

Стратегія пренатального скринінгу вродженої та спадкової патології в умовах реформування перинатальної допомоги

С.Б. Арбузова¹, В.М. Астахов², М.І. Ніколенко¹

¹Донецький обласний спеціалізований центр медичної генетики та пренатальної діагностики

²Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Сучасні досягнення пренатальної діагностики дозволяють виявити широкий спектр вродженої та спадкової патології вже на ранніх термінах вагітності при виборі оптимальної стратегії та стандартизації кожного етапу обстеження, функціонуванні системи відповідної підготовки кадрів, контролю якості й аудиту результатів. У роботі на підставі результатів власного 12-річного досвіду проведення пренатального генетичного скринінгу I триместра визначено необхідні організаційні умови його ефективності.

Ключові слова: допологова діагностика, пренатальний генетичний скринінг, вроджені вади розвитку, хромосомна патологія.

Розроблення скринінгових методів допологового обстеження, спрямованих на популяцію в цілому, дає можливість вплинути на частоту поширеної вродженої патології. Пренатальний генетичний скринінг, який поєднує лабораторні і клініко-діагностичні методи, став невід'ємною частиною комплексної допологової діагностики, довівши в усьому світі свою високу ефективність. Установлено, що в разі застосування сучасних методів пренатальної діагностики можна виявити до 95% хромосомних анеуплоїдій і до 80% поширених вроджених вад розвитку (ВВР) плода [1, 6, 9–13]. Водночас, незважаючи на те, що допологові скринінгові обстеження проводять у багатьох регіонах, частота ВВР в Україні протягом останніх десятиріч все ще залишається високою, а маюкова смертність у 20–30% спричинена генетичною патологією [3, 5]. Це зумовлює необхідність вибору ефективної науково обгрунтованої концепції пренатальної діагностики вродженої та спадкової патології і прийняття на її основі відповідної національної Програми.

Мета роботи: узагальнення власного 12-річного досвіду проведення пренатального генетичного скринінгу I триместра вагітності та визначення основних організаційних положень для ранньої ефективної профілактики ВВР.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано результати 98 360 скринінгових досліджень в 11⁺¹ – 13⁺⁶ тиж вагітності з відомими катамнестичними даними. Комплекс методів включав ультразвукове дослідження (УЗД), біохімічний скринінг маркерів материнської сироватки, розрахунок індивідуального ризику вагітної та інвазивні маніпуляції у сформованих групах високого генетичного ризику. Усі етапи проводили безпосередньо в нашому Центрі за системою OSCAR (One Stop Clinic for Assessment of Risk), що передбачає отримання результатів протягом 1–2 днів.

Протокол УЗД I триместра, яке проводили під час КТР плода від 45 мм до 84 мм, обов'язково включає оцінку ехографічних маркерів хромосомної патології (товщина комірцевого простору, наявність/відсутність кісток носу; фронтотоксильярний кут, трикуспідальна регургітація, кровотік у венозній протоці), а також анатомічних структур (головного мозку, серця, шлунка, нирок, сечового міхура та кінцівок).

Рівні біохімічних маркерів I триместра – плацентарного білка PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) і вільної β-субод-

ниці хоріонічного гонадотропіну (fv-XI) вимірюються методом імунофлуоресцентного TRACE-аналізу на тест-системах виробництва «BRAHMS» (Німеччина). Розрахунок індивідуального генетичного ризику виконують за допомогою комп'ютерної програми «Astraia» (Німеччина). Порогові значення індивідуального ризику: для синдрому Дауна (СД) – 1/250, для синдромів Едвардса /Патау – 1/100.

У Центрі, який наразі єдиний в Україні отримав акредитацію у міжнародній організації Fetal Medicine Foundation (FMF, Велика Британія), впроваджено систему контролю якості. Усі лікарі пренатальної діагностики Центру мають ліцензії FMF, проходять щорічний аудит своїх результатів. Разом із внутрішнім контролем щомісяця проводять зовнішній контроль якості біохімічного скринінгу в європейській системі UK NEQAS.

Інвазивні маніпуляції включають біопсію ворсин хоріона, трансабдомінальний амніоцентез, трансабдомінальну біопсію плаценти, кордоцентез. Виготовлення препаратів метафазних хромосом з біоптату плаценти проводять «прямим» методом [2]. Для культивування амніотичної рідини використовують стандартну методику з власними модифікаціями [7].

Отримані результати аналізували за допомогою методів варіаційної статистики, мета-аналізу із використанням комп'ютерних програм «Statistica», версія 6.0 (StatSoft Inc., США) та Microsoft Excel, версія 7.0 (Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Узагальнено результати комбінованого ультразвукового та біохімічного скринінгу I триместра в обстеженій вибірці (таблиця).

Усього до групи високого ризику хромосомної патології плода було включено 1485 вагітних (1,5%). У групі ризику виявлено 309 випадків патології, включаючи 267 анеуплоїдій хромосом, спектр якої представлено на малюнку.

Найбільшу кількість склав СД (164 випадки), загальний ступінь виявлення якого був 93,1%, що суттєво перевищує цей показник у II триместрі – 68,9% [9,14]. Кількість хибнопозитивних результатів в обстеженій вибірці – 1,2%, частота виявлення хромосомної патології – 1/5 інвазивних досліджень (порівняно із 1/27 у II триместрі), що свідчить про високу ефективність формування груп ризику саме за даними раннього скринінгу. Залишається обов'язковим і обстеження у II триместрі – УЗД, насамперед для діагностики ВВР з пізньою маніфестацією, та біохімічний скринінг: аналіз альфа-фетопротеїну, fv-XI та некон'югованого естріолу для вперше звернувшись жінок, або аналіз одного альфа-фетопротеїну для жінок, обстежених у I триместрі.

Слід звернути увагу, що близько 60% дітей з хромосомною патологією і 72% дітей із ВВР було діагностовано у вагітних молодшого віку, переважна більшість яких не мала обтяженого акушерського або родинного анамнезу. Тому немає іншої альтернативи ефективно виявляти вроджену патологію плода в цій групі, ніж масове пренатальне генетичне скринінгове обстеження. Тим не

Результати пренатального генетичного скринінгу в обстеженій вибірці

Показники	І тримістр		
	Усього	Вагітні віком <35 років	Вагітні віком ≥35 років
Кількість обстежених	98360 (100%)	90098 (91,6%)	8262 (8,4%)
Включено до групи ризику	1485 (1,5%)	721 (0,8%)*	764 (9,2%)*
Кількість очікуваних за віковим розподілом жінок випадків СД	176 (1,8 / 1000)	108 (1,2 / 1000)	68 (8,2 / 1000)
Пренатально виявлено випадків СД	164 (93,1%)*	99 (91,9%)	65 (95,6%)
Виявлено іншої хромосомної патології	145	88	57
Кількість хибнопозитивних результатів	1,2% (1176 / 98051)	0,6%* (534 / 89911)	7,9%* (642 / 8140)
Виявлено випадків ВВР	614	441	173

*рівень значущості відмінностей $p < 0,01$.

менше, на особливу увагу заслуговує і комплексна допологова діагностика у жінок старшого віку. Наші результати свідчать, що призначення інвазивних обстежень всім без виключення вагітним віком ≥ 35 років – не виправдано. Необхідні диференційований підхід та оцінювання індивідуального генетичного ризику для кожної жінки.

Згідно з даними таблиці, ранній комбінований скринінг був проведений 8262 вагітним старшого віку. Виходячи з традиційних показань до призначення інвазивних маніпуляцій, слід було провести 8262 інвазивні процедури. Фактично до групи ризику було включено тільки 9,2% жінок (764 особи). Кількість необхідних інвазивних маніпуляцій в цілому скоротилася майже на 90%. До групи ризику було включено тільки 7% жінок віком 35 років, 12% – 36 років, 16% – 37 років, 24% – 38 років, 33% – 39 років.

Диференційований підхід до ведення вагітних старших вікових груп особливо важливий в Україні, оскільки при загальній тенденції до дітонародження у молодому віці, вагітні старші 35 років – це в основному жінки, які з різних причин, частіше акушерсько-гінекологічних, не могли мати дитину раніше. Призначення інвазивних маніпуляцій спричинює у цих жінок особливу заклопотаність, і у випадках обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу може бути пов'язано з більшим ризиком переривання вагітності, ніж із ризиком народження хворої дитини.

У цілому, віковий розподіл обстеженої вибірки співпадає з відомостями щодо вікового складу породілей України [4] і свідчить про те, що пренатальний скринінг у регіоні є масовою програмою, а не тестуванням у селективно відібраній групі. Це дозволяє робити обґрунтовані висновки щодо основних положень проведення пренатального скринінгу.

Про високі діагностичні можливості скринінгової програми пренатальної діагностики ВВР у І триместрі вагітності свідчить показник виявлення хромосомної патології, який, за нашими ре-

зультатами, склав 1/5 інвазивних обстежень. Крім того, ще однією перевагою раннього пренатального скринінгу є його висока діагностична значущість для виявлення широкого спектра ВВР плода нехромосомної етіології, у тому числі летальних вад. Власні дані свідчать, що вже у І триместрі вагітності для діагностики доступні близько 74% вад ЦНС, 85% дефектів передньої черевної стінки, 39% вад сечовидільної системи, 58% вад опорно-рухового апарату, 38% вроджених вад серця плода, 62% множинних ВВР.

Запорукою досягнення таких показників стали дотримання єдиних методичних вимог, лабораторно-діагностичних стандартів, впровадження уніфікованої системи контролю якості і аудиту.

Слід зазначити, що за останні роки збільшилася кількість фахівців, які проходили підготовку на базі нашого Центру і брали участь у конгресах та з'їздах, які ми проводили з провідними світовими експертами. Загальний рівень пренатальної діагностики в останні роки дійсно покращився. Проте, згідно з аналізом статистичних та демографічних даних високу результативність пренатальної діагностики у ході масового скринінгу не було досягнуто в інших регіонах України. Основними чинниками, які зумовлюють таку ситуацію в країні в цілому, стали такі.

1. Скринінгові обстеження (ультразвукові та біохімічні), які повинні складати єдиний комплекс обстежень, переважно проводять окремо, без взаємозв'язку з діагностичними обстеженнями і аналізу їхньої ефективності.

2. Не проводять співставлення числа виявленої патології, кількості хибнопозитивних та хибнонегативних результатів.

3. У більшості закладів відсутні або не відповідають сучасним вимогам програми з розрахунку індивідуального ризику вагітної.

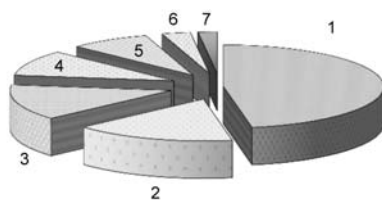
4. Не дотримуються єдиної методології проведення біохімічного скринінгу. Багато закладів проводять такі обстеження без належної трактовки результатів, що дискредитує цей високоінформативний метод взагалі.

5. Кількість кваліфікованих фахівців ультразвукової пренатальної діагностики залишається вкрай малою. Наприклад, станом на 01.04.13 в Україні налічується тільки 25 лікарів УЗД (включаючи 8 лікарів з нашого Центру), що отримали міжнародний сертифікат, який підтверджує належну підготовку з вимірювання двох базових ехографічних маркерів І триместра – комірцевого простору та кістки носу. Це зовсім неспівставне з іншими європейськими країнами і майже в 50 разів менше порівняно з Росією.

Для того щоб змінити ситуацію в країні на краще, необхідно:

1. Затвердити уніфіковані клінічні протоколи проведення комплексної пренатальної діагностики, які будуть містити біоетичні положення, єдині лабораторно-діагностичні стандарти, термінологію, критерії трактовки результатів.

2. Створити у кожній області мережу закладів першого та другого рівня, що здійснюють скринінгові допологові обстеження.



- 1 - трисомія 21
- 2 - трисомія 18
- 3 - триплоїдія
- 4 - моносомія X
- 5 - трисомія 13
- 6 - структурні хромосомні аберації
- 7 - інші анеуплоїдії

Спектр хромосомної патології, діагностованої в сформованій групі ризику

Визначити відповідальну установу (заклад третього рівня), де в повному обсязі вже впроваджено весь комплекс сучасних досліджень і на яку буде покладено координаційні функції.

3. Забезпечити функціонування постійно діючої уніфікованої системи контролю якості – основної ланки, що поєднує всі скринінгові методи і зумовлює ефективне проведення комплексу допологових обстежень.

Двома основними складовими такої системи є:

а) внутрішній контроль якості, який дозволяє своєчасно виявити та виправити системні помилки в лабораторних або функціональних дослідженнях і здійснюється безпосередньо у кожному закладі. Він включає: точне дотримання методики виконання досліджень; аналіз збіжності та відтворюваності результатів; оцінювання правильності вимірювання ультразвукових та біохімічних маркерів, обсягів зібраної анамнестичної інформації, розрахунку індивідуального ризику вагітної;

б) зовнішній аудит результатів, до якого залучені відповідальні координувальні установи/референс-центри. Основними завданнями аудиту є:

- оцінювання якості проведених на місцях обстежень, що дозволяє простежити за ступенем виявлення патології, числом хибно-позитивних та хибнонегативних результатів. Виходячи із власних результатів і рекомендацій провідних міжнародних центрів пренатальної діагностики, показниками задовільної якості скринінгової програми I триместра є ступінь виявлення хромосомної патології не нижче за 80% при рівні хибно позитивних результатів (ХПР) 5–6%. Доброю якістю обстеження можна вважати детекцію 85–90% при рівні ХПР 3–5%. Високою якістю пренатального скринінгу є ступінь виявлення патології 90–95% з відповідним рівнем ХПР 1–3%;

- менеджмент якості, який забезпечує епідеміологічне оцінювання впливу пренатального генетичного скринінгу на частоту ВВР і прийняття необхідних організаційних рішень.

Головна роль у профілактиці вродженої та спадкової патології належить медико-генетичній службі, і в умовах реформування системи перинатальної допомоги надзвичайно важливо зберегти її структуру. У багатьох областях України функції відповідальних координувальних закладів з пренатальної діагностики регіонального рівня вже виконують заклади медико-генетичної служби, в яких впроваджено всі сучасні методи допологової діагностики. Це повністю виправдане, оскільки верифікація пренатального діагнозу часто потребує спеціалізованих поглиблених генетичних обсте-

жень. Крім того, метою пренатальної діагностики є не тільки сам факт своєчасного виявлення патології, але й визначення її етіології і типу успадкування, проведення медико-генетичного консультування і визначення прогнозу потомства в родині на майбутнє.

ВИСНОВКИ

Власний досвід проведення допологової діагностики свідчить, що широкий спектр вродженої та спадкової патології можна виявити пренатально, у тому числі у I триместрі вагітності. Проте, визначальними умовами ефективності програми є вдосконалення системи організаційних заходів, стандартизація кожного діагностичного етапу та впровадження постійно діючої системи контролю якості і аудиту результатів.

Стратегія пренатального скринінгу вродженої і наследственной патології в умовах реформування перинатальної допомоги

С.Б. Арбузова, В.М. Астахов, М.И. Николенко

Современные достижения пренатальной диагностики позволяют выявить широкий спектр врожденной и наследственной патологии уже на ранних сроках беременности при выборе оптимальной стратегии и стандартизации каждого этапа обследования, функционировании системы подготовки кадров, контроля качества и аудита результатов. В работе на основе результатов 12-летнего собственного опыта проведения пренатального генетического скрининга I триместра определены необходимые организационные условия его эффективности.

Ключевые слова: дородовая диагностика, пренатальный генетический скрининг, врожденные пороки развития, хромосомная патология.

Strategy of prenatal screening for congenital and hereditary pathology within the framework of perinatal care

S.B. Arbuzova, V.M. Astahov, M.I. Nikolenko

Developments of prenatal diagnosis permit to detect a wide spectrum of congenital and hereditary pathology in early gestational age. It requires to set an optimal screening strategy, to provide standardization of every examinations' stage, appropriate doctor's training, system of quality control and audit. On the bases of 12-years own experience in prenatal diagnosis the main conditions for effective prevention of congenital birth defects were determined

Key words: prenatal diagnosis, prenatal genetic screening, congenital malformations, chromosomal pathology.

Сведения об авторах

Арбузова Светлана Борисовна – КЛПУ «Донецкий областной специализированный центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 83001, г. Донецк, ул. Артема, 57; тел.: (062) 305-27-60. E-mail: donetskmgc@mail.ru

Астахов Владимир Михайлович – Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича, 16

Николенко Маргарита Ивановна – КЛПУ «Донецкий областной специализированный центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 83001, г. Донецк, ул. Артема, 57; тел.: (062) 305-27-60. E-mail: donetskmgc@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Арбузова С.Б. Концепція ранньої пренатальної діагностики згідно з міжнародними стандартами якості / С.Б. Арбузова, М.І. Ніколенко, І.В. Глазкова // Здоровье женщины. – 2009. – № 7 (43). – С. 237–240.
- Баранов В.С. Цитогенетика эмбрионального развития человека / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова. – С.-П.: Н-Л, 2007. – 640 с.
- Генофонд і здоров'я: відтворення населення України / [А.М. Сердюк, О.І. Тимченко, Н.В. Брезницка та ін.]. – К.: Медінформ, 2006. – 272 с.
- Гойда Н.Г. Репродуктивне здоров'я (ситуаційний аналіз) / Н.Г. Гойда, Н.Я. Жилка // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2003. – № 2 (8). – С. 3–14.

- Гордієнко І.Ю. Актуальні проблеми організації пренатальної діагностики вродженої та спадкової патології в Україні // І.Ю. Гордієнко, Р.О. Моїсєєнко // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 2. – С. 6–11.
- Николенко М.І. Аналітичний огляд досягнень і проблемних питань пренатального генетичного скринінгу / М.І. Ніколенко, С.Б. Арбузова // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2010. – № 30. – С. 42–52.
- Хлевная Л.А. Повышение эффективности пренатальной диагностики хромосомной патологии: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 03.00.15 «Генетика» /

- Л.А. Хлевная. – К., 1999. – 22 с.
- Benn P. Practical and Ethical Considerations of Noninvasive Prenatal Diagnosis / P. Benn // JAMA. – 2009. – Vol. 301, № 20. – P. 2154–2156.
- Cuckle H.S. Mult marker Maternal Serum Screening for Chromosomal Abnormalities / H.S. Cuckle, S. Arbuzova // Genetic Disorders and the Fetus. Diagnosis, Prevention and Treatment. – [fifth edition]. – Edit.: Aubrey Milunsky. The Johns Hopkins University Press, 2004. – P. 795–835.
- Nicolaides K. Turning the Pyramid of Prenatal Care / K. Nicolaidis // Fetal Diagn. Ther. – 2011. – Vol. 29. – P. 183–196.
- Nicolaidis K.H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks / K. H.

- Nicolaidis // Prenatal Diagnosis. – 2011. – Vol. 31, N. 1. – P. 7–15.
- Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience / K. Spencer, C. Spencer, M. Power [et al.] // British J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 110, № 3. – P. 281–286.
- Tuuli G. The Role of Serum Markers and Uterine Doppler in Identifying At-Risk Pregnancies / G. Tuuli, A.O. Otdido // Clin. Perinatol. – 2011. – Vol. 38. – P. 1–19.
- Wald N.J. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test / N.J. Wald, W.J. Huttly, A.K. Hackshaw // Lancet. – 2003. – Vol. 361. – P. 835–836.

Статья поступила в редакцию 12.04.2013