

УДК 618.33-007-07

**А.В. АБУСЕВА<sup>1</sup>, Л.Е. ТЕРЕГУЛОВА<sup>1,2</sup>, З.И. ВАФИНА<sup>2</sup>, О.А. ТОКТАРОВА<sup>2</sup>, М.Г. ТУХБАТУЛЛИН<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49<sup>2</sup>Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, ул. Оренбургский Тракт, д. 138

## Пренатальная диагностика хромосомных аномалий у плодов, вошедших в группу среднего и низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра по модулю FMF

**Абусева Альбина Вадимовна** — соискатель кафедры ультразвуковой диагностики КГМА, врач ультразвуковой диагностики медико-генетической консультации, тел. +7-950-322-21-63, e-mail: albina\_abuseva@mail.ru<sup>1</sup>

**Терегулова Лилиана Ефимовна** — доцент кафедры ультразвуковой диагностики КГМА, заведующая отделением ультразвуковых исследований РКБ, тел. (843) 264-54-14, e-mail: tereg1@mail.ru<sup>1,2</sup>

**Вафина Зульфия Ильсуровна** — заведующая медико-генетическим центром, тел. +7-917-265-82-20, e-mail: vzulfia@mail.ru<sup>2</sup>

**Токтарова Ольга Александровна** — врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковых исследований, тел. +7-927-415-93-20, e-mail: takt\_olga@mail.ru<sup>2</sup>

**Тухбатулин Мунир Габдулфатович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики, тел. +7-900-326-20-03, e-mail: Munir.Tuhbatullin@tatar.ru<sup>1</sup>

*В статье рассмотрены случаи выявления хромосомных аномалий у плодов во II и III триместрах беременности, попавших в группы среднего и низкого риска по результатам комбинированного скрининга I триместра. Проведен ретроспективный анализ данных пренатальной диагностики в случаях рождения детей с синдромом Дауна, вошедших в те же группы среднего и низкого риска. Изучены причины ложно-отрицательных результатов и способы их преодоления.*

**Ключевые слова:** комбинированный пренатальный скрининг, хромосомные аномалии, эхографические и биохимические маркеры.

**A.V. ABUSEVA<sup>1</sup>, L.E. TEREGULOVA<sup>1,2</sup>, Z.I. VAFINA<sup>2</sup>, O.A. TOKTAROVA<sup>2</sup>, M.G. TUHKBATULLIN<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation 420012<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 138 Orenburgskiy Trakt St., Kazan, Russian Federation 420064

## Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in fetuses included in the group of medium and low risk based on the results of the combined first-trimester prenatal screening using FMF

**Abuseva A.V.** — external doctorate student of the Department of Ultrasonic Diagnosis, ultrasonic medical investigation specialist of genetic consultation, tel. +7-950-322-21-63, e-mail: albina\_abuseva@mail.ru<sup>1</sup>

**Teregulova L.E.** — assistant professor of the Department of Ultrasonic Diagnosis of Kazan State Medical Academy, Head of Department of Ultrasonic Investigation of Republican Clinical Hospital, tel. (843) 264-54-14, e-mail: tereg1@mail.ru<sup>1,2</sup>

**Vafina Z.I.** — Head of Medicogenetic Center, tel. +7-917-265-82-20, e-mail: vzulfia@mail.ru<sup>2</sup>

**Toktarova O.A.** — Physician of Ultrasonic Diagnosis of the Department of Ultrasonic Investigation, tel. +7-927-415-93-20, e-mail: takt\_olga@mail.ru<sup>2</sup>

**Tukhbatullin M.G.** — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Ultrasonic Diagnosis, tel. +7-900-326-20-03, e-mail: Munir.Tuhbatullin@tatar.ru<sup>1</sup>



*The article considers the cases of identification of chromosomal abnormalities in fetuses in the third and second trimesters of pregnancy, included in the medium and low risk groups according to the results of the first trimester screening. A retrospective analysis of data of prenatal diagnosis of children in the same medium and low risk groups born with Down syndrome was made. Were studied the causes of false-negative results and ways to overcome these.*

**Key words:** combined prenatal screening, chromosomal abnormalities, sonographic and biochemical markers.

Проблема пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний плода является одной из наиболее актуальных. Известно, что 4-5% детей рождаются с различными пороками развития, примерно у 1% таких детей, по данным ВОЗ, эти нарушения связаны с наличием хромосомной патологии [1]. До внедрения комбинированного пренатального скрининга I триместра успешная пренатальная диагностика основывалась в большинстве случаев на эхографических маркерах хромосомных аномалий. Пренатальная диагностика на основании только биохимических маркеров была крайне неэффективной и не превышала 20-30% [1].

В настоящее время комбинированный пренатальный скрининг хромосомной патологии плода в 11-14 недель беременности является «золотым стандартом» и проводится в большинстве развитых стран мира. Республика Татарстан с января 2012 года вступила в государственную программу «пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребенка», задача которой — выявление хромосомных аномалий и пороков развития плода на ранних сроках беременности. Суть этой системы заключается в проведении ультразвукового исследования плода по определенному алгоритму при 100% соблюдении всех необходимых критериев визуализации с одновременным биохимическим анализом крови беременной на  $\beta$ -ХГЧ и РАРР-А (белок, ассоциированный с беременностью) [2]. Данные УЗИ и биохимического анализа обрабатываются с помощью программного продукта Астрайя, основанного на модуле FMF (Фонд Медицины Плода), рассчитывается риск основных хромосомных аномалий: синдрома Дауна, синдрома Эдвардса, синдрома Патау [3], которые затем подтверждаются инвазивным кариотипированием плода. Модуль FMF отработывался в течение многих лет на основании многоцентровых исследований и показал очень высокие результаты [4].

Однако опыт дородовой диагностики хромосомных синдромов плода доказывает, что на сегодняшний день даже с учетом эффективно проводимого пренатального скрининга по модулю FMF можно выявить только до 95% плодов с хромосомными аномалиями [5]. Это происходит потому, что далеко не всегда хромосомные аномалии плода связаны с патологическими изменениями уровня сывороточных маркеров [6] и наличием эхографических маркеров I триместра, таких как расширение воротникового пространства, укорочение кости носа и т.д. Как показали наши исследования, эхографические маркеры, в том числе и многие пороки развития, выявляются только во втором и третьем триместрах беременности. Так, например, многие пороки сердца, некоторые пороки развития головного мозга, почек, желудочно-кишечного тракта или задержка внутриутробного развития зачастую проявляются только во II или III триместрах беременности и не могут быть выявлены в I триместре. Именно эти плоды могут попасть в группу среднего и низкого риска, несмотря на наличие у них хромосомной патологии.

Имеется достаточно много исследований, в которых четко обозначена роль ультразвукового исследования в пренатальной диагностике хромосомных аномалий во II и III триместре беременности [7]. Однако все эти исследования были проведены вне зависимости от результатов пренатального комбинированного скрининга I триместра по модулю FMF.

**Цель исследования** — оценить роль эхографических маркеров II и III триместров в случаях антенатальной и постнатальной диагностики синдрома Дауна у пациентов, включенных в группу среднего и низкого риска по результатам комбинированного скрининга I триместра по модулю FMF.

#### **Материалы и методы исследования**

Скрининговые ультразвуковые исследования проведены на сроке 11-14 недель при КТР (копчиково-теменной размер) от 45 до 84 мм. Обследованы 32 826 беременных в возрасте от 15 до 49 лет с использованием аппаратов экспертного класса (Acuvix V-20, Acuvix V-30, Acuvix-XG) в 6 центрах пренатальной диагностики врачами акушер-гинекологами, сертифицированными FMF, с одновременным взятием крови на биохимический анализ на маркерные белки:  $\beta$ -субъединица ХГЧ (хорионический гонадотропин) и РАРР-А (плазменный белок, ассоциированный с беременностью), биохимический анализ маркеров хромосомных аномалий  $\beta$ -ХГЧ и РАРРА проведен на сертифицированном анализаторе Kriptor BRAHMS (Германия). Данные обрабатывались автоматизированной программой Астрайя, по модулю FMF (Фонд Медицины Плода).

Следующие этапы обследования беременных проводились только на базе РКБ МЗ РТ:

- консультирование беременных группы высокого и среднего риска врачом-генетиком;
- контрольные ультразвуковые исследования плодов в I, II и III триместрах беременности, вошедших в среднюю группу риска при подозрении на хромосомное заболевание у плода и пороков развития;
- кариотипирование плода или новорожденного для подтверждения хромосомного синдрома.

#### **Результаты**

Антенатально выявлено 112 хромосомных синдромов, из них синдрома Дауна — 59 (51%), синдрома Эдвардса — 21 (19%), синдрома Шершевского — Тернера — 19 (17%), синдрома Патау — 4 (4.5%), триплоидии — 4 (4.5%), другие хромосомные аномалии — 4%.

При анализе полученных результатов оказалось, что в 18,7% случаев выявленных хромосомных синдромов при ультразвуковом исследовании в первом триместре не присутствовали главные эхографические маркеры хромосомных аномалий — расширенное воротниковое пространство и гипоплазия/отсутствие носовой кости плода (рис. 1), не было также и пороков развития плода (табл. 1).

Для сравнения, если при синдроме Патау в 100% случаях при ультразвуковом исследовании при-

**Рисунок 1.**

**Синдром Дауна у плода, нерасширенное воротниковое пространство, нормальная носовая кость**

**Рисунок 2.**

**Синдром Эдвардса у плода, нерасширенное воротниковое пространство, нормальная носовая кость**

**Таблица 1.**

**Результаты, выявленные антенатально хромосомных синдромов в ходе комбинированного пренатального скрининга I триместра**

Выявленные хромосомные синдромы в I триместре	n	%	с эхографическими маркерами абс. (% в группе)	без эхографических маркеров абс. (% в группе)
Синдром Дауна	59	55,1	49 (83,1)	10 (16)
Синдром Эдвардса	21	19,7	16 (76,2)	5 (23,8)
Синдром Тернера	19	17,8	15 (79)	4 (21)
Синдром Патау	4	3,7	4 (100)	0
Триплоидии	4	3,7	3 (75)	1 (25)
Всего	107	100	87 (81,3)	20 (18,7)

**Таблица 2.**

**Результаты биохимических маркеров в сыворотке крови матери с синдромом Дауна у плода**

$\beta$ -ХГЧ МоМ	Кол-во плодов с данным результатом $\beta$ -ХГЧ	PAPP-A МоМ	Кол-во плодов с данным результатом PAPP-A
До 1,0	9	0,2-0,49	34
1,1-2,0	25	0,5-0,79	23
2,1-3,0	22	0,8-1,19	9
3,1-9,2	16	1,2-1,79	6

существовали множественные пороки развития плода, то в случаях с синдромом Эдвардса в 23,8% (5 случаев) не выявлены основные эхо-маркеры: расширение воротникового пространства и гипоплазия кости носа, в этих случаях основную роль сыграли результаты биохимических маркеров — резкое снижение  $\beta$ -ХГЧ и PAPP-A в 95% из всех выявленных синдромов Эдвардса (рис. 2).

В трети случаев синдрома Дауна в ходе скрининга первого триместра не были выявлены основные эхографические маркеры. Воротниковое пространство в 30% случаев не превышало 95-го перцентиля для определенного копчико-теменного размера (КТР). Гипоплазия либо отсутствие визуализации кости носа у плода, отмечались в 71%. Значительно ниже, по сравнению с синдромом Эдвардса, ока-

залась чувствительность биохимических маркеров при синдроме Дауна, как уже упоминалось, почти в половине случаев не было значительного повышения  $\beta$ -ХГЧ и снижения PAPP-A (табл. 2). Беременным с индивидуальным высоким риском 1:100 и выше (1:2; 1:34...) предлагалась подтверждающая инвазивная диагностика-биопсия ворсин хориона.

В поисках дополнительной информации для оценки группы среднего пограничного риска мы выяснили, что при повторном анализе крови беременной на маркерные белки ( $\beta$ -ХГЧ и PAPP-A) результаты риска не меняются. Таким образом, основное значение при формировании индивидуального риска имеют эхографические маркеры. В связи с этим в группах среднего пограничного риска (1:134; 1:140) проводилось дополнительное ультразвуковое обслед-



**Рисунок 3.**  
**Синдром Дауна: характерные ультразвуковые маркеры: расширение воротникового пространства, отсутствие кости носа**



дование (аудит) врачом-экспертом РКБ, который дополнительно оценивал кровоток в венозном протоке, поток через трикуспидальный клапан, состояние плода в динамике (например, снижение отека плода как следствие уменьшение воротникового пространства, нормализация сердцебиения и наборот), при этом проводился перерасчет индивидуального риска. При достаточном снижении риска (из группы пограничного среднего риска — 1:134 в группу низкого риска — 1:2600), а также при отсутствии эхо-маркеров хромосомных аномалий, кариотипирование не проводилось, уменьшая количество инвазивных процедур, в которых нет необходимости. С другой стороны, проведение ультразвукового аудита позволило повысить риск и выявить 22 беременных с подтвержденными в последующем различными хромосомными аномалиями у плодов (синдромов Дауна — 16, Эдвардса — 3, Патау — 1, триплоидии — 2, Шерешевского — Тернера — 1), которые вошли изначально в группу среднего и

**Таблица 3.**  
**Случаи синдрома Дауна у плодов и детей из группы среднего и низкого риска по результату пренатального скрининга I триместра**

ID (номер пациента)	Возраст, лет	КТР, мм	Воротничковое пространство, мм	кость носа	β-ХГЧ МоМ	PAPP-A МоМ	Индивидуальный риск наличия у плода трисомии по 21-й паре
000050011 двойня	34	49/47	1,8 / 1,98	определяется	1,163	1,386	1:3870/1:1611 (2-й плод с синдр. Дауна)
000070423	38	53	0,8	определяется	1,933	1,125	1:1975
000065784	33	49	1,28	определяется	0,983	0,593	1:7513
<b>000070654*</b>	<b>27</b>	<b>78</b>	<b>2,18</b>	<b>определяется</b>	<b>1,856</b>	<b>1,287</b>	<b>1:4622</b>
000082379	31	69	2,38	определяется	1,439	0,504	1:369
000065002	22	63	1,6	определяется	2,133	0,402	1:351
000080991	36	61	2,0	определяется	1,614	1,006	1:1152
000065753	41	64	1,3	определяется	1,129	0,600	1:959
000063212	40	65	1,9	определяется	1,189	0,777	1:1494
<b>000071929*</b>	<b>26</b>	<b>82</b>	<b>1,1</b>	<b>определяется</b>	<b>1,533</b>	<b>0,452</b>	<b>1:877</b>
<b>000054540*</b>	<b>34</b>	<b>65</b>	<b>2,0</b>	<b>определяется</b>	<b>1,062</b>	<b>0,489</b>	<b>1:582</b>
000073048	28	63	2,2	определяется	1,012	0,551	1:1308
<b>000073498*</b>	<b>35</b>	<b>76</b>	<b>2,3</b>	<b>определяется</b>	<b>1,543</b>	<b>0,530</b>	<b>1:211</b>
0000250612	35	65	1,7	определяется	2,268	0,606	1:229
000078056	24	54	1,5	определяется	3,734	0,709	1:649
000046687	38	67	1,5/	определяется	1,732	0,411	1:842

\* антенатально подтвержденный синдром Дауна у плода с помощью выявленных эхо-маркеров во II и III триместрах беременности

**Рисунок 4.**

**Изолированный ультразвуковой маркер-гипоплазия носовой кости, выявленный в III триместре**



низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга.

Во II и III триместрах беременности с помощью ультразвуковых маркеров было выявлено 11 хромосомных аномалий (синдром Дауна — 4, Эдвардса — 3, триплоидии — 2, Шерешевского — Тернера — 1, другие хромосомные аномалии — 2).

Учитывая, что из всех хромосомных заболеваний наиболее часто выявляемым, в то же время и часто пропускаемым, является синдром Дауна, необходимо уделить особое внимание диагностике этого синдрома. По итогам комбинированного пренатального скрининга I триместра за 1 год у 16 беременных из группы среднего и низкого риска был подтвержден у плода синдром Дауна. У 4 беременных синдром Дауна был выявлен благодаря маркерам хромосомных аномалий во II и III триместре: гипоплазия кости носа, пороки сердца (AV канал, тетрада Фалло), задержка внутриутробного развития, расщелина верхней губы и твердого неба. В одном случае эхографический маркер был изолированным — гипоплазия кости носа (рис. 4). После цитогенетического подтверждения беременность у 3 была прервана, 1 — отказ от прерывания. В остальных 12 случаях родились дети с синдромом Дауна без грубых пороков развития.

Как видно из табл. 3, во всех случаях невыявленного синдрома Дауна в ходе скрининга I триместра в 100% отсутствовали эхографические маркеры и в 85% — биохимические. Ретроспективно мы имеем возможность провести контроль качества ультразвукового обследования с помощью базы сохраненных изображений. Оказалось, что в 5 случаях было несоблюдение требований ультразвукового исследования плода по алгоритму FMF: неадекватное изображение строго сагитального среза профиля плода в нейтральном положении, измерение воротникового пространства не в самом широком месте (рис. 5, 6), в этих 5 случаях, возможно, при правильном проведении ультразвукового скрининга, трисомия по 21-й паре хромосом могла быть выявлена. В результате 6 случаев трисомии по 21-й паре (0,018%) оказались «неуязвимыми» для пренатальной диагностики.

#### Обсуждение

Проведение массового комбинированного скрининга I триместра по модулю FMF показало высокие результаты, пренатальная диагностика синдрома

**Рисунок 5.**

**Несоблюдение алгоритма FMF: измерение воротникового пространства не в самой широкой части**

**Рисунок 6.**

**Несоблюдение алгоритма FMF: не выведен строго сагитальный профиль плода, измерение воротникового пространства не в самой широкой части**



Дауна достигла 82% по сравнению с предыдущими годами, когда этот показатель достигал лишь 28-30%. Эти результаты связаны с массовостью проводимого скрининга, строгим соблюдением алгоритма FMF при ультразвуковых и биохимических исследованиях, правильным построением генетического консультирования.

При проведении ретроспективного анализа ложноотрицательных результатов скрининга выяснилось, что результат попадания беременной в группу среднего и низкого риска в большинстве случаев связан с отсутствием эхографических и/или



биохимических маркеров I триместра. Улучшение этих показателей возможно за счет использования эхографических маркеров II и III триместров, так как в большинстве случаев наличие хромосомных дефектов у плода проявляется эхографическими отклонениями, спектр которых очень широк: от грубых структурных аномалий и врожденных пороков развития до, так называемых, «мягких» признаков, не меняющих анатомию органа [7]. При ультразвуковом обследовании чаще только во II и III триместрах беременности каждое хромосомное заболевание приобретает свою характерную синдромальную картину, в некоторых случаях они изолированы [8], поэтому беременным из средней группы риска (1:100-1:1000) следует проводить плановые ультразвуковые исследования во II и III триместрах на экспертном уровне с целью выявления ультразвуковых маркеров.

Анализируя случаи выявления хромосомных аномалий во II и III триместре беременности, а также случаи рождения детей с хромосомными аномалиями, очевидно, что основное значение при формировании индивидуального риска оказывают эхографические маркеры, которые могут быть выявлены в ходе скрининга I триместра, могут отсутствовать или быть пропущенными при несоблюдении алгоритма диагностики. Причиной ложно-отрицательных результатов может быть человеческий фактор — перегрузка врачей-экспертов, работающих в центрах пренатальной диагностики. Усталость, рассеивание внимания могут стать причиной несоблюдения требований FMF и в результате невыполнения алгоритма ультразвуковой диагностики, поэтому необходим контроль работы врачей цен-

тров пренатальной диагностики с целью четкого соблюдения алгоритма диагностики FMF. Учитывая, что во всех случаях в группе среднего и низкого риска у плодов с синдромом Дауна в I триместре визуализировались носовая кость, а во II и III триместрах беременности отмечалась ее гипоплазия, целесообразно определять не только наличие или отсутствие носовой кости у плода, но и измерять ее длину, используя процентильные нормативы, так как во втором и третьем триместрах гипоплазия кости носа может быть изолированным эхо-маркером. Выявление основных эхографических маркеров — расширение воротникового пространства или гипоплазия носовой кости в I триместре не говорит о наличии у плода хромосомного заболевания (для врачей акушеров-гинекологов женских консультаций, которые берут на себя ответственность прервать беременность без дальнейшего обследования и цитогенетического подтверждения хромосомного синдрома) и, наоборот, отсутствие эхографических и биохимических маркеров хромосомных аномалий в первом триместре — (группа среднего и низкого риска) не дает нам полной уверенности, что у плода отсутствует хромосомное заболевание.

Таким образом, в результате проведения комбинированного пренатального скрининга выявляемость хромосомных аномалий в Республике Татарстан повысилась более чем в 2 раза. Доказана роль эхографических маркеров II и III триместров для дополнительного выявления хромосомных аномалий в группах среднего и низкого риска с целью профилактики рождения детей с некорректируемой патологией.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Основы пренатальной диагностики / под ред. Е.В. Юдиной, Медведева М.В. — 1-е изд. — М.: РАВУЗДПГ, Реальное Время. — 2002. — 184 с.
2. Терегулова Л.Е. Анализ результатов массового централизованного пренатального скрининга I триместра беременности в Республике Татарстан за 2012 год. / Л.Е. Терегулова, З.И. Вафина, А.В. Абушева и др. // Практическая медицина. — 2013. — Т. 2, № 1, 2. — С. 150-155.
3. Cicero S. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11-14 weeks. / S. Cicero, R. Bindra, G. Rembouskos, K. Spenser, K.H. Nicolaides. // Prenat Diagn. — 2003. — Vol. 23. — P. 306-310.
4. Shijders R.J.M. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nucha translucency thickness at

10-14 weeks of gestation / R.J.M. Shijders, P. Noble, N. Sebire, A. Souka, K.H. Nicolaides // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 343-6.

5. Николаидес К. Ультразвуковое исследование в 11-13 недель беременности // Пер. с англ. А. Михайлова, Е. Некрасовой. — СПб: Петрополис. — 2007. — 144 с.

6. Кашеева Т.К., Пренатальный биохимический скрининг — система, принципы, клинко-диагностические критерии, алгоритмы / Т.К. Кашеева // автореф. дис. ... канд. биол. наук. — СПб, 2009. — 38 с.

7. Юдина Е.В. Ультразвуковая пренатальная диагностика хромосомных аномалий во втором триместре беременности. / Е.В. Юдина // автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Москва, 2003. — 25 с.

8. Nicolaides K.H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks/ K.H. Nicolaides // Prenat Diagn. — 2011. — Vol. 31, № 1. — P. 7-15.

## ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

В КАТАЛОГЕ «РОСПЕЧАТЬ» 37140

В РЕСПУБЛИКАНСКОМ КАТАЛОГЕ ФПС «ТАТАРСТАН ПОЧТАСЫ» 16848