

БИОАНАГААХ**Жирэмсний 11⁰-13⁶ долоо хоногтойд биофизикийн маркеруудыг ашиглан ургийн зүрхний том гажиг хөгжлийг илрүүлэх**

Алтантуяа Ш.¹, Болормаа Т.¹, Эрхэмбаатар Т.²

¹Эх хүүхдийн эрүүл мэндийн үндэсний төв

²Анагаахын шинжлэх ухааны үндэсний их сургууль

e-mail: aagii07@yahoo.de

*Abstract***First-trimester detection of major cardiac defects with the use of biomarkers**

Altantuya Sh.¹, Bolormaa T.¹, Erkhembaatar T.²

¹National Center For Maternal And Child Health, Ulaanbaatar city, Mongolia

²Mongolian National University of Medical Science, Ulaanbaatar city, Mongolia

e-mail: aagii07@yahoo.de

Background

Congenital heart disease (CHD) is the most common congenital disorders in the newborn and about 25% of them are complex heart diseases which needs early intervention or open heart surgery in neonate period. The incidence of CHD is varies from 8-10 in 1000 live births and half of them are major heart diseases. Abnormal ductusvenosus blood flow at 110-136 weeks has also been described in association with fetal aneuploidy, cardiac defects and adverse perinatal outcome. In the last few years the clinicians are using the nuchal translucency, ductus-venosus regurgitation in fetus as a biomarker of congenital heart disease.

Objective

To assess the method of combining fetal nuchal translucency and ductusvenosus blood flow measurements in the detection of major cardiac defects in the first-trimester scan.

Methods

Prospective cohort study data was derived from first-trimester screening of pregnant women at National Center for Maternal and Child Health between March 2014 and May 2017.

A total of 318 patients at 110 to 136 weeks of gestation enrolled in the study. An ultrasonography scan was performed trans abdominally (using 3 to 7.5 MHz curvilinear transducers), first, to determine gestational age from the measurement of the fetal crown-rump length; second, to measure fetal nuchal translucency thickness; and third, to assess blood flow across in the ductus-venosus.

Results

During the study period, we carried out an ultrasonographic examination at 110-136 weeks in 318 singleton pregnancies with a live fetus and crown-rump length of 45-84 mm. The median age of women was 34 (range, 19-46 years). In our study 9(2,8%) of all singleton pregnancies were diagnosed with major heart defects and increased NT, ductus-venosus regurgitation was shown to be strongly associated with the CHD. The sensitivity of nuchal translucency to CHD was 83% (p-0.0001), dustus-venosus regurgitation was 75% (p-0.007), ductus-venosus PI was 80% (p-0.001).

Conclusions:

First trimester biomarkers for fetal CHD screening can detect major heart defects. Increased NT, abnormal DV flow can be important indicators for echocardiography, which is favorable for early prenatal diagnosis of CHD.

Keywords: Congenital heart defect; ductusvenosus; nuchal translucency

Pp. 4-9, Tables-2, Figure 1, References 9

Удиртгал:

1000 амьд төрөлтийн 8 нь ургийн зүрхний төрөлхийн дутагдалтай төрж байна.¹ Зүрхний төрөлхийн хүнд гажиг 1000 төрөлтөд 3-4 тохиолддог.² Хромосомын гажиг хөгжилтэй урагт зүрхний гажиг 6,5 дахин их байна.² Нуруу нугасны мэдрэлийн төрөлхийн гажиг хөгжилтэй урагт зүрхний төрөлхийн гажиг 4 дахин их тохиолддог.³ Дэлхийд жил бүр 7,9 сая төрөлхийн гажиг хөгжилтэй нярай мэндэлсний 3,3 сая эндэж, 3,2 сая нярай хөгжлийн бэрхшээлтэй үлдэж, 1,4 сая орчим нь эдгэрдэг.

Монгол улсын Эх, хүүхдийн эрүүл мэндийн үндэсний төвийн тандалт судалгааны албанаас гаргасан мэдээгээр зүрхний гажиг 2014, 2015, 2016 онд нийт 393 тохиолдоос ураг үедээ 12.5% (13), 8.5% (12), 10.2% (14) төрсний дараа 86.5% (90), 92.1% (141), 89.7% (122) оношлогдсон байна.⁴ Үүнээс дүгнэхэд зүрхний төрөлхийн гажиг хөгжлийн 10.4% ураг үедээ оношлогдож байна.

Сүүлийн 20 жилд жирэмсний тээлтийн 110-136 долоо хоногтойг шилэн хүзүүний арын шингэний зузааныг хэмжиж, хромосомын гажиг болон зүрхний төрөлхийн гажиг хөгжлийг оношлох зорилготой олон судалгааны ажил хийгдэж байна.

Когорт судалгаагаар 29154 жирэмсэнд хийсэн шилэн хүзүүний арын шингэн зузаарсан ургийн 56%-д ургийн зүрхний төрөлхийн гажиг хөгжилтэй нь тогтоогдсон.⁵

Зүрхний төрөлхийн том гажигтай 10 ургийн 6 урагт венийн цоргонд эсрэг урсгал илэрч байсан⁶.

Ургийн зүрхний төрөлхийн гажиг хөгжилтэй 40905 урагт гурван хавтаст хавхлагын эсрэг урсгалтай 85 урагт зүрхний том гажиг илэрсэн⁷. 14 долоо хоногтойгоос шилэн хүзүүний арын шингэний зузаан эргээд хэвийн болох нь ургийн бөөрний үйл ажиллагаа эхэлсэн ба ихсийн эсэргүүцэл буурсантай холбоотой. Кариотип хэвийн, шилэн хүзүүний арын шингэний зузаарсан үед зүрхний төрөлхийн гажиг хөгжилтэй байх нь элбэг тохиолддог. Шилэн хүзүүний арын шингэний зузаан нь зүрхний төрөлхийн гажиг хөгжлийг илрүүлэх биофизикийн маркер болдог⁸.

1999 Nyett нарын 29154 жирэмсэнд хийсэн Когорт судалгаагаар шилэн хүзүүний арын шингэн зузаарсан ургийн 56%-д ургийн зүрхний төрөлхийн гажиг хөгжилтэй нь тогтоогдсон. Bilardo 1998, Hafner 1998, 2003, Josefsson 1998, Schwarzler, 1999, Mavrides, 2001, Michailidis, 2001, Orvos, 2002 нарын судалгаагаар шилэн хүзүүний арын шингэний зузаан 99 процентелээс ихэссэн 58492 урагт зүрхний төрөлхийн том гажиг хөгжил

оношлох мэдрэг чанар 31%, өвөрмөц чанар 98,7% байсан.⁹

Жирэмсний эрт хугацаанд шилэн хүзүүний арын шингэн зузаарах, венийн цорго, гурван хавтаст хавхлага зэрэгт Допплер шинжилгээ хийхэд эргэх урсгал илрэх нь ургийн зүрхний төрөлхийн гажиг хөгжлийг эрт илрүүлэх хэт авиан маркер болгон ашиглаж байна.

Манай орны хувьд ургийн зүрхний гажиг хөгжлийг хожуу хугацаанд болон төрсний дараа оношлож, улмаар энэ нь нярайн эрт үеийн эндэгдлийн зонхилох шалтгаан болж байна. Иймд дээрх биофизикийн маркеруудыг ашиглан, тэдгээрийг практикт өргөн нэвтрүүлэх, дэлхийн хөгжлийн чиг хандлагад ойртуулах шаардлагатай байна.

Зорилго

Жирэмсний эрт үед хэт авиан биофизикийн маркеруудыг ашиглан ургийн зүрхний төрөлхийн гажгийг илрүүлэх

Зорилт:

1. Жирэмсний тээлтийн 110-136 долоо хоногтой ургийн шилэн хүзүүний арын шингэний зузааныг хэмжих, зүрхний гурван хавтаст хавхлагат, венийн цоргот өнгөт Допплер шинжилгээ хийж ургийн зүрхний том гажиг хөгжлийг илрүүлэх
2. Хэт авиан өнгөт Допплер шинжилгээнд хэвийн ба эмгэг урсгалтай ургийг цаашид жирэмсний тээлтийн 20-24 долоо хоногтойг ургийн зүрхний хэт авиан шинжилгээгээр бүтцийг тодорхойлно.
3. Төрсний дараах нярайн эрт үед зүрхний хэт авиан оношилгоо хийж оношийг батална.

Материал, арга зүй

Судалгааг аналитик судалгааны угтуулсан Когорт аргаар 2013-2017 оны хугацаанд хийж гүйцэтгэлээ.

Судалгаанд Улаанбаатар хотын эрүүл мэндийн тусламж үйлчилгээний 2, 3-р шатлал болох Баянзүрх, Сонгинохайрхан, Баянгол, Чингэлтэй, Сүхбаатар, Хан-Уул дүүргийн эрүүл мэндийн төв, ЭХЭМҮТ-ийн НҮЗП-ийн жирэмсний хяналтанд орохоор хандсан жирэмсний 110-136 долоо хоногтой эмэгтэйчүүдийг хамруулсан. Судалгаанд Улаанбаатар хотын 19-44 насны, 110-136 долоо хоногтой жирэмсэн эхчүүдийг санамсаргүй түүвэрлэлтийн аргаар 318 эхчүүдийг сонгон авлаа.

Түүврийн хэмжээг тооцохдоо Улаанбаатар хотын жирэмсэн эмэгтэйчүүдийн дунд 95%-ийн итгэх түвшинтэй, алдааны нарийвчлал 5%, суурь түүврийн хэмжээ 50% байхаар тооцон нийт түүврийн хэмжээ 384 байхаар тооцлоо.

$$n = \frac{Z^2 \cdot P(1-P)}{E^2} \quad \text{Үүнд:}$$

$$n = \frac{1,96^2 (0,5)(1-0,5)}{(0,05)^2} = 384$$

P- суурь үзүүлэлтийн түвшин
Z – 95% илтгэх түвшин (1.96)
E – алдааны нарийвчлал (5%)

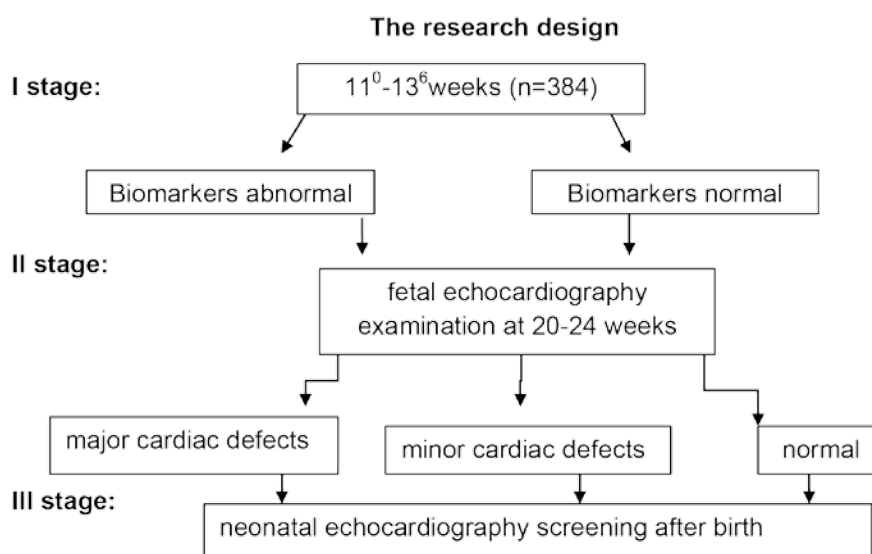
Мэдээ материал цуглуулсан аргууд

а. Судалгаанд хамруулах шалгуур:

- Таниулсан зөвшөөрлийн хуудастай танилцаж судалгаанд оролцохыг албан ёсоор зөвшөөрсөн эмэгтэй
- Жирэмсний хугацаа 110-136 долоо хоногтой
- Нэг урагтай

б. Судалгаанаас хасах шалгуур:

- Ихэр урагтай жирэмсэн
- Жирэмсний тээлтийн хугацаа үл тохирох
- Зулбалтын шинж тэмдэг илэрсэн



Үр дүн

Жирэмсний эрт хугацаанд 110-136 долоо хоногтой, зулай-ахар сүүлний урт 45-84 мм урттай ургийн илрүүлэг шинжилгээ хийхдээ Улаанбаатар хотын харьяат 318 жирэмсэн эмэгтэйг хамруулсан.

Жирэмсний эрт хугацаанд ургийн зүрхний том гажиг илрүүлсэн байдал

Жирэмсний тээлтийн 110-136 долоо хоногтой ургийн зүрхний том гажгийг шилэн хүзүүний арын шингэний зузаан, гурван хавтаст хавхлагын эргэх урсгал, венийн цоргоны хэт авиан Допплер шинжилгээнд тулгуурлан 9 (2.8%) тохиолдолд ургийн зүрхний том гажиг хөгжил оношлогдсон.

Үүнээс 6 (66.7%) ургийн шилэн хүзүүний арын шингэний зузаан ихэссэн, 7 (77.8%) ургийн венийн цоргот эмгэг урсгал илэрсэн, 6 (66.6%) нь гурван хавтаст хавхлагын эргэх урсгалтай байсан. Жирэмсний тээлтийн эхний 3 сарын илрүүлэг шинжилгээ хийхэд 110-136

долоо хоногтойд ургийн шилэн хүзүүний арын шингэний зузаан 3.7-7.0 мм хүртэл ихэссэн 4 (1.2%) тохиолдол үр хөндүүлсэн байв.

Жирэмсний эхний 3 сард ургийн хромосомын гажгийн эрсдлийг тусгай программаар үнэлэн тооцоолоход 12(3.8%) урагт хромосомын гажигтай байх эрсдэл ихтэй байсан ба 16 долоо хоногтойд ураг орчмын шингэнийг авч генетикийн лабораторийн шинжилгээгээр 3(0,9%) тохиолдолд хромосомын гажиг оношлогдсон. Үүнээс 2(0,6%) тохиолдол нь 21-р хромосомын гурвал, 1(0,3%) урагт 18-р хромосомын гурвал урагт оношлогдож 19-26 долоо хоногтойд жирэмслэлтийг ар гэрийн хүсэлтээр шийдүүлсэн. Тархи болон нуруу нугасны гажиг хөгжилтэй хавсарсан 2(0,6%) тохиолдол байлаа.

Ургийн зүрхний жижиг гажгийн 0,9% (3) нь ураг үедээ оношлогдсон. Төрсний дараа нярайн зүрхний хэт авиан шинжилгээгээр 4(1,2%) тохиолдолд зүрхний жижиг гажиг нэмж оношлогдсон.

Table 1. Diagnosis of major cardiac defects

Major cardiac defects	case	Nuchal trans- lucency (мм)	Ductus venosus		Tricuspid regurgitation
			Pulsality index	a-wave	
Pulmonary atresia	1	0.14	1.22	+	positive
Interrupted aortic arch	1	8.1	1.10	+	positive
Tetralody of Fallot	1	3.9	2.12	+	positive
Hypoplasia left heart	1	5.6	1.14	+	positive
Right ventricle hypoplasia, tricuspid atresia	1	2.5	1.84	+	positive
Atrioventricular septum defect, pulmonary stenosis	1	2.5	1.84	+	positive
Hypoplasia left heart, ventricular septum defect	1	5.0	0.84	-	negative
Atrioventricular septum defect	1	7.0	1.12	+	negative
Double outlet right ventricle	1	3.2	0.94	-	negative

Судалгаанд хамрагдсан нийт эхчүүдийн 9 тохиолдол буюу 2.8%-д ургийн зүрхний хавсарсан том гажиг оношлогдсон. Үүнээс жирэмсний эхний 110-136 долоо хоногтойд шилэн хүзүүний арын шингэний зузаан ихэссэн 6 (66.6%) ургийн шилэн хүзүүний арын шингэний зузаан ихэссэн, 3 (33.4%)

ургийн шилэн хүзүүний арын шингэний зузаан хэвийн, 7 (77.8%) ургийн венийн цоргот эмгэг урсгал илэрсэн, 2 (11.2%) урагт венийн цоргоны Допплер шинжилгээ хэвийн, 6 (66.6%) нь гурван хавтаст хавхлагын эргэх урсгалтай, 3 (33.3%) нь гурван хавтаст хавхлагын Допплер шинжилгээ хэвийн байсан.

Table 2. The Sensitivity of biomarkers to major cardiac defects

Biomarkers	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Nuchal translucency	.839	.057	.000	.726	.951
Heart rate	.419	.105	.394	.213	.626
Tricuspid regurgitation	.739	.102	.012	.539	.940
Ductus-venosus PI	.805	.067	.001	.673	.937
Ductus-venosus regurgitation	.754	.095	.007	.567	.941

Зүрхний том гажиг хөгжилтэй урагт шилэн хүзүүний арын шингэний зузаан (NT), гурван хавтаст хавхлагын эргэх урсгал (TR), венийн цоргот эмгэг урсгал илэрсэн (DV), венийн цоргот хэт авиан Допплер шинжилгээгээр лугшилтын индекс (DVPI) зэрэг биофизикийн маркерууд

статистик ач холбогдол өндөр байна. Жирэмсний эхний 3 сард ургийн зүрхний том гажиг хөгжлийг илрүүлэхэд NT-83% (p-0.0001), TR-73% (p-0.001), DV.PI-80% (p-0.001), DV-75% (p-0.007) мэдрэг чанар өндөр байна. Харин ургийн зүрхний цохилтын тоо статистик ач холбогдолгүй байлаа.

Table 2. The Specificity of biomarkers to major cardiac defects

Biomarkers	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Nuchal translucency	.161	.057	.000	.049	.274
Heart rate	.581	.105	.394	.374	.787
Tricuspid regurgitation	.261	.102	.012	.060	.461
Ductus-venosus PI	.195	.067	.001	.063	.327
Ductus-venosus regurgitation	.246	.095	.007	.059	.433

Жирэмсний эхний 3 сард ургийн зүрхний том гажиг хөгжлийг илрүүлэхэд дээрх биофизикийн маркеруудийн өвөрмөц чанар NT–16% (p-0.0001), TR– 26% (p-0.001), DV.PI–19% (p-0.001), DV–24% (p-0.007) байгаа нь статистик ач холбогдолтой байгааг харуулж байна. Харин ургийн зүрхний цохилтын тоо статистик ач холбогдолгүй байлаа.

Зүрхний том гажиг хөгжилтэй ургийн шилэн хүзүүний арын шингэний зузаан (NT), гурван хавтаст хавхлагын эргэх урсгал (TR), артери-венийн цоргот эсрэг урсгал илэрсэн (DV), артери-венийн цоргот Допплер шинжилгээний лугшилтын индекс (DVPI) зэрэг биофизикийн маркерууд статистик ач холбогдол өндөр байна.

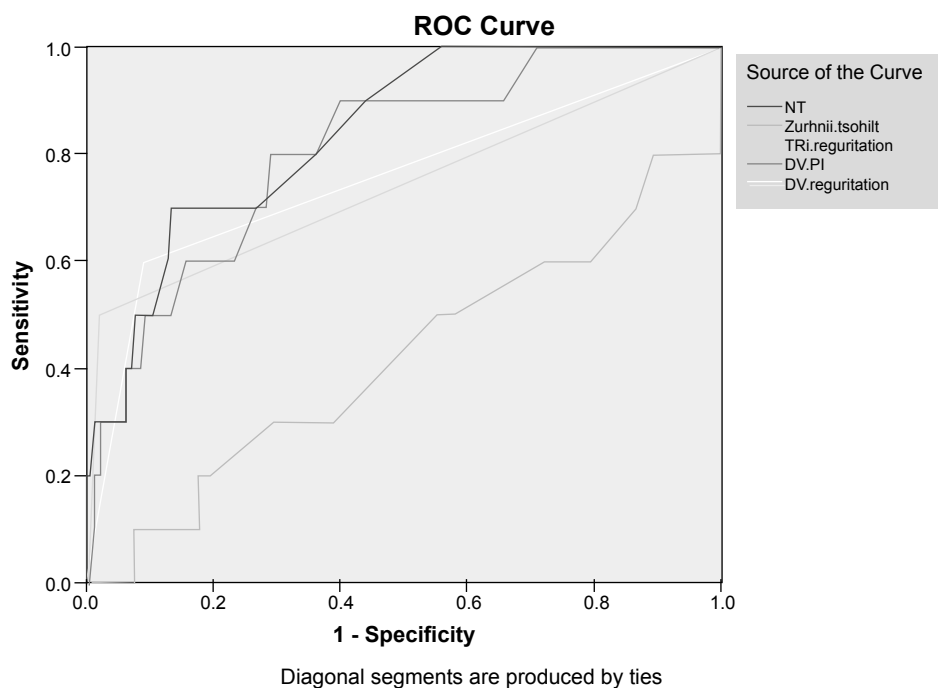


Figure 1. Diagonal segments are produced by ties.

Биофизикийн маркеруудын мэдрэг болон өвөрмөц чанар нь оношлогооны найдвартай

байдлыг илэрхийлж байна (Зураг 1).

Хэлцэмж

Улаанбаатар хотын эмэгтэйчүүдэд жирэмсний эхний 3 сард ургийн зүрхний том гажиг хөгжлийг илрүүлэг судалгаа хийж бусад улс орны судлаачдын гаргасан үр дүнтэй харьцуулан судалсан. Нийт судалгаанд хамрагдсан эхчүүдийн дундаж нас 34 байснаас 35-аас дээш

насанд 66.6% нь ургийн зүрхний том гажиг хөгжилтэй байгаа нь нас өөрөө эрсдэлт хүчин зүйл болж байгааг харуулж байна. Ургийн зүрхний том гажиг нийт 3,1% (9) тохиолдол оношлогдсон. Үүнээс NT ихэссэн 66,6% (6), NT хэвийн 33.4% (4), DV эсрэг урсгал илэрсэн 88.8% (8), DV

хэвийн 11.2% (2), TR эргэх урсгалтай 66.6% (6), TR илрээгүй 44,4% (4) байсан. Nicolaidес нарын 2013 оны судалгаагаар хромосомын гажиг, зүрхний том гажигтай хавсарсан тохиолдлын 61.6%-д гурван хавтаст хавхлагын эргэх урсгал илэрсэн байгаа нь бидний судалгааны үр дүнтэй ойролцоо байна.

Дээрх биофизикийн маркерууд жирэмсний эхний 3 сард ургийн зүрхний том гажиг хөгжлийг илрүүлэхэд мэдрэг чанар өндөр буюу NT – 83%, TR – 73%, DV.PI – 80%, DV–75% байгаа нь статистик ач холбогдол ихтэй байна. Partheodorou-ын (2011) судалгаагаар DV эсрэг урсгалтай байх нь ургийн зүрхний том гажиг хөгжлийг оношлоход мэдрэг чанар 50%, мөн өөр мета-анализис таван том судалгаанаар дээрх биомаркерийн мэдрэг чанар 93%, 83%, 80%, 19%, 96% судлагдсан нь бидний судалгаатай ойролцоо байлаа. Ургийн зүрхний том гажиг хөгжлийн үед шилэн хүзүүний арын шингэний зузаан ихсэх, венийн цоргоны эсрэг урсгал илрэх, гурван хавтаст хавхлагат эргэх урсгал гарах, венийн цоргоны Допплерт лугшилтын индекс ихэсч байна. Бидний судалгаагаар 100 амьд төрөлтийн 3-4% зүрхний том гажиг тохиолдож байна. Хэрэв 110-136 долоо хоногтойд NT ихэссэн урагт зүрхний том гажиг хөгжил байх эрсдэл ихтэй тул венийн цорго болон гурван хавтаст хавхлагат Допплер шинжилгээ хийж, 20-24 долоо хоногтойд давтан зүрхний хэт авиан шинжилгээ хийх зайлшгүй шаардлагатай.

Дүгнэлт:

Жирэмсний тээлтийн 110-136 долоо хоногтойд шилэн хүзүүний арын шингэний зузаан, венийн цорго болон гурван хавтаст хавхлагат хэт авиан оношлогооны өнгөт Допплер шинжилгээнд тулгуурлан зүрхний том гажиг хөгжил 2.8%-д оношлогдсон.

Ургийн зүрхний том гажиг хөгжлийг илрүүлэхээр жирэмсний тээлтийн 110-136 долоо хоногтой урагт биофизикийн маркеруудыг ашиглан оношлоход 77.8% (p-0.001) венийн цоргоны эмгэг урсгалтай (DV), 66.5% (p-0.001) гурван хавтаст хавхлагат эсрэг урсгалтай (TR), 66,7% (p-0.001) шилэн хүзүүний арын шингэний зузаан ихэссэн (NT) байна. Дээрх биофизикийн маркерууд жирэмсний эхний 3 сард ургийн хромосомын гажиг болон зүрхний том гажигыг эрт илрүүлэх оношлогоонд статистик ач холбогдолтой байна.

Биофизикийн маркерууд жирэмсний 110-136 долоо хоногтойд ургийн зүрхний том гажиг хөгжлийг илрүүлэхэд мэдрэг чанар өндөр

буюу NT – 83% (p-0.0001), TR–73% (p-0.012), DV.PI–80% (p-0.001), DV–75% (p-0.007) өвөрмөц чанар NT–16% (p-0.0001), TR–26% (p-0.012), DV.PI– 19% (p-0.001), DV–24% (p-0.007) байгаа нь статистик ач холбогдол ихтэй байгааг илтгэж байна.

Эхийн өгүүлэмжээс 11,2% гэр бүлд зүрхний төрөлхийн гажигтай гэсэн өгүүлэлтэй байсан. Мөн 35-аас дээш настай эхэд ургийн зүрхний том гажиг 33,4% тохиолдож байгаа нь нас эрсдэлт хүчин зүйл болж байгааг харуулж байна.

Номзүй

1. Carolin A Altman. Congenital heart disease in the newborn: Presesntation and screening for critical CHD Up to date, Jan 23, 2012
2. Robert L Gegel. Diagnosis and initial management of cyanotic heart disease in the newborn., Up to date, Jan 23, 2012
3. Gembruch U. Prenatal diagnosis of congenital heart disease. PrenatDiagn. Dec 17, 1997;(13):1283-98
4. Ferencz C, Rubin JD, Loffredo CA, Magee CA, editors. Perspectives in pediatric cardiology v. 4: Epidemiology of congenital heart disease: the Baltimore-Washington Infant Study, 1981-1989. Mount Kisco (NY): Futura Publishing Co.; 1993
5. Young ID, Clarke M. Fetal malformations and perinatal mortality: a 10 year review with comparison of ethnic differences. BrMed J (Clin Res Ed). Jul 11, 1987;295(6590):89-91
6. Hamar BD, Dziura J, Friedman A, Kleinman CS, Copel JA. Trends in fetal echocardiography and implications for clinical practice: 1985 to 2003.J Ultrasound Med. 2006 Feb;25(2):197-202.
7. Friedberg MK, Silverman NH. Changing indications for fetal echocardiography in University Center population. PrenatDiagn. 2004 Oct;24(10):781-6.
8. Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, Campbell S, Thilaganathan B. Improving the effective nessof routine prenatal screening for major congenital heart defects.Heart. 2002 Oct;88(4):387-91
9. Asma Khalil, Kyjros H.Nicolaidес Fetal heart defects: Potential and pitfalls of first trimester detection. 2013 May

*Танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
Анагаах ухааны доктор Д.Мөнхцэцэг*