



© Т. К. Кашеева<sup>1</sup>, Л. В. Лязина<sup>2</sup>,  
Н. В. Вохмянина<sup>2</sup>, Т. В. Кузнецова<sup>1</sup>,  
О. П. Романенко<sup>2</sup>, В. С. Баранов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ акушерства и гинекологии  
им. Д. О. Отта РАМН,

Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский диагностический  
центр (медико-генетический)

## АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ДАУНА В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ В 1997–2006 ГОДАХ

■ В работе обобщены и проанализированы результаты скрининга синдрома Дауна в Санкт-Петербурге за 1997–2006 годы с учетом возраста беременных, наличия биохимических и ультразвуковых маркеров. Основную роль в формировании групп высокого риска хромосомных болезней у плода играют врачи женских консультаций. Риск рождения ребенка с синдромом Дауна у женщины старше 35 лет существенно возрастает, поэтому уже при постановке на учет врач должен проинформировать пациентку о необходимости консультации генетика и ознакомить с общепринятыми методами пренатальной диагностики. В 1997 году в городе был внедрен массовый биохимический скрининг во II триместре беременности с целью профилактики хромосомных болезней, к 2000 году охват беременных достиг 87 %. Отмечена целесообразность комплексного использования биохимического и ультразвукового скрининга в I и во II триместре беременности с целью эффективной профилактики хромосомных болезней и, прежде всего, болезни Дауна.

■ **Ключевые слова:** синдром Дауна; возрастной риск; биохимические маркеры; ультразвуковые маркеры; биохимический скрининг; пренатальное кариотипирование

### Введение

Генетический скрининг широко применяется в медико-генетической службе. Он нацелен на раннее выявление некорректируемых нарушений развития, приводящих к ограниченному качеству жизни. Генетический скрининг помогает идентифицировать плоды с повышенным риском аномалий развития на основе изучения наследственных заболеваний в семье, повышенного возрастного риска или на основе результатов биохимического тестирования крови беременных и/или ультразвукового исследования.

Ультразвуковое исследование плода и биохимическое определение содержания некоторых маркерных белков в крови беременной являются широко применяемыми в настоящее время скрининговыми методами. Результаты обследования используются для формирования групп женщин высокого риска рождения детей с пороками развития и/или с хромосомной патологией. Наибольшая эффективность скринирующих программ, основанных на статистическом анализе большого числа косвенных признаков патологии плода, достигается при максимальном охвате беременных, при так называемом тотальном (массовом) обследовании [2].

Применение массовых скринирующих программ для пренатальной диагностики (ПД) врожденных пороков развития (ВПР) в крупных населенных пунктах возможно только в тесном сотрудничестве акушеров и генетиков. В Санкт-Петербурге основное внимание должно уделяться взаимодействию лечебно-профилактических учреждений, участвующих в ПД (женские консультации, диагностический медико-генетический центр, лаборатория ПД НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН), в свете выполнения существующих приказов и распоряжений, регламентирующих работу этой службы. Все алгоритмы ПД, разработанные и активно применяемые в Санкт-Петербурге, появились благодаря четко организованной централизованной системе взаимодействия всех звеньев медико-генетической службы города. Осуществление всего комплекса обследования беременных от момента постановки на учет в женской консультации до проведения необходимых инвазивных пренатальных обследований и анализа исхода беременности возможно только при постоянном контакте специалистов медико-генетической службы, подразделений ультразвуковой и акушерской служб города [5].

Основную роль в первичном формировании групп высокого риска хромосомных болезней у плода играют врачи женских консультаций, хотя направить беременную к специалистам пренатальной диагностики может врач любой специальности.

Первым и основным фактором риска, который должен приниматься во внимание любым специалистом, который консультирует беременную, является ее возраст. Известно, что риск рождения ребенка с синдромом Дауна (СД) у женщины старше 35 лет существенно возрастает (рис. 1), поэтому уже при постановке на учет врач должен проинформировать пациентку о необходимости консультации генетика и ознакомить с общепринятыми методами ПД.

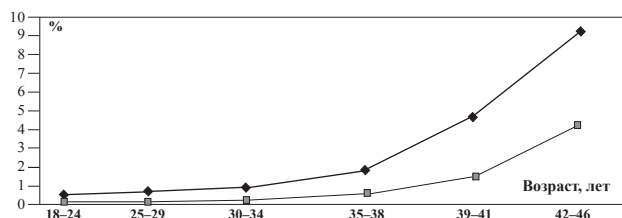


Рис. 1. Риск рождения ребенка с СД в различных возрастных группах (серый — возрастной риск, черный — средний риск по результатам биохимического скрининга в 15–18 недель беременности при СД у плода (168 случаев))

На основе многочисленных наблюдений разработаны и широко используются при медико-генетическом консультировании таблицы риска хромосомной патологии для каждой возрастной категории. Значения возрастного риска могут заметно варьировать. Причиной этого может быть снижение вероятности рождения больного ребенка за счет гибели 50–99 % плодов с хромосомной патологией по мере прогрессирования беременности. Например, вероятность трисомии 21 (тр21) у плода 35-летней женщины в 9–14 недель составляет 1/175, в 15–20 недель — 1/258 и на момент родов — 1/385 [6]. Аналогичная тенденция наблюдается в отношении трисомии 21 и в других возрастных группах. Парадоксально, но общая частота хромосомной патологии, согласно полученным нами результатам ПД, в I и II триместрах практически не меняется. Если же рассматривать эту частоту в пределах возрастных групп, например, в группе беременных старше 39 лет, то результативность пренатального кариотипирования в I триместре (7,3 %) действительно оказывается в 1,5 раза выше, чем во II (5,0 %) [3].

Поэтому при определении риска хромосомных болезней в рамках пренатального скрининга по возрастному фактору корректно использовать только те таблицы, в которых учитывается срок беременности на момент консультирования.

В таблице приведены наши сводные данные (с 1997 по 2006 год), касающиеся беременных, у плодов которых была тр21, установленная пре- или постнатально. Из 374 матерей, родивших де-

тей с СД в Петербурге в этот период, 96 (25,6 %) относились к группе высокого возрастного риска. За это же время 102 женщины старше 35 лет прервали беременность после инвазивной ПД и выявления тр21 у плода. Таким образом, доля возрастных матерей составляет 36,9 % (198 из 536), что соответствует мировой статистике. Среди возрастных матерей детей с СД число отказов от инвазивной ПД составляет 10 % (37 человек). Такие беременные были проинформированы о наличии высокого риска, но по разным причинам не участвовали в рекомендуемых обследованиях. Необходимо отметить, что за 10 лет просветительская и организационная работа службы ПД города привела к увеличению количества пациенток старше 35 лет, у которых была выявлена патология плода (СД). Если в 1997–1999 годах у направленных на ПД беременных этой группы диагностировано 28,9 % (11 из 38) плодов с СД, то в 2004–2006 годах эта цифра достигла 68 % (65 из 96) (рис. 2). Минимум на графике в 2003 году соответствует необычно высокому числу отказов и неявок беременных на инвазивную ПД (10 человек вместо 3–5 отказов в другие годы).

К сожалению, в этом «повинны» не только сами беременные, но и те акушеры-гинекологи, которые не рекомендуют женщинам при наличии высокого риска делать инвазивную ПД, ошибочно считая, что с помощью ультразвукового исследования можно исключить хромосомную патологию у плода. По данным К. Nicolaides, внедрившего основные ультразвуковые маркеры (УЗМ), в специализированном центре ультразвуковой ПД УЗМ выявляются только у 40 % плодов с трисомией хромосомы 21 [6]. При анализе сведений о детях, родившихся с СД с 1997 по 2006 год, установлено, что УЗМ, отмеченные специалистами ультразвуковых кабинетов Санкт-Петербурга, наблюдались только в 7,2 % (у 27 из 374 беременных). Если не брать в расчет 58 женщин, поздно ставших на учет для участия в биохимическом скрининге II триместра (после 22 недель беременности), и предположить, что они же вовсе не делали УЗИ, то выявляемость УЗМ вырастет незначительно — до 8,5 %. Основным УЗМ, который встречается среди родивших детей с СД, является многоводие. Необходимо отметить, что среди беременных, вовремя направленных на инвазивную диагностику хромосомных болезней в связи с выявлением УЗМ (в любом возрасте), по нашим данным хромосомная патология встречается с частотой 12–17 % [3]. Среди направленных на ПД беременных у 88 пациенток с УЗМ обнаружена тр21. Таким образом, всего за 10 лет в Санкт-Петербурге УЗМ выявлены у 21,9 % плодов с трисомией по хромосоме 21.

Таблица

Анализ организационных причин рождения детей с СД в Санкт-Петербурге (1997–2006), цифры означают количество беременных, родивших детей с СД

| Год                                               | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | Всего |
|---------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| Не стояли на учете                                | 4    | 6    | 7    | 7    | 6    | 5    | 8    | 5    | 5    | 5    | 58    |
| Не участвовали в скрининге                        | 25   | 6    | 19   | 12   | 10   | 13   | 5    | 21   | 23   | 21   | 155   |
| Положительные результаты МСБ                      | 3    | 8    | 9    | 15   | 13   | 12   | 15   | 6    | 3    | 5    | 89    |
| Ложноотрицательные результаты МСБ                 | 0    | 3    | 4    | 5    | 12   | 9    | 5    | 4    | 3    | 6    | 51    |
| Исследование МСБ без расчета риска                | 0    | 0    | 1    | 0    | 0    | 0    | 0    | 1    | 2    | 5    | 9     |
| УЗМ                                               | 3    | 2    | 2    | 4    | 3    | 3    | 1    | 4    | 2    | 3    | 27    |
| Возраст старше 35 лет                             | 4    | 9    | 14   | 11   | 7    | 7    | 13   | 11   | 12   | 8    | 96    |
| Отказы от ПД                                      | —    | —    | 1    | 6    | 3    | 5    | 10   | 4    | 3    | 5    | 37    |
| Всего родилось детей с СД                         | 35   | 24   | 39   | 39   | 39   | 44   | 37   | 37   | 38   | 42   | 374   |
| Выявлено СД у плода на ПД                         | 3    | 5    | 7    | 6    | 13   | 18   | 15   | 31   | 30   | 38   | 166   |
| Всего плодов с СД, выявленных пре- и постнатально | 38   | 29   | 46   | 45   | 52   | 58   | 52   | 68   | 68   | 80   | 536   |

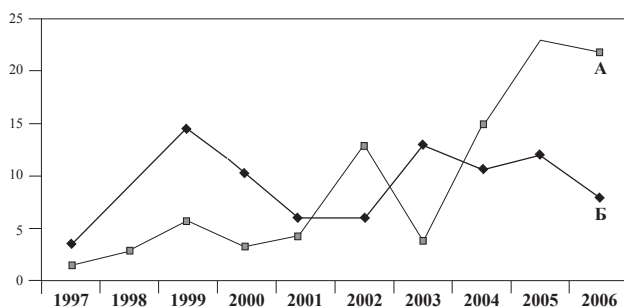


Рис. 2. Количество случаев СД у плода среди беременных старше 35 лет, выявленных пренатально (А) и постнатально (Б)

Понятно, что в специализированных центрах ультразвуковой ПД процент выявления УЗМ выше, чем в целом по городу, но отсутствие УЗМ не отменяет необходимость инвазивной ПД. Врачам женских консультаций и самим специалистам по ультразвуковой диагностике важно помнить, что больше половины плодов с СД могут не иметь УЗМ в 18–24 недели беременности, когда обычно решается вопрос о проведении ПД. Вклад УЗМ в ПД возрос в последние годы в связи с более активным использованием ультразвукового скрининга в I триместре — исследования толщины воротникового пространства (ТВП) и отсутствия носовой кости (НК). Из 35 плодов с тр21, выявленных в 2006 году, 26 имели УЗМ (рис. 3). При этом из 40 беременных, родивших детей с СД в 2006 году, УЗМ отмечены только у трех. Общая частота УЗМ у плодов с СД в 2006 году составила 38,6 %. Столь высокая частота УЗМ связана с тем, что часть плодов с тр21 и увеличением ТВП в 11–13 недель не доживает до второго скринингового срока (18–22 недели беременности).

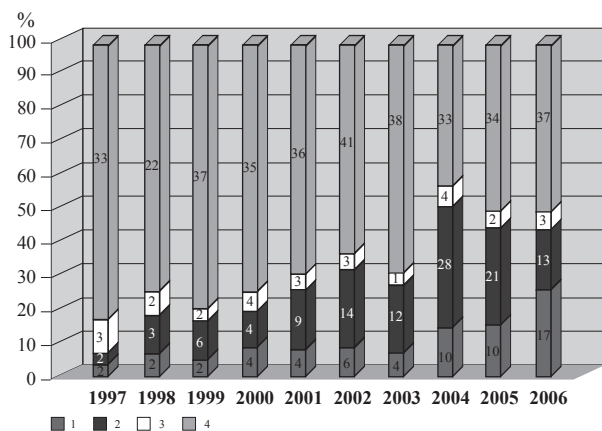


Рис. 3. Частота УЗМ у плодов с СД, выявленных с 1997 по 2006 год: 1 — пренатально с УЗМ; 2 — пренатально без УЗМ; 3 — родившихся после выявления УЗМ; 4 — родившихся с нормальными результатами УЗИ

Одним из наиболее распространенных методов профилактики СД является биохимический скрининг. С его помощью формируется группа высокого риска хромосомной или врожденной патологии плода. В зависимости от срока гестации всем беременным предлагается пройти комплексный ультразвуковой и биохимический скрининг в I триместре, который позволяет выявить не менее 85 % плодов с СД, либо (если срок беременности превышает 13 недель и 6 дней) биохимический скрининг во II триместре — в 16 недель [2].

В 1997 году в городе был внедрен массовый биохимический скрининг во II триместре беременности, к 2000 году охват беременных достиг 87 % [4]. Рисунок 1 иллюстрирует вклад измененных биохимических маркеров в общий риск беременной женщины по сравнению с ее возрастным риском. Даже у двадцатилетних пациенток при СД у плода риск увеличивается в 4–5 раз, но только чуть больше половины

из них будут отнесены к группе повышенного риска, т. к. исходный риск в 20 лет слишком мал.

На рисунке 4 приведена динамика результатов обследования беременных с СД у плода за 1997–2006 годы. В ноябре 2003 года по финансовым причинам был прекращен бесплатный биохимический скрининг во II триместре. Это немедленно привело к снижению числа обследований молодых женщин и к росту рождения детей с СД. В связи с тем, что с 2003 года в лаборатории ПД НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН активно разрабатывается и внедряется комбинированный скрининг в I триместре беременности, а в 2006 году к его проведению подключился и Диагностический (медико-генетический) центр, в 2005–2006 годах несколько возросло количество плодов с СД, выявленных в I триместре, но число необследованных молодых матерей остается высоким (26–29 человек). Если с 1997 по 2003 год неуклонно снижалась доля необследованных матерей детей с СД (с 82 до 33 %), то после прекращения массового скрининга (ноябрь 2003 года) эта доля возросла до 44 % (табл.).

В 2002–2003 годах основной задачей службы ПД являлся контроль за соблюдением врачами женских консультаций приказов и распоряжений Комитета по здравоохранению, регламентирующих обследование беременных, в 2004–2006 годах к этому добавилась проблема «расползания скрининга» по частным лабораториям, не соблюдающим требования к проведению генетического тестирования беременных. Врачи женских консультаций, к сожалению, не имеют возможности объяснить женщине или не имеют достаточной подготовки по медицинской генетике, чтобы разъяснить, что такое биохимический скрининг. Это привело к рождению пока 8 детей с СД, ма-

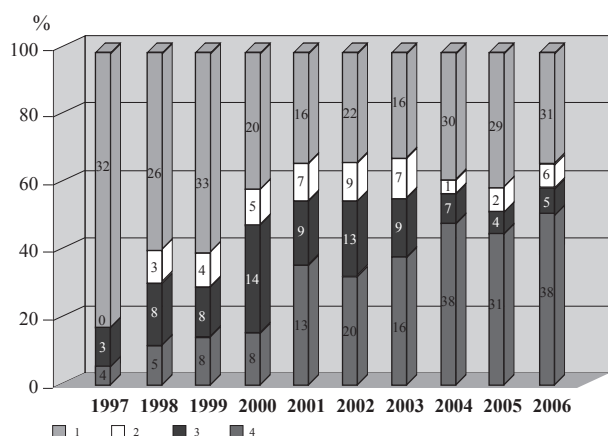


Рис. 4. Частота биохимических маркеров у плодов с СД, выявленных с 1997 по 2006 год: 1 — родившиеся, БХМ не исследовали; 2 — родившиеся с отрицательными результатами БХМ; 3 — родившиеся с положительными результатами БХМ; 4 — выявленные пренатально по всем показаниям

тери которых, сдав кровь на исследование АФП и ХГЧ, не получили заключения с оценкой риска СД у плода. Настораживает, что, несмотря на разъяснительную работу специалистов, врачи не ориентируют беременных на обращение в один из 4 диагностических центров, имеющих разрешение главного специалиста по медицинской генетике города на проведение биохимического скрининга, поскольку число таких некорректных анализов выросло за три года в 2,5 раза. В настоящее время расчет риска СД у плода на основании биохимического скрининга в I или II триместрах беременности проводится в Федеральном медико-генетическом центре (НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН), Диагностическом (медико-генетическом) центре, Диагностическом лабораторном центре («Биотехмед») и ООО «НПФ Хеликс».

У 42 % беременных, родивших за эти годы детей с СД, отсутствуют сведения о результатах биохимического скрининга (БС), у 26 % — безусловным показанием к кариотипированию плода служил возраст, у 24 % — результаты БС были положительными, но пациентки не обращались на консультацию к специалистам по ПД или не были направлены на подобную консультацию, 16 % матерей не стояли на учете вообще или не обратились в женскую консультацию до 24 недель беременности, 15 % — имели отрицательные результаты БС, около 7 % — имели УЗМ и 2,5 % (новая группа, возникшая в последние годы) — получили на руки вместо результатов генетического скрининга данные исследования в крови уровня АФП и ХГЧ как онкомаркеров, которые никто не смог интерпретировать с точки зрения оценки риска рождения ребенка с СД.

Таким образом, имеющиеся данные говорят о том, что мы пока не можем повлиять на некоторые факторы (поздний срок постановки на учет, ограничения чувствительности метода (ложноотрицательные результаты скрининга), которые не позволяют обнаружить до 15 % плодов с тр21), но число случаев СД уже сегодня можно уменьшить. Для этого требуется совсем немного — чтобы врачи первичного звена, ведущие беременных, выполняли пункты Приложения 1 к распоряжению № 45 от 21.02.2005.

Необходимо также, чтобы каждый специалист ультразвуковой диагностики хорошо ориентировался в УЗМ и мог при их выявлении рекомендовать беременной консультацию у специалиста по ПД. Как мы видим, у многих беременных с тр21 у плода, не направленных на ПД, возраст или положительные результаты биохимического скрининга сочетались с многоводием (8 случаев из 27).

К сожалению, для молодых женщин вероятность попасть в группу «биохимического» риска



по нашим данным составляет 53 %. Только каждая вторая из беременных моложе 35 лет при трисомии 21 у плода имеет высокий риск (более 0,28 %) по результатам биохимического скрининга II триместра. Отсутствие бесплатного скрининга в группе беременных до 35 лет привело к резкому увеличению рождения детей с СД именно в молодой группе. Если для старшего возраста (с учетом соблюдения всех распоряжений Комитета по здравоохранению) проблема профилактики фактически решена (рис. 2), то основная задача нашей службы на 2007 год — направить все усилия на молодых беременных. Мы уже неоднократно отмечали [1], что особое внимание следует уделять молодым женщинам, имеющим пограничный риск и классическое отклонение биохимических маркеров (например, АФП 0,6 МоМ и ХГЧ 2,0 МоМ). При ультразвуковом обследовании необходимо уточнить срок беременности и вновь рассчитать индивидуальный риск. Если индивидуальный риск повысился или обнаружен хоть один УЗМ, беременную необходимо срочно направить к генетику для дальнейшего обследования.

Среди молодых женщин, не охваченных биохимическим скринингом, нет возможности иным образом выявить группу риска хромосомной патологии плода, поскольку УЗИ может заподозрить наличие хромосомных aberrаций в 22 % случаев тр21 у плода. Надо повсеместно пропагандировать проведение биохимического скрининга беременным моложе 35 лет и добиваться внедрения массового обследования в I и II триместрах для всех беременных, не ограничивая возраст. Если у женщины старше 35 лет результаты биохимического скрининга отрицательны — в случае отказа от инвазивного обследования по возрасту, мы знаем, что вероятность рождения ребенка с СД мала (98 % женщин старше 35 лет с тр21 у плода имеют положительный результат БС), хотя остается вероятность присутствия более редких хромосомных aberrаций [2].

Из проведенного анализа рождения детей с СД можно заключить, что первым условием повышения эффективности ПД СД является четкое исполнение распоряжения Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга № 45-р от 21.02.2005, а вторым — внедрение тотального биохимического скрининга (в I и во II триместрах беременности в зависимости от срока постановки беременной на учет).

## Литература

1. Вахарловский В. Г. Риск болезни Дауна у плода в зависимости от возраста матери / Вахарловский В. Г., Кашеева Т. К., Баранов В. С. // Современные проблемы формирования здоровья человека в перинатальном периоде и детском возрасте: сб. работ / Ред. Н. П. Шабалов. — СПб., 2004. — С. 52–54.
2. Кашеева Т. К. Биохимический скрининг маркерных белков при беременности / Кашеева Т. К. // Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Ред. Э. К. Айламазян, В. С. Баранов. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — С. 125–171.
3. Кузнецова Т. В. Пренатальная диагностика хромосомных болезней / Кузнецова Т. В., Чиряева О. Г. // Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Ред. Э. К. Айламазян, В. С. Баранов. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — С. 217–279.
4. Опыт биохимического скрининга маркерных сывороточных белков у беременных Санкт-Петербурга (1997–2002) / Кашеева Т. К., Вахарловский В. Г., Гусева М. Е. [и др.] // Пренатальная диагностика. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 94–98.
5. Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы: метод. пособие / Баранов В. С., Кузнецова Т. В., Вахарловский В. Г. [и др.] — СПб.: Изд-во Н-Л, 2002. — 64 с.
6. Снайдерс Р. Дж. М. Ультразвуковые маркеры хромосомных дефектов плода / Снайдерс Р. Дж. М., Николаидес К. Х. — М.: ВИДАР, 1997. — 192 с.

## ANALYSIS OF DOWN'S SYNDROME BIRTHS IN SAINT-PETERSBURG (1997–2006)

Kascheeva T. K., Lyazina L. V., Vokhmyanina N. V., Kuznetzova T. V., Romanenko O. P., Baranov V. S.

■ **Summary:** Trisomy 21 or Down's syndrome is one of the most common genetic abnormalities affecting 1 in every 700 births worldwide. The risk of this chromosomal defect increases with maternal age. The benefit of detecting chromosomal abnormalities before birth is nowadays widely acknowledged. As a result, screening programs have been established in many countries, in which the risk of Down's syndrome is calculated for every pregnancy. In Saint-Petersburg total biochemical screening for Down's syndrome has been performed in the second trimester of pregnancy since 1997. Assessment of risk proceeds due to maternal age and maternal serum marker concentrations. Also all pregnant women underwent ultrasound examinations for screening for chromosomal abnormalities. Results of introduction of screening programs for Down's syndrome and some organization problems since 1997 up to 2006 were discussed in our paper.

■ **Key words:** Down's syndrome; age; maternal serum markers of Down's syndrome; prenatal diagnosis