

# Эффективность пренатальной диагностики синдрома Дауна в шести областях Центрального и Юго-Восточного регионов Украины

**Н.П. Веропотвелян**

ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

В структуре врожденной и наследственной патологии особое место занимают хромосомные анеуплоидии (ХА), частота которых составляет 6–8 на 1000 живорожденных. Среди распространенных ХА чаще всего диагностируют трисомию 21-й хромосомы (Т21), общепопуляционная частота которой составляет 1: 700–800 живорожденных.

**Цель исследования:** изучение эффективности пренатального скрининга ХА (синдрома Дауна – СД) в регионе деятельности центра за 2010–2015 гг.; установление реальной распространенности СД с учетом родившихся и пренатально диагностированных, элиминированных плодов с Т21; на основе ретроспективного анализа показаний к пренатальному кариотипированию во всех выявленных случаях СД у плода определение их структуры и рейтинга встречаемости; по данным литературы проведение сравнительного анализа с подобными исследованиями в других странах мира.

**Материалы и методы.** За 6 лет (2010–2015 гг.) было выполнено 3137 инвазивных пренатальных вмешательств, из них 720 – биопсий ворсин хориона, 929 – плацентоцентезов, 1488 – амниоцентезов беременным с высоким риском возникновения ХА у плода, обратившихся из шести областей региона деятельности центра.

**Результаты.** Из числа 3137 пренатально кариотипированных исследований выявлено всего 558 случаев ХА плода, в том числе 288 плодов с Т21.

Ретроспективный анализ структуры показаний к инвазивной пренатальной диагностике у 288 беременных с пренатально выявленными плодами с СД представлен следующим образом:

- отдельные: только возраст матери 40 лет и более – 4 (1,38%); ультразвуковые (УЗ) находки (аномалии и маркеры ХА) – 192 (69,5%); высокий биохимический риск ХА – 2 (0,7%);
- сочетанные: возраст матери 40 лет и более + УЗ-находки – 36 (13%); возраст матери 40 лет и более + УЗ- и биохимические (БХ) маркеры – 8 (2,8%); УЗ-находки + позитивный БХ-тест – 32 (11,5%). Рождение предыдущего ребенка с СД у беременной возрастом до 40 лет при отсутствии УЗ- и БХ-маркеров – 1 (0,34%)

В совокупности УЗ-находки (аномалии и маркеры ХА) выявляли в 97,5% случаев пренатально диагностированных плодов с СД. Показатель пренатальной выявляемости плодов с СД из числа всех зарегистрированных кариотипированных случаев Т21 (пре- и постнатально) в Днепропетровской области соответствует среднеевропейскому уровню – 65% (в регионе деятельности центра – 37,7%). С учетом 242 случаев СД у плодов, абортированных до 22 нед гестации, реальная распространенность Т21 в случае их рождения составила бы 1:766 (13 на 10 000 новорожденных).

**Заключение.** Распространенность синдрома Дауна (СД) среди новорожденных Днепропетровской области в результате пренатальной диагностики хромосомных анома-

лий составила 1:1257, что в 1,8 раза ниже среднепопуляционной частоты (1:700); в других областях региона консультативно-диагностической деятельности центра этот показатель в 1,1–1,55 раза ниже популяционной. При отсутствии существующей системы пренатальной диагностики СД его распространенность в областях региона в среднем соответствовала бы общепопуляционной – 1:766 новорожденных.

**Ключевые слова:** хромосомные аномалии, синдром Дауна, стратегии пренатального скрининга, ультразвуковая диагностика, инвазивная пренатальная диагностика, ультразвуковые маркеры.

В структуре врожденной и наследственной патологии особое место занимают хромосомные анеуплоидии (ХА), частота которых составляет 6–8 на 1000 живорожденных и в 10 раз выше среди мертворожденных – 6%. Среди распространенных ХА чаще всего встречается трисомия 21-й хромосомы (Т21), общепопуляционная частота которой составляет 1:700–800 живорожденных. Она не имеет каких-либо временных, этнических или географических отличий у родителей одинакового возраста. Частота рождения детей с синдромом Дауна (СД) зависит от возраста матери и в меньшей мере от возраста отца [1]. Центр по контролю и профилактике болезней оценил ее как один на 701 живорожденного в США (6000 новых случаев за год) [2]. По данным популяционного регистра наследственных и врожденных аномалий 11 Европейских стран (за 2000–2006 гг.) суммарная частота ХА среди всех новорожденных, случаев антенатальной гибели плода начиная с 20 нед гестации и прерванных беременностей по результатам пренатальной диагностики составила 43,8:10 000, большая часть из которых (53%) представлена СД – 23,0:10 000 [3]. Около 95% из них обусловлены регулярной трисомией (тремя копиями) 21-й хромосомы. По мнению Т. J. Hassold [4], Т21 встречается в 0,45% от всех распознанных беременностей, но только 23,8% из всех концепций с Т21 доживают до рождения. Последующие исследования показали, что высокая распространенность СД обусловлена довольно низким уровнем внутриутробной гибели плодов (около 30% плодов с СД спонтанно абортируются в первой половине беременности, преимущественно в ранние сроки) и относительно высокой жизнеспособностью больных по сравнению с другими хромосомными синдромами, что объясняется аномалией самой маленькой аутосомы в кариотипе человека [5–7]. Частота СД среди новорожденных составляет 0,15%, среди мертворождений – 1,3%, среди абортосов – 2,3%, среди умерших в перинатальный период – 1%. [4] Дети в основном погибают от пороков сердца и врожденного иммунодефицита (около 31% детей с Т21 умирают до конца 1-го года жизни, 40% – в конце 3-го года жизни), взрослые – из-за неврологических и злокачественных заболеваний, преждевременного старения организма. В то же время за минувшие 50 лет произошли драматические изменения в соци-

Эволюция скрининга синдрома Дауна

Метод	Компоненты	Временные рамки	Чувствительность, %	Ложноположительный результат, %
Возраст матери	День рождения	1960-е	35	15
Сывороточный АФП+ возраст	АФП	1980-е	50	~5
Двойной тест	АФП/ХГЧ	1990-е	55	~5
Тройной тест	АФП/ХГЧ/эстриол	1990-е	60	~5
Квадро-тест	АФП/ХГЧ/эстриол ингибин	1990-2000-е	65	~5
Воротниковое пространство	УЗИ (измерение)	1990-е по настоящее время	60	~5
Комбинированный скрининг	Св.β-ХГЧ/РАРР-А/NT	2000-е по настоящее время	85-90	~5
Свободная фетальная ДНК	Прицельное секвенирование	С 2011 г.	98	0,2-1

альной адаптации, улучшении качества и средней продолжительности жизни людей с СД, длительность которой возросла с 12 лет в 1949 г. до 60 лет, а возраст некоторых из них уже превысил 70 лет.

В большинстве цивилизованных стран мира одновременно развиваются два направления: с одной стороны – повышение медико-социальной адаптации и активной интеграции людей с СД в разные сферы профессиональной и общественной деятельности, с другой – интенсивно совершенствуются методы и программы пренатального выявления плодов с СД с целью предотвращения их рождения.

С начала 70-х годов прошлого века стали применяться различные подходы и модели пренатального скрининга ХА, в первую очередь СД, с целью снижения рождения детей с этой патологией. Как известно, исторически первой моделью скрининга ХА (большая часть СД) был скрининг, основывающийся на возрасте матери, который начал применяться с конца 1960-х годов и на протяжении почти 20 лет оставался единственным инструментом отбора на инвазивную пренатальную диагностику (ИПД) [9]. Чувствительность такого подхода оценивалась в пределах 30% с ложноположительным результатом (ЛПР) около 15% [10].

Скрининг – это совокупность медицинских мероприятий, исследований, тестов и процедур, направленных на выявление лиц, у которых вероятность наличия определенного заболевания выше, чем в целом в популяции. Это начальный, предварительный этап обследования пациентов в популяции. В дальнейшем лица с положительными результатами скрининга нуждаются в диагностике для установления или исключения факта наличия патологии. Говорить об эффективном скрининге можно, если он является массовым, то есть охватывает больше 80% обследуемой части населения. В противном случае он является выборочным (селективным) и не выполняет всех возложенных на него задач, не снижает существенно частоту встречаемости патологии и соответственно заболеваемости и смертности.

В 1980–90-х годах скрининг основывался на биохимических маркерах II триместра – альфа-фетопротеин (АФП), хорионический гонадотропин (ХГЧ) – и детальном ультразвуковом исследовании, при этом его чувствительность составляла 55–60% при ЛПР около 5% (табл. 1) [11, 12].

Применение четырех биохимических маркеров (АФП, ХГЧ, неконъюгированный эстриол и ингибин А) повысили чувствительность скрининга всего до 65% [13]. В 1990-х годах акцент сместился на I триместр – помимо толщины воротникового пространства (ТВП) (nuchal translucency – NT) стали определять новые биохимические маркеры: ассоциированный с беременностью плазменный протеин – А (РАРР-А) и свободная бета-субъединица ХГЧ (св.β-ХГЧ)

[14, 15]. Продолжительное время отбор беременных для пренатального кариотипирования как в I, так и во II триместрах основывался на показателе отклонения полученного результата в МоМ(ах). Однако только с появлением компьютерных программ расчета индивидуального риска хромосомных аномалий (ХА) у плода реально возросла эффективность пренатального биохимического скрининга (ПБС). За последние 15 лет чувствительность комбинированного скрининга (в 11–14 нед) в детекции Т21 достигла 85–90% с ЛПР 5%. За этот период разработаны и предложены различные модели стратегий ПБС [16].

Практически до последних лет критерием отбора для проведения ИПД было пороговое значение риска возникновения ХА, приравнивающееся к материнскому возрасту 35 лет (1:250). При таком пороговом значении выявляемость Т21 составляла 0,4% и с учетом риска развития СД 0,5–1% приходилось 1–2 прерывания беременности с эуплоидными плодами после ИПД [17, 18].

Относительно недавно было предложено применение двухэтапного ранжированного скрининга (рисунок), когда на первой его стадии оценка риска осуществляется по результатам стандартного комбинированного скрининга (возраст матери, ТВП плода и сывороточные маркеры РАРР-А, св.β-ХГЧ). У пациенток с риском возникновения ХА 1:50 и более анализ считался положительным, а у тех, у кого риск менее 1:1000, – отрицательным. Пациентки с промежуточным риском ХА от 1:51 до 1:999 проходят вторую стадию скрининга (с прицельной оценкой носовой кости, кровотока в венозном протоке и через трикуспидальный клапан или печеночную артерию), которая модифицирует риск, подсчитанный на первом этапе. Если скорректированный риск ХА составляет 1:100 и более, результат скрининга считается положительным, то есть предполагает последующее проведение инвазивной процедуры [19–20]. На X Всемирном конгрессе медицины плода (Мальта, 2011г.) было предложено пороговое значение 1:150. Чувствительность обнаружения ХА в этой модели скрининга составляет 96% при ЛПР 3%.

Тем не менее, в настоящее время в Украине сложилась неоднозначная ситуация с реализацией пренатального скрининга ХА. С одной стороны, это непонимание сути и преимуществ той или иной модели ПБС (комбинированный, интегрированный, секвенционный, контингентный, комплексный) многими врачами акушерами-гинекологами, семейными врачами и в меньшей степени специалистами по УЗИ, а также неумение правильной интерпретации результатов теста; с другой стороны, отсутствие унифицированного методологического подхода и аудита, что вызывает скрытые для большинства врачей серьезные проблемы, существенно влияющие на эффективность пренатального скрининга [21].

Логичным было бы предположить, что дальнейшее развитие в этой области должно отвечать следующим задачам: максимальное повышение чувствительности и снижение доли ЛПР и соответственно сокращения количества инвазивных процедур. Такая возможность появилась с внедрением неинвазивных пренатальных методов исследования – NIP-тестов [22–24]. Главной целью развития этого направления была попытка замещения пренатального комбинированного скрининга и ИПД.

Хотя неинвазивное пренатальное тестирование с использованием внеклеточной фетальной ДНК (cell-free fetal DNA, cffDNA) в крови матери уже зарекомендовала себя как наиболее эффективный метод скрининга T21 в I триместре и несмотря на стремительное развитие этой области медицинской генетической диагностики, разработка новых стратегий и тест-систем с учетом высокой конкуренции на фоне большого количества таких компаний в США, Китае, а в последние несколько лет – в Европейских странах, высокая стоимость NIPТ пока не позволяют заменить общепринятую модель пренатального скрининга, а тем более ИПД (уже полностью был закрыт вопрос о замещении ИПД на NIPТ, поскольку уровень данного тестирования не соответствует пока критериям диагностической процедуры). К тому же в Украине NIPТ пока не нашла широкого применения. В первую очередь по причине отсутствия полногеномных секвенаторов («High-sec» или «Next-sec») в силу неоправданной низкой рентабельности их применения при существующих высоких ценах и недостаточном потоке пациентов. Предлагаемые отдельными коммерческими лабораториями («Синэво», «ДИЛА», «ИНВИТРО») и клиниками («Надия», ИГР) услуги в этом направлении носят сугубо посреднический характер (NIPТ выполняются в зарубежных лабораториях), и, кроме того, эти исследования в Украине пока официально не регламентированы, а подобные услуги не стандартизованы и не утверждены в МЗ Украины.

Несмотря на применяемые во многих странах стратегии пренатального скрининга ХА и достигнутые за эти годы определенные успехи, ежегодно во всем мире рождается свыше 150 тыс. детей с СД: в США – свыше 5,5 тыс., в Украине – около 500, в России – более 2500. Исследования мониторинга рождаемости детей с СД в США с 1979 по 2003 год показали повышение частоты этой патологии на 31,1% [2]. Это свидетельствует о том, что проблема эффективности пренатальной диагностики СД по-прежнему остается актуальной.

**Цель и задачи исследования:**

- 1) изучение эффективности пренатального скрининга ХА (в частности СД) в регионе деятельности ОКУ «МЦМГ и ПД» (г. Кривой Рог) (2010–2015 гг.): определение фактической частоты рождаемости детей с СД среди новорожденных региона по зарегистрированным экстренным извещениям (Ф-149.0), впоследствии верифицированным при цитогенетическом исследовании; определение из числа всех зарегистрированных (постнатально/пренатально) случаев СД доли пренатально диагностированных плодов;
- 2) установление реальной распространенности СД с учетом родившихся и пренатально диагностированных, элиминированных плодов по желанию семьи;
- 3) на основе ретроспективного анализа показаний к пренатальному кариотипированию во всех выявленных случаях СД у плода определение их структуры и рейтинга встречаемости;
- 4) выяснение на основе анализа доступной медицинской документации (обменные карты беременных, генетические карты, протоколы УЗД) причины рождения детей с СД в Днепропетровской области за указанные 6 лет;
- 5) проведение по данным литературы сравнительного анализа эффективности различных стратегий пренатального скрининга СД в разных регионах мира.



**Модель скрининга, разработанная на X Всемирном конгрессе FMF, Мальта (2011)**

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики» (г. Кривой Рог) оказывает консультативно-диагностическую помощь населению 6 областей Центрального и Юго-Восточного регионов Украины (Днепропетровская, Запорожская, Кировоградская, Николаевская, Черкасская и Херсонская области) со среднегодовой рождаемостью около 100 тыс. детей, что составляет почти четвертую часть от числа всех рождений в Украине.

По результатам пренатального скрининга в 11–14 и 18–21 нед беременности в центр регулярно направляются беременные с повышенным риском рождения ребенка с ХА (в частности СД) с целью проведения ИПД. Каждая беременная проходит консультативно-экспертное УЗИ и консультацию генетика для оценки риска возникновения ХА.

Большая часть беременных из областей региона обратилась в центр с уже рассчитанным риском ХА, преимущественно по программе PRISCA на основе БХ-тестов, выполняемых в лабораториях «Синэво», «ИНВИТРО», «ДИЛА», «Диасервис», «МЕДЛАЙФ» и др.

Значительная часть жительниц города Кривого Рога проходила I и II этапы УЗ- и БХ-скрининга в центре, БХ-тесты проводились на автоматическом анализаторе «KRIP-TOR/BRAHMS» (Германия) с расчетом риска по программе «ASTRAYA» (Германия). При обращении беременной с отсутствием результатов или невозможности проведения БХ-тестов из-за упущенных сроков скрининга расчет риска T21 в I триместре проводился при помощи таблиц Hertmann, в том числе ретроспективно по результатам первого УЗ-скрининга. Корректировка риска, полученного по результатам БХ-тестов II триместра, проводилась с учетом обнаруженных УЗ-маркеров с помощью доступных on-line-калькуляторов (<http://www.perinatology.com/calculators/Down%20Syndrome%20Revised%20Risk.htm>).

За 6 лет (2010–2015 гг.) было выполнено 3137 инвазивных пренатальных вмешательств, из них 720 – биопсий ворсин хориона (БВХ), 929 – плацентоцентезов (ПЦ), 1488 – амниоцентезов (АЦ) беременным с высоким риском возникновения ХА у плода, обратившихся из шести областей региона деятельности нашего центра.

ИПД выполнялась по общепринятым показаниям в операционном блоке под прямым УЗ-контролем (сканер «Medison R3», Корея), конвексный УЗ-датчик 3,5 МГц, с помощью техники «свободной руки» через переднюю брюшную стенку в выбранной точке, свободной от сосудов (доплеровский контроль в режиме ЦДК), прицельно вводилась одноразовая пункционная игла калибром 19 G×9 см или 20 G×9 см в

**Распространенность синдрома Дауна (СД) среди новорожденных в 6 областях Центрального и Юго-Восточного регионов Украины с учетом проведения пренатальной диагностики за 2010–2015 гг.**

Область	Случаи СД			Количество новорожденных	Распространенность СД среди новорожденных	Распространенность СД с учетом родившихся, пренатально выявленных и абортированных плодов
	Пренатально выявленные	Элиминированные до 22 нед	Родившиеся			
Днепропетровская	169	142	170 /117*	213 798	1:1257 (*1:1827)	1: 686
Запорожская	53	49	89	109 426	1:1229	1: 793
Кировоградская	21	8	35	74 212	1:1091	1: 952
Николаевская	18	16	68	40 926	1:1169	1: 884
Херсонская	17	17	74	72 793	1: 983	1: 800
Черкасская	10	10	84	72 457	1: 862	1: 771
Всего по региону	288	242	520	583 612	1: 1122	1: 766

Примечание. \* – Из 170 новорожденных с фенотипом СД карiotипировано 117 (по остальным областям все из представленных в таблице случаев – карiotипированы).

зависимости от выполняемого метода (БВХ – в 11–14 нед, ПЦ – с 16 нед, АЦ – с 18 нед гестации). Показания к ИПД у беременных распределились следующим образом: I группа – только возраст 40 лет и старше – 231 (7,4%); II группа – возраст 40 лет и старше + УЗ-находки у плода – 167 (5,3%); III группа – возраст 40 лет и старше + БХ-маркеры – 41 (1,3%); IV группа – возраст 40 лет + УЗ-находки + БХ-маркеры – 14 (0,5%); V группа – только УЗ-находки у беременных до 40 лет – 1943 (61,9%); VI группа – УЗ-находки + БХ-маркеры у женщин до 40 лет – 369 (11,8%); VII группа – только БХ-маркеры у женщин до 40 лет – 271 (8,6%); VIII группа – только отягощенный анамнез у женщин в возрасте до 40 лет (без УЗ-и БХ-маркеров) – 101 (3,2%) случаев.

При выявлении ХА беременность по желанию семьи прерывалась по месту жительства с проведением последующей аутопсии.

Новорожденные с ХА (в том числе СД) учитывались согласно извещению на хромосомную патологию, утвержденную приказом МЗ Украины от 31.12.2003 г. – форма 149, данные отражены в статформе 49 (отчет об оказании медико-генетической помощи).

Проведен анализ количества обнаруженных случаев ХА за 6 лет (2010–2015 гг.), количества прерванных беременностей и новорожденных с ХА в каждой из областей. Общее количество новорожденных детей по областям (необходимое при расчете показателей распространенности СД) было получено в статистическом отделе.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате ИПД, проведенной 3137 беременным с повышенным риском возникновения ХА плода, было обнаружено 558 случаев ХА плода, из них: 288 случаев – трисомия 21, 68 – трисомия 18, 29 – трисомия 13, 48 – моносомия X, 18 – триплоидии, 12 – тетраплоидии (8 из них мозаичные – при этом культуральный мозаицизм был исключен), 77 – другие ХА. Показатель выявления ХА от числа всех проведенных инвазивных пренатальных исследований составил 17,78%, а СД – 9,1%.

В I триместре беременности выявлено 212 случаев ХА, во II триместре беременности выявлено 334 случая ХА.

Согласно анализу наших данных, а также данных, предоставленных по запросу медико-генетическими центрами каждой из перечисленных областей:

– по **Днепропетровской области** всего выявлено 364

случая ХА, из них 169 случаев СД, прервано из которых – 142, родилось 170 детей с СД, имеющих фенотип СД, на которых были получены экстренные извещения по форме Ф 49.1 (цитогенетически Т21 подтверждена в 117 случаях, остальные семьи в центр не обращались);

– по **Запорожской области** всего выявлен 71 случай ХА, из них 53 случая с СД, прервано из которых – 49; родилось 89 детей с СД;

– по **Николаевской области** всего выявлено 36 случаев ХА, из них 18 случаев СД, прервано из которых – 16; родилось 68 детей с СД;

– по **Кировоградской области** всего выявлено 37 случаев ХА, из них 21 случай СД, прервано из которых – 8; родилось 35 детей с СД;

– по **Херсонской области** всего выявлено 23 случая ХА, из них 17 случаев СД, прервано из которых – 17; родилось 74 ребенка с СД;

– по **Черкасской области** всего выявлен 21 случай ХА, из них 10 случаев СД, прервано из которых – 10; родилось 84 ребенка с СД.

Всего по перечисленным выше областям за 6 лет (2010–2015 гг.) суммарно родилось 520 детей с СД, прервано из числа пренатально диагностированных – 242 беременности с СД плода. Таким образом, показатель пренатальной детекции плодов с Т21 (от числа всех зарегистрированных случаев СД) в регионе составил 37,7% (288/762), а в каждой из областей: Днепропетровской – 54,1% (169/312), а с учетом только цитогенетически верифицированных случаев – 65,2% (169/259); Запорожской – 38,4% (53/138); Кировоградской – 48,8% (21/43); Николаевской – 21,4% (18/84); Херсонской – 18,7% (17/91); Черкасской – 10,6% (10/94).

В результате распространенность СД среди новорожденных указанных 6 областей Центрального и Юго-Восточного регионов Украины составила 1:1122 ребенка (или 8,9 на 10 000 детей), что в 1,5–1,6 раза ниже общепопуляционной. С учетом 242 случаев СД у плодов, абортированных до 22 нед гестации, реальная частота Т21 в случае их рождения составила бы 1:766 (13 на 10 000 детей), а по каждой из перечисленных областей она представлена в табл. 2.

Таким образом, исходя из представленных данных наблюдается снижение распространенности СД среди новорожденных в 1,8 раза в Днепропетровской и в 1,55 раза в Запорожской областях и всего в 1,1–1,23 раза – в Черкасской, Херсонской, Кировоградской и Николаевской областях.

Были проанализированы как основные причины случаев

рождения детей с СД в Днепропетровской области, так и, с другой стороны, факторы, способствующие успешной пренатальной диагностике плодов с СД.

Согласно полученным экстренным извещениям, в период с 2010 по 2015 г. в Днепропетровской области родилось 170 детей с СД. Из них у 117 детей Т21 подтверждена кариотипированием в нашем центре и на них заведены генетические карты (ф.149.0). Остальные 53 по разным причинам не посещали врача-генетика, и на сегодня разосланы запросы для получения информации по этим детям в семейные амбулатории и ЦПМСП по месту жительства. При анализе информации 117 генетических карт указанных детей с СД было выделено 2 группы. В одну из них попали дети (31 человек), матери которых посещали наш центр во время беременности, во второй оказались в основном иногородние пациенты (86 человек), матери которых не были своевременно направлены и поэтому ни разу не посетившие наш центр до рождения ребенка с СД.

Из числа посетивших наш центр отказались от ИПД при наличии обнаруженных ультразвуковых или биохимических маркеров 16 беременных, при наличии пренатально установленного кариотипа Т21 отказались от прерывания беременности 5 женщин, поздняя явка (после 22 нед беременности) зарегистрирована в 10 случаях.

В рамках этого исследования не ставилось целью досконально изучить причины отказа беременных от прохождения пренатального скрининга, ИПД и прерывания беременности в случае пренатально кариотипированного плода с СД. Большинство из них объяснялось религиозными убеждениями родителей, в меньшей степени – появлением в последние годы в украинском обществе давно уже принятой в цивилизованных странах мира тенденции к социальной адаптации людей с СД и в отдельных случаях – неверием в результаты пренатального диагноза.

Таким образом, при своевременном обращении и прохождении в срок УЗ- и БХ-скрининга и абортирование пренатально обнаруженных плодов с Т21 могло бы предотвратить еще 88 случаев рождения детей с СД в Днепропетровской области.

Из числа ни разу не посетивших наш центр: не обследованных (то есть не прошедших пренатальный скрининг) оказалось 15 женщин, обследованных в неинформативные сроки – 9 беременных; отсутствие проведения БХ-тестов при нормальных результатах УЗИ отмечены в 35 случаях и у 27 пациенток отсутствовали БХ- и УЗ-маркеры ХА.

Был проведен сравнительный анализ возраста женщин, родивших детей с СД, и беременных, у которых пренатально был обнаружен плод с СД. Возраст женщин, родивших детей с СД, варьировал от 20 до 46 лет и в среднем составил 32,5 года, при этом женщины в возрасте 40 лет и старше составили 18,05%. Возраст беременных с пренатально диагностированным плодом с СД варьировал от 18 до 46 лет и в среднем составил 32,4 года, женщины в возрасте 40 лет и более составили 15,3% (различия недостоверны –  $p > 0,05$ ).

Что касается анализа всех 588 случаев пренатальной диагностики ХА за 2010–2015 гг. в нашем центре, то в результате БВХ в сроке 11–14 нед беременности в каждом третьем случае была выявлена ХА (212/720), при этом в каждом седьмом – Т21 (99/720).

При проведении ИПД во II триместре беременности ХА была обнаружена в каждом седьмом случае (334/2417), а Т21 – почти в каждом пятнадцатом случае (167/2417). При этом в 19,7 % случаев обнаружения плодов с СД пренатальное кариотипирование во II триместре проводилось на основе показаний по результатам скрининга в I триместре беременности.

Ретроспективный анализ структуры показаний к ИПД у 288 беременных с пренатально выявленными плодами с СД представлен следующим образом:

Таблица 3  
Ультразвуковые находки (аномалии и маркеры ХА), пренатально обнаруженные у 288 плодов с синдромом Дауна в I и II триместрах беременности (2010–2015 гг.)

Показатель	n (%)
Гипоплазия/аплазия носовой кости	145 (50,3)
Расширение воротникового пространства	116 (40,2)
Увеличение шейной складки	66 (23)
Гиперэхогенный фокус в желудках сердца	59 (20)
Атриовентрикулярный канал	57 (19,8)
Реверсный кровоток в венозном протоке	53 (18)
Дефект межжелудочковой перегородки	32 (11,1)
Пиелозктазия	32 (11)
Короткое бедро/плечо	29 (10,1)
Брахицефалия	28 (10)
Плоский профиль/утолщение преназальной складки	25 (8,7)
Задержка роста плода	24 (8,3)
Вентрикулодилатация	18 (6,2)
Кисты сосудистых сплетений	12 (4,2)
Шейная цистограмма	12 (4,2)
Бранхиогенные кисты	11 (3,8)
Эхогенный кишечник	10 (3,5)
Другие ВПС	10 (3,5)
Дилатация надшишковидного кармана III желудочка мозга	8 (2,7)
Обструкция двенадцатиперстной кишки	7 (2,9)

Примечание. Остальные аномалии и эхомаркеры выявляли в этой выборке плодов с Т21 от 1 до 6 раз.

– отдельные: только возраст матери 40 лет и более – 4 (1,38%); УЗ-находки (аномалии и маркеры ХА) – 192 (69,5%); высокий биохимический риск ХА – 2 (0,7%);

– сочетанные: возраст матери 40 лет и более + УЗ-находки – 36 (13%); возраст матери 40 лет и более + УЗ- и биохимические (БХ) маркеры – 8 (2,8%); УЗ-находки + позитивный БХ-тест – 32 (11,5%). Рождение предыдущего ребенка с СД у беременной возрастом до 40 лет при отсутствии УЗ- и БХ-маркеров – 1 (0,34%).

В совокупности УЗ-находки (аномалии и маркеры ХА) выявляли в 97,5% случаев пренатально диагностированных плодов с СД. Были изучены характер и частота встречаемости всего спектра УЗ-находок, обнаруженных у плодов с Т21 в I и II триместрах беременности. Среди 99 плодов с СД, выявленных в I триместре, было обнаружено 30 различных аномалий и маркеров, из них часто встречаемых ( $> 10$  раз) – 8 (27%). У 167 плодов с СД, диагностированных во II триместре, было выявлено 75 различных аномалий и маркеров ХА, из них часто встречаемых ( $> 10$  раз) – 18 (24%).

Суммарный рейтинг УЗ-маркеров и характерных аномалий, обнаруженных у 288 плодов с СД в I и II триместрах беременности, представлен в табл. 3.

Были также проанализированы ключевые составляющие эффективности пренатальной диагностики СД и других ХА, а именно – охват УЗ- и БХ-скринингом и ИПД в четырех областях региона.

Охват беременных двукратным УЗ-скринингом (11–14 нед; 18–22 нед) варьировал от 95,9% до 99,5% и в среднем составил 97,4%.

Охват беременных биохимическим скринингом во II триместре беременности (по данным, представленным област-

ными МПЦ) в среднем в 3–4 раза меньше по сравнению с охватом УЗ-скринингом и, кроме того, значительно варьировал в числе исследований по каждому из БХ-маркеров, что свидетельствует о его некорректном проведении в значительной части случаев. Что касается охвата биохимическим скринингом в I триместре беременности, то в утвержденных МЗ Украины статистических формах Ф.21 и Ф.49 такая отчетность не предусмотрена (!).

Кроме того, известно, что на результаты БХ-скрининга существенно влияют различные факторы: ятрогенные (ошибки и погрешности на различных этапах выполнения анализа, начиная от забора материала, его транспортировки, преаналитической, аналитической, постаналитической стадии исследования до выдачи результата и его трактовки), технологические и медико-технические (стабильность реагентов и медиан, точность выполнения анализа, воспроизводимость метода). У большинства производителей реагентов и оборудования для пренатального БХ-скрининга первоначально установленные медианы изменяются и их приходится ежегодно адаптировать. Это приводит к колебаниям точности расчета риска и зависит от того, производится расчет до ежегодной адаптации или после. По данным ведущего эксперта по БХ-скринингу британского фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation – FMF) Кевина Спенсера, до последнего времени только на автоматическом анализаторе «BRAHMS КРУПТОР» (Германия), в котором применяется уникальная технология TRACE (измерение двойной метки), удалось получить медианы, абсолютно стабильные в течение более 12 лет [25]. По мнению К. Спенсера, для расчета риска с целью сохранения порога отсечки 1: 250 с коэффициентом вариации расчета риска 10% аналитической точностью определения каждого биохимического маркера должна быть такова, чтобы коэффициент вариации был 3,0% или менее [26]. Это те минимальные требования, которым должны соответствовать изготовители наборов реагентов и оборудования, а также лаборатория, выполняющая измерения, чтобы получить сертификацию FMF-качества биохимической аналитики. Чем меньше значения коэффициентов вариации для всех измеряемых биохимических показателей, тем выше воспроизводимость результатов, получаемых в данном тесте, тем более прецизионно будет рассчитан коэффициент МоМ и соответственно индивидуальный риск возникновения ХА. Даже при умеренном повышении коэффициента вариации БХ-измерения на 4% коэффициент вариации расчета индивидуального риска пациентки повысится на 15%, то есть становится недопустимым [27].

При межлабораторном контроле качества, по данным Национальной системы внешней оценки качества исследований Великобритании (UK NEQAS), в течение многих лет наиболее высокой точностью и воспроизводимостью определения биохимических маркеров пренатального скрининга отмечаются измерения с коэффициентом вариации менее 3%, проводимые на автоматическом анализаторе КРУПТОР с наборами реагентов для данной системы, которые производит немецкая компания BRAHMS AG.

Исследования, выполняемые с наборами реагентов на автоматических анализаторах Roshe Cobas (Швейцария) и Perkin Elmer, Auto Delfia (Финляндия), показали коэффициенты вариации от 3,3% до 4,2%, в то время как при использовании автоматических анализаторов и тест-систем Siemens Immulite (Германия) коэффициент вариации для PAPP-A составил 8,0%, а для св.β-ХГЧ – 10,5%, что по критериям FMF неприемлемо для проведения ПБС.

Как уже отмечено выше, большая часть беременных, направленных в наш центр на консультацию с целью решения вопроса о необходимости проведения ИПД, проходила исследование БХ-маркеров ХА в филиалах крупных коммер-

ческих лабораторий «Синэво», «ДИЛА» и региональных лабораториях «ИНВИТРО», «Диасервис» и др., использующих в своей практике лабораторное оборудование и диагностические наборы производителей Immulite/Siemens и программное обеспечение PRISCA I–II, не рекомендованных FMF для применения с диагностической целью при выполнении ПБС.

К тому же часть беременных обратилась только с определенными количественными показателями БХ-маркеров в сыворотке крови без пересчета в МоМ(ы) и без расчета индивидуального риска возникновения Т21 и других трисомий – 13-й и 18-й. Все перечисленное выше и объясняет тот факт, что среди показаний к пренатальному кариотипированию у выявленных нами плодов с СД доля БХ-скрининга оказалась крайне низкой.

Количество беременных, прошедших ИПД за 6 лет в указанных областях, варьировало от 0,06% до 0,97% и в среднем по региону составило 0,3%, что в 10 раз ниже минимального значения, принятого в ряде стран Евросоюза. Число беременных, которым проводится ИПД, существенно варьирует в разных странах. В государствах Евросоюза доля беременных, прошедших ИПД, до последнего времени составила от 3% до 7%, в США и Канаде – 8–10%, Израиле – 20%, в развивающихся странах – 1–2%. Этот показатель во многом зависит от удельного веса матерей старшего возраста среди всех беременных, модели пренатального скрининга и принятого порогового значения высокого риска возникновения ХА и этнических особенностей популяции (в Израиле столь высокий процент ИПД обусловлен не только кариотипированием, а и существенной долей пренатальных молекулярно-генетических исследований, что объясняется высокой частотой гетерозиготного носительства целого ряда моногенных наследственных болезней, характерных для национального состава населения этой страны).

По примерным подсчетам ежегодно в медико-генетических центрах и коммерческих медицинских клиниках Украины выполняется около 3000 инвазивных пренатальных исследований, что составляет менее 1% от числа всех беременных [21].

Мы сравнили эффективность разных стратегий проведения пренатальной диагностики в различных странах мира. Определенный резерв в повышении эффективности пренатальной диагностики СД лежит в иной плоскости. С одной стороны, это санитарно-просветительные и организационные мероприятия, направленные на своевременное прохождение беременными двухэтапного БХ- и УЗ-скрининга в установленные сроки гестации. Понимание этого в первую очередь должно быть у самих медиков – семейных врачей, акушеров-гинекологов, акушеров и медсестер. С другой стороны – повышение чувствительности пренатальной детекции СД в серой зоне со средними значениями риска, максимально используя технологические и методологические возможности УЗ- и БХ-скрининга. И если ультразвуковая детекция плодов с СД немало зависит от разрешающих возможностей сканера и в большей степени – от квалификации (знаний и опыта) специалиста по УЗИ, что при желании можно совершенствовать (хотя определенная доля плодов с СД остается не распознанной при УЗИ), то ситуация с ПБС не столь однозначна.

Исследователи M.F. Urban и соавторы (2011) [28], изучая эффективность пренатального скрининга в Кейптауне (ЮАР), отметили существенное снижение АЦ, выполненных по фактору возраста – с 786 в 1981–1985 гг. до 360 в 2001–2005 гг. и 123 – за 2008–2009 гг., при этом значение возрастного порога возросло с 37 до 39 лет. Одновременно с этим стала расти доля АЦ, выполненных в связи с обнаружением УЗ-находок у плода, с 66 за 1992–1994 гг. до 399 за 2008–2009 гг. За 15 лет произошло снижение доли АЦ, выпол-

ненных по фактору возраста, с 74% до 31,1% и увеличение доли АЦ, выполненных на основе УЗ-находок, с 14,1% до 34,1%. Возрастной порог 37 лет и более как изолированное показание для ИПД позволяет обнаружить 43,3% плодов с СД, а при пороговом значении 39 лет и более частота детекции СД у плода составила 52%. Частота детекции СД на основе УЗ-находок в этом исследовании составила 25,3%. Как отмечают авторы, в ЮАР с населением 55,4 млн человек с ежегодным количеством родов 830 тыс. (2008) только 27% от всех беременных получают антенатальную помощь до 20 нед гестации, при этом стратегия БХ-скрининга отсутствует; беременные старше 35 лет составляют 17,2% от всей популяции.

В исследовании, проведенном S.O. Larsen и соавторами [29] в конце прошлого века в Дании, установлено, что в связи с увеличением возраста матерей среди рождающих женщин количество новорожденных с СД за 18 лет возросло с 60 в 1980 г. до 110 в 1998 г. Несмотря на значительное увеличение числа выполненных инвазивных пренатальных исследований (около 11% от всей популяции беременных Дании), ежегодное количество случаев рождения детей с СД за этот период увеличилось с 45 до 65. И хотя благодаря ИПД за это время было предотвращено рождение около 300 детей с СД, число родившихся детей с СД оказалось в 3 раза больше.

По мнению автора, если вместо возраста матери как основного показателя к ИПД использовать результаты ПБС, число новорожденных с СД в Дании может снизиться с 65 до 15 в год. В начале третьего тысячелетия Национальный Совет Дании по охране здоровья проанализировал эффективность новой национальной политики пренатального скрининга СД на материале популяционных когортных исследований [30]. До ее реализации в период с 2000 по 2004 г. в стране численность 5,4 млн населения и числом родов около 65 тыс в год отсутствовал массовый скрининг как системный подход – ИПД проводилась у менее 50% беременных старше 35 лет; УЗ-оценка ТВП в I триместре проводилась только 20% беременным, УЗИ во II триместре – 28% женщин, а тройной БХ-тест охватывал лишь 10% популяции. С 2004 по 2006 г. в большинстве кантонов Дании (в 13 из 15 – около 87% беременных) был внедрен комбинированный тест (возраст, УЗ-оценка ТВП; БХ-тест: PAPP-A,  $\beta$ -ХГЧ). УЗИ проводилось подготовленными врачами, акушерами и медсестрами, получившими сертификат соответствия (лицензию) в Фонде Медицины Плода (Лондон); для БХ-тестов применялись реагенты и лабораторное оборудование «Brahms/Kryptor» и «Delfia Xpress»; «Perkin Elmer», расчет риска ХА проводился с помощью программного обеспечения «Astraia». В 2005 г. комбинированный скрининг охватывал 70% беременных, а в 2006 г. – 85% (15% беременным он не был предложен или же они отказались от него). На фоне снижения количества родов с 2000 по 2006 г. отмечалось увеличение среднего возраста матери с 29,7 года до 30,3 года и предполагалось увеличение количества новорожденных с СД, число которых (при условии полного отсутствия пренатальной диагностики) возросло бы со 121 в 2000 г. до 135 в 2006 г. Благодаря внедрению модели комбинированного скрининга I триместра практически вдвое снизилось количество рождений детей с СД – с 55–65 в год в 2000–2004 гг. до 31–32 – в 2005–2006 гг. Одновременно с этим в 2,14 раза сократилось количество выполненных инвазивных пренатальных исследований – с 7524 (БВХ и АЦ) в 2000 г. до 3510 в 2006 г. Суммарное количество пренатально и постнатально диагностированных случаев СД в 2000–2003 гг. было стабильным и составляло 135–140 случаев в год, а в 2005–2006 гг. возросло до 161 и 149 случаев в год соответственно, при этом значительно возросла доля пренатально выявленных случаев СД – с 53% в 2000 г. до 81% в 2005 г. Вместе с тем 10–20% беременных с позитивным скрининг-

тестом по различным причинам не прошли ИПД. Таким образом, благодаря реализованной национальной стратегии число случаев рождения детей с СД в Дании снизилось, а количество пренатально диагностированных случаев СД возросло на 30%.

A.M. Jaques и соавторы [31] проанализировали эффективность пренатальной диагностики ХА в штате Виктория (5,35 млн жителей). В 2003–2004 гг. ПБС прошли 44,9% женщин из 126 305 беременных; 3,9% женщин из всей популяции беременных прошли ИПД (без БХ-скрининга) по другим показаниям (возраст старше 37 лет – 63,8%, аномальные УЗ-находки – 16,8%, ХА в семье – 9,4%, прочее – 10%). В совокупности ИПД была проведена у 7,1% беременных (8938/126 305). За этот период в штате Виктория было зарегистрировано 353 беременности с СД, 244 (69,1%) – были пренатально диагностированы, 95% из них были прерваны, 12 женщин сохранили беременность, 143 плода с СД были диагностированы у беременных, прошедших пренатальный скрининг в I триместре беременности (110/38 584) и во II триместре (33/19 051), а 125 плодов с СД были диагностированы в группе беременных с другими указанными выше показаниями (в I триместре 101/1833, во II триместре 24/1516). Из числа всех пренатально кариотипированных плодов СД был выявлен в 2,7% случаев. Обращает внимание выраженная диспропорция по числу случаев СД, диагностированных в I и II триместрах беременности. В результате БВХ в 23,7% (211/888) был выявлен СД, то есть почти у каждой четвертой беременной, а после АЦ – в 1,8% (57/3091) – почти у каждой пятидесятой. Это свидетельствует о низкой эффективности критериев отбора беременных для пренатального кариотипирования во II триместре и выявляемости плодов с СД, что существенно уступает нашим результатам.

F. Rebhi проанализировал собственный десятилетний опыт (2003–2013 гг.) пренатального скрининга СД в Тунисе, охватившего 46,5% беременных [32]. Т21 пренатально выявлена в 84,9% случаев (средний срок беременности составил 17 нед, а средний возраст матери – 36,1 года). Ультразвуковой скрининг в I триместре позволил обнаружить 54,5% случаев Т21, во II триместре – 33% случаев Т21, БХ-скрининг во II триместре гестации охватил 24,3% случаев и способствовал выявлению СД в 9,1%.

Как отмечают N.J. Wald и соавторы [13], около 80% беременных охвачено ПБС, по результатам которого 5–6% из них попадают в группу повышенного риска возникновения ХА у плода. В свою очередь, 80% беременных с позитивными БХ-тестами проходят ИПД, и в конечном итоге около 30% беременных из тех, у кого пренатально обнаружен плод с СД, принимают решение прервать беременность.

Y. Chen и соавторы [33] провели анализ эффективности ИПД (БВХ и АЦ) плодов с СД с учетом материальных затрат в зависимости от стратегии отбора беременных на пренатальное кариотипирование. Проведя когортное исследование 10 тыс. беременных, было установлено, что выполнение ИПД на основе материнского возраста 35 лет и старше позволяет выявить и предотвратить 0,67 рождений СД при стоимости затрат 13,091 долл. США, в то время как стратегия, основанная на ПБС сыворотки крови матери, позволила предотвратить 1,41 рождений СД при стоимости затрат 56,048 долл. США. Несмотря на доказанную эффективность второй стратегии, она не нашла широкого применения в Китае в связи с высокой стоимостью (показатель детекции СД был в 2,1 раза выше при использовании БХ-тестов, однако стоимость затрат оказалась в 4,3 раза больше).

A. Sipek проанализирована эффективность комбинированного пренатального скрининга СД в I триместре в популяции Чешской Республики с ежегодным количеством ро-

дов 100 тыс. [34]. С 1994 по 2013 г. число пренатально диагностированных и новорожденных с Т21 возросло с 13,14 до 27,64/10 000, при этом количество матерей возрастом старше 35 лет в этой популяции увеличилось с 4,3% до 22,8%. Количество новорожденных с СД за этот период снизилось на 49% – с 7,79 до 4,09 случаев на 10 000 новорожденных ( $p < 0,005$ ), при этом количество выполненных инвазивных процедур снизилось на 14,4% – с 11 258 до 9674.

Основываясь на своем опыте, исследователи из Польши М. Wiechec и соавторы [35] считают достаточно эффективным в выявлении плодов с СД применение только УЗИ в пренатальном скрининге I триместра беременности без применения БХ-тестов. При оценке только ТВП показателем детекции плодов с Т21 составил 73,8%, при включении в протокол УЗИ еще и оценки дополнительных эхомаркеров ХА показателем детекции Т21 составил 91,7%.

Как показал многолетний опыт разных стран, пренатальный скрининг СД (с проведением ИПД), основанный только на возрасте матери, оказался недостаточно эффективным, поскольку большинство детей с Т21 рождаются у матерей моложе 35 лет. Кроме того, ИПД выполняется менее чем у 50% беременных, имеющих высокий риск ХА у плода [16].

Что касается эффективности пренатального УЗ- и БХ-скрининга ХА в I и II триместрах беременности, то, как видно из представленного небольшого обзора, в разных странах мира в I триместре беременности наблюдается более высокая результативность детекции СД по сравнению со II триместром, при этом большая часть из них была выявлена с помощью УЗИ, что сходно с результатами нашего исследования.

Около 30% плодов с Т21 имеют грубые морфологические аномалии, врожденные пороки сердца диагностируемые у 40% плодов с СД (преимущественно атриовентрикулярный канал и дефекты межжелудочковой перегородки), свыше десяти характерных фенотипических признаков СД детектируется с помощью эхографии, что позволяет при проведении рутинного УЗ-скрининга в I и II триместрах беременности отбирать плоды для пренатального кариотипирования [16].

В то же время, как показывает опыт национальной стратегии пренатального скрининга в Дании, наибольшая эффективность в детекции СД была реализована с помощью комбинированного скрининга в I триместре беременности. Что касается эффективности ИПД и ее влияния на распространенность СД при рождении, представляют интерес опубликованные данные Европейских стран и США.

По данным EUROCAT, за 2008–2012 гг. в 22 регионах 11 Европейских стран пренатально диагностировано 65,1% Т21 из числа всех зарегистрированных в базе данных случаев СД; за 2010–2014 гг. этот показатель возрос до 68,7% (3956/5758) [36].

Согласно подсчетам М. Bradford (2015) [37], в последнее время в США ежегодно рождается около 5300 детей с СД, что составляет 12,6 на 10 000 родившихся живыми. В результате пренатальной диагностики ежегодно abortируется около 3100 плодов с СД. Учитывая естественные потери вследствие СА, при отсутствии пренатальной диагностики в США ежегодно рождалось бы 7600 новорожденных с СД.

Ожидаемая распространенность СД среди живорожденных на 2010 г. составила бы 1:792, что чуть ниже показателя распространенности СД – 1: 691 (1447:10 000) новорожденного, опубликованного центром по контролю за болезнями за 2004–2006 гг. [38]. Интересно отметить, что общая распространенность случаев СД в США с учетом естественных потерь и элиминированных плодов с Т21 после ИПД оценивается как 1:365. Этот показатель коррелирует с распространенностью СД среди новорожденных в арабском мире, где аборт в случае СД не допускается. Среди арабского населения в Дубае распространенность СД при рождении состав-

ляет 1:449 (2,2 на 1000), а в Эмиратах – 1:319 (31,3 на 10 000), при этом среди населения не арабской национальности этот показатель составляет 1:602 (16,6 на 10 000) [39]. Расчетная распространенность СД среди новорожденных с учетом abortированных плодов с Т21 по результатам ИПД, полученная в нашем исследовании, практически совпадает с вышеупомянутыми данными [37, 38].

По мнению М. Bradford (2015) [37], аборт после ИПД сократил численность детей с СД, рождающихся в США, примерно на 30%. Автор [37] отметил региональные и расовые/этнические различия в распространенности abortов после пренатальной диагностики, проанализировав данные из 12 штатов: чаще всего прерывали беременность с плодом с СД представители азиатской расы (выходцы с островов Тихого океана) – 61%, затем белые (не латиноамериканцы) – 39%, афроамериканцы – 27% и меньше всего латиноамериканцы – 18% и американские индейцы – 16%. На регионально-территориальном уровне больше всего abortов отмечено на Гавайях (62%) и в Северо-восточных штатах (46%) и меньше всего – в Южных штатах (23%).

Экономические аспекты пренатальной диагностики СД, как и во многих других отраслях человеческой деятельности, в медицине представляет четыре основных типа экономических оценок: анализ минимизации затрат; анализ эффективности затрат; анализ полезности затрат и анализ выгодности затрат [39]. Применительно к оценке пренатального скрининга СД обычно применяется анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis).

А.О. Odibo и соавторы [40] провели оценку экономической эффективности девяти различных стратегий по СД:

- 1) отсутствие скрининга;
- 2) только УЗ-оценка воротникового пространства в I триместре беременности;
- 3) комбинированный (УЗ+БХ) скрининг в I триместре беременности;
- 4) только БХ-скрининг в I триместре беременности;
- 5) БХ-скрининг четырех маркеров во II триместре беременности;
- 6) интегрированный скрининг;
- 7) секвенционный (последовательный) скрининг;
- 8) интегрированный (но только) БХ-скрининг;
- 9) скрининг по фактору возраста матери.

Как отметили авторы, по количеству случаев детекции плодов с СД наиболее эффективным оказался секвенционный скрининг, однако он отличался более высоким процентом потерь плода после процедуры ИПД. Интегрированный БХ-скрининг был наиболее экономически эффективной стратегией. Однако добавление к комбинированному скринингу I триместра «генетического» УЗИ во II триместре оказалось наиболее экономически эффективной стратегией. По подсчетам авторов, если стоимость УЗ-оценки воротникового пространства менее 57 долл. США или когда «генетическое» УЗИ плода включено в модель скрининга II триместра, то комбинированный скрининг представляет наиболее экономически эффективную стратегию.

Мы не проводили сравнительного экономического анализа затрат на содержание пациентов с СД и стоимости всех затрат, направленных на пренатальную диагностику СД. В то же время следует отметить, что содержание одного ребенка с СД до 3 лет в Доме ребенка составляет порядка 102 200 грн/год (здесь и далее указана стоимость затрат на период до 2015 г.), в Доме инвалидов (в возрасте от 3 до 18 лет) – 66 795 грн/год, а в центре реабилитации детей-инвалидов (при условии, что ребенок с СД живет в семье) – 52 697 грн/год, при этом не считая затрат на социальные выплаты на детей-инвалидов: до 6 лет – 825 грн/мес, с 6 до 18 лет – 1028 грн/мес (с 2016 г. – 3302 грн/мес и 4115 грн/мес



соответственно) Исходя из этого, финансовые затраты государства на содержание одного ребенка с СД до 18 лет в целом составляют около 1 млн грн, а при средней продолжительности жизни около 55 лет и содержании одного пациента с СД в доме-интернате для инвалидов составляет еще около 2,5 млн грн – итого до 3,5 млн грн.

Однако подсчитать экономический эффект от 242 предотвращенных рождений плодов с СД можно весьма приблизительно. С одной стороны, необходимо учесть увеличивающиеся с возрастом затраты на медицинскую реабилитацию и социальную адаптацию людей с СД (задействованных специалистов: кинезиотерапевта, физиотерапевта, узкопрофильных специалистов, педагогов, психологов, учителей, мастеров-наставников по приобретению профессиональных навыков и др.). С другой стороны, необходимо учесть затраты на всю систему пренатальной детекции плодов с СД – подготовку и оплату труда задействованных медработников различных специальностей, оборудование, реактивы, медикаменты, расходный материал.

По подсчетам зарубежных экспертов, экономические затраты на выявление каждого нового случая – плода с СД составляют 257 евро при проведении комбинированного пренатального скрининга и 660,9 евро – при использовании NIPT. При этом прямые медико-санитарные и немедицинские расходы на одного пациента с СД составляют 250 тыс. евро, а учитывая косвенные издержки, связанные с заболеваемостью и смертностью, совокупная стоимость жизнеобеспечения пациентов с СД составляет приблизительно 715 тыс. евро [41]. В Украине подобный анализ не проводился.

### Дальнейшие перспективы пренатального скрининга хромосомных аномалий плода и синдрома Дауна в Украине

По данным МЗ Украины (2014 г.), в стране зарегистрировано 4068 детей-инвалидов с СД до 17 лет, что свидетельствует об актуальности проблемы и возможности дальнейшего снижения частоты рождения детей с этой патологией.

В 2015 г. МЗ Украины издало Приказ № 685 от 20.10.2015 г. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при синдромі Дауна» [42], согласно которому утвержден Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высококвалифицированной) медицинской помощи «Синдром Дауна» и адаптированное клиническое руководство. В них представлены основные принципы и алгоритмы действий при медико-генетическом консультировании, пренатальном скрининге в I и II триместрах беременности, проведения ИПД, а также организации медицинской помощи пациентам с СД (в разные возрастные периоды жизни) и их семьям.

В последние годы FMF предлагает новую модель контингентного скрининга ХА [43]. На первом этапе осуществляется стандартный комбинированный скрининг ХА в 11–14 нед беременности, в результате чего при высоком риске СД с пороговым значением 1:10 и выше рекомендуется выполнение ИПД; при среднем значении риска (1:11 – 2500) в качестве второго этапа скрининга предлагается NIPT, по результатам которого можно определить необходимость проведения ИПД; при низком значении риска (менее 1:2500) рекомендуется только УЗИ во II триместре беременности.

В ряде стран предлагается подобная модель контингентного скрининга, но с более низким пороговым уровнем «отсечки» высокого риска ХА – 1:50 как показания к ИПД и порогового значения низкого риска – 1:1000. Однако результативность этой модели во многом будет зависеть от качества проведения комбинированного скрининга ХА. В 11–14 нед

гестации успешность реализации пренатального скрининга ХА в Украине в дальнейшем связана с устранением ряда серьезных недостатков и нерешенных проблем, таких, как:

- отсутствие единой национальной/региональной стратегии и протокола пренатального скрининга СД;
- разобщенность и неоднородность лабораторной базы, задействованной в пренатальном БХ-скрининге ХА (разнообразие лабораторного оборудования, программного обеспечения);
- отсутствие достоверной информации об охвате беременных комбинированным пренатальным скринингом в 11–14 нед гестации (не отражается в стат. формах Ф.21 и Ф.49);
- отсутствие национальной системы качества и аудита ПБХ-скрининга.

На эффективность пренатального скрининга СД и других ХА в определенной мере также способны влиять и такие факторы, как: несвоевременная постановка женщин на учет по беременности, особенно в I триместре; недостаточная осведомленность беременных на уровне женских консультаций и семейных амбулаторий о необходимости пренатального БХ-скрининга и своевременности его прохождения; порой недостаточное осознание/понимание и отсутствие направленной систематизированной деятельности со стороны врачей/медсестер первичного уровня (семейные амбулатории, ЦПМСД, ж/к) по формированию потока беременных на пренатальный скрининг в корректные сроки.

### ВЫВОДЫ

1. Показатель пренатальной выявляемости плодов с синдромом Дауна (СД) из числа всех зарегистрированных карiotипированных случаев трисомии 21 – Т21 (пре- и постнатально) в Днепропетровской области соответствует средне-европейскому уровню – 65% (в регионе деятельности центра – 37,7%).
2. Анализ показаний к проведению неинвазивной пренатальной диагностики у беременных плодами с СД показал, что чаще всего Т21 выявлена на основе детекции характерных ультразвуковых аномалий и маркеров – 97,5% (в том числе только при обнаружении УЗ-проявлений у женщин моложе 40 лет и отсутствии биохимических маркеров – 69,5%), значительно реже СД был выявлен только по фактору материнского возраста – 1,4% или на основе высокого биохимического риска – 0,7%.
3. Распространенность СД среди новорожденных Днепропетровской области в результате пренатальной диагностики хромосомных аномалий составила 1:1257, что в 1,8 раза ниже среднепопуляционной частоты (1:700); в других областях региона деятельности центра этот показатель в 1,1–1,55 раза ниже популяционной.
4. При отсутствии существующей системы пренатальной диагностики СД его распространенность соответствовала бы общепопуляционной: в Днепропетровской области – 1:686, в Черкасской – 1:771, Запорожской области – 1:793 и Херсонской области – 1:803.
5. Совершенствование качества выполнения пренатального ультразвукового и биохимического скрининга, а также рост информированности и мотивации беременных к его своевременному прохождению способны повысить эффективность выявляемости плодов с СД.

*Авторы выражают благодарность руководителям медико-генетической службы из областей региона деятельности ОКУ «МЦМГ и ПД» (г. Кривой Рог) за сведения о рождении детей с хромосомными аномалиями и об исходах беременности у женщин, прошедших инвазивную пренатальную диагностику.*

**Ефективність пренатальної діагностики синдрому Дауна у шести областях Центрального і Південно-Східного регіонів України**  
**М.П. Веропотвелян**

**Efficiency of Prenatal Down Syndrome Diagnosis in the six oblasts of the south-east and central regions of Ukraine**  
**N.P. Veropotvelyan**

У структурі вродженої і спадкової патології особливе місце посідають хромосомні анеуплоїдії (ХА), частота яких становить 6–8 на 1000 живонароджених. Серед поширених ХА найчастіше діагностують трисомію 21-ї хромосоми (Т21), загальнопопуляційна частота якої становить 1:700–800 живонароджених.

**Мета дослідження:** вивчення ефективності пренатального скринінгу ХА (синдрому Дауна – СД) у регіоні діяльності центру за 2010–2015 рр.; встановлення реальної поширеності СД з урахуванням народжених і пренатально діагностованих, елімінованих плодів з Т21; на підставі ретроспективного аналізу показань до пренатального каріотипування у всіх виявлених випадках СД у плода визначення їхньої структури та рейтингу зустрічальності; за даними літератури проведення порівняльного аналізу з подібними дослідженнями в інших країнах світу.

**Матеріали та методи.** За 6 років (2010–2015 рр.) було виконано 3137 інвазивних пренатальних втручань, з них 720 – біопсії ворсин хоріона, 929 – плацентоцентезів, 1488 – амніоцентезів вагітним з високим ризиком виникнення ХА у плода, які звернулися з шести областей регіону діяльності центру.

**Результати.** З числа 3137 пренатально каріотипованих досліджень виявлено усього 558 випадків ХА плода, у тому числі 288 плодів з Т21. Ретроспективний аналіз структури показань до інвазивної пренатальної діагностики у 288 вагітних з пренатально виявленими плодами з СД представлений таким чином:

– окремі: тільки вік матері 40 років і більше – 4 (1,38%); ультразвукові (УЗ) знахідки (аномалії і маркери ХА) – 192 (69,5%); високий біохімічний ризик ХА – 2 (0,7%);

– поєднані: вік матері 40 років і більше + УЗ-знахідки – 36 (13%); вік матері 40 років і більше + УЗ- і біохімічні (БХ) маркери – 8 (2,8%); УЗ знахідки + позитивний БХ-тест – 32 (11,5%). Народження попередньої дитини з СД у вагітної віком до 40 років за відсутності УЗ- і БХ-маркерів – 1 (0,34%).

У сукупності УЗ-знахідки (аномалії і маркери ХА) виявляли у 97,5% випадків пренатально діагностованих плодів з СД. Показник пренатального виявлення плодів з СД з числа всіх зареєстрованих каріотипованих випадків Т21 (пре- і постнатально) у Дніпропетровській області відповідає середньоєвропейському рівню – 65% (у регіоні діяльності центру – 37,7%). З урахуванням 242 випадків СД у плодів, абортів до 22 тиж гестації, реальна поширеність Т21 у разі їхнього народження становила б 1: 766 (13 на 10 000 новонароджених).

**Заключення.** Поширеність синдрому Дауна (СД) серед новонароджених Дніпропетровської області у результаті пренатальної діагностики хромосомних аномалій становила 1:1257, що в 1,8 разу нижче середньопопуляційної частоти (1:700); в інших областях регіону консультативно-діагностичної діяльності центру цей показник в 1,1–1,55 разу нижчий за популяційну. За відсутності існуючої системи пренатальної діагностики СД його поширеність в областях регіону в середньому відповідала б загальнопопуляційній – 1:766 новонароджених.

**Ключові слова:** хромосомні аномалії, синдром Дауна, стратегії пренатального скринінгу, ультразвукова діагностика, інвазивна пренатальна діагностика, ультразвукові маркери.

Chromosomal aneuploidy (CA), having an incidence rate of 6-8 per 1000 live births, holds a special place in the structure of congenital and hereditary pathology. Among the common CA, trisomy 21 chromosomes (T21) is the most frequently found (its incidence rate in the general population amounts to 1:700–800 live births).

**The objective:** to study the efficiency of prenatal screening of CA (Down's syndrome, DS) in the areas under the Center's operational activity in the period of 2010-2015; To estimate the actual prevalence of DS in terms of born and prenatally diagnosed, eliminated fetuses with T21; On the basis of retrospective analysis of indications for prenatal karyotyping, in all detected cases of DS, to specify their structure and incidence rate; Based on data from medical literature, to make a comparative analysis with similar studies in different countries around the world.

**Patients and methods.** Over the six years (2010–2015) we have performed 3,137 invasive prenatal interventions, among which are 720 chorionic villus biopsies, 929 placental biopsies, and 1,488 amniocentesis of pregnant women having a high risk of CA, who were seeking medical help from our center whose operational activity covers 6 provinces (oblasts).

**Results.** From 3,137 prenatally karyotyped studies, there have been found only 558 cases of fetal CA, including 288 fetuses with T21.

A retrospective analysis of the structure of indications for invasive prenatal diagnosis in 288 pregnant women, having fetuses with prenatally detected DS, is presented as follows:

– separate: only 40-aged and above mothers – 4 (1,38%); Ultrasound (US)-findings (anomalies and markers of CA) – 192 (69,5%); High biochemical risk of CA – 2 (0,7%);

– combined: the mother's age is 40 and above + US findings – 36 (13%); The mother's age is 40 and above + US and biochemical (BC) markers – 8 (2,8%); Ultrasound findings + positive BC test – 32 (11,5%). Delivery of the previous child with DS by a pregnant woman under 40 years with no ultrasound and BC markers – 1 (0,34%).

In total, ultrasound findings (anomalies and markers of CA) were found in 97.5% of cases of prenatally detected fetuses with DS. The index of prenatal detection of fetuses with Down syndrome of all registered karyotyped cases of T21 (pre- and postnatal) in the Dnepropetrovskaya oblast corresponds to the average European level - 65%, (in the areas of the center's operational activity – 37,7%). Taking into account 242 cases of DS in fetuses aborted prior 22 weeks of gestation, the actual prevalence of T21 in case of their birth would be 1:766 (13 per 10,000 infants).

**Conclusions.** Prevalence of Down syndrome among newborns in the Dnepropetrovskaya oblast as a result of prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities makes 1: 1257, which is 1.8 times lower than the incidence in the average population (1:700); In other areas covered by the center's consulting and diagnostic activity this rate is 1,1–1,55 times lower than that of the population one. In the absence of the existing system of prenatal diagnosis of Down syndrome, its average prevalence in these provinces would correspond to that of the general population 1:766 newborns.

**Key words:** chromosomal abnormalities, Down syndrome, prenatal screening strategies, ultrasound diagnosis, invasive prenatal diagnosis, ultrasound markers.

**Сведения об авторе**

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (05642) 92-49-30. E-mail: [genetika@ukrpost.ua](mailto:genetika@ukrpost.ua)

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Penrose LS. 1933. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. J Genet. 27: 219-224.	prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. Eur J Hum Genet. 20(5): 521–526.	8. Baird PA, Sadovnick AD.1987. Life expectancy in down syndrome. J.Pediatr. 110: 849-854
2. See <a href="https://www.cdc.gov/neddd/birthdefects/downsyndrome.html">https://www.cdc.gov/neddd/birthdefects/downsyndrome.html</a>	4. Hassold TJ, Jacobs PA. 1984. Trisomy in Man. Annual Review of Genetics. 18: 69-97.	9. Snijders RJ, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nickolaides KH.1999. Maternal age and gestation -specific risk for trisomy 21. Ultrasound Obstet.Gynecol. 13:167-170.
3. Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, Greenlees R, Haeusler M et al. 2012. Rare chromosome abnormalities,	5. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. 1999. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. Prenat Diagn. 19(2): 142-145.	
	6. Cuckle H. 1999. Down syndrome fetal loss rate in early pregnancy. Prenat Diagn. 19: 1177-1179.	
	7. Benn PA, Egan JF. 2000. Survival of Down syndrome in utero. Prenat Diagn. 20(5):432-439.	

10. Spencer K. 1999. Accuracy of Down's syndrome risks produced in a prenatal screening program. *Ann Clin Biochem.* 36:101-103.
11. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. 1997. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen.* 4(4):181-246.
12. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Kennard A, Smith D. 1992. Maternal serum screening for Down's syndrome: the effect of routine ultrasound scan determination of gestational age and adjustment for maternal weight. *Br J Obstet Gynaecol.* 99(2):144-149.
13. Wald NJ, Densem JW, Smith D, Klee GG. 1994. Four-marker serum screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 14(8):707-716.
14. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. 2003. 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. *Br J Obstet Gynaecol.* 110:281-286.
15. Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Brogan K, Cameron AD, Connor JM. 2004. First-trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice. *Prenat Diagn.* 24:774-780.
16. Khalil A, Pandya P. 2006. Screening for down syndrome. *Br J Obstet Gynaecol India.* 3; 56:205-211.
17. Kuppermann M, Nease RF, Learman LA, Gates E, Blumberg B, Washington AE. 2000. Procedure-related miscarriages and Down syndrome-affected births: implications for prenatal testing based on women's preferences. *Obstet Gynecol.* 96(4):511-516.
18. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. 2000. Amniocentesis and chorionic vil-lus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev.* (3):CD003252.
19. Nicolaides KH, Spencer K, Avidou K, Faiola S, Falcon O. 2005. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 25(3):221-226.
20. Kagan KO, Staboulidou I, Cruz J, Wright D, Nicolaides KH. 2010. Two-stage first-trimester screening for tri-somy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 36(5): 542-547.
21. Веропотвелян Н.П. 2016. Современные возможности пренатальной диагностики и медицины плода в Украине: становление, реалии, проблемы и перспективы. *Жіночий лікар*, 1:54.
22. Zimmermann B. 2012. Noninvasive prenatal aneuploidy testing of chromo-somes 13, 18, 21, X, and Y, using tar-geted sequencing of polymorphic loci. *Prenatal Diagnosis.* 32:1233-1241.
23. Nicolaides KH et al. 2013. Validation study of maternal blood cell-free DNA testing by targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms at chromosomes 13,18,21,X and Y. *Prenatal Diagnosis.* 33:575-579.
24. Веропотвелян НП, Погуляй ЮС. 2015. Последние достижения в обла-сти неинвазивной пренатальной диа-гностики (NIPD/NIPT) и новые стра-тегии пренатального скрининга хро-мосомных аномалий. *Пренатальная диагностика.* 14(2):101-110.
25. Spencer K. 2005. First trimester maternal serum screening for Down's syndrome: evaluation of the DPC Immulite 2000 free Я-hCG and preg-nancy-associated plasma protein-A assays. *Ann Clin Biochem.* 42:30-40
26. Spencer K. 2003. Risk, a QC parameter. *DSNEWS.* 10(1):30.
27. Cuckle H. 2007. Coefficient of vari-ance. *DSNEWS.* 14(2):25.
28. Urban MF, Stewart C, Ruppelt T, Geerts L. 2011. Effectiveness of prena-tal screening for Down syndrome on the basis of maternal age in Cape Town. *S Afr Med J.* 101(1):45-48.
29. Larsen SO, Hansen J, Christiansen M, Nurgaard-Pedersen B. 2002. Prenatal diagnosis of Down syndrome in Denmark 1980-1998 and future progress perspectives. *Ugeskr Laeger.* 23;164(39):4532-4536.
30. Ekelund CK, Juergensen FS, Petersen OB, Sundberg K, Tabor A (Danish Fetal Medicine Research Group) 2008. Impact of a new national screening policy for Down's syndrome in Denmark: population based cohort study. *BMJ.* 27;337:2547.
31. Jaques AM, Collins VR, Muggli EE, Amor DJ, Francis I, Sheffield LJ, Halliday JL. 2010. Uptake of prenatal diagnostic testing and the effectiveness of prenatal screening for Down syn-drome. *Prenat Diagn.* 30(6):522-530.
32. Rebhi F et al. 2014. Screening for Down syndrome. 13th World Congress in Fetal Medicine
33. Chen Y, Qian X, Li J, Zhang J, Chu A, Schweitzer SO. 2007. Cost-effec-tiveness analysis of prenatal diagnosis intervention for Dow'n syndrome in China. *Int J Technol Assess Health Care.* 23(1):138-145.
34. Лырек А, Gregor V, Лырек А, Норбиек J, Calda P. First trimester combined test improved the perform-ance of screening for trisomy 21; pop-ulation data. *Dep. Obst&Gynaec., First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Charles University, Prague, Czech.* 14th World Congress in Fetal Medicine
35. Wiechec M, Knafel A, Nocun A, Matyszkiewicz A, Juszczyk M, Wiercinska E, Lataja E. 2016. How Effective Is First-Trimester Screening for Trisomy 21 Based on Ultrasound Only?. *Fetal Diagn Ther.* 39(2):105-112.
36. See [http://www.eurocat-network.eu/prenatalscreeninganddiagnosis/prenataldetection\(pd\)rates](http://www.eurocat-network.eu/prenatalscreeninganddiagnosis/prenataldetection(pd)rates)
37. Bradford M. 2015. New Study: Abortion after Prenatal Diagnosis of Down Syndrome Reduces Down Syndrome Community by Thirty Percent 21.
38. See <http://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/features/birthdefects-keyfindings.html>
39. Jefferson T, Demicheli V, Mugford M. 2000. Elementary economic evalua-tion in health care. *BMJ Books.*
40. Odobo AO, Stamilo DM et al. 2006. A cost-effectiveness analysis of prena-tal screening strategies for Down syn-drome. *Obstet.Gynecol.* 107(1):209
41. Beulen L, Grutters JP, Faas BH, Feenstra I, van Vugt JM, Bekker MN. 2014. The consequences of imple-menting non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 182:53-61.
42. Наказ МОЗ України від 20.10.2015 № 685 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних доку-ментів зі стандартизації медичної до-помоги при синдромі Дауна».
43. Cuckle H. 2014. Screening for ane-uploidies by cf DNA analysis of mater-nal blood-models for clinical implemen-tation. Abstracts 13-th World Congressin FetaL Medicine (France Nice, 2014).

Статья поступила в редакцию 23.05.17