

## 无创产前筛查: 图瓦共和国的经验

### 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

妊娠早期诊断胎儿先天畸形和染色体异常可以降低婴儿死亡率。

**目的:** 评价图瓦共和国无创产前检查 (NIPT) 的初步效果。

**材料与方**。对图瓦共和国联邦国家统计局、俄罗斯卫生部和图瓦围产期中心的报告进行了回顾性分析, 并对共和国医疗和遗传中心的先天性畸形监测数据进行了分析。

**结果。**图瓦共和国2000—2019年婴儿死亡率分析显示, 指标稳步下降 (29.9–7.3‰), 明显超过全国平均水平。共和国婴儿死亡的主要原因之一是先天性畸形, 在图瓦新生儿中发病率为12.6%–33.4%。染色体异常引起的疾病占先天性畸形的4.3–1.2%。近年来, 在妊娠头三个月接受胎儿病理筛查的妇女人数有所增加 (56.2–62.1%)。经联合筛查, 主要染色体非整倍体 (唐氏综合征、Edwards和Patau综合征) 的检出率为2.1–6.6%。所有阳性筛查病例均行NIPT, 特异性和敏感性较高; 胎儿的染色体畸变在98.1–99.5%的病例中被证实。

**结论。**在图瓦共和国广泛使用NIPT将提高染色体异常检测的有效性, 减少侵入性诊断干预措施的数量, 避免不必要的终止妊娠和降低婴儿死亡率。

**关键词:** 婴儿死亡率; 产前筛查; 胎儿染色体异常; 图瓦。

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 Tuva 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 Tuva 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; Tyva.

## 绪论

婴儿死亡率是该国人口健康和社会福利的重要指标,它决定卫生优先事项和预算拨款。因此,降低一岁儿童的死亡率是国家的优先任务之一[6]。近年来,先天性畸形、单基因疾病和染色体疾病的发生率稳步上升,这些疾病对婴儿死亡率有重大影响。根据2000年至2015年的医学统计,俄罗斯先天畸形和染色体疾病的数量增加了66.2%;先天性畸形占婴儿死亡率的13.8-18.5%[5]。

产前诊断筛查方法使能够识别出一组胎儿发生染色体畸变的高危孕妇,进行早期病理诊断,减少严重致残性疾病患儿的出生。在目前阶段,产前诊断正在迅速得到改进,并提出了各种复杂的方法,允许检测形态、结构、功能和遗传障碍的胎儿在宫内发育[1]。根据俄罗斯联邦卫生部2012年11月<sup>1</sup>日第572n号命令,所有在专家级机构怀孕11至14周的妇女都要接受产前筛查,包括对孕妇的临床和病历资料的分析,胎儿的超声波检查,测定血清标记物(妊娠相关血浆蛋白A(PAPP-A)和绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -hcg)的水平,并对生非整倍体婴儿的个体风险进行软件集成计算。然而,这种方法对13、18或21号染色体三体的产前诊断不超过84%[4],因此,有必要开发新的筛选方法。其中一种既能提高非侵入性技术的有效性,又能减少侵入性研究的数量的选择是基于分离胎儿细胞外DNA(cf-DNA)的检测。许多国家实施这种无创产前检查(NIPT)的经验表明,与标准的联合筛查相比,NIPT在

<sup>1</sup>2012年11月1日俄罗斯联邦卫生部第572n号命令《关于批准在妇产科领域提供医疗服务的程序(使用辅助生殖技术除外)》。

Patau、Edwards和唐氏综合征的诊断方面具有优势[7]。考虑到经济背景,联合筛查在俄罗斯更为普遍,并NIPT是高危孕妇的验证方法[8]。

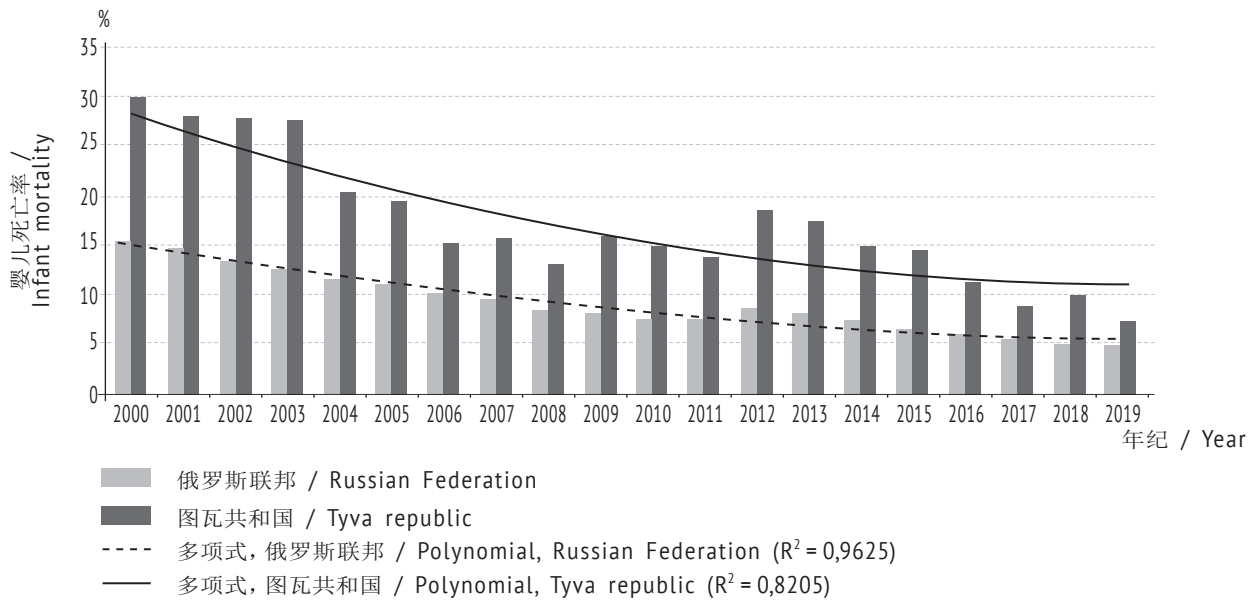
**本研究的目的是**评估在图瓦共和国进行的无创产前检查(NIPT)的初步结果。

## 材料与方法

对图瓦共和国联邦国家统计局、俄罗斯卫生部和图瓦围产期中心的报告进行了回顾性分析;根据欧洲标准的要求,在共和医疗和遗传中心进行先天性畸形监测的数据。使用Statistica v.10.0应用程序(StatSoft,美国)对研究材料进行统计处理。动态指标序列的对齐使用III次多项式趋势进行,考虑到近似系数( $R^2$ )。

## 结果与讨论

图瓦共和国是一个多山的地区,其首都是亚洲的地理中心。共和国生活条件的特点是严酷的大陆性气候,存在局部地区严重的天然缺碘现象;经济形势不稳,距离公路较远。人口状况的特征是由于西伯利亚—图瓦斯的土著人口高度的种族紧密性;移民水平低;保持家庭和祖传传统,并在很大程度上隔离领土。这些情况导致人口中基因突变和慢性病理学的积累。医疗预防机构以农村地区医院和农村门诊为代表,近年来,农村地区医院和农村门诊数量稳步下降。只有位于共和国首都的机构才保证为孕妇和新生儿提供高质量的医疗服务,这些机构在过去十年中加入了共和国围产期中心。



婴儿死亡率动态

**Dynamics of infant mortality rates**

我们对2000年至2019年期间的婴儿死亡率进行了比较分析(见图)。

尽管在出生后第一年死亡的儿童人数逐渐下降,但共和国的婴儿死亡率远高于全国平均水平。使用多项式趋势对指标进行统计分析证实,在今后几年内,图瓦婴儿死亡率的下降极有可能继续下去,然而,共和国数据的近似系数(R<sup>2</sup>)为0.820,低于俄罗斯的平均值(0.962)。俄罗斯转为国际出生登记标准后,2012年婴儿死亡率上升(8.6%),但2014年各项指标恢复到2011年的水平(7.4%)。在图瓦,由于新生儿登记标准的改变,婴儿死亡率的增加更为明显(18.4%),并延长:2011年指标值(13.7%)仅在2016年实现。

先天性畸形是造成图瓦婴儿死亡原因结构的重要因素,共和国新生儿的先天性畸形发生率为12.6-33.4%[2]。染色体异常引起的疾病占先天性畸形的

4.3-1.2%[3]。考虑到俄罗斯困难的人口状况,以及保护西伯利亚土著和人数不多的人民的生育潜力的重要性,目前正积极在图瓦引进保护孕妇健康的新技术。在图瓦共和国《儿童发育障碍产前诊断》国家项目框架内,在妊娠头三个月对胎儿染色体异常进行筛查已成为普遍现象。筛查是基于超声对胎儿颈部空间的厚度和其他标记物的评估(鼻骨,静脉导管的脉动指数,三尖瓣有无反流),结合测定孕妇血清中PAPP-A和HCG中游离的β亚单位。这种筛查的潜力是检测高达90%的胎儿非整倍体(13、18和21染色体三体、x染色体单体)和粗大畸形;然而,在5%的病例中可能出现假阳性结果[5]。因此,鼓励高危孕妇进行侵入性研究,确认或排除该病理。因发现胎儿畸形而终止妊娠的图瓦占14.9-30.9%;这主要是由于多种畸形和严重畸形的中枢神经系统。为了提高检测胎儿染色体异常的有效性和避免不合理的终止妊娠,NIPT纳入产前筛查的

结构允许。据文献报道,在高危孕妇中,妊娠前3个月NIPT多出现35%的胎儿核型异常[5,7]。

我们分析了共和国围产期中心2015-2018年的产前筛查结果。怀孕12周以上的女性登记人数有所增加:从2015年的76.8%上升到2018年的85.3%。提高早孕妇女的医疗保健覆盖率仍然是一项长期挑战,因为通过交通获得高质量的护理仍然是一个区域问题。2015年56.2%的妇女在妊娠前三个月进行了生化筛查;2016年为62.1%;2017年为56.6%;2018年为61.0%。利用超声和生化标记的结合,染色体非整倍体被诊断为唐氏综合征、Edwards和Patau综合征。第21条染色体三体(唐氏综合征)最常被检出:2015年为3.6%(107例);2016年为1.8%(58例);2017年为2.6%(90例),2018年为2.2%(78例)。第18条染色体上的三体形成Edwards综合征,其2016年发病率更高,占1.3%(41例);2017年(0.3%,9例)、2015年(0.2%,5例)和2018年(0.2%,8例)较低。Patau综合征发生在13号染色体上的三体。2015年在0.1%(3例)胎儿中检测到该综合征;2016年为1.7%(54例);2017年为0.3%(12例),2018年为0.2%(9例)。所有有先天性胎儿病理的超声和/或生化标记的女性均为NIPT,其特异性和敏感性较高。该检测证实了98.1-99.5%的病例存在染色体畸变。

在共和国,近亲婚姻的比例很高,导致遗传疾病向主导国家过渡。然而,鉴于图瓦是一个受补贴的地区,交通不便,对患有先天性畸形的儿童和胎儿进行完整的外显体分析是一个重大问题。另一个重要的问题是来自高危人群的妇

女进行侵入性检查的动机。然而,同意进行侵入性干预进行胎儿核型分析的高危孕妇(35岁以上、女性中存在慢性疾病、家庭中存在遗传疾病)数量在不断增加(2015年为26.1%,2018年为32.6%)。

## 结论

因此,在图瓦共和国首次使用NIPT对检测宫内胎儿的染色体异常具有很高的效率。在所有阳性检测的病例中,随后采用侵入性诊断方法(羊膜穿刺术、脐带穿刺术、绒毛膜活检)进行胎儿核型鉴定,证实存在染色体异常。因此,在妊娠头三个月增加NIPT的使用可能有助于减少联合筛查结果存在诊断怀疑的不必要终止妊娠,以及减少残疾儿童的出生数量和婴儿死亡率。

## REFERENCES

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. [Gritinskaya VL. The resources to decrease infant mortality in the Republic of Tyva. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya 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. [Gritinskaya VL, Omzar OS. The inherent malformations

- in the structure of infant mortality in the Republic of Tuva. *Zdravookhranenie 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. [Emeliyanenko 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.)]

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.