

УДК 618.2:616-071(571.15)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Алтайский краевой клинический перинатальный центр, г. Барнаул

Дударева Ю.А.^{1,2}, Шипилов А.А.², Гурьева В.А.¹, Зубова И.М.¹

Пренатальная диагностика часто встречающихся хромосомных aberrаций плода является одним из основных методов дородовой диагностики врожденных заболеваний. Целью настоящего исследования явилась оценка наиболее эффективных маркеров хромосомных aberrаций плода и динамика пренатального выявления данной патологии на территории Алтайского края. На основании анализа данных за период с 2012 по 2019 год проведена оценка дородовой диагностики хромосомной патологии плода в Алтайском крае по результатам пренатального скрининга первого и второго триместра. За последние 5 лет (2015–2019 гг.) осуществлена оценка эффективности пренатального обследования первого и второго триместра. Полученные результаты свидетельствуют о высокой информативности раннего пренатального скрининга. Сочетание эхографических маркеров хромосомных aberrаций плода и результатов биохимического скрининга показало свою максимальную эффективность, в данном случае дородовая диагностика составила 48,7%.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, хромосомные aberrации плода, биохимический скрининг.

Prenatal diagnosis of commonly occurring fetal chromosome aberrations is one of the primary methods for predelivery diagnosis of congenital diseases. The objective of this study was to assess the most effective markers of fetal chromosome aberrations and dynamics of prenatal detection of this pathology in the territory of Altai Krai. Based on the analysis of data for the period from 2012 to 2019, prenatal diagnosis of fetal chromosome pathology in Altai Krai was assessed by the results of prenatal screening of the first and second trimester. The effectiveness of prenatal examination of the first and second trimester was assessed for the last 5 years (2015–2019). The obtained results suggest high informativity of early prenatal screening. The combination of ultrasound markers of fetal chromosome aberrations and biochemical screening results showed its maximum efficacy; in this case, prenatal diagnosis was 48.7%.

Key words: prenatal diagnosis, fetal chromosome aberrations, biochemical screening.

Проблема диагностики хромосомной патологии плода является достаточно актуальной в настоящее время [1, 2]. Большое значение имеет не только медицинский, но и социально-экономический аспект данной проблемы, что, безусловно, связано с заболеваемостью, смертностью, ранней инвалидизацией детей с хромосомной патологией [2]. Несмотря на внедрение современных методов пренатальной диагностики, оценки риска с применением современного программного обеспечения, частота дородовой диагностики при раннем пренатальном скрининге наиболее распространенных хромосомных aberrаций (трисомии по 21,18,13-й хромосомам) составляет 12–60% [3, 4, 5]. В рамках раннего пренатального скрининга беременных, проживающих на территории Российской Федерации, проводится ультразвуковое исследование экспертного уровня в сроке гестации 11–13,6 недели с одновременным исследованием биохимических маркеров (ассоциированный с беременностью протеин-А плазмы (РАРП-А) и свободная β-субъединица хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ)), изучение анамнестических данных, проводится расчет индивидуального риска наиболее часто встреча-

ющейся хромосомной патологии плода путем программного обеспечения Астрайя (Astraia), установленного на модуле Фонд медицины плода [5, 6].

Оценка наиболее эффективных маркеров хромосомной патологии и динамика пренатального выявления хромосомных aberrаций плода на территории Алтайского края и явилась целью настоящего исследования.

Материалы и методы

В ходе анализа данных за период с 2012 по 2019 год была проведена оценка дородовой диагностики хромосомной патологии плода в Алтайском крае по результатам пренатального скрининга первого и второго триместра. Для сравнительного анализа данных за интервал времени с 2012 по 2014 год использованы сведения об обследованиях, проведенных в Алтайской межрегиональной медико-генетической консультации (г. Барнаул).

В рамках программы раннего пренатального скрининга проведено скрининговое ультразвуковое исследование в сроке 11–13,6 недели с целью выявления врожденных пороков развития и общепринятых маркеров хромосом-

ной патологии плода (толщина воротникового пространства, длина костей носа, кровотоки в венозном протоке с измерением пульсационного индекса, кровотоки через трикуспидальный клапан). Изучались показатели биохимических маркеров (РАРР-А, β-ХГЧ) в 1 триместре, после чего проводилась оценка индивидуального риска с учетом порогового значения (1:100) с помощью программы Astraia.

В сроке беременности 16–18 недель при отсутствии первого скрининга или по дополнительным показаниям медико-генетического консультирования проводился второй биохимический пренатальный скрининг, который включал определение альфа-фетопротеина (АФП), свободной β-субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и эстриола, далее с помощью программного обеспечения осуществлялся расчет индивидуального риска с пороговой отсечкой 1:250 (PRISCA). Проводилось медико-генетическое консультирование, определялись показания к проведению инвазивных методов пренатальной диагностики. Инвазивная пренатальная диагностика (ИПД) включала забор материала для цитогенетического исследования методом биопсии ворсин хориона и кордоцентеза в зависимости от срока гестации.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft Office (Word 2007, Excel 2007), пакета прикладных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., USA).

Для расчета и анализа качественных показателей использовалось абсолютное число и доля этих значений, при этом для расчета доли ис-

$$\hat{p} = \frac{m}{n}$$

пользована следующая формула: где n – общее число исследуемых пациентов, m из них обладают изучаемым признаком.

Значения долевых показателей представлены в виде доверительных интервалов

$$\hat{p} \pm S_{\hat{p}} t$$

, где \hat{p} – оценка доли; $S_{\hat{p}} t$ – 95% предельная стандартная ошибка доли. Сравнительный анализ качественных переменных включал построение таблиц сопряженности 2x2, если сумма всех частот в таблице меньше 20, и/или при наличии ожидаемых частот менее 5 использовался точный двусторонний критерий Фишера, при сумме частот более 20 – критерий Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность.

Результаты и обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования, за последние 8 лет, начиная с 2012 года, когда в Алтайском крае на базе Алтайской межрегиональной медико-генетической консультации организован Краевой центр пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребенка, инвазивная пренатальная диагностика (ИПД) проведена у 4324 женщин. В результате проведенных цитогенетических исследований хромосомные aberrации (ХА) выявлены у 547 плодов. Динамика инвазивной пренатальной диагностики и соотношение с пренатально диагностированными случаями ХА плода за 2012–2019 гг. показана на рисунке 1.

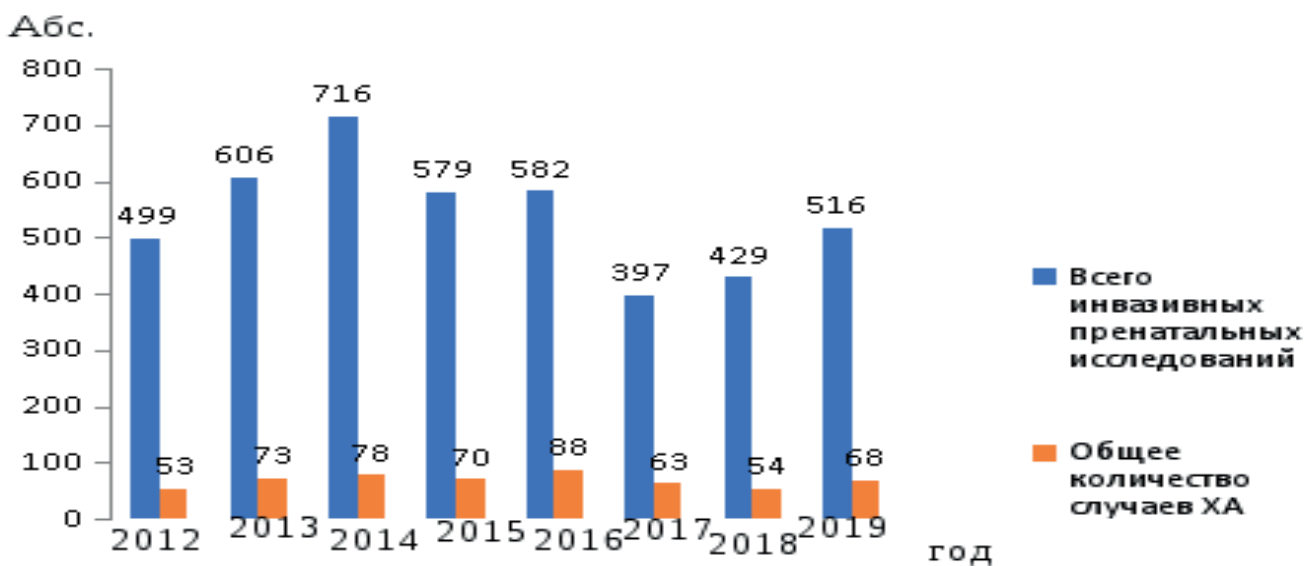


Рисунок 1 – Динамика проведенной инвазивной пренатальной диагностики и соотношение с пренатально диагностированными случаями хромосомных aberrаций у плода (абсолютное значение) за 2012–2019 гг.

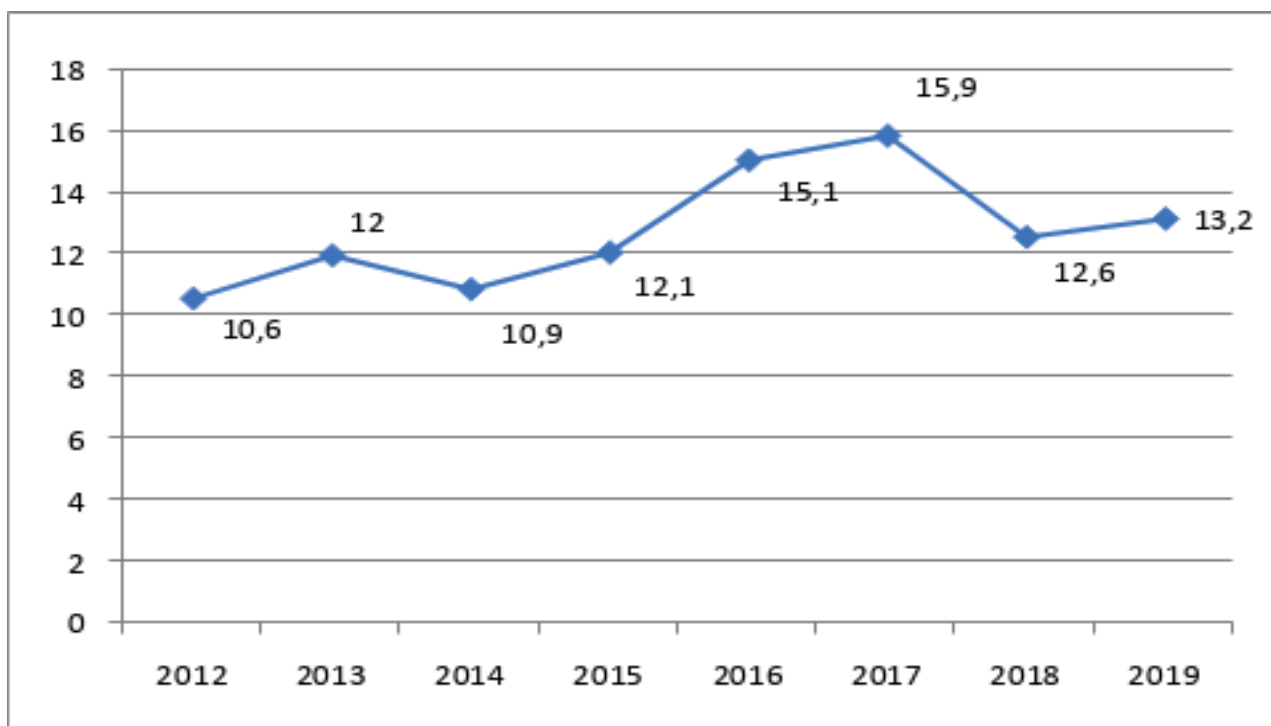


Рисунок 2 – Динамика дородовой диагностики хромосомных aberrаций плода на территории Алтайского края (2012–2019 гг.).

Процентное соотношение проведенных процедур ИПД и количества выявленных случаев ХА плода за изучаемый период времени, вне зависимости от срока проведения, составило в среднем $12,7\% \pm 2,5\%$. Динамика дородовой диагностики ХА плода на территории Алтайского края за последние 8 лет показана на рисунке 2.

Основными показаниями к проведению пренатального кариотипирования плода являлись комбинированный риск хромосомной патологии плода 1:100 и более (Astraia), два и более ультразвуковых маркера (УЗ-маркеры) (расширение воротникового пространства, гипоплазия или отсутствие изображения носовых костей и другие), наличие врожденных пороков развития (ВПР), сочетание комбинированного риска (биохимические маркеры) и эхографических маркеров ХА плода. В таблице 1 показана доля пренатально диагностированных случаев ХА плода в зависимости от критериев отбора в группу «высокого риска» по ХА плода при раннем пренатальном скрининге. Согласно полученным результатам исследования, наиболее информативными и эффективными показаниями для проведения инвазивной пренатальной диагностики с позиции выявляемости ХА являются высокий индивидуальный риск при сочетании эхографических и биохимических маркеров в первом триместре беременности, данный показатель за последние 5 лет составляет $48,7 \pm 1,0\%$, на втором месте по значимости – эхографические маркеры ХА (23,1%), и меньшей диагностической информативностью обладают биохимические маркеры, так как пре-

натальная диагностика в данном случае лишь 9,0% (таблица 1).

Следовательно, при своевременном прохождении пренатального скрининга в сроке беременности 11–13,6 недели, при сочетании эхографических и биохимических маркеров ХА плода, согласия женщины на проведение инвазивной процедуры, практически у каждой второй пациентки цитогенетическими методами подтверждаются хромосомные aberrации плода.

На основании анализа факторов риска 11 триместра (эхографических и биохимических) в целом и соотношения с пренатально диагностированными случаями ХА у плода за последние 5 лет выявлено, что пренатально диагностируются только в $6,5 \pm 2,1\%$ случаев (2015 г. – 7,5%; 2016 г. – 8,0%; 2017 г. – 7,3%; 2018 г. – 4,1%; 2019 г. – 5,4%). Практически одинаковую значимость при определении показаний к проведению инвазивной пренатальной диагностики в 11 триместре имели эхографические и биохимические маркеры ХА плода, так как дородовая диагностика ХА при эхографических маркерах 11 триместра составила 5,4%, при отклонении биохимических маркеров (PRISCA) пороговый риск 1:250 и выше – 5,8% ($p=0,157$; таблица 2). Динамика информативности факторов риска ХА плода за последние 5 лет приведена в таблице 2.

Всего в Алтайском крае за последние 5 лет (2015–2019 гг.) из 343 случаев хромосомных aberrаций, установленных методами пренатальной диагностики, было выявлено 185 ($53,9 \pm 5,2\%$)

Таблица 1

Динамика пренатально выявленных случаев ХА плода в зависимости от показаний (факторы риска в 1 триместре) к проведению пренатальной цитогенетической диагностики за последние 5 лет в Алтайском крае (2015–2019 гг.)

Факторы риска ХА в 1 триместре	Количество ИЦД	Абс. Р± Выявлены ХА S_p (%)	Количество ИЦД	Абс. Р± Выявлены ХА S_p (%)	Количество ИЦД	Абс. Р± Выявлены ХА S_p (%)	Количество ИЦД	Абс. Р± Выявлены ХА S_p (%)	Количество ИЦД	Абс. Р± Выявлены ХА S_p (%)	Количество ИЦД	Абс. Р± Выявлены ХА S_p (%)
	2015		2016		2017		2018		2019		Итого	
Два и более УЗ-маркера ХА, в том числе ВПР	47	11 (23,4±1,80)	21	4 (19,0±3,7)	8	2 (25,0±7,3)	9	3 (33,3±10,3)	6	1 (16,7±6,1)	91	21 (23,1±0,8)
Результаты биохимического скрининга (РАРР-А, β-ХГЧ)	144	7 (4,9±0,3)	173	15 (8,7±0,3)	106	8 (7,5±0,5)	110	10 (9,1±0,5)	137	20 (14,6±0,5)	670	60 (9,0±0,6)
Сочетание факторов риска (УЗ-маркеры ХА и результат биохимического скрининга)	83	29 (34,9±1,1)	83	42 (50,5±1,3)	61	37 (60,7±1,6)	54	28 (51,9±1,8)	56	28 (50,0±1,8)	337	164 (48,7±1,0)

Таблица 2

Динамика пренатально выявленных случаев ХА плода в зависимости от показаний (факторы риска в 11 триместре) к проведению пренатальной цитогенетической диагностики за последние 5 лет в Алтайском крае (2015–2019 гг.)

Факторы риска ХА в 11 триместре	Количество ИЦД	Абс. Р± Выявлены ХА S_p (%)	Количество ИЦД	Абс. Р± Выявлены ХА S_p (%)	Количество ИЦД	Абс. Р± Выявлены ХА S_p (%)	Количество ИЦД	Абс. Р± Выявлены ХА S_p (%)	Количество ИЦД	Абс. Р± Выявлены ХА S_p (%)	Количество ИЦД	Абс. Р± Выявлены ХА S_p (%)
	2015		2016		2017		2018		2019		Итого	
Два и более УЗ-маркера ХА, в том числе ВПР	89	6 (6,7±0,5)	63	3 (4,8±0,4)	84	4 (4,8±0,4)	117	3 (2,6±0,3)	115	9 (7,8±0,5)	464	25 (5,4±0,5)
Результаты биохимического скрининга (АФП, β-ХГЧ, эстриол)	143	5 (3,5±0,4)	176	11 (6,3±0,5)	98	8 (8,2±0,5)	80	5 (6,25±0,5)	123	7 (5,7±0,5)	620	36 (5,8±0,5)

случаев трисомии по 21-й хромосоме (синдром Дауна), 55 (16,0±3,9%) случаев трисомии по 18-й хромосоме (синдром Эдвардса), 16 (4,7±1,2%) случаев трисомии по 13-й хромосоме (синдром Патау), остальные 87 (25,4±4,6%) случаев пред-

ставлены другими генетическими хромосомными синдромами (синдром трипloidии, синдром Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера и другие; рисунок 3).

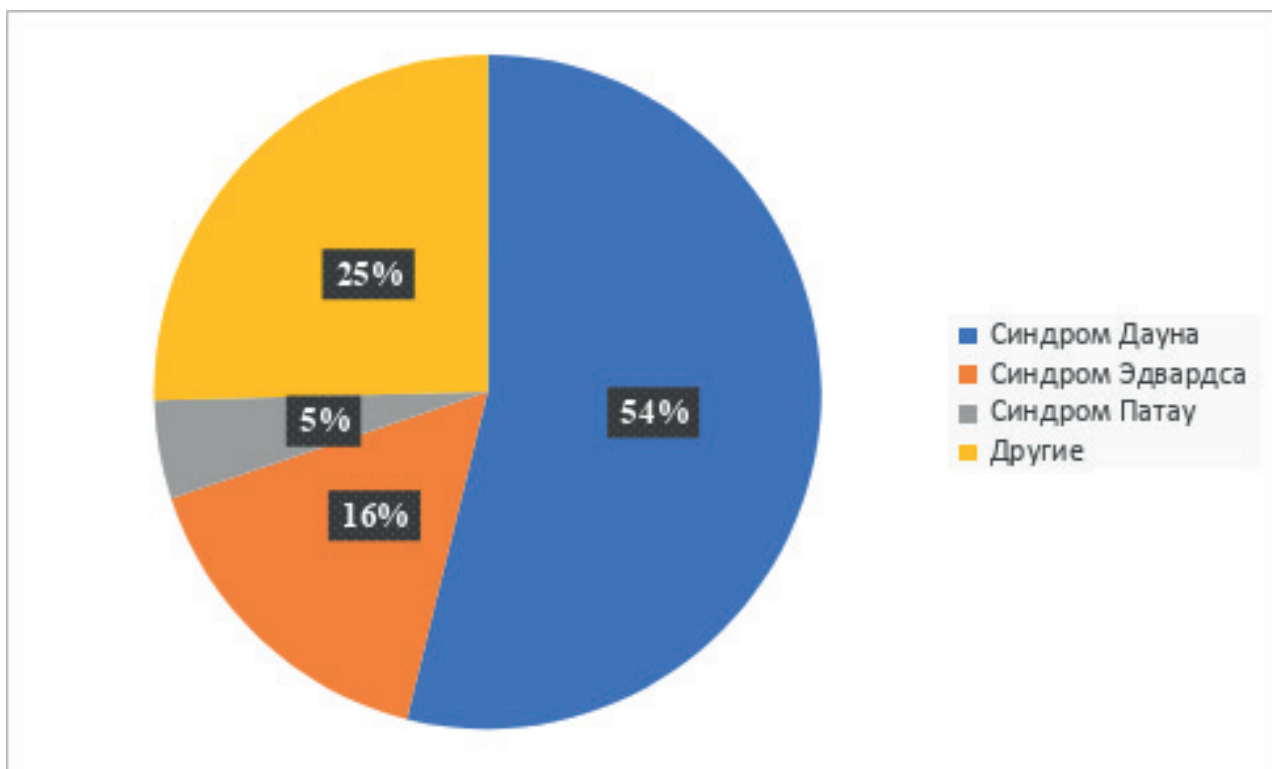


Рисунок 3 – Структура пренатально выявленных ХА плода в Алтайском крае за 2015–2019 гг.

Заключение

Комбинированный ранний пренатальный скрининг при условии его своевременного проведения позволяет эффективно оценить эхографические и биохимические маркеры хромосомной патологии плода, провести медико-генетическое консультирование и определить показания для проведения инвазивных методов пренатальной диагностики. Прогностическая ценность маркеров ХА во втором триместре имеет достаточно низкий уровень, и в большей степени они должны рассматриваться как необходимая мера при позднем обращении женщины в женскую консультацию. Эффективность пренатальной диагностики определяет возможность своевременного проведения ультразвукового скрининга экспертного уровня в сроке беременности 11–13,6 недели с выявлением дополнительных маркеров ХА плода, а также определения биохимических маркеров ХА, которые повысят прогностическую значимость неинвазивных методов. Перспективным и неинвазивным тестом пренатального тестирования является определение фетальной ДНК в крови матери, внедрение данного метода в сеть государственных лечебных учреждений, прежде всего третьего уровня

(перинатальные центры, краевые медико-генетические консультации), позволило бы значительно уменьшить число инвазивных процедур, более эффективно определять показания для инвазивных методов исследования.

Необходимо отметить, что даже при наличии УЗ-маркеров и превышении порогового уровня риска, рассчитанного с помощью программного обеспечения, положительный результат неинвазивного пренатального теста не является фактом выявления ХА у плода, а только показанием для проведения пренатального цитогенетического исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Кайгородцев М.А. Анализ статистических показателей хромосомных аномалий плода на примере Курганской области. *Международный студенческий научный вестник*. 2016; 4(1):24-25.
2. Лукина Н.В., Степанькова Е.А., Жученко Л.А. Эффективность комбинированного пренатального скрининга во II триместре беременности в диагностике хромосомных аномалий

у плода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012;12(4):59-65.

3. Медведев М.В., Алтынник Н.А. и участники мультицентрового исследования. Мультицентровое исследование «Дородовая диагностика синдрома Дауна в России в 2005–2015 гг.». II. Эхографические маркеры. *Пренатальная диагностика*. 2018;17 (3):203-210.

4. Жученко Л.А., Андреева Е.Н., Голошубов П.А., Калашникова Е.А., Одегова Н.О. Пренатальные маркеры частых хромосомных синдромов. Оценка прогностической значимости. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(6):47-53. doi:10.17116/rosakush201616647-53

5. Малова М.А., Гусева О.И. Совершенствование пренатальной диагностики на региональном уровне: начало пути. *Медицинский альманах*. 2014;5 (35): 54-56.

6. Киевская Ю.К., Канивец И.В, Шилова Н.В., Коростелев С.А., Пьянков Д.В., Кудрявцева Е.В. Сравнительный обзор методов диагностики хромосомных аномалий у плодов с пороками развития и/или эхографическими маркерами хромосомной патологии. *Уральский медицинский журнал*. 2018;13(168): 48-53.

7. Николаева Ю.З., Криволапов О.В., Бортновская Н.П., Фролова А.В., Анихимовский И.А. Пренатальная диагностика хромосомной патологии плода. *Проблемы здоровья и экологии*. 2005; 2(4):65-69.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Дударева Юлия Алексеевна, д.м.н., доцент, профессор

кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566946.

E-mail: iuliadudareva@yandex.ru

Информация об авторах

Шипилов Александр Александрович, врач-генетик отделения лучевой и функциональной диагностики (пренатальной диагностики) Алтайского краевого клинического перинатального центра, г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, ул. Фомина, 154.

Тел.: (3852) 569302.

E-mail: kgbuz.akkpc@corp.zdravalt.ru

Гурьева Валентина Андреевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 689622.

E-mail: vgurjeva@yandex.ru

Зубова Ирина Максимовна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566946.

E-mail: iuliadudareva@yandex.ru