

© Т. К. Кащеева¹, Ю. А. Николаева¹,
К. П. Карпов², Н. В. Вохмянина²,
О. П. Романенко², В. С. Баранов¹

РАННИЙ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ — СОСТОЯНИЕ, ТРУДНОСТИ, НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

¹ ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта»

СЗО РАМН, Санкт-Петербург

² СПбГКУЗ «Диагностический центр

(медико-генетический)», Санкт-Петербург

УДК: 618.2-07:575

■ Важную роль в отборе женщин групп высокого риска по врожденной и наследственной, прежде всего, хромосомной патологии, играют программы ультразвукового и биохимического скрининга беременных. За последние 5 лет алгоритмы пренатального скрининга, реализованные в Санкт-Петербурге, позволили увеличить выявляемость плодов с синдромом Дауна в 2,4 раза по сравнению с 1997–2006 годами. Повышение эффективности скрининговых обследований заключается в постоянном контроле качества ультразвуковых и биохимических исследований и создании высокотехнологичных центров, работающих в режиме «Клиники одного дня».

■ **Ключевые слова:** синдром Дауна; пренатальная диагностика; хромосомные аномалии.

Введение

Главной задачей пренатальной диагностики является своевременное выявление врожденной и наследственной патологии и получение максимально точного прогноза для жизни и здоровья плода. Известно, что врожденная патология плода нередко возникает у женщин, не относящихся к группе высокого риска, в том числе и в молодых семьях, с неотягощенным акушерско-гинекологическим или наследственным анамнезом. Важное значение в отборе женщин групп высокого риска по врожденной и наследственной, прежде всего, хромосомной патологии, имеют скринирующие программы, в том числе и программы биохимического скрининга маркерных сывороточных белков (МСБ) в крови беременных женщин. Определение популяционных нормативных значений содержания МСБ в крови матери на разных сроках беременности и оценка значимости тех или иных факторов, влияющих на уровень МСБ, в норме и при патологии плода является первым этапом в развитии массового биохимического скрининга (БС). Следующий этап — оптимизация алгоритма БС и расчета риска рождения ребенка с СД с целью снижения числа ложноположительных результатов и повышения эффективности скрининга МСБ у беременных [4]. В Санкт-Петербурге накоплен многолетний опыт массового пренатального биохимического скрининга, который показал, что его эффективность существенно повышается при переходе от скрининга в 15–17 недель беременности к скринингу в 9–13 недель [2]. Это связано, в первую очередь, с большей «силой» маркеров I триместра, с повышением точности определения уровня сывороточных маркеров (используется иммунофлуоресцентный метод вместо иммуноферментного), с появлением третьего фактора для расчета риска — толщины воротникового пространства (ТВП) по данным УЗИ, проведенного в экспертном учреждении города.

В 2009–2011 гг. чувствительность комбинированного скрининга в 9–13 недель беременности составила 96% (129 из 134 случаев СД у плода) при 7,4% ложноположительных результатов (ЛПР). В I триместре пороговое значение риска СД было равно 1/250 (0,4%). Всего в I триместре было обследовано 30 603 пациентки (из них 14 890 (49%) — 35 лет и более).

Высокая доля женщин старше 35 лет объясняется тем, что в рассматриваемый период Комитет по здравоохранению при Правительстве Санкт-Петербурга выделил средства для обеспечения скрининга старшей группы беременных в ранние сроки (распоряжение № 496-р от 28.09.2007). Важно отметить, что комбинированный скрининг в I триместре (охват составил 93% беременных старшей группы)

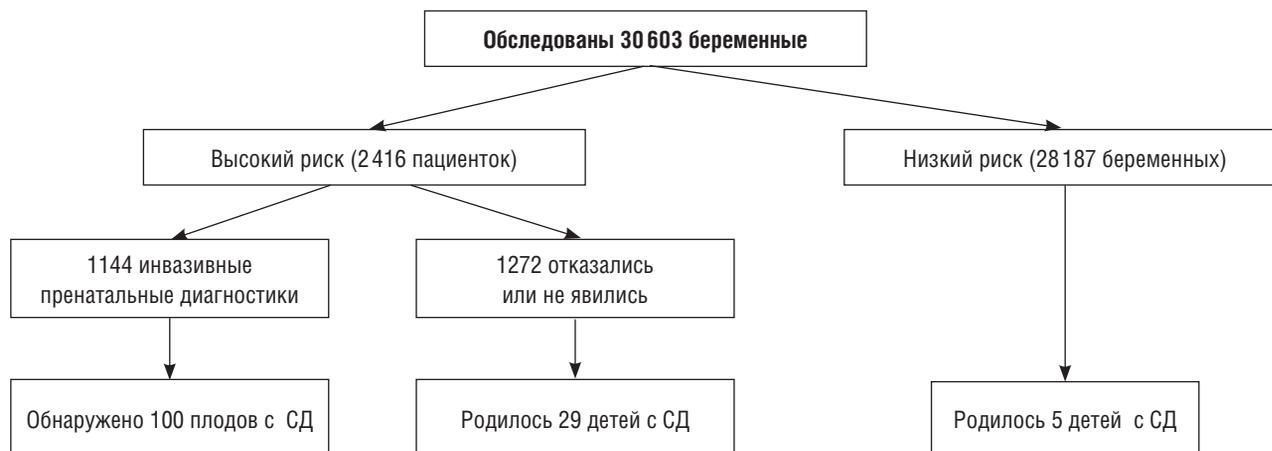


Рис. 1. Результаты пренатальной диагностики в группе беременных Санкт-Петербурга, обследованных в 9–13 недель (2009–2011 гг.). Риск рассчитан на основе измерения PAPP-A, своб. β -ХГ и ТВП с учетом возраста и анамнеза

и массовый биохимический скрининг для молодых беременных во II (88% охвата) — проводились в полном соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями, и полученные результаты соответствуют лучшим международным показателям [4].

Следует подчеркнуть, что при наличии низкого (менее 0,1%) риска рождения ребенка с синдромом Дауна по результатам комбинированного обследования (PAPP-A, своб. β -ХГ, ТВП) в 9–13 недель направлять пациентку на скрининг АФП и ХГЧ во 2-м триместре беременности нет необходимости. Следующий этап обследования для упомянутой группы (она составляет по нашим данным более 76% беременных) — плановое УЗИ при сроке 18–22 недели беременности (рис. 2) [2].

В 2009–2010 гг. часть врачей ЛПУ 1-го уровня ошибочно продолжали направлять указанных пациенток на повторный биохимический скрининг в 15–17 недель. Подобная ситуация приводила к возникновению излишнего волнения у возраст-

ных беременных и перегрузке приемов генетика. Исследование АФП и ХГЧ во II триместре рекомендуется проводить в случае поздней постановки на учет в женскую консультацию (при сроке более 14 недель), либо при выявлении «пограничного» значения риска (от 1/251 до 1/999 или от 0,4 до 0,1%) после проведения комбинированного скрининга в 9–13 недель.

В 2009–2011 гг. содержание АФП и ХГЧ в крови при сроке 15–17 недель было исследовано у 132 929 беременных (88% охвата). Группа высокого риска составила 7 311 чел. (5,5%) (рис. 3).

После проведения инвазивной пренатальной диагностики (ИПД) и кариотипирования плода у 2 639 пациенток этой группы было выявлено 33 случая трисомии 21. Среди детей 4 672 беременных высокого риска, отказавшихся от ИПД, в 21 случае диагноз трисомии 21 был установлен постнатально. 34 ребенка с СД родилось в группе низкого риска (125 618 чел.) (частота составила 1/3700). Таким образом, за три по-

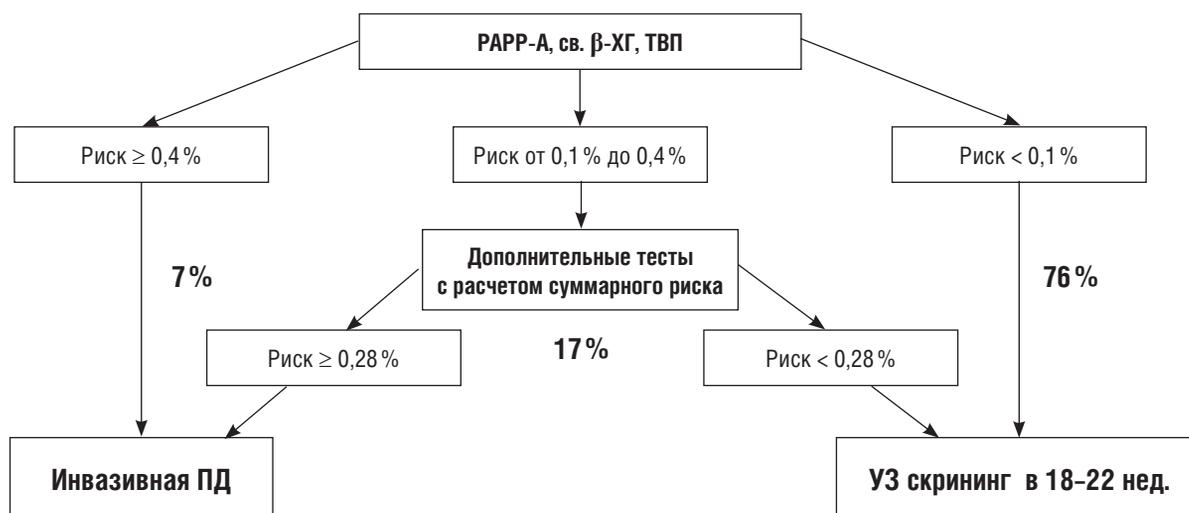


Рис. 2. Алгоритм «контингентного» биохимического скрининга

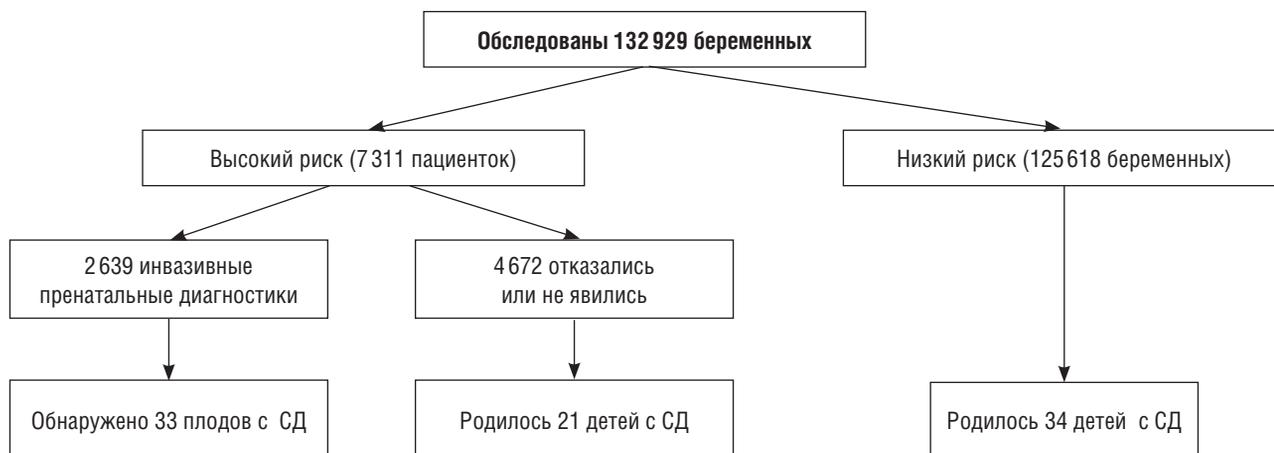


Рис. 3. Результаты пренатальной диагностики в группе беременных Санкт-Петербурга, обследованных при сроке 15–17 недель (2009–2011 гг.). Риск рассчитан на основе измерения АФП и ХГ с учетом возраста и анамнеза

следних года среди беременных с высоким риском, установленным в 15–17 недель, был выявлен 1 случай СД на 80 инвазивных процедур. Чувствительность биохимического скрининга составила 61 % (54 из 88) при ЛПР 5,5 %.

Анализ биохимических маркеров в крови беременных при СД у плода показывает, что отклонения маркеров от нормы зависят от срока беременности и максимальный сдвиг определяется в ранние сроки — в 9–10 недель (табл. 1).

Эффективность выявления плодов с СД с помощью УЗИ и отклонений ТВП также снижается с увеличением срока беременности [9]. За время исследований получены данные о 136 беременных с СД у плода, обследованных в ходе скрининга I триместра (рис. 4).

Результаты свидетельствуют о том, что исследование образца крови при сроке 13 недель так же, как и измерение ТВП в этом сроке, приводят к снижению чувствительности скрининга практически до уровня скрининга 2-го триместра. Таким образом, данные убедительно говорят о том, что исследование биохимических маркеров лучше проводить в 9–12 недель, а УЗИ в 11–12 недель беременности. Оптимальным

сроком для визита в «Клинику одного дня» (где одновременно осуществляется исследование образца крови и УЗИ) является срок 11–12 недель. В I триместре беременности точность определения копчико-теменного размера (КТР) и ТВП играет решающую роль в расчете индивидуального риска, поскольку уровень маркеров I триместра сильнее зависит от срока беременности. Анализ 1000 безвыборочных направлений к образцам крови показал, что распределение ТВП снижено относительно международных стандартов на 0,3–0,5 мм. После подобного исследования в США авторы сделали вывод о существенном занижении не только ТВП, но и в целом срока беременности (т. е. о занижении КТР) неопытными специалистами УЗД, что снижает эффективность скрининга I триместра на 18 % [7].

Сравним эффективность проведения скрининга в I и во II триместрах. Необходимо отметить, что 12% пациенток не закончили полное обследование в II триместре и не представили

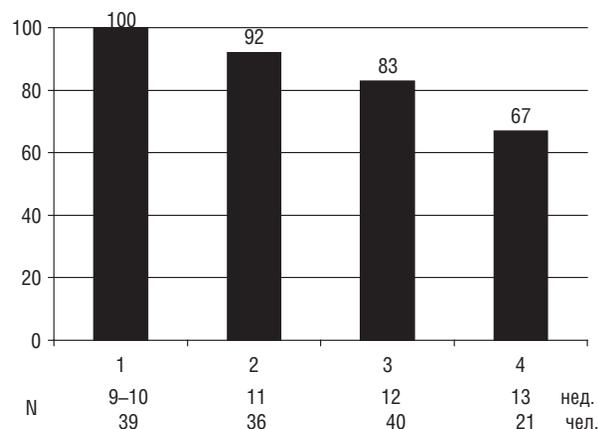


Рис. 4. Чувствительность комбинированного скрининга при получении образца крови в разные сроки беременности

Таблица 1
Медианы содержания PAPP-A и своб. β-ХГЧ в ранние сроки беременности в крови беременных при синдроме Дауна у плода

Срок беременности (нед.)	PAPP-A (MoM)	Своб. β-ХГЧ (MoM)	Число случаев
9	0,21	1,83	12
10	0,29	1,39	30
11	0,35	1,50	39
12	0,35	1,87	42
13	0,57	1,77	22
Медиана	0,35	1,77	N = 145

Таблица 2

Причины рождения детей с синдромом Дауна в Санкт-Петербурге (1997–2006 — биохимический скрининг II триместра; 2007–2011 — скрининг I триместра для женщин старше 35 лет и II триместра — для молодых)

Причины	1997–2006		2007–2011	
	(чел.)	%	(чел.)	%
Не стояли на учете	58	11,6	51	9,7
Не участвовали в скрининге	155	30,9	70	13,4
Истинноположительные результаты (не делали инвазивную пренатальную диагностику)	89	17,8	60	11,5
Ложноотрицательные результаты	51	10,2	60	11,5
Среди родивших возраст матери 35 и более	96	19,2	86	16,4
Отказы от пренатальной диагностики	37	7,4	39+9	9,2
Всего родилось	374	75	217	41
Выявлено после пренатальной диагностики	127	25	307	59
Всего плодов с СД	501	100,0	524	100,0

данных УЗ-исследования в 11–13 недель беременности (скрининговые сроки). Таким образом, в расчете индивидуального риска не использовался ультразвуковой маркер — ТВП. Группа высокого риска среди обследованных по всем трем маркерам составила 2416 беременных (7,9%). Почти половина беременных высокого риска (1 144 чел.) согласилась на проведение инвазивной диагностики для определения кариотипа плода. Трисомия по 21-й хромосоме выявлена в 100 случаях. Из 1 272 новорожденных, матери которых отказались от кариотипирования плода, у 29 поставлен диагноз — синдром Дауна. Среди пациенток с высоким риском после комбинированного скрининга I триместра выявлен 1 случай СД на 19 инвазивных процедур. Частота рождения ребенка с СД у беременных низкого риска (28 187 чел.) составила 1/5700, т. е. снизилась после проведения скрининга по сравнению с популяционной частотой в 8,1 раза. Эффективность профилактики СД при проведении комбинированного скрининга в 9–13 недель беременности в 4 раза выше, чем при биохимическом скрининге в 15–17 недель беременности.

В целом несмотря на высокую выявляемость, необходимо отметить, что в I триместре группа риска остается слишком большой. Одной из причин ее увеличения является проведение селективного скрининга среди беременных старше 35 лет. В группе пациенток до 35 лет, обследованных в 9–13 недель беременности, группа риска составила 4,6%. Однако в отдельных зарубежных публикациях сообщается о возможности снижения ложноположительных результатов до 2,5–3% [6].

Основные резервы подобной эффективности комбинированного скрининга кроются в стандартизации определения срока беременности и измерения ТВП.

Биохимический скрининг во II триместре беременности основан на постоянном контроле нормативных значений и их коррекции. Разброс в определении срока беременности различными специалистами УЗД нивелируется путем постоянного определения медиан распределения уровня биохимических маркеров. Точность установления срока беременности в 15–17 недель существенна, однако не является критической, поскольку медианы АФП и ХГЧ изменяются достаточно медленно [книга ПД, 2006].

При биохимическом скрининге в 9–13 недель ситуация совершенно иная. Динамика изменений уровня РАРР-А и своб. β-ХГЧ требует точности определения срока беременности до 1 дня. Высокая точность измерения биохимических маркеров I триместра в современных анализаторах остается невостребованной, если разброс срока беременности в протоколах разных специалистов УЗД при одном копчико-теменном размере (КТР) составляет от 4 до 7 дней! Служба пренатальной диагностики уже не раз обращалась с просьбой унифицировать таблицы определения срока беременности по КТР в обследуемом регионе [4]. Для исключения дополнительных погрешностей первичное исследование нормативных значений содержания маркеров в крови жительниц Петербурга в 9–13 недель осуществлялось на одном УЗ аппарате одним специалистом [1]. Опыт проведения скрининга в режиме клиники одного дня показал необходимость постоянного контроля высокого качества УЗИ. Выполнение стандартных условий измерений на УЗ аппарате (унификация измерений) привело к тому, что медианы биохимических маркеров I триместра стабильны в течение 6 лет у всех центров, соблюдающих эти условия [8]!

Для повышения эффективности профилактики ВПР и, в первую очередь, синдрома Дауна

Правительство РФ приняло решение о повсеместном внедрении раннего скрининга, осуществляющегося с помощью высокоточных анализаторов, и обязательной сертификации врачей-экспертов УЗИ с постоянным аудитом качества измерений ТВП (Распоряжение Правительства РФ № 1141 от 17/12/2010, приказ МЗ РФ № 71-н от 01/02/2011 о мероприятиях, направленных на проведение пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребенка). Пилотные исследования по эффективности раннего биохимического скрининга в нашей лаборатории начались с 2006 г. В настоящее время мы имеем возможность сравнить различные варианты скрининга. Как следует из таблицы 2 внедрение пренатального скрининга в I триместре значительно (в 2,4 раза) улучшило выявление плодов с СД по сравнению со II триместром (59% и 25% соответственно). Это связано не только с большей чувствительностью комбинированного скрининга, но и с тем, что в ранние сроки у пациенток наблюдается большая готовность к дополнительному обследованию.

Вместе с тем, следует отметить, что эффективность скрининга зависит не только от сроков беременности, но и от сознательности отношения беременных к пренатальной диагностике вообще и к биохимическому скринингу в частности.

В таблице 2 суммированы причины рождения детей с СД в Санкт-Петербурге при скрининге во II триместре (1997–2006 гг.) и после перехода на ранние сроки (2007–2011 гг.).

Следует отметить достигнутые за эти годы высокую организованность и взаимодействие медико-генетической службы и ЛПУ города. В 2011 году 93% беременных старшей возрастной группы участвовали в раннем пренатальном скрининге. Чувствительность скрининга у пациенток старше 35 лет достигла 88%. При этом, однако, возросло число отказов от инвазивной пренатальной диагностики (ИПД). Причины отказов разные. С одной стороны, всегда найдутся «советчики», даже среди медицинских работников, по некомпетентности преувеличивающие риск прерывания беременности после ИПД. С другой — в последнее время СМИ активно пропагандируют возможности воспитания детей с СД, не предоставляя слова специалистам и лишая женщин объективной информации о состоянии здоровья и обучения детей с данной патологией. Давно назрела необходимость создания единой базы скрининга, ведь получив ответ с высоким риском рождения ребенка с СД в одной лаборатории, беременная стремится переделать его

в другой, естественно, в более поздние и менее информативные сроки и теряет драгоценное время проведения обследования.

Возникла и новая ситуация — за последние годы 9 женщин отказались от прерывания беременности, уже зная кариотип плода и диагноз будущего ребенка. К сожалению, родившиеся больные дети были сразу же переданы на попечение государства. Опыт комбинированного скрининга у 30 000 беременных Санкт-Петербурга позволяет выявить основные трудности перехода на массовый скрининг в 9–13 недель беременности.

Во-первых, необходимо четкое соблюдение сроков направления беременных на обследование. Во-вторых, судя по текущим протоколам УЗИ в 10–14 недель, наблюдается общая тенденция к занижению срока беременности и величины ТВП (в 80% протоколов из ЛПУ 1-го уровня ТВП = 1 мм), что приводит к некорректной оценке отклонений биохимических маркеров и неинформативной оценке риска рождения ребенка с СД. В-третьих, для полноценного скрининга 60 000 беременных города не хватает высокопрофессиональных специалистов УЗИ и не существует законодательных механизмов, обеспечивающих постоянное совершенствование их навыков и контроль качества измерения КТР и ТВП. И, наконец, необходимо создать общегородскую сеть пренатального скрининга, объединяющую как все лаборатории, определяющие биохимические маркеры, так и УЗИ кабинеты. Применение подобной базы данных поможет оперативно выявить беременных, обследование которых является неполным, и обеспечить итоговый комбинированный расчет риска.

Переход к раннему пренатальному скринингу необходимо осуществлять, сохранив все достижения городской службы пренатальной диагностики, дополнив и усилив работающий в городе алгоритм обследования беременных несколькими высокотехнологичными центрами «Клиники одного дня».

Литература

1. Внедрение алгоритма комбинированного скрининга хромосомной патологии плода в 1 триместре беременности. Опыт работы за 4 года / Некрасова Е.С. [и др.] // Журнал акушерства женских болезней. — 2007. — № 1. — С. 28–34.
2. Итоги массового биохимического скрининга беременных в Санкт-Петербурге (2008–2009) / Кашеева Т.К. [и др.] // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Вып. 14 / ред. А.Б. Масленников. — Новосибирск, 2010. — С. 160–165.
3. Николаидес К. Ультразвуковое исследование в 11–13 недель беременности. — СПб.: Петрополис, 2007. — 144 с.

4. Современные алгоритмы пренатальной диагностики наследственных болезней: метод. пособие / Баранов В.С. [и др.]. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. — 130 с.
5. Cuckle H.S. Monitoring quality control of nuchal translucency // Clin. Lab. Med. — 2010. — Vol. 30. — P. 593–604.
6. Danish Fetal Medicine Reseach Group. Impact of new national screening policy for Down's screening in Denmark: population based cohort study / Ekelund C.K. [et al.] // Br. Med. J. — 2008. — Vol.337. — a2547.
7. Evans M.I., Van Decruyes H., Nikolaides K.H. Nuchal translucency measurements for first trimester screening: the "price" of inaccuracy // Fetal Diag. Ther. — 2007. — Vol. 22. — P. 401–404.
8. First trimester combined screening for trisomy 21 at 8–13 weeks / Wright D. [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2010. — Vol. 36. — P. 404–411.
9. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A / Kagan K.O. [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 31. — P. 619–624

EARLY PRENATAL BIOCHEMICAL SCREENING, PRESENT STATE, CURRENT PROBLEMS AND OPTIONS

Kascheeva T.K., Nicolaeva J.A., Karpov K.P., Vohmianina N.V., Romanenko O.P., Baranov V.S.

■ **Summary:** In Saint-Petersburg total biochemical screening for Down's syndrome in 2-d trimester have been established since 1997. Also all pregnant women underwent ultrasound examinations for screening for chromosomal abnormalities. Results of introduction of 1-st trimester combined screening since 2006, its influence for detection rate, achievements and problems were discussed in our paper.

■ **Key words:** Down's syndrome; prenatal diagnosis; chromosome abnormalities.

■ Адреса авторов для переписки

Кащеева Татьяна Константиновна — вед. н. сотр., д. б. н. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, 190034, Менделеевская линия, д.3, Санкт-Петербург.
E-mail: tkklpd@mail.ru.

Николаева Юлия Анатольевна — акушер-гинеколог. ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН, 190034, Менделеевская линия, д. 3, Санкт-Петербург.

Баранов Владислав Сергеевич — заведующий Лабораторией пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний, д. м. н., член-корр. РАМН, профессор. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта» СЗО РАМН 199034, СПб., Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: iagmail@ott.ru.

Карпов Константин Павлович — зам. гл. врача по КЭР, к. м. н. СПбГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», 194044, Санкт-Петербург, Тобольская ул., д. 5.

Вохмянина Наталия Васильевна — зав. биохимической лабораторией, к. м. н. СПбГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», 194044, Санкт-Петербург, Тобольская ул., д. 5.

Романенко Ольга Пантелеймоновна — гл. врач, д. м. н., проф. СПбГКУЗ «Диагностический центр (медико-генетический)», 194044, Санкт-Петербург, Тобольская ул., д. 5.

Kascheeva Tat'yana Konstantinovna — leading researcher, Doct. Biol. Sci. Inst. Obstetr. & Gynec. named by D.O.Ott of N-W.Depart. RAMS. 199034, Mendeleevskaya line, 3, St.Petersburg.

E-mail: tkklpd@mail.ru.

Nikolaeva Yukiya Anatolevna — OB/GYN doctor. Inst. Obstetr. & Gynec. named by D.O.Ott of N-W.Depart.RAMS, 199034, Mendeleevskaya line, 3, St. Petersburg

Baranov Vladislav Sergeevich — professor, chief of the Laboratory for Prenatal Diagnosis, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Northwest Branch of the Russian Academy of Medical Sciences 199034, Saint-Petersburg, Mendeleevskaya liniya, 3. **E-mail:** iagmail@ott.ru.

Karpov Konstantin Romanovich — Deputy Head of the Clinic, MD. City Medical Genetic Center, 194044, Tobol'skaya str., 5, St.Petersburg.

Vokhmyanina Nataliya Vasilevna — chief of biochemical laboratory, Ph.D. City Medical Genetic Center. 194044, Tobol'skaya str., 5, St.Petersburg.

Romanenko Olga Panteleymonovna — Head of the Clinic, Doct.Med.Sci. City Medical Genetic Center, 194044, Tobol'skaya str., 5, St.Petersburg.