

© Е. С. Некрасова¹,
Ю. А. Николаева², Т. К. Кащеева¹,
Т. В. Кузнецова¹, В. С. Баранов¹

¹ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург;

² Санкт-Петербургский
государственный университет:
медицинский факультет, кафедра
акушерства и гинекологии

ВНЕДРЕНИЕ АЛГОРИТМА КОМБИНИРОВАННОГО СКРИНИНГА ХРОМОСОМНОЙ ПАТОЛОГИИ ПЛОДА В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ. ОПЫТ РАБОТЫ ЗА 4 ГОДА

■ Проблема пренатальной диагностики наследственных заболеваний плода является одной из наиболее актуальных в современном акушерстве. Поскольку проведение инвазивных вмешательств сопровождается определенным уровнем осложнений, эти операции осуществляются только при наличии показаний. Для эффективного формирования группы риска по рождению ребенка с болезнью Дауна предложен ряд скрининговых программ. В работе представлены данные по оценке эффективности скрининга, основанного только на измерении толщины воротникового пространства, определены параметры эффективности скрининга, учитывающего наличие или отсутствие визуализации носовых костей, и параметры эффективности скрининга, основанного на измерении концентрации РАРР-А и β -ХГЧ в сыворотке крови беременной женщины. Проведена сравнительная оценка параметров эффективности различных вариантов скрининга и комбинации всех вышеперечисленных маркеров.

■ **Ключевые слова:** воротниковое пространство; носовые кости; хромосомная патология; ультразвуковой скрининг; биохимический скрининг; пренатальное кариотипирование

Введение

Значительный прогресс в области пренатальной диагностики хромосомных болезней за последние двадцать лет обусловлен совершенствованием техники получения плодного материала, появлением надежных методов хромосомного анализа, разработкой новых программ ультразвукового и биохимического скринингов, позволяющих проводить эффективный отбор женщин групп высокого риска по рождению детей с хромосомными болезнями.

Не вызывает сомнения, что по многим причинам медицинского, лабораторного и социального характера, пренатальную диагностику целесообразно проводить в максимально ранние, но безопасные для плода сроки беременности. В настоящее время в России развиваются, а за рубежом уже широко проводятся исследования с целью пренатальной диагностики нарушений развития плода в I триместре беременности. Поскольку проведение инвазивных вмешательств сопровождается определенным уровнем осложнений, эти операции осуществляются только при наличии показаний. Основным показанием для проведения кариотипирования плода является возраст беременной женщины более 35 лет. Но значительное число случаев хромосомной патологии плода имеет место у молодых женщин, для эффективного обследования которых предложен ряд скрининговых программ, например, ультразвуковое исследование плода в 11–14 недель беременности и определение концентрации РАРР-А и β -ХГЧ в I триместре беременности.

Скрининг с измерением толщины воротникового пространства (ТВП) плода в 11–14 недель беременности позволяет выявить до 80 % плодов с хромосомной патологией [2]. Вместе с тем, согласно обобщенным мировым данным, результаты ультразвукового скрининга с использованием только этого маркера и его эффективность в разных исследовательских центрах сильно варьируют. Так, при скрининге ТВП плодов у женщин группы риска по возрасту сообщалось о 100 % выявлении плодов с синдромом Дауна (7/7), при частоте ложноположительных результатов 1,0 % (1/105), и о выявлении 84 % плодов с синдромом Дауна (21/25) при частоте ложноположительных результатов 4,5 % (55/1227) [5, 11, 12]. В аналогичном скрининге женщин, не входящих в группу риска рождения ребенка с хромосомной патологией по возрастному фактору, эффективность выявления плодов с болезнью Дауна по данным разных авторов варьировала от 33 до 100 %, а частота ложноположительных результатов от 0,8 до 7,8 % [2,8]. Такие различия свидетельствуют о существовании индивидуаль-

ных особенностей в проведении ультразвукового скрининга в каждом диагностическом центре, и о необходимости исходить из результатов собственных наблюдений при использовании данного ультразвукового маркера.

Сравнительно новым ультразвуковым маркером болезни Дауна у плода является отсутствие визуализации носовых костей (НК). Так, при ультразвуковом исследовании с 11-й по 14-ю неделю беременности НК не визуализировались у 73 % плодов с болезнью Дауна, тогда как у плодов с нормальным кариотипом они определялись в 99,5 % случаев [8].

В середине 90-х годов прошлого века было установлено, что при снижении концентрации РАРР-А (связанного с беременностью протеина плазмы крови А) и повышении или снижении концентрации свободной β -субъединицы ХГЧ в сыворотке крови женщины в 10–14 недель беременности вероятность наличия хромосомной патологии у плода существенно возрастает и составляет, по данным разных исследователей, от 63 до 72 % [14]. Этот метод биохимического скрининга получил название first trimester double test.

Исследования по изучению взаимосвязи между концентрациями РАРР-А и свободного β -ХГЧ в сыворотке крови беременной и ТВП плода не выявили какой-либо значимой связи между ультразвуковым и биохимическими маркерами ни у плодов с нормальным кариотипом, ни у плодов с хромосомной патологией. Следовательно, РАРР-А и β -ХГЧ в крови матери и воротничковое пространство плода являются независимыми и аддитивными признаками и могут быть использованы совместно для определения риска наличия хромосомной патологии у плода. Такой вариант скрининга получил название «комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг хромосомной патологии плода в первом триместре беременности». Предварительные расчеты эффективности такого скрининга показали, что он позволяет выявить 80–85 % плодов с хромосомными заболеваниями при частоте ложноположительных результатов 5 % [7, 14].

Целью данной работы являлось сравнение эффективности выявления хромосомной патологии плода с учетом только ТВП, только отсутствия визуализации НК, только данных биохимического скрининга и комбинации всех вышеперечисленных маркеров.

Материал и методы

Нами проведен ретроспективный анализ обследования 1301 женщины при сроках 10 недель 0 дней — 13 недель 6 дней беременности. Возраст женщин варьировал от 16 до 47 лет. Иссле-

дование выполнено на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD-2000, оснащенном всеми типами датчиков, использующимися в акушерских исследованиях. Во всех случаях измеряли КТР, ТВП и проводили визуализацию НК плода. Все измерения проводились согласно существующим рекомендациям [2, 3]. Материалом для исследования служили образцы венозной крови беременных женщин, взятые после проведения ультразвукового исследования. В сыворотке крови беременной женщины определялись концентрации РАРР-А и свободной β -субъединицы ХГЧ при сроках беременности 10 недель 0 дней — 13 недель 6 дней. Измерения проводились на тест-системах фирмы “Wallac Oy/PerkinElmer Life and Analytical Sciences” методом иммунофлуориметрии (поставщик “Pribori Oy”, Финляндия). Для расчета риска рождения ребенка с хромосомной патологией с учетом возраста матери, данных анамнеза и концентрации обоих сывороточных белков, использовалась программа “Life Cycle” производства “Wallac Oy/PerkinElmer Life and Analytical Sciences” (поставщик “Pribori Oy”, Финляндия) [1]. К группе беременных высокого риска по рождению детей с хромосомной патологией относили пациенток при риске более чем 1 на 250.

Показаниями для инвазивной пренатальной диагностики являлись возраст женщины старше 35 лет, значение ТВП плода более 2,5 мм, отсутствие визуализации НК плода, наличие сбалансированных хромосомных перестроек у одного из родителей и рождение ребенка с хромосомной патологией в анамнезе. Плодный материал для цитогенетического исследования получали путем трансабдоминальной биопсии ворсин хориона. Цитогенетический анализ выполнен на ворсинах хориона с использованием ускоренного прямого метода приготовления и окраски хромосомных препаратов [4].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием компьютерной программы Microsoft Excel и пакетов программ статистического анализа Statgraphics.

Расчет чувствительности, специфичности и прогностической значимости скрининга производился с использованием метода четырехпольных таблиц.

Результаты

Результаты обследования беременных женщин с хромосомной патологией плода представлены в таблице 1.

Увеличение толщины воротничкового пространства

При ультразвуковом исследовании проведено измерение ТВП у 1301 плода. У 77 беременных

Таблица 1

Результаты обследования беременных женщин с хромосомной патологией плода

№	ТВП, мм	НК, мм	Кариотип плода	Риск по биохимическим маркерам
1	1,7	2,4	47,XX,+21	1/10
2	2	2,3	47,XX,+21	1/10
3	3,9	2,1	47,XY,+21	1/10
4	2,0	1,9	47,XX,+21	1/10
5	2	1,2	47,XX,+21	1/12
6	2,3	2,0	47,XY,+21	1/19
7	4,0	0,0	47,XY,+21	1/23
8	2,7	2,6	47,XY,+21	1/29
9	3,3	2,2	47,XY,+21	1/48
10	3,4	2,1	47,XY,+21	1/52
11	0,9	1,5	47,XX,+21	1/812
12	5	2,1	47,XX,+21	1/557
13	6	1,7	47,XY,+21	1/67
14	3,4	2,2	47,XX,+21	1/132
15	2	2	47,XX,+21	1/146
16	3,9	1	47,XX,+21	1/164
17	11,5	1,7	48,XXY,+21	1/58
18	5,0	2,6	46,XX,der(13;22),+21	1/10
19	7,3	2,7	46,XY,der(14;21),+21	1/1505
20	3,2	1,4	47,XY,+13	1/18475
21	5,7	1,2	47,XY,+13	1/278
22	8,0	3,1	47,XY,+13	1/330
23	5,3	0,0	47,XY,+18	1/270
24	4	1,6	47,XY,+18	1/307
25	4,7	2,9	47,XX,+18	1/389
26	4,3	0,0	47,XY,+18	1/542
27	3,5	2,4	47,XY,+7,9ph,der(10)/46,XY,9ph,der(10)	1/237
28	8,2	2,2	45,X	1/100
29	8,5	2,1	45,X	1/649
30	15,0	3,2	45,X	1/90
31	4,1	2,0	45,X	1/1447
32	5,9	2,0	45,X	1/4465
33	10,9	2,1	45,X	1/13036
34	1,1	2,3	47,XXY	1/129
35	2,2	3,7	47,XXX	1/13
36	5,2	2,0	69,XXX	1/219

женщин при сроке 11–13 недель значение ТВП плода превысило 2,5 мм, что являлось показанием для проведения трансабдоминальной биопсии ворсин хориона с последующим кариотипированием. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Скрининг по ТВП плода позволил выявить 75 % плодов с хромосомной патологией, при частоте ложноположительных результатов 3,9%.

Чувствительность и специфичность данного метода скрининга равны 75 и 96 % соответственно. Прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов теста составила 35 и 99,2 % соответственно.

Отсутствие визуализации носовых костей

В нашем исследовании проводилась также оценка ультразвуковой визуализации НК у 1301

Таблица 2

Результаты скрининга, основанного на измерении ТВП плода

Результат теста	Хромосомная патология есть	Хромосомной патологии нет***	Всего
Положительный (ТВП более 2,5 мм)	27 *	50	77
Отрицательный (ТВП менее 2,5 мм)	9 **	1215	1224
Всего	36	1265	1301

* — трисомия 21 — 12 плодов, трисомия 18 — 4 плода, трисомия 13 — 3 плода, моносомия X — 6 плодов, триплоидия — 1 плод, кариотип 47,XY,+7,9ph,der(10)/46,XY,9ph,der(10) — 1 плод;
 ** — 7 плодов с кариотипом 47,XX,+21, 1 плод с кариотипом 47,XXX, 1 — с кариотипом 47,XXY;
 *** — по результатам пренатального кариотипирования плода или по исходам родов

Таблица 3

Результаты скрининга на основе визуализации НК плода

Результат теста	Хромосомная патология есть	Хромосомной патологии нет***	Всего
Положительный (носовые кости плода не визуализируются)	3 *	2	5
Отрицательный (носовые кости плода визуализируются)	33 **	1263	1296
Всего	36	1265	1301

* — трисомия 21 — 1 плод, трисомия 18 — 2 плода;
 ** — трисомия 21 — 18 плодов, трисомия 18 — 2 плода, трисомия 13 — 3 плода, моносомия X — 6 плодов, триплоидия — 1 плод, 1 плод с кариотипом 47,XXX, 1 — с кариотипом 47,XXY и 1 — с кариотипом 47,XY,+7,9ph,der(10)/46,XY,9ph,der(10);
 *** — по результатам пренатального кариотипирования плода или по исходам родов

плода. У 5 плодов из 1301 НК не визуализировались (табл. 3).

Данный вариант скрининга позволил выявить 8,3 % плодов с хромосомной патологией, при частоте ложноположительных результатов 0,15 % (2 из 1301). Чувствительность и специфичность скрининга составили 8,3 и 99,8 % соответственно, прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов — 60 и 97,5 %, соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при отсутствии визуализации НК плода с большой степенью вероятности можно заподозрить наличие у него хромосомной патологии. Однако у большинства плодов с хромосомной патологией НК визуализируются уже в I триместре беременности, что не позволяет использовать оценку НК в качестве единственного маркера хромосомной патологии плода. В этой связи нам представляется более целесообразным проводить оценку визуализации НК в сочетании с другими маркерами хромосомной патологии плода в I триместре беременности.

Биохимический скрининг по маркерным сывороточным белкам

Риск наличия хромосомной патологии плода был подсчитан с помощью автоматической программы Life Cycle. Риск 1:250 и более считался повышенным. В группу риска по результатам

биохимического скрининга попала 261 женщина, в том числе 25 женщин с хромосомной патологией плода. В итоге биохимического скрининга выявлено 67,8 % плодов с хромосомной патологией, частота ложноположительных результатов теста составила 18,9 %. Таким образом, чувствительность биохимического скрининга составила 67,8 %, его специфичность — 81 %. Прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов теста составила 8,1 и 98,5 %, соответственно.

Комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг хромосомной патологии плода

Из 1301 обследованной женщины в группу риска, по данным ультразвукового скрининга, отобрано 77 человек, по данным биохимического скрининга — 261 человек, из которых в 21 случае плоды имели различные ультразвуковые маркеры хромосомной патологии. Таким образом, количество женщин с ультразвуковыми и/или биохимическими маркерами хромосомной патологии плода составило 317 человек. Из 36 женщин с выявленной у плода хромосомной патологией в группе риска было 35 (табл. 4).

При использовании комбинированного скрининга выявлено 97,2 % плодов с хромосомной патологией, при частоте ложноположительных результатов 22 %. Показатели чувствительности и

Таблица 4

Результаты комбинированного ультразвукового и биохимического скрининга хромосомной патологии плода

Результат теста	Хромосомная патология есть	Хромосомной патологии нет***	Всего
Положительный (наличие ультразвуковых и/или биохимических маркеров)	35 *	282	317
Отрицательный (отсутствие ультразвуковых и/или биохимических маркеров)	1 **	983	984
Всего	36	1265	1301
* — трисомия 21 — 18 плодов, трисомия 18 — 4 плода, трисомия 13 — 3 плода, моносомия X — 6 плодов, триплоидия — 1 плод, 1 плод с кариотипом 47,XXX, 1 — с кариотипом 47,XXY, 1 — с кариотипом 47,XY,+7,9ph,der(10)/46,XY,9ph,der(10);			
** — 1 плод с трисомией 21;			
*** — по результатам пренатального кариотипирования плода или по исходам родов			

специфичности такого скрининга составили 97,2 и 77%, соответственно. Прогностическая значимость положительного и отрицательного результатов теста равна 11 и 99,8%.

Обсуждение

В нашей работе апробирован комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг хромосомной патологии плода в I триместре беременности. Представляется целесообразным оценить вклад каждого маркера хромосомной патологии плода в эффективность комбинированного скрининга в I триместре.

Эффективность ультразвукового скрининга

Как следует из полученных данных, при проведении скрининга, основанного на увеличении ТВП более 2,5 мм, выявлено 75 % плодов с хромосомной патологией, при частоте ложноположительных результатов 3,9 %, что соответствует данным других авторов [6, 15]. Вместе с тем, в нашем исследовании отмечалась значительно более низкая частота ложноположительных результатов (3,9 и 7,2 %, соответственно).

По некоторым данным [13, 18], оценка НК в первом триместре позволяет увеличить эффективность ультразвукового скрининга. НК не визуализировались у 66,9 % плодов с трисомией 21, 57,1 % плодов с трисомией 18, 31 % плодов с трисомией 13, 8,8 % плодов с моносомией X, у 6,7 % плодов с аномалией половых хромосом [13].

В нашем исследовании отсутствие ультразвуковой визуализации НК отмечено у 5 плодов. Скрининг, основанный только на визуализации НК, позволил выявить 8,3 % плодов с хромосомной патологией, при частоте ложноположительных результатов 0,15 %. Обращает на себя внимание крайне небольшое количество плодов с хромосомной патологией, у которых НК при ультразвуковом исследовании не визуализировались, по сравнению с данными других авторов. Морфологическое исследование плодов с отсут-

ствием визуализации НК, проведенное S. Minderer et al. [17], показало наличие центров оксификации НК у 16 из 17 обследованных плодов с болезнью Дауна. Данная находка свидетельствует о том, что в большинстве случаев хромосомной патологии плода имеет место выраженная гипоплазия НК, которая может ошибочно расцениваться как их истинная агенезия. Авторы выполнили повторную ретроспективную оценку ультразвуковых изображений, и НК были обнаружены у 5 из 6 плодов, но их длина оказалась менее 5 процентов, контуры — нечеткими, а экзогенность снижена, что было расценено как проявление выраженной гипоплазии НК. Эти данные позволяют объяснить крайне небольшое число плодов с хромосомной патологией и отсутствием визуализации НК в нашем исследовании.

Эффективность биохимического скрининга

Использование биохимического скрининга позволило выявить 67,8 % плодов с хромосомной патологией, при частоте ложноположительных результатов 18,9 %. По данным других авторов [9, 14, 16], биохимический скрининг позволяет выявить 60–75 % плодов с хромосомной патологией, что несколько выше, чем в нашем исследовании. Отчасти такие различия можно объяснить тем, что изменение концентрации маркерных белков в первом триместре более характерно именно для болезни Дауна. Соответственно, автоматические программы обработки результатов биохимического скрининга рассчитаны, главным образом, на определение риска болезни Дауна у плода. Следовательно, биохимический скрининг в меньшей степени применим для выявления других хромосомных заболеваний. В данной работе мы оценивали эффективность биохимического скрининга для выявления различных хромосомных патологий.

Прежде всего, следует обратить внимание на высокую частоту ложноположительных результатов биохимического скрининга (18,9%). Данный факт можно объяснить тем, что в нашем исследовании значительную часть (22,6%)

составляли женщины старше 35 лет, то есть женщины, имеющие заведомо повышенный риск рождения ребенка с хромосомной патологией. В исследуемую группу были включены также женщины с рождением ребенка с хромосомной патологией в анамнезе, и женщины-носители сбалансированных хромосомных перестроек, у которых риск хромосомной патологии у плода существенно превышает общепопуляционный уровень. В автоматической программе подсчет риска хромосомной патологии плода осуществляется с учетом всех вышеперечисленных факторов, что, в конечном счете, и привело к увеличению группы риска в нашем исследовании и, как следствие этого, к увеличению частоты ложноположительных результатов.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения биохимического скрининга в первом триместре беременности с целью выявления группы риска по хромосомной патологии плода. В связи с тем, что концентрация маркерных белков существенно изменяется в зависимости от срока беременности, необходимо четко установить срок беременности, что может быть достигнуто при ультразвуковом исследовании.

Эффективность комбинированного ультразвукового и биохимического скрининга

По данным ряда авторов [9, 10], комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг в I триместре беременности позволяет выявить 73–85 % плодов с хромосомной патологией.

Как следует из наших данных, комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг позволил выявить 97,2 % плодов с хромосомной патологией, при частоте ложноположительных результатов 22 %. Важно отметить, что в группу риска при комбинированном скрининге не попал лишь один плод с хромосомной патологией (трисомией 21). Частота выявления плодов с хромосомными нарушениями в нашем исследовании соответствует данным одних авторов [7, 13, 14] и несколько превышает таковую у других авторов [10]. Высокая частота ложноположительных результатов в нашем исследовании по всей вероятности объясняется большим, чем в общей популяции, количеством женщин группы высокого риска по наличию хромосомной патологии плода, о чем упоминалось ранее.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности комбинированного ультразвукового и биохимического скрининга хромосомной патологии плода, что позволяет рекомендовать его для широкого внедрения в службу пренатальной диагностики Санкт-Петербурга.

Литература

1. Опыт использования автоматизированной системы расчета риска патологии плода / Кашеева Т. К., Полынцев Д. Г., Шаповалов В. В. [и др.] // *Terra medica*. — 2002. — №1. — С. 25–27.
2. Перинатальные исходы при эхографических маркерах врожденной и наследственной патологии. IV. Расширенное воротниковое пространство / Алтынник Н. А., Юдина Е. В., Медведев М. В. [и др.] // *Пренат. диагн.* — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 174–179.
3. Пренатальная диагностика хромосомных болезней у плода: десятилетний опыт / Кузнецова Т. В., Баранов А. Н., Киселева Н. В. [и др.] // *Вестн. Росс. ассоц. акуш.-гин.* — 1997. — № 3. — С. 94–99.
4. Ускоренный прямой метод получения метафазных и прометафазных хромосом из клеток биоптата хориона и эмбрионов человека в первом триместре беременности / Баранов В. С., Лебедев В. М., Полеев А. В. [и др.] // *Бюлл. эксперим. биол. мед.* — 1990. — Т. 110. — С. 196–198.
5. Antenatal screening for Down's syndrome / Wald N. J., Kennard A., Haskshaw A., McGuire A. [et al.] // *Health Technol. Assessment*. — 1998. — Vol. 2, N 1. — P. 1–122.
6. Brizot M. L. First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population / Brizot M. L. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 18. — P. 652–655.
7. Cuckle H. Time for total shift to first-trimester screening for Down's syndrome / Cuckle H. // *The Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 1658–1659.
8. Diagnosis and Screening / Sackett D., Straus S., Richardson W. [et al.] // *Evidence-based medicine. How to Practice and Teach EBM*. — London.: Churchill Livingstone, 2002. — P. 73.
9. Evaluation of first-trimester maternal serum and ultrasound screening for Down's syndrome in Eastern and Northern Finland / Niemimaa M., Suonpaa M., Perheentupa A. [et al.] // *European J. Hum. Genet.* — 2001. — Vol. 9. — P. 404–408.
10. First-trimester Screening for Down Syndrome Using Nuchal Translucency Measurement with free β -hCG and PAPP-A Between 10 and 13 Weeks of Pregnancy — the Combined Test / Biasio P. D., Siccardi M., Volpe G. [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 1999. — Vol. 19. — P. 360–363.
11. Ghi T. Incidence of major structural cardiac defects associated with increased nuchal translucency but normal karyotype / Ghi T., Huggon I. C., Zosmer N., Nicolaides K. N. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 18. — P. 610–614.
12. Hippala A. Fetal nuchal translucency and normal chromosomes: a long-term follow-up study / Hippala A. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 18. — P. 18–22.
13. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free β -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks / Cicero S., Curcino P., Papageorgiou A. [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2003. — Vol. 23. — P. 306–310.
14. Minderer S. The nasal bone in fetuses with trisomy 21: sonographic versus pathomorphological findings /

- Minderer S., Gloning K. P., Henrich W., Stoger H. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 22, N 1. — P. 16–21.
15. Nicolaides K. N. Screening for chromosomal defects / Nicolaides K. N. // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 313–321.
16. Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and maternal age: a multicenter project in Germany, Austria and Switzerland / Gasiorek-Wiens A., Tercanli S., Kozlovski P. [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 18. — P. 645–648.
17. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester / Haddow J. E., Palomaki G., George J. [et al.] // *The New England Journal of Medicine.* — 1998. — Vol. 338, N 14. — P. 955–961.
18. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses / Viora E., Masturzo B., Errante G. [et al.] // *Prenat. Diagn.* — 2003. — Vol. 23. — P. 784–787.

FIRST TRIMESTER COMBINED ULTRASOUND
AND BIOCHEMICAL SCREENING TEST FOR FETAL
CHROMOSOMAL ABNORMALITIES. FOUR YEARS
EXPERIENCE

Nekrasova E. S., Nikolaeva Yu. A.,
Kascheeva T. K., Kuznetzova T. V., Baranov V. S.

■ **Summary:** Assessment of risk of fetal chromosomal diseases proceeds due to maternal age, concentration of PAPP-A, free β -hCG, value of nuchal translucency (NT) and presence/absence of nasal bone. It is very important to make such analysis due to lack of such investigations in Russian literature. We investigate 1301 women at 10–13 weeks of pregnancy, mean age 32 (16–47). We use ultrasound scanner Aloka SSD-2000 and system of prenatal screening Life Cycle (Pribori Oy, Moscow). In 77 of 1301 fetuses there was NT 2,5 mm or more and 27 of them had chromosomal diseases. In 5 of 1301 fetuses there was absence of fetal nasal bone, 3 of them had chromosomal diseases and one had severe malformations. In 261 of 1301 patients there was increased risk of fetal chromosomal pathology due to results of biochemical screening, 5 of them had chromosomal pathology. Totally we diagnosed 35 out of 36 fetuses with chromosomal diseases (18 fetuses with trisomy 21, 4 fetuses with trisomy 18, 6 fetuses with Turner syndrome, 3 fetuses with trisomy 13, one of each with 47,XXY, 47,XXX, triploidy and 47,XY,+7,9ph,der(10)/46,XY,9ph,der(10)). Detection rate of combined screening in the first trimester of pregnancy was 97,2 %, sensitivity and specificity was 97,2 % and 77 %, false positive rate — 22 %, positive predictive value — 11 %, negative predictive value — 99,8 %.

■ **Key words:** nuchal translucency (NT); nasal bone; chromosomal pathology; biochemical screening; ultrasound screening; prenatal karyotyping