ИНС смогла обучиться поставленной перед ней задаче и имела весьма низкую ошибку прогнозирования.

В результате проведенной оценки различных факторов риска была выявлена достаточно высокая значимость таких факторов, как отягощенный акушерский и генеалогический анамнез, а также выявленных при ультразвуковом исследовании ВПР и эхографических маркеров ХА и результатов биохимического скрининга (рис.2).

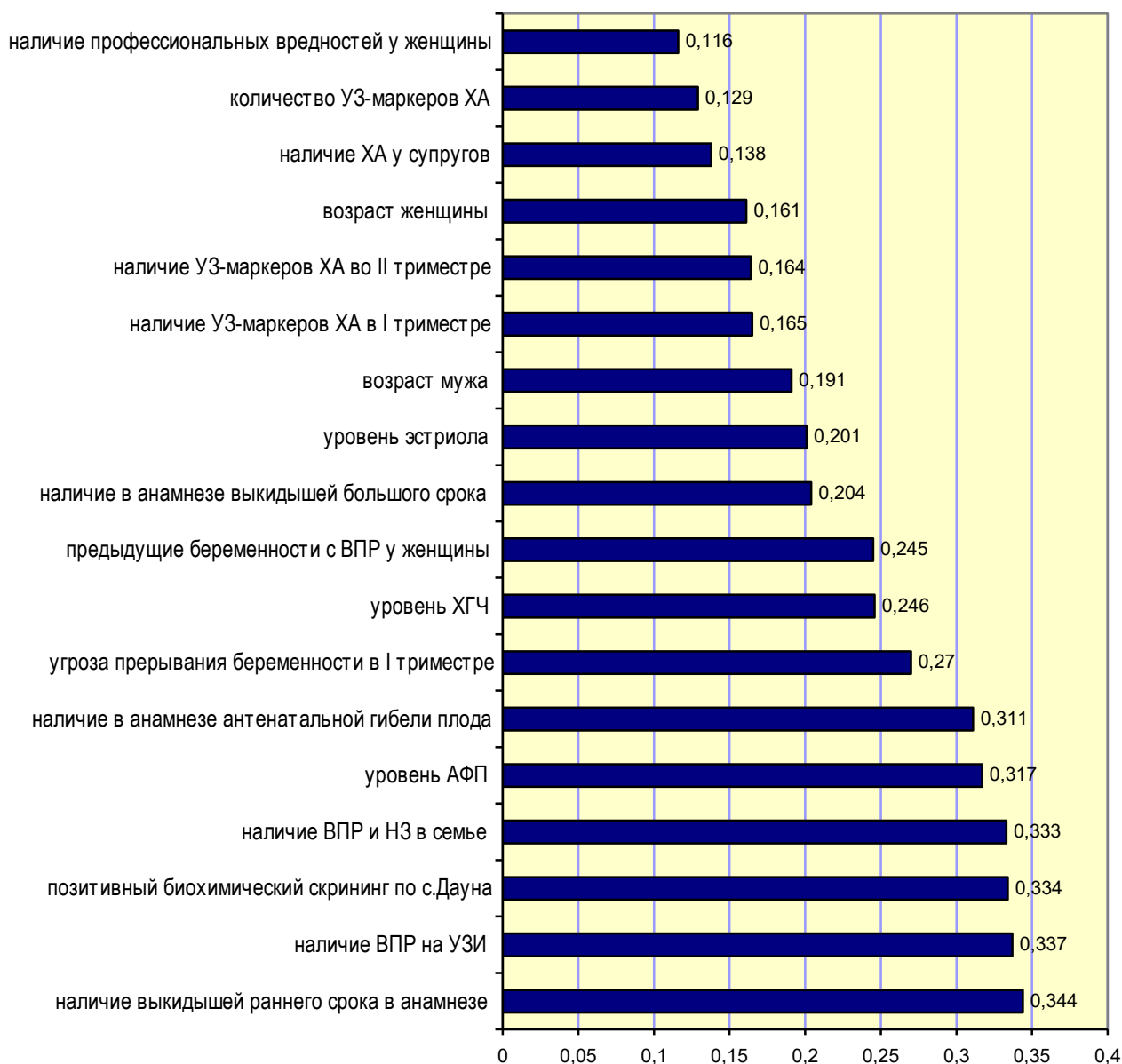


Рис. 2. Показатели значимости факторов риска ХА у плода

Для решения второй задачи в качестве входных переменных для ИНС были использованы 22 параметра, включающие как врожденные пороки развития, так и эхографические маркеры (расширение воротникового пространства, гиперэхогенный кишечник, относительное укорочение бедра, аномальные формы головки плода,

аномальное количество околоплодных вод, пиелозктазия, вентрикуломегалия и т.д.), при этом значимость отдельных маркеров оказалась приблизительно одинаковой, однако данная нейросетевая модель имела большое значение функции ошибки, что может быть следствием сопоставимости подгрупп, составивших обучающую выборку.

При построении ИНС для оценки значимости различных показаний для инвазивной диагностики в качестве входных переменных использовалось 8 параметров, в том числе: наличие эхографических маркеров ХА; результаты биохимического скрининга по с. Дауна; возраст беременной старше 35 лет; наличие случаев ХА в семье; сочетание УЗ-маркеров ХА с материнским возрастом; сочетание УЗ-маркеров ХА с позитивным биохимическим скринингом; сочетание позитивного биохимического скрининга с материнским возрастом; сочетание УЗ-маркеров ХА с позитивным скринингом и возрастом беременной старше 35 лет. С учетом весьма различной клиники отдельных форм хромосомных аномалий в данной нейросетевой модели имелось 6 выходов (синдром Дауна, синдром Патау, синдром Эдвардса, полиплоидия, аномалии полоопределяющих хромосом и структурные хромосомные аномалии).

К наиболее значимым переменным для прогнозирования синдрома Дауна были отнесены ВЗРП плода, ВПР желудочно-кишечного тракта, многоводие, повышение уровня ХГЧ, возраст беременной старше 35 лет, аномалии костно-суставной системы, гиперэхогенные фокусы в желудочках сердца плода. Наибольшее значение для диагностики имело сочетание ультразвуковых маркеров ХА с другими показаниями. Возраст беременной старше 35 лет и рождение в анамнезе детей с хромосомной патологией в качестве изолированных показаний для инвазивной диагностики имели показатель значимости, близкий к нулю. По результатам использования нейросетевой модели частота правильных прогнозов синдрома Дауна у плода составила 54,3%.

При использовании в качестве выходной переменной нейросетевой модели синдрома Эдвардса наибольшее значение имели данные ультразвукового исследования (наличие ВПР передней брюшной стенки, мочевыделительной системы, ВПС, расширение большой цистерны, кисты сосудистых сплетений), а также снижение уровней АФП и ХГЧ. Частота правильных прогнозов для синдрома Эдвардса составила 90,1%.

Для синдрома Патау наибольшее значение среди всех входных переменных, использованных в нейросетевой модели, имели лицевые расщелины, наличие задержки внутриутробного развития, ВПР центральной нервной системы, расширение воротникового пространства, что согласуется с литературными данными [Nyberg D.A., Souter V.L., 2000, Shipp T.D., Benacerraf B.R., 2002, Cicero S. et al., 2003].

При нейросетевом моделировании синдрома Патау обращала на себя внимание низкая значимость врожденных пороков сердца для диагностики, что может быть следствием трудностей в ультразвуковой диагностике ВПС. Так, ВПС был диагностирован пренатально лишь в одном случае трисомии 13 у плода, тогда как при патологоанатомическом исследовании ВПС выявлен у 4 из 5 плодов с данной патологией. Частота правильных прогнозов для синдрома Патау составила 89%.

Для полиплоидии также определяющими в диагностике были данные ультразвукового исследования, а также повышение уровня АФП в сыворотке крови беременной. Частота правильных прогнозов для полиплоидии составила 71,8%.

В качестве наиболее важных предикторов для аномалий по полоопределяющим хромосомам нейронная сеть оценила наличие мозаичного варианта аномалий полоопределяющих хромосом у одного из родителей, наличие при ультразвуковом исследовании кистозной гигромы, врожденного порока сердца, пиелэктазии, расширения воротникового пространства, задержки внутриутробного развития. Другие входные переменные имели приблизительно равные низкие показатели значимости. Частота правильных прогнозов по результатам нейросетевого моделирования по полоопределяющим хромосомам составила 31,7%.

Точность прогнозирования при использовании искусственных нейронных сетей для диагностики аномалий кариотипа составила 72,6% (чувствительность 72,6%, специфичность 69,6%), что сопоставимо с уровнем прогнозирования ХА опытным экспертом и позволяет использовать ИНС в решении проблем пренатального консультирования. Максимальная точность прогнозирования отмечалась в отношении синдрома Эдвардса и Патау, минимальная – в отношении синдрома Дауна и аномалий по полоопределяющим хромосомам.

Ввиду того, что использование непосредственно нейросетевой программы может быть достаточно сложным для врача практического здравоохранения, на основе полученных нейросетевых моделей были разработаны автономные файлы в формате Excel. Рабочее окно документа для оценки необходимости проведения инвазивной диагностики представлено на рис. 3. При вводе имеющихся у беременной факторов риска и данных пренатальной диагностики в соответствующих ячейках выходов ИНС появляется результат прогноза.

На заключительном этапе нашей работы была проведена оценка эффективности использования ИНС для формирования показаний к пренатальному кариотипированию. Применение ИНС для формирования группы риска позволило в 2004 г. снизить количество проводимых инвазивных процедур на 25,5%: на основе стандартных показаний к ИМД в группу риска вошли 479 пациенток, в результате использования ИНС произведено 362 кордоцентеза, выявлено 19 случаев ХА (5,25%). В 117 случаях, когда риск рождения ребенка с ХА был оценен на основе ИНС как популяционный, новорожденные имели нормальный хромосомный набор. При анализе дородовой выявляемости СД за последние три года в сравнении с возможной

частотой выявления в случае полного обследования выявлена позитивная динамика данного показателя. Так, если в 2002 году практически на пренатальном этапе было выявлено 39,1% из 69,6% возможных случаев СД, то в 2004 году этот показатель составил уже 72,7%, из возможных 90,9% (рис. 4).

Microsoft Excel - ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Введите вопрос

К14

1 **Нейросетевая модель для оценки факторов риска хромосомной патологии плода**

2 **Поставьте "1" в ячейке напротив выявленного у беременной фактора риска**

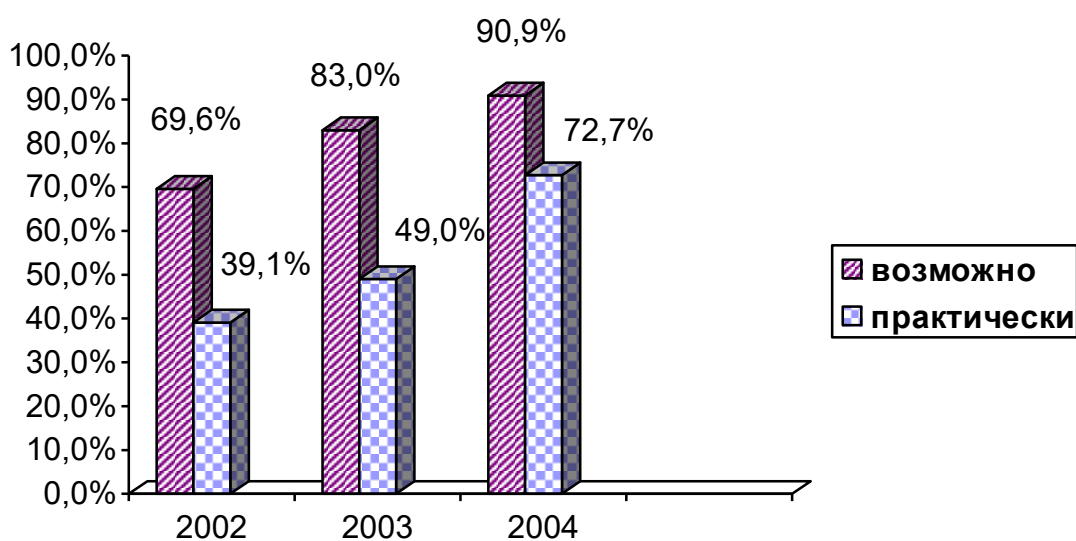
3

4

ФАКТОРЫ РИСКА	Ф.И.О. пациентки			
	Иванова А.А.	Петрова И.М.		
ответ нейронной сети:	результат	результат	результат	результат
инвазивная диагностика показана	да	нет		
Факторы риска, имеющиеся у беременной:				
Возраст женщины	35	22		
Возраст мужа	45	26		
Данные биохимического скрининга:				
уровень АФП, МОМ	1,22	1,01		
уровень ХГЧ, МОМ	2,48	0,99		
уровень НЭ, МОМ	0,31	0,87		
Данные УЗИ в 10-14 нед.:				
патологии не выявлено		1		
ТВП, мм	3,1	2,2		
укорочение спинки носа	0	0		
кистозная гигрома	0	0		
ВПР плода	0	0		
Данные УЗИ в 20-24 нед.:				

Готово NUM

Рис. 3. Рабочее окно документа Excel 2000 для оценки показаний к инвазивной диагностике



$p < 0,05$

Рис. 4. Динамика дородовой выявляемости синдрома Дауна

ВЫВОДЫ

1. При оценке значимости различных факторов риска нейросетевая модель определила высокую прогностическую значимость данных биохимического скрининга только при прогнозировании синдрома Дауна и синдрома Эдвардса, для остальных хромосомных аномалий чувствительность сывороточных маркеров оказалась низкой.
2. В группе изолированных УЗ маркеров наибольшую прогностическую значимость имели: увеличение ТВП (ОР=6,7), кистозная гигрома шеи (ОР=47,9), синдром Денди-Уокера (ОР=23,6), ВПС (ОР=8,9), ВЗРП (ОР=11,0). Максимальная прогностическая значимость отмечена в группе сочетанных УЗ маркеров, включавших: расщелины лица (ОР=153,2), синдром Денди-Уокера (ОР=98,9), кистозная гигрома шеи (ОР=73,3), омфалоцеле (ОР=49,5), атрезия ДПК (36,5), многоводие (ОР=23,6), голопроэнцефалия (ОР=23,6), ВПС (ОР=22,8), увеличение ТВП (ОР=17,9), укорочение трубчатых костей (ОР=11,9).
3. По данным медико-генетического центра г. Красноярска наибольшее количество хромосомных аномалий – 39% диагностируется при сочетании ультразвуковых изменений и отклонений сывороточных маркеров, а также комбинации эхографических отклонений и возраста – 21%.
4. Разработанная на базе искусственных нейронных сетей методика прогнозирования хромосомных аномалий у плода обладает высокой чувствительностью - 72,6% и специфичностью 69,6%, что позволяет сузить показания для пренатального кариотипирования и повысить частоту выявляемости плодов с хромосомными аномалиями.
5. Использование метода нейросетевого моделирования для формирования группы риска по хромосомным аномалиям у плода, с целью проведения пренатального кариотипирования, позволило повысить выявляемость синдрома Дауна на пренатальном этапе с 39,1% до 72,7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. Врачам женских консультаций и акушерам-гинекологам других учреждений здравоохранения целесообразно учитывать, что отклонения уровней сывороточных маркеров следует рассматривать как аргумент для более глубокого обследования беременной женщины.
2. Необходимо проведение оценки степени риска рождения ребенка с хромосомной патологией по результатам пренатальных скринирующих программ и имеющихся факторов риска с использованием нейросетевой экспертной программы, на 12 и 22 неделях беременности.
3. Рекомендуется использовать при пренатальном консультировании компьютерную экспертную систему, учитывающую все выявленные факторы

риска, что позволит индивидуализировать показания к проведению инвазивных методов пренатальной диагностики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Случай пренатальной ультразвуковой диагностики гиперэхогенного кишечника в сочетании с множественными врожденными пороками развития плода / О.В.Синицина, В.Б. Цхай, Д.М. Бородянская, Т.А. Макаренко // Ультразвуковая диагностика. – 1998. - №3. – С.78.
2. Синицина О.В. Опыт внедрения инвазивных методов пренатальной диагностики в Красноярском крае / О.В.Синицина, Т.Ю. Елизарьева, Е.Н. Порозова, Л.С. Паркаль // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии: Тезисы VI съезда Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии, гинекологии – М., 2000. – Т.8, №3. – С.241.
3. Синицина О.В. Организация службы пренатальной диагностики в Красноярском крае / О.В.Синицина, Т.Ю. Елизарьева, А.П. Фокина // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2001. – выпуск №8. – С.17 – 26.
4. Синицина О.В. Случай пренатальной диагностики смешанной формы дисгенезии гонад / О.В.Синицина, Т.А. Ефремова, А.П. Фокина // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2002. – выпуск №9. – С.49 – 52.
5. Синицина О.В. Редкий наследственный синдром у плода – ассоциация OEIS / О.В.Синицина, Е.Н.Порозова, А.А. Казанцева // Пренатальная диагностика. – 2002. – Т.1, №4. – С.305 – 306.
6. Инвазивные методы исследования в акушерской практике: итоги второго Российского мультицентрового исследования / О.В.Синицина, Е.В. Юдина, Е.В. Сыпченко, М.В. Медведев и др. // Пренатальная диагностика. – 2002. – №2. – С.91 – 97.
7. Синицина О.В. Результаты инвазивных методов пренатальной диагностики по выявлению хромосомных аномалий в Красноярском крае /О.В.Синицина// Здоровье семьи – XXI век: Материалы VII международной научной конференции. – Мальта, 2003. – С.179.
8. Синицина О.В. Анализ эффективности формирования показаний к пренатальному кариотипированию / О.В.Синицина, Е.Н. Порозова // Материалы I конференции специалистов пренатальной диагностики Сибири. – Красноярск, 2004. – С.15.

Методические рекомендации

1. Синицина О.В. Инвазивные методы пренатальной диагностики хромосомных заболеваний у плода (показания, противопоказания) / О.В.Синицина, В.Б. Цхай // – Красноярск, 2005. – С.28.

Список принятых сокращений

АФП – альфафетопротеин

ВПС – врожденный порок сердца

ГЭФ – гиперэхогенный фокус

ГЭК – гиперэхогенный кишечник

ДЗНТ – дефект зарощения невральнoй трубки

ДЦМГ – диагностический центр медицинской генетики

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЕАП – единственная артерия пуповины

ВЗРП – внутриутробная задержка развития плода

ИФА – иммуноферментный анализ

ИНС – искусственные нейронные сети

ИМД – инвазивные методы диагностики

НЭ – неконъюгированный эстриол

ОПЗ – отрицательное предсказательное значение

ОР – относительный риск

ППЗ – положительное предсказательное значение

СМ – сывороточные маркеры

СД – синдром Дауна

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХА – хромосомные аномалии