

Новий пренатальний ультразвуковий маркер в діагностиці синдрому Дауна у плода

І.Ю. Гордієнко, А.В. Величко, О.М. Тарапура, А.О. Носко, Г.О. Гребінченко, Т.В. Нікітчина
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Проведено аналіз пренатальних ультразвукових маркерів хромосомної патології плода в II триместрі вагітності серед 44 плодів із синдромом Дауна та 424 плодів з нормальним каріотипом. Визначено чутливість/специфічність кожного критерію. Представлено новий маркер – індекс стану печінки плода (ІСПП), що має високу чутливість та специфічність і може бути використаним для визначення групи вагітних високого ризику синдрому Дауна у плода при проведеному ультразвуковому скринінгу в II триместрі вагітності
Ключові слова: пренатальні ультразвукові маркери, печінка плода, синдром Дауна.

Серед сучасних методів пренатальної діагностики (ПД) ультразвуковий (УЗ) метод посідає одне з провідних місць за рахунок високої інформативності, безпечності та можливості масового використання. Вперше поняття «ультразвуковий маркер хромосомної патології» було введено в 1985 році В. Venacoglaf та співавторами [1] стосовно потовщення шийної складки у плодів із синдромом Дауна (СД). На даний час перелік пренатальних маркерів хромосомної патології (ХП) плода продовжує поширюватися. За літературними даними, виявлення ХП у плода за УЗ-маркерами складає 11,3–30,9% [2, 3]. До відомих ехографічних маркерів I триместра (в 11–13 тиж + 6 днів) вагітності відносяться: потовщення комірцевого простору, відсутність зображення чи гіпоплазія носових кісток, збільшення лицевого кута, реверсні значення кровотоку в венозній протоці, трикуспідальна регургітація; II триместра: вкорочення стегна, пієлоектазія, потовщення шийної складки, гіпоплазія носових кісток, вроджені вади серця, гіперехогенне включення в серці, брахіцефалічна форма голівки плода, вентрикуломегалія, кісти судинних сплетень, гіпертелоризм, гіперехогенний кишечник, потовщення м'яких тканин перед носовою кісткою та інші [4, 5, 6].

Визначення біохімічних маркерів крові вагітної: асоційованого з вагітністю білка плазми А (РАРР-А), вільної β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (β -ХГЛ) в I триместрі вагітності та альфафетопротеїну (АФП), вільного β -ХГЧ, вільного естріолу в II триместрі вагітності з розрахунком індивідуального генетичного ризику дозволяє виявити 50–70 % плодів з ХП, але на результат біохімічного скринінгу впливає багато факторів з боку вагітної, що

погіршує його результативність. Тому найоптимальнішим є поєднання всіх параметрів скринінгових досліджень: віку вагітної, УЗ-маркерів ХП, біохімічного скринінгу I триместра (за необхідності II триместра) вагітності, при цьому частота виявлення СД складає 95 % при 5 % хибнопозитивних результатах [4, 7, 8]. На жаль, комплексне дослідження вагітної не завжди є можливим, кожна УЗ-ознака має різну діагностичну цінність, тому ведеться пошук нових ефективних ехографічних маркерів ХП.

Мета роботи – провести порівняльну оцінку використання нового УЗ-маркера та інших маркерів СД в II триместрі вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

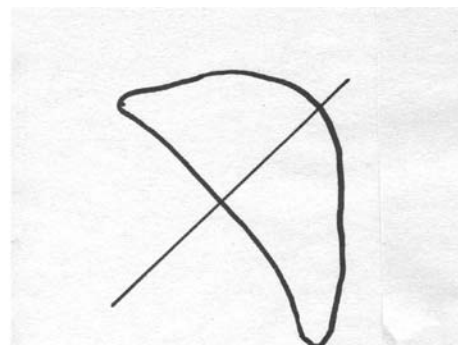
Проведено аналіз УЗ-маркерів ХП серед 44 плодів з СД та 424 плодів із нормальним каріотипом, які були обстежені у відділенні медицини плода ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України».

Комплексне пренатальне обстеження плода проводили з використанням апаратів – «HDI 4000», «Accuvix V 20», «Accuvix V 10», згідно з протоколами УЗ-обстеження в різні терміни вагітності, що включало біохімічний скринінг материнської сироватки крові в I та II триместрах вагітності, визначення ехографічних параметрів, які мають прогностичне значення для оцінки розвитку плода, та проведення інвазивних досліджень за показаннями.

Вимірювання печінки плода проводили за розробленою нами методикою [9, 10], для розрахунку використовували показник довжини окружності печінки (мал. 1) в горизонтальному виведенні (ОПГ). Окружність вимірювали при візуалізації одного хребця та виходу пупкового канатика.

Індекс стану печінки плода (ІСПП) розраховують шляхом відношення ОПГ до довжини стегна. ІСПП використовували як маркер для визначення показань для проведення пренатальної інвазивної діагностики поряд з іншими скринінговими методиками.

Проведено розрахунок чутливості, специфічності, прогностичної цінності позитивного/негативного результату, відношення правдоподібності позитивного/негативного результату (\pm likelihood ratio, \pm LR) за стандартними формулами для наступних УЗ-маркерів ХП плода II триместра вагітності: ІСПП, пієлоектазія, вкорочення стегна, потовщення шийної



Мал. 1. Вимірювання ОПГ

Порівняння показників ІСПП в групах в різні терміни вагітності

Термін вагітності, тиж	Плід контрольної групи		Плід з СД		T	P
	Кількість, n	Показник ІСПП, (M±m)	Кількість, n	Показник ІСПП, (M±m)		
17	40	3,26±0,05	4	4,38±0,12	8,61	<0,01
18	40	3,03±0,06	3	4,16±0,22	6,89	<0,05
19	40	3,00±0,05	5	3,71±0,15	4,49	<0,02
20	40	2,96±0,06	4	3,95±0,28	3,46	<0,05
21	40	2,85±0,05	5	3,6±0,07	8,72	<0,01
22	20	2,83±0,07	3	3,37±0,11	4,1	<0,05

складки, брахіцефалічна форма голівки, гіпертелоризм, гіперехогенний кишечник, гіперехогенне включення в серці, кісти судинних сплетінь. Порівняння чутливості та специфічності маркерів проводили за методом Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Багаторічний досвід роботи відділення медицини плода дозволив виявити збільшення печінки плода при СД, що лягло в основу розроблення нового УЗ-маркера – ІСПП.

Первинно було проведено розрахунок ІСПП у 220 плодів без вродженої та спадкової патології (контроль) та у 24 плодів з СД в ІІ триместрі вагітності (табл. 1).

Розрахунки свідчать, що в усіх термінах середні показники ІСПП в групі плодів з СД вірогідно перевищували відповідні показники в контрольній групі.

Проведені дослідження з визначення точки розділу свідчать, що найоптимальнішим є використання показника ІСПП, що дорівнює середньому показнику, обчисленому в групі плодів з СД мінус похибка середнього показника за тижнями: для 17 тиж – 4,26, в 18 – 3,94, в 19 – 3,49, в 20 – 3,67, в 21 – 3,57, в 22 – 3,27.

Визначення чутливості, специфічності та інших характеристик розробленого діагностичного тесту проводили в загальній групі із 468 плодів, що складалась вже з 44 плодів з СД та 424 з нормальним каріотипом. Усі плоди обстеженої групи розподіляли на 4 підгрупи відповідно до наявності/відсутності СД та наявності/відсутності УЗ-маркера ХП окремо для кожного параметру. Дані наведено в табл. 2–11.

Чутливість методу для ІСПП склала 0,795 (79,5%), специфічність – 0,955 (95,5%). Прогностична цінність позитивно-

Таблиця 2

Групи та підгрупи плодів відповідно до наявності СД та показника ІСПП

Результати тесту	Кількість плодів за наявністю СД та без ХП		
	з СД	без ХП	Всього
ІСПП дорівнює або вище точки розділу	35 справжньопозитивний результат, a*	19 хибнопозитивний результат, b*	a + b = 54
ІСПП нижче точки розділу	9 хибнонегативний результат, c*	405 справжньонегативний результат d*	c + d = 414
Усього	a + c = 44	b + d = 424	a + b + c + d = 468

Примітка: * a, b, c, d - умовні позначення відповідних підгруп плодів.

Таблиця 3

Групи та підгрупи плодів відповідно до наявності СД та вкорочення стегна

Результати тесту	Кількість плодів з наявністю СД та без ХП		
	з СД	без ХП	Усього
Вкорочення стегна є	23 справжньопозитивний результат, a*	19 хибнопозитивний результат, b*	a + b = 42
Вкорочення стегна відсутнє	21 хибнонегативний результат, c*	405 справжньонегативний результат d*	c + d = 426
Усього	a + c = 44	b + d = 424	a + b + c + d = 468

Примітка: * a, b, c, d - умовні позначення відповідних підгруп плодів.

Таблиця 4

Групи та підгрупи плодів відповідно до наявності СД та пієлоектазії

Результати тесту	Кількість плодів з наявністю СД та без ХП		
	з СД	без ХП	Усього
Пієлоектазія є	21 справжньопозитивний результат, a*	109 хибнопозитивний результат, b*	a + b = 130
Пієлоектазія відсутня	23 хибнонегативний результат, c*	315 справжньонегативний результат d*	c + d = 338
Усього	a + c = 44	b + d = 424	a + b + c + d = 468

Примітка: * a, b, c, d - умовні позначення відповідних підгруп плодів.

Таблиця 5

Групи та підгрупи плодів відповідно до наявності СД та потовщення шийної складки

Результати тесту	Кількість плодів з наявністю СД та без ХП		
	з СД	без ХП	Усього
Потовщена шийна складка	21 справжньопозитивний результат, a*	1 хибнопозитивний результат, b*	a + b = 22
Потовщення шийної складки відсутнє	23 хибнонегативний результат, c*	423 справжньонегативний результат d*	c + d = 446
Усього	a + c = 44	b + d = 424	a + b + c + d = 468

Примітка: * a, b, c, d - умовні позначення відповідних підгруп плодів.

Таблиця 6

Групи та підгрупи плодів відповідно до наявності СД та брахіцефалічної форми голівки

Результати тесту	Кількість плодів з наявністю СД та без ХП		
	з СД	без ХП	Усього
Наявність брахіцефалічної форми голівки	23 справжньопозитивний результат, a*	22 хибнопозитивний результат, b*	a + b = 45
Відсутність брахіцефалічної форми голівки	21 хибнонегативний результат, c*	402 справжньонегативний результат d*	c + d = 423
Усього	a + c = 44	b + d = 424	a + b + c + d = 468

Примітка: * a, b, c, d – умовні позначення відповідних підгруп плодів.

Таблиця 7

Групи та підгрупи плодів відповідно до наявності СД та гіпертелоризму

Результати тесту	Кількість плодів з наявністю СД та без ХП		
	з СД	без ХП	Усього
Наявність гіпертелоризму	13 справжньопозитивний результат, a*	8 хибнопозитивний результат, b*	a + b = 45
Відсутність гіпертелоризму	31 хибнонегативний результат, c*	416 справжньонегативний результат d*	c + d = 423
Усього	a + c = 44	b + d = 424	a + b + c + d = 468

Примітка: * a, b, c, d – умовні позначення відповідних підгруп плодів.

Таблиця 8

Групи та підгрупи плодів відповідно до наявності СД та гіперехогенного кишечника

Результати тесту	Кількість плодів з наявністю СД та без ХП		
	з СД	без ХП	Усього
Наявність гіперехогенного кишечника	16 справжньопозитивний результат, a*	84 хибнопозитивний результат, b*	a + b = 100
Відсутність гіперехогенного кишечника	28 хибнонегативний результат, c*	340 справжньонегативний результат d*	c + d = 368
Усього	a + c = 44	b + d = 424	a + b + c + d = 468

Примітка: * a, b, c, d – умовні позначення відповідних підгруп плодів.

го результату складає 0,68 (68%), прогностична цінність негативного результату – 0,97 (97%), відношення правдоподібності позитивного результату (likelihood ratio, LR) – 17,55, відношення правдоподібності негативного результату – 0,22.

Чутливість методу при вкороченні стегна склала 0,52 (52%), специфічність – 0,955 (95,5%). Прогностична цінність позитивного результату – 0,548 (54,8%), прогностична цінність негативного результату – 0,95 (95%), відношення правдоподібності позитивного результату (likelihood ratio, LR) – 11,5, відношення правдоподібності негативного результату – 0,5.

Чутливість методу для пієлоектазії – 0,47 (47%), специфічність – 0,742 (74,2%). Прогностична цінність позитивного результату – 0,161 (16,1%), прогностична цінність негативного результату – 0,932 (93,2%), відношення правдоподібності позитивного результату (likelihood ratio, LR) – 1,8, відношення правдоподібності негативного результату – 0,7.

Чутливість методу для шийної складки склала 0,47 (47%), специфічність – 0,967 (96,7%). Прогностична цінність позитивного результату – 0,954 (95,4%), прогностична цінність негативного результату – 0,948 (94,8%), відношення

Групи та підгрупи плодів відповідно до наявності СД та гіперехогенного включення в серці

Результати тесту	Кількість плодів з наявністю СД та без ХП		
	з СД	без ХП	Усього
Наявність гіперехогенного включення в серці	6 справжньопозитивний результат, a*	72 хибнопозитивний результат, b*	a + b = 78
Відсутність гіперехогенного включення в серці	38 хибнонегативний результат, c*	352 справжньонегативний результат d*	c + d = 390
Усього	a + c = 44	b + d = 424	a + b + c + d = 468

Примітка: * a, b, c, d – умовні позначення відповідних підгруп плодів.

Таблиця 10

Групи та підгрупи плодів відповідно до наявності СД та кіст судинних сплетінь

Результати тесту	Кількість плодів з наявністю СД та без ХП		
	з СД	без ХП	Усього
Наявність кіст судинних сплетінь	5 справжньопозитивний результат, a*	106 хибнопозитивний результат, b*	a + b = 111
Відсутність кіст судинних сплетінь	39 хибнонегативний результат, c*	318 справжньонегативний результат d*	c + d = 357
Усього	a + c = 44	b + d = 424	a + b + c + d = 468

Примітка: * a, b, c, d – умовні позначення відповідних підгруп плодів.

правдоподібності позитивного результату (likelihood ratio, LR) – 14,4, відношення правдоподібності негативного результату – 0,52.

Чутливість методу при брахіцефалічній формі голівки склала 0,52 (52,2%), специфічність – 0,948 (94,8%). Прогностична цінність позитивного результату – 0,51 (51%), прогностична цінність негативного результату – 0,95 (95%), відношення правдоподібності позитивного результату (likelihood ratio, LR) – 10,0, відношення правдоподібності негативного результату – 0,5.

Чутливість методу при гіпертелоризмі склала 0,295 (29,5%), специфічність – 0,981 (98,1%). Прогностична цінність позитивного результату – складає 0,289 (28,9%), прогностична цінність негативного результату – 0,889

(88,9%), відношення правдоподібності позитивного результату (likelihood ratio, LR) – 15,5, відношення правдоподібності негативного результату – 0,72.

Чутливість методу при гіперехогенному кишечнику плода склала 0,364 (36,4%), специфічність – 0,802 (80,2%). Прогностична цінність позитивного результату – 0,16 (16,0%), прогностична цінність негативного результату – 0,92 (92,0%), відношення правдоподібності позитивного результату (likelihood ratio, LR) – 1,8, відношення правдоподібності негативного результату – 0,8.

Чутливість методу при гіперехогенному включенні в серці плода склала 0,136 (13,6%), специфічність – 0,83 (83,0%). Прогностична цінність позитивного результату – 0,077 (7,7%), прогностична цінність негативного результату

Таблиця 11

Обчислені характеристики різних УЗ-маркерів в прогнозуванні СД у плода

Назва критерію	Чутливість (частота серед плодів з СД), %	Частота серед плодів без ХП, %	Специфічність, %	Прогностична цінність позитивного результату, %	Прогностична цінність негативного результату, %	Відношення правдоподібності позитивного результату (+LR)	Відношення правдоподібності негативного результату (-LR)
Збільшення ІСПП	79,5	4,48	95,5	64,8	97,8	17,7	0,22
Вкорочення стегна	52	4,5	95,5	54,8	95	11,5	0,5
Пієлоектазія	47,7	25,8	74,2	16,1	93,2	1,8	0,7
Потовщення шийної складки	47,7	3,3	96,7	95,4	94,8	14,4	0,52
Брахіцефалічна форма голівки	52,2	5,2	94,8	51	95	10	0,5
Гіпертелоризм	29,5	1,9	98,1	28,9	88,9	15,5	0,72
Наявність гіперехогенного кишечнику	36,4	19,8	80,2	16,0	92,0	1,84	0,8
Наявність гіперехогенного включення в серці	13,6	17,0	83,0	7,7	90,0	0,8	1,04
Кісти судинних сплетінь	11,4	25,0	75,0	4,5	10,9	0,456	1,18

Таблиця 12

Основні характеристики різних УЗ-маркерів в прогнозуванні СД у плода за даними літератури [4, 11, 12]

Назва критерія	Чутливість частота серед плодів з СД, %	Частота серед плодів без ХП, %	Специфічність, %	Прогностична цінність позитивного результату, %	Прогностична цінність негативного результату, %	Відношення правдоподібності позитивного результату (+LR)	Відношення правдоподібності негативного результату (-LR)
Збільшення комірцевого простору	71,2	5	95	-	-	14,24	0,3
Відсутність носової кістки при УЗД з 11-го тижня по 13-й тиждень + 6 днів	68,8	1,4	98,6	-	-	49,14	-
Потовщення шийної складки	33,5	0,6	99,4	53,05	0,67	9,8	0,67
Зменшення довжини стегнової кістки	41,4	5,2	95,8	7,94	0,62	1,6	0,61
Наявність гідронефрозу	17,6	2,6	97,4	6,77	0,85	1,0	0,84
Наявність гіперехогенного кишечнику	13,3	0,6	99,4	21,17	0,87	3,0	0,87
Наявність гіперехогенного включення в серці	28,2	4,4	95,5	6,41	0,75	1,0	0,75

Таблиця 13

Порівняння показників чутливості та специфічності

Назва критерія	Чутливість, %	Показник порівняння з чутливістю ІСПП за методом Фішера		Специфічність, %	Показник порівняння з специфічністю ІСПП за методом Фішера	
		ϕ	p		ϕ	p
Збільшення ІСПП	79,5	-	-	95,5	-	-
Вкорочення стегна	52	2,744	<0,01	95,5	0,07	>0,05
Пієлоектазія	47,7	3,175	<0,01	74,2	8,944	<0,01
Потовщення шийної складки	47,7	3,175	<0,01	96,7	4,646	>0,05
Брахіцефалічна форма голівки	52,2	2,744	<0,01	94,8	0,53	>0,05
Гіпертелоризм	29,5	4,944	<0,01	98,1	2,037	<0,05
Наявність гіперехогенного кишечнику	36,4	4,254	<0,01	80,2	7,654	<0,01
Наявність гіперехогенного фокусу в шлуночках серця	13,6	6,787	<0,01	83,0	8,123	<0,01
Кісти судинних сплетінь	11,4	7,097	<0,01	75,0	8,654	<0,01

– 0,9 (90,0%), відношення правдоподібності позитивного результату (likelihood ratio, LR) – 0,8, відношення правдоподібності негативного результату – 1,04.

Чутливість методу при кістах судинних сплетінь у плода – 0,114 (11,4%), специфічність – 0,75 (75,0%). Прогностична цінність позитивного результату – 0,045 (4,5%), прогностична цінність негативного результату – 0,109 (10,9%), відношення правдоподібності позитивного результату (likelihood ratio, LR) – 0,456, відношення правдоподібності негативного результату – 1,18.

У табл. 12 представлено характеристики основних УЗ-маркерів ХП згідно з даними літератури.

При порівнянні чутливості та специфічності зазначених УЗ маркерів за методом Фішера було отримано такі дані. Чутливість методу визначення ІСПП достовірно вища, ніж у решти діагностичних маркерів (дані табл. 13). При порівнянні зі специфічністю таких маркерів, як вкорочення стегна, потовщення шийної складки достовірної різниці не встановлено, при порівнянні зі специфічністю пієлоектазії, наявності гіперехогенного включення в серці, гіперехогенного кишечнику, кіст су-

динного сплетіння виявлено достовірно більшу специфічність ІСПП.

Аналіз даних свідчить, що розроблений метод має високу чутливість при рівні специфічності, що входить в межі, рекомендовані Національним комітетом по скринінгу Великої Британії (UK National Screening Committee), [4].

Відношення правдоподібності позитивного результату (+LR) є достатньо високим і свідчить про те, що за наявності у плода показнику ІСПП вище точки розділу для даного терміну, ризик наявності у нього СД зростає в 17,7 разу.

ВИСНОВКИ

1. Представлено новий УЗ-маркер СД – ІСПП, який є відношенням розміру окружності печінки плода при горизонтальному скануванні до довжини стегна.
2. Показано достовірне збільшення ІСПП у плодів із СД.
3. Розроблений УЗ-маркер СД має високу чутливість та специфічність, може бути рекомендованим до використання при скринінговому УЗ-обстеженні в II триместрі вагітності для виявлення вагітних високого ризику.

Новый пренатальный ультразвуковой маркер в диагностике синдрома Дауна у плода

И.Ю. Гордиенко, А.В. Величко, Е.Н. Тарапурова, А.А. Носко, А.А. Гребиниченко, Т.В. Никитчина

Проведен анализ пренатальных ультразвуковых маркеров синдрома Дауна у плода во II триместре беременности среди 44 плодов с синдромом Дауна и 424 – с нормальным кариотипом. Определены чувствительность и специфичность каждого критерия. Представлен новый маркер – индекс состояния печени плода (ИСПП), который имеет высокую чувствительность, специфичность, и может использоваться для определения беременных женщин группы высокого риска по синдрому Дауна у плода при проведении ультразвукового скрининга во II триместре беременности.

Ключевые слова: пренатальные ультразвуковые маркеры, печень плода, синдром Дауна.

New prenatal ultrasound marker in the diagnosis of Down syndrome

I.Y. Gordienko, A.V. Velichko, O.M. Tarapurova, A.O. Nosko, G.O. Grebinichenko, T.V. Nikitchina

The analysis of the II trimester ultrasound markers of Down syndrome among 44 fetuses with Down syndrome and 424 with normal karyotype was carried out. Sensitivity and specificity were determined for the each criteria. The index of fetal hepar status (IFHS) was presented as a new marker, which has high sensitivity and specificity. It can be used for identification of the high risk pregnant women for fetal Down syndrome at ultrasound screening in the second trimester of pregnancy.

Key words: prenatal ultrasound markers, fetal hepar, Down syndrome.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benacerraf B.R. A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome / B.R. Benacerraf, V.A. Barss, L.A. Laboda // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1985. – V. 15;151 (8). – P. 1078–1079.
2. Юдина Е.В. Основы пренатальной диагностики / Е.В. Юдина, М.В. Медведев – М.: РАВУЗДПГ, Реальное время, 2002. – 184 с.
3. Smith-Bindman R Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis / R. Smith-Bindman, W. Hosmer, V.A. Feldstein et al. // JAMA. – 2001. – V. 28; 285 (8). – P. 1044–1055.
4. Nicolaidis K.H. The 11–13+6 weeks scan. Fetal Medicine Foundation, London, 2004. – 112 p.
5. Пренатальная эхография / Под ред. Медведева М.В.: Реальное время, 2005. – 560 с.
6. Diagnostic imaging of fetal anomalies / Edited by Nyberg D.A., McGahan J.P., Pretorius D.H., Pitu G.: Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003. – 1102 p
7. 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.
8. Bottalico J.N. Second-trimester genetic sonogram for detection of fetal chromosomal abnormalities in a community-based antenatal testing unit / J.N. Bottalico, X. Chen, M. Tartaglia et al. // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2009. – V. 33 (2). – P. 161–168.
9. Пат. 38075 У Україна, МПК А61В10/00. «Спосіб пренатальної ультразвукової діагностики гепатоспленомегалії при синдромі Дауна» / Гордієнко І.Ю., Величко А.В., Тарапурова О.М., Носко А.О., опубл. 9. 25.12.2008. Бюл. № 24.
10. Пат. 89711 Україна, МПК А61В8/00. «Спосіб ультразвукового прогнозування синдрому Дауна» / Гордієнко І.Ю., Величко А.В., Тарапурова О.М., Носко А.О., опубл. 25.02.2010. Бюл. № 4
11. Nyberg D.A. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy / D.A. Nyberg, V.L. Souter, A. El-Bastawissi et al. // J. Ultrasound Med. – 2001. – V. 20(10). – P. 1053–1063.
12. Bromley B. The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester / B. Bromley, E. Lieberman, T.D. Shipp et al. // J. Ultrasound Med. – 2002. – V. 21(10). – P. 1087–1096.