

## НЕИНВАЗИВНЫЙ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ: ОПЫТ РЕСПУБЛИКИ ТЫВА

© В.Л. Грицинская<sup>1</sup>, Н.О. Санчат<sup>2</sup>, М.С. Бадарчы<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Тыва «Перинатальный центр Республики Тыва», Кызыл

*Для цитирования:* Грицинская В.Л., Санчат Н.О., Бадарчы М.С. Неинвазивный пренатальный скрининг: опыт Республики Тыва // Педиатр. – 2020. – Т. 11. – № 4. – С. 29–33. <https://doi.org/10.17816/PED11429-33>

Поступила: 11.06.2020

Одобрена: 15.07.2020

Принята к печати: 26.08.2020

Диагностика врожденных аномалий развития и хромосомных нарушений внутриутробного плода на ранних сроках беременности позволяет снизить показатели младенческой смертности. **Цель исследования:** оценка первых результатов проведения неинвазивного пренатального теста (НИПТ) в Республике Тыва. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ отчетов Федеральной службы государственной статистики по Республике Тыва, Минздрава России и Перинатального центра Тывы, данных мониторинга врожденных аномалий развития в республиканском медико-генетическом центре. **Результаты.** Анализ младенческой смертности в Республике Тыва за период с 2000 по 2019 г. показал, что при неуклонном снижении показателей (29,9–7,3 %) ее уровень существенно превышает средние значения по стране. Одной из ведущих причин младенческой смертности в республике являются врожденные пороки развития, частота которых у новорожденных в Тыве составляет 12,6–33,4 %. Заболевания, обусловленные патологией хромосом, составляют в структуре врожденных пороков развития от 4,3 до 1,2 %. В последние годы в республике увеличивается число женщин, прошедших в первом триместре беременности скрининг патологии у плода (56,2–62,1 %). По данным комбинированного скрининга, выявление основных хромосомных анеуплоидий (синдромов Дауна, Эдвардса и Патау) составляет 2,1–6,6 %. Во всех случаях положительного скрининга был проведен НИПТ, обладающий более высокой специфичностью и чувствительностью; подтверждено наличие хромосомных aberrаций у плода в 98,1–99,5 % случаев. **Заключение.** Внедрение широкого применения НИПТ в Республике Тыва позволит повысить эффективность выявления хромосомных аномалий, уменьшить число инвазивных диагностических вмешательств, избежать необоснованного прерывания беременности и снизить младенческую смертность.

**Ключевые слова:** младенческая смертность; пренатальный скрининг; хромосомные аномалии у плода; Тыва.

## NON-INVASIVE PRENATAL SCREENING: EXPERIENCE IN THE REPUBLIC OF TYVA

© V.L. Gritsinskaya<sup>1</sup>, N.O. Sanchat<sup>2</sup>, M.S. Badarchy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Perinatal Center of the Republic of Tyva, Kyzyl, Russia

*For citation:* Gritsinskaya VL, Sanchat NO, Badarchy MS. Non-invasive prenatal screening: experience in the Republic of Tyva. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(4):29-33. <https://doi.org/10.17816/PED11429-33>

Received: 11.06.2020

Revised: 15.07.2020

Accepted: 26.08.2020

Diagnosis of congenital developmental anomalies and chromosomal abnormalities of the intrauterine fetus in early pregnancy can reduce infant mortality rates. **The purpose of research:** to evaluate the first results of the non-invasive prenatal test (NIPT) in the Republic of Tyva. **Materials and methods.** A retrospective analysis of the reports of the Federal State Statistics Service for the Republic of Tyva, the Ministry of Health and the Tyva Perinatal Center was carried out; monitoring data of congenital developmental anomalies in the republican medical genetic center. **Results.** Analysis of infant mortality in the Republic of Tyva for the period from 2000 to 2019 showed that with a steady decline in indicators (29.9–7.3%), its level significantly exceeds the national average. One of the leading causes of infant mortality in the republic is congenital malformations, the frequency of which among newborns in Tyva is 12.6–33.4%. Diseases caused by chromosome abnormalities make up from 4.3% to 1.2% in the structure of congenital malformations. In recent years, the number of women who underwent fetal pathology screening in the first trimester of pregnancy has been increasing in the republic (56.2–62.1%). According to combined screening, the detection of major chromosomal aneuploidies (Down, Edwards and Patau syndromes) is 2.1–6.6%. In all cases of positive screening, NIPT was performed, which has a higher specificity and sensitivity;

the presence of chromosomal aberrations in the fetus was confirmed in 98.1–99.5% of cases. **Conclusion.** The introduction of widespread use of NIPT in the republic will increase the efficiency of detecting chromosomal abnormalities, reduce the number of invasive diagnostic interventions, avoid unjustified termination of pregnancy and reduce infant mortality.

**Keywords:** infant mortality; prenatal screening; fetal chromosomal abnormalities; Тува.

## ВВЕДЕНИЕ

Уровень младенческой смертности — важный показатель здоровья и социального благополучия населения страны, определяющий приоритеты здравоохранения и бюджетные ассигнования. Соответственно, снижение смертности детей первого года жизни является одной из приоритетных задач государства [6]. В последние годы отмечается устойчивая тенденция увеличения частоты врожденных пороков развития, моногенных и хромосомных заболеваний, которые вносят значительный вклад в младенческую смертность. По данным медицинской статистики за период с 2000 по 2015 г. в России число врожденных аномалий и хромосомных нарушений увеличилось на 66,2%; на долю врожденных аномалий развития приходится 13,8–18,5% случаев младенческой смертности [5].

Скрининговые методы пренатальной диагностики позволяют выделять группу беременных женщин высокого риска по возникновению хромосомных aberrаций плода, проводить раннюю диагностику патологии и сокращения рождения детей с тяжелыми инвалидизирующими заболеваниями. На современном этапе пренатальная диагностика быстро совершенствуется и представляет комплекс различных методов, позволяющих выявить морфологические, структурные, функциональные и генетические нарушения плода во время внутриутробного развития [1]. В соответствии с приказом Минздрава России № 572н от 01.11.2012<sup>1</sup> все женщины при сроке беременности от 11 до 14 недель в условиях учреждения экспертного уровня подлежат пренатальному скринингу, включающему анализ клинико-анамнестических данных беременной, ультразвуковое исследование плода, определение уровня сывороточных маркеров (связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и хорионического гонадотропина ( $\beta$ -ХГЧ)) и программный комплексный расчет индивидуального риска рождения ребенка с анеуплоидией. Однако пренатальная диагностика трисомии по 13, 18 или 21-й хромосоме при данном подходе не превышает 84% [4], поэтому необходима разработка новых

подходов в проведении скрининга. Одним из таких вариантов, позволяющих одновременно повысить эффективность неинвазивных методик и снизить число инвазивных исследований, является тест, основанный на выделении внеклеточной ДНК плода (cf-DNA). Опыт внедрения данного неинвазивного пренатального теста (НИПТ) в ряде стран показал его преимущества в диагностике синдромов Патау, Эдвардса и Дауна, по сравнению со стандартным комбинированным скринингом [7]. Учитывая экономические предпосылки, в нашей стране в большей степени распространен комбинированный скрининг, а проведение НИПТ является подтверждающим методом у беременных группы высокого риска [8].

*Цель нашего исследования* — оценка первых результатов проведения неинвазивного пренатального теста (НИПТ) в Республике Тыва.

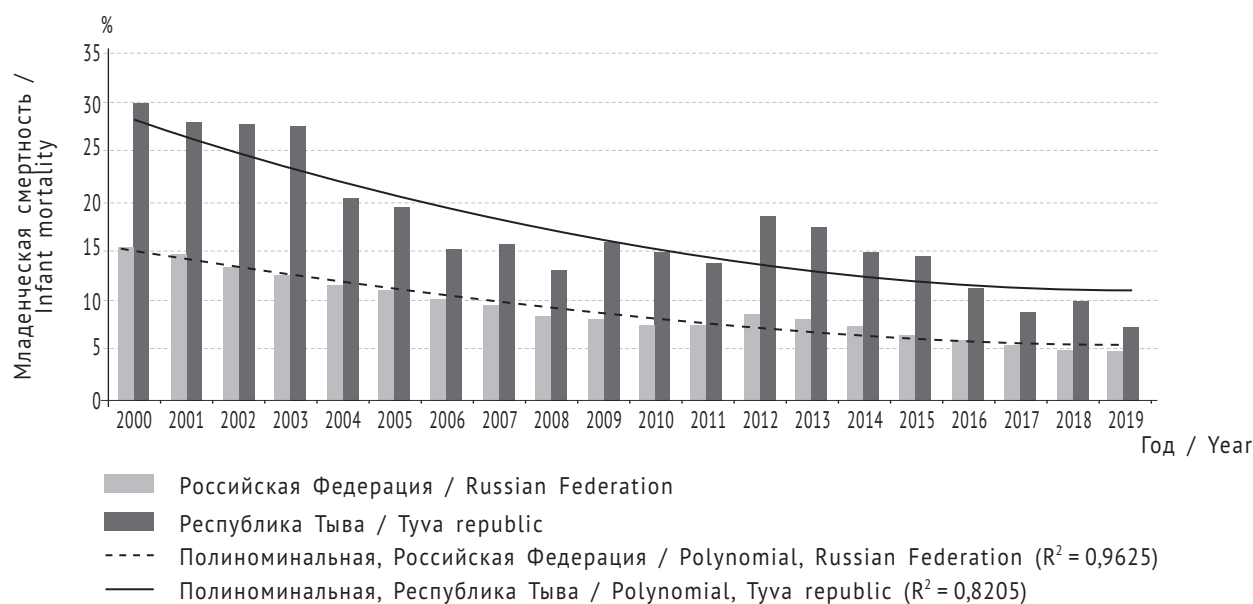
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ отчетов Федеральной службы государственной статистики по Республике Тыва, Минздрава России и Перинатального центра Тывы; данных мониторинга врожденных аномалий развития, проводимого в соответствии с требованиями Европейского стандарта в Республиканском медико-генетическом центре. Статистическая обработка материалов исследования выполнена с помощью прикладных программ Statistica v.10.0 (StatSoft, USA). Выравнивание динамического ряда показателей осуществляли с помощью полиномиального тренда III степени с учетом коэффициента аппроксимации ( $R^2$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Республика Тыва — горный регион, столица которого является географическим центром Азии. Условия проживания в республике характеризуются суровым континентальным климатом, наличием очагов тяжелого природного дефицита йода; нестабильной экономической обстановкой, отдаленностью от транспортных магистралей. Особенности демографической ситуации обусловлены наивысшей степенью этнической компактности коренного населения Сибири — тувинцев; низким уровнем миграции; сохранением семейно-родовых традиций и, в значительной степени, территориальной изолированностью. Данные обстоятельства

<sup>1</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”».



#### Динамика показателей младенческой смертности Dynamics of infant mortality rates

способствуют накоплению генетических мутаций и хронической патологии в популяции. Основная часть лечебно-профилактических учреждений представлена сельскими участковыми больницами и сельскими врачебными амбулаториями, количество которых за последние годы неуклонно снижается. Высококвалифицированную медицинскую помощь беременные женщины и новорожденные дети гарантированно могут получать лишь в учреждениях, расположенных в столице республики, к которым в последнее десятилетие присоединился Республиканский перинатальный центр.

Нами проведен сравнительный анализ показателей младенческой смертности за период с 2000 по 2019 г. (см. рисунок).

Несмотря на прогрессивное снижение числа умерших детей на первом году жизни, младенческая смертность в республике значительно превышает средние показатели по стране. Статистический анализ показателей с помощью полиномиального тренда подтверждает, что снижение младенческой смертности в Тыве с высокой степенью вероятности продолжится в течение ближайших лет, однако коэффициента аппроксимации ( $R^2$ ) данных в республике ниже (0,820), чем в среднем по России (0,962). После перехода нашей страны на международные критерии регистрации рождений в 2012 г. отмечался подъем младенческой смертности (8,6 ‰); но показатели уже в 2014 г. вернулись к значениям 2011 г. (7,4 ‰). В Тыве подъем уровня младенческой смертности в связи с изменением критериев регистрации новорожден-

ных был более выраженным (18,4 ‰) и продолжительным: значения показателей 2011 г. (13,7 ‰) были достигнуты только в 2016 г.

Существенный вклад в структуру причин младенческой смертности в Тыве вносят врожденные аномалии развития, уровень распространенности которых у новорожденных республики варьирует от 12,6 до 33,4 ‰ [2]. Заболевания, обусловленные патологией хромосом, составляют в структуре врожденных пороков развития от 4,3 до 1,2 % [3]. Учитывая сложную демографическую ситуацию в стране, а также актуальность сохранения репродуктивного потенциала коренных и малочисленных народов Сибири, в Тыве активно внедряются новые технологии охраны здоровья беременных женщин. В рамках национального проекта «Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка» в Республике Тыва широкое распространение получил скрининг хромосомных аномалий плода, проводимый в первом триместре беременности. Скрининг основан на ультразвуковой оценке толщины воротникового пространства плода и дополнительных маркеров (носовая кость, пульсационный индекс в венозном протоке и наличие или отсутствие регургитации на трикуспидальном клапане), в комбинации с измерением концентраций PAPP-A и свободной  $\beta$ -субъединицы ХГЧ в сыворотке крови беременной. Потенциальные возможности такого скрининга — обнаружение до 90 % анеуплоидий плода (трисомий 13, 18 и 21 хромосом, моносомию X-хромосомы) и грубых пороков

развития; однако возможны ложноположительные результаты в 5 % случаев [5]. Поэтому беременным женщинам с высоким риском рождения больного ребенка предлагается проведение инвазивного исследования для подтверждения или исключения патологии. Прерывание беременности в связи с выявленными пороками развития плода проводится в Тыве в 14,9–30,9 % случаев; это преимущественно обусловлено множественными пороками развития и грубыми пороками развития центральной нервной системы. Повысить эффективность обнаружения хромосомных аномалий плода и избежать необоснованного прерывания беременности позволяет включение НИПТ в структуру пренатального скрининга. По данным литературы в группе беременных высокого риска проведение НИПТ в первом триместре беременности позволило выявить дополнительно до 35 % аномалий кариотипа плода [5, 7].

Мы проанализировали результаты пренатального скрининга, проведенного на базе Республиканского перинатального центра в 2015–2018 гг. Отмечается увеличение числа женщин, вставших на учет по беременности в срок до 12 недель: от 76,8 % в 2015 г. до 85,3 % в 2018 г. Повышение уровня охвата медицинским наблюдением женщин на ранних сроках беременности остается задачей на перспективу, поскольку транспортная доступность высококвалифицированной помощи остается региональной проблемой. Биохимический скрининг в первом триместре проведен в 2015 г. у 56,2 % женщин; в 2016 г. — у 62,1 %; в 2017 г. — 56,6 %, и в 2018 г. — у 61,0 % беременных. По совокупности эхографических и биохимических маркеров в республике диагностируются хромосомные анеуплоидии: синдромы Дауна, Эдвардса и Патау. Наиболее часто выявляется трисомия по 21-й хромосоме (синдром Дауна): в 2015 г. — у 3,6 % (107); в 2016 г. — у 1,8 % (58); в 2017 г. — у 2,6 % (90), и в 2018 г. — у 2,2 % (78) внутриутробных плодов. Трисомия по 18-й хромосоме формирует синдром Эдвардса, который чаще регистрировался в 2016 г. — у 1,3 % (41) плодов; реже в 2017 (0,3 %, 9), 2015 (0,2 %, 5) и в 2018 (0,2 %, 8) годах. Синдром Патау возникает при трисомии по 13-й хромосоме. Данный синдром в 2015 г. выявлен у 0,1 % (3) плодов; в 2016 г. — 1,7 % (54); в 2017 г. — 0,3 % (12), и в 2018 г. — 0,2 % (9) случаев. У всех женщин, имеющих эхографические и/или биохимические маркеры врожденной патологии плода, был проведен НИПТ, обладающий более высокой специфичностью и чувствительностью. Данный тест подтвердил наличие хромосомных aberrаций у плода в 98,1–99,5 % случаев.

В республике высок процент близкородственных браков, способствующих переходу генетических заболеваний в доминантное состояние. Однако, учитывая, что Тыва — дотационный регион со сложной транспортной доступностью, проведение полного экзомного анализа детей и плодов с врожденными аномалиями развития представляет существенную проблему. Также значительную проблему составляет мотивация женщин из группы высокого риска на проведение инвазивного обследования. Тем не менее увеличивается число беременных из группы высокого риска (возраст старше 35 лет, наличие хронических заболеваний у женщины и наследственных болезней в семье), которые дали согласие на проведение инвазивного вмешательства с целью кариотипирования плода (26,1 % в 2015 г. и 32,6 % в 2018 г.).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, первый опыт применения НИПТ в Республике Тыва показал высокую эффективность выявления хромосомных аномалий у внутриутробного плода. Во всех случаях положительного тестирования последующие инвазивные диагностические методы (амниоцентез, кордоцентез, биопсия хориона) с целью кариотипирования плода подтвердили наличие хромосомных аномалий. Следовательно, расширение применения НИПТ в первом триместре беременности может способствовать уменьшению необоснованного прерывания беременности при вызывающих диагностические сомнения результатах комбинированного скрининга, а также снижению числа рождений детей с инвалидизирующими заболеваниями и уровня младенческой смертности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Тенденции младенческой детской смертности в условиях реализации современной стратегии развития здравоохранения Российской Федерации // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2017. – Т. 72. – № 5. – С. 375–382. [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Albitsky VYu, Terletskaia RN. Tendencies of infantile and child mortality in the conditions of implementation of the modern strategy of development of health care of the Russian Federation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2017;72(5):375–382. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn867>.
2. Грицинская В.Л. Резервы снижения младенческой смертности в Республике Тыва // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2013. – № 1. – С. 26–28.



- [Gritsinskaya VL. The resources to decrease infant mortality in the Republic of Tyva. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdavookhraneniya i istorii meditsiny*. 2013;(1):26-28. (In Russ.)]
3. Грицинская В.Л., Омзар О.С. Врожденные пороки развития в структуре младенческой смертности в Республике Тыва // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2012. – № 5. – С. 40–42. [Gritsinskaya VL, Omzar OS. The inherent malformations in the structure of infant mortality in the Republic of Tyva. *Zdavookhranenie Rossiiskoi Federatsii*. 2012;(5):40-42. (In Russ.)]
  4. Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С., и др. Динамика частоты трисомии 21 (синдром Дауна) в регионах Российской Федерации за 2011–2017 гг. // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2019. – Т. 98. – № 2. – С. 42–48. [Demikova NS, Podolnaya MA, Lapina AS, et al. Trisomy 21 (Down syndrome) incidence dynamics in the regions of the Russian Federation in 2011-2017. *Pediatriia. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2019;98(2):42-48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-42-48>.
  5. Емельяненко Е.С., Исев А.А., Письменная Е.Е., и др. Инновационные технологии в пренатальной диагностике: мнение врачей и пациентов // *Доктор.Ру*. – 2017. – № 9. – С. 38–43. [Emel'yanenko ES, Isayev AA, Pismennaya EE, et al. Innovative technologies in prenatal diagnosis: doctor and patient opinions. *Doktor.Ru*. 2017;(9):38-43. (In Russ.)]
  6. Иванов Д.О., Орёл В.И., Александрович Ю.С., Прометной Д.В. Младенческая смертность в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику // *Педиатр*. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 5–14. [Ivanov DO, Oryol VI, Alexandrovich YuS, Prometnoy DV. Infant mortality in Russian Federation and influence on its dynamic factors. *Pediatr*. 2017;8(3):5-14. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PED83-14>.
  7. Кудрявцева Е.В., Канивец И.В., Киевская Ю.К., и др. Неинвазивный пренатальный тест в России: популяционное исследование // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 12. – С. 28–33. [Kudryavtseva EV, Kanivets IV, Kievskaya JuK, et al. Noninvasive prenatal testing in Russia: a population study. *Obstetrics and gynecology*. 2019;(12):28-33. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.12.30-35>.
  8. Юпатов Е.Ю. Современные принципы пренатального скрининга // *Практическая медицина*. – 2016. – № 1. – С. 32–36. [Yupatov EYu. Modern principles of prenatal screening. *Practical medicine*. 2016;(1):32-36. (In Russ.)]

## ◆ Информация об авторах

*Вера Людвиговна Грицинская* — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: tryfive@mail.ru.

*Наталья Ойдуповна Санчат* — канд. биол. наук, отдел охраны репродуктивного здоровья женщин и детей ГБУЗ РТ ПЦРТ, Кызыл. E-mail: oyn-2014@yandex.ru.

*Мочурга Сергеевич Бадарчы* — канд. мед. наук, отдел охраны репродуктивного здоровья женщин и детей ГБУЗ РТ ПЦРТ, Кызыл. E-mail: oyn-2014@yandex.ru.

## ◆ Information about the authors

*Vera L. Gritsinskaya* — MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Scientist. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: tryfive@mail.ru.

*Natalya O. Sanchat* — PhD, the Department for the Reproductive Health of Women and Children. Perinatal center of the Republic of Tyva, Kyzyl, Russia. E-mail: oyn-2014@yandex.ru.

*Mochurga S. Badarchy* — MD, PhD, the Department for the Reproductive Health of Women and Children. Perinatal center of the Republic of Tyva, Kyzyl, Russia. E-mail: oyn-2014@yandex.ru.