

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕНАТАЛЬНОГО МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ В ЗАО ГОРОДА МОСКВЫ И НОВОМОСКОВСКОМ РАЙОНЕ

Мещерякова Т.И.^{1,2}, Лукаш Е.Н.^{1,2}, Сиракян И.К.¹, Кузнецов М.И.^{1,3}, Иванова О.Г.¹,
Мутовин Г.Р.², Притыко А.Г.²

¹ Филиал № 4 «Родильный дом №3 ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия (119501, г. Москва, ул. Нежинская, д. 3), e-mail: rd3@mosgorzdrav.ru;

² ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия (119620, г. Москва, ул. Авиаторов, д. 38), e-mail: npcprakt@mail.ru;

³ ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия (127474, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1), e-mail: mmsu@mmsu.ru

Цель исследования. Проведение сравнительного анализа эффективности пренатальной диагностики (ПД) хромосомных аномалий (ХА). **Материал и методы.** За период с 2012 по 2014 г. в кабинет медико-генетической консультации обратилось 1102 женщины в периоде беременности. Инвазивная диагностика проведена 170 беременным с учетом выявленных ультразвуковых и биохимических маркеров. **Результаты исследований.** Инвазивные методы позволили диагностировать хромосомную патологию у 26 плодов. Показатель эффективности инвазивной пренатальной диагностики составил 15,3 %, что соответствует международному стандарту Фонда медицины плода (FME, Англия). **Заключение.** Система организации массового раннего пренатального скрининга требует дальнейшего усовершенствования. Для повышения диагностических возможностей лабораторий пренатальной диагностики необходимо внедрять современные методы исследования, такие как хромосомный микроматричный анализ и метод количественной ПЦР (QFPCR).

Ключевые слова: пренатальная диагностика, инвазивные методы исследования, хромосомные аномалии.

THE EFFICIENCY OF PRENATAL GENETIC COUNSELING IN THE CITY OF WESTERN ADMINISTRATIVE DISTRICT OF MOSCOW AND IN THE REGION OF “NEW” MOSCOW

Meshcheryakova T.I.^{1,2}, Lukash E.N.^{1,2}, Sirakanyan I.K.¹, Kuznetsov M.I.^{1,3}, Ivanova O.G.¹,
Mutovin G.R.², Prityko A.G.²

¹ Branch №4 “The Maternity Hospital №3 of “The Center of Family Planning and Reproduction” of the Moscow Health Department, Moscow, Russia (119501, Moscow, Nezhinskaya Str., 3), e-mail: rd3@mosgorzdrav.ru

² Scientific and Practical Center of Medical Care for Children, Moscow, Russia (119620, Moscow, Aviatorov Str., 38), e-mail: npcprakt@mail.ru

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia (127474, Moscow, Delegatskaya Str., 20, bld.1), e-mail: mmsu@mmsu.ru

The aim of the research. To conduct a comparative analysis of prenatal diagnostics efficiency in field of chromosomal abnormalities. **Material and methods.** During pregnancy 1102 women consulted medical genetic service from 2012 up to 2014. Invasive diagnostics based on ultrasonic and biochemical markers was applied to 170 of patients. **The results of the research.** Invasive methods allowed to diagnose chromosomal pathology of 26 fetuses. The efficiency index of invasive prenatal diagnostics was 15.3 % which is in line with the international standard of the Fetal Medicine Foundation UK. **Conclusion.** The system of obligatory screening at early pregnancy stages is to be further developed. To increase efficiency of the prenatal diagnostic laboratories new methods are to be implemented, such as Chromosomal Micro Matrix Analysis and QFPC.

Keywords: Prenatal diagnostics, invasive methods of research, chromosomal abnormalities.

Особенностью медико-генетического консультирования является его профилактическая направленность. Значительный прогресс в профилактике врожденной и наследственной

патологии связан с разработкой и внедрением в практику комплекса методов пренатальной диагностики, позволяющих дать оценку состояния плода, установить точный диагноз для предоставления будущим родителям исчерпывающей информации о степени риска рождения больного ребенка. В зависимости от задач исследования и сроков беременности используются различные генетические методы диагностики.

В настоящее время в 77 регионах РФ внедрен стандартизированный протокол обследования беременных женщин с целью ранней пренатальной диагностики хромосомных аномалий. Международный стандарт протокола обследования разработан Фондом медицины плода (FMF, Англия). Сроком такого скрининга установлен первый триместр беременности (период 11–13,6 недель), включающего ультразвуковое исследование плода и биохимический анализ материнских сывороточных маркеров. Ультразвуковые исследования проводятся только специалистами экспертного уровня, имеющими международный сертификат FMF, а определение сывороточных маркеров (PAPP-A и свободной бета-субъединицы ХГЧ) производится исключительно сертифицированными FMF анализаторами.

Для оценки индивидуального риска хромосомных аномалий используется программа Astraia, позволяющая (кроме оценки рисков) проводить внешний аудит ультразвуковых и биохимических измерений. Беременным женщинам, попавшим в группу высокого генетического риска (с пороговым значением до 1/100), проводится медико-генетическое консультирование и инвазивная пренатальная диагностика (ПД). При таком подходе значительно снижается число женщин, которым требуется проведение инвазивной диагностики, а вероятность выявления синдрома Дауна и других хромосомных заболеваний увеличивается до 95 %.

Целью настоящего исследования является анализ эффективности пренатальной диагностики на материале обследования беременных женщин, проживающих на территории Западного административного округа города Москвы и «новой» Москвы.

Материалы и методы

Проведен анализ результатов работы службы пренатальной диагностики родильного дома №3 за 2012–2014 годы. Работа по пренатальной диагностике проводилась в соответствии с приказами Департамента здравоохранения от 27 октября 2009 года № 1376 «О дальнейшем совершенствовании организации пренатальной диагностики врожденной и наследственной патологии» и от 14 июня 2013 года № 600 «О совершенствовании организации пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития плода/ребенка». При этом следует учесть, что служба пренатальной диагностики в Москве находится на начальном этапе внедрения международного стандарта обследования беременных женщин.

Для расчета риска рождения ребенка с хромосомной патологией с учетом возраста матери, данных анамнеза, УЗИ и концентрации обоих сывороточных белков в 1 триместре использовалась программа «LifeCycle» (Perkin Elmer Life & Analytical Science, Wallac, Oy, P.O.Box 10 FIN-20101 Turku, Finland), поставщик ООО «Приборы Ой» (Москва). К группе беременных высокого риска рождения детей с хромосомной патологией относили пациенток при риске более чем 1 на 250. Женщины из группы высокого риска направлялись на консультацию врача-генетика в родильный дом № 3.

За период с 2012 по 2014 г. медико-генетическое консультирование на базе родильного дома № 3 проведено 1102 беременным женщинам. Необходимость в проведении инвазивной диагностике была определена для 341 женщины. 171 женщина (50,15 %), учитывая возможность добровольного обследования, отказались от проведения процедуры в настоящий момент. Инвазивная цитогенетическая диагностика проведена 170 беременным с учетом выявленных ультразвуковых и биохимических маркеров. Ультразвуковые исследования состояния плода проводились в сроке беременности 11–14 недель врачами-специалистами, имеющими допуск на проведение ультразвукового скринингового обследования в 1 триместре и специализирующихся на пренатальном выявлении врожденных пороков развития.

Родильный дом № 3 располагает необходимыми техническими и организационными возможностями для пренатального кариотипирования плода в целях исключения хромосомной патологии. Так, в зависимости от срока беременности применяются все методы инвазивной ПД для получения клеток плода и зародышевых оболочек: хорионбиопсия, амниоцентез и кордоцентез. Цитогенетическое исследование плодного материала проводится врачом-цитогенетиком генетической службы Научно-практического центра медицинской помощи детям.

Результаты и обсуждение

С момента организации медико-генетического консультирования в роддоме № 3 (период 2012–2014 гг.) за соответствующей помощью обратились 1102 женщины в периоде беременности 1-го и 2-го триместра.

Среди беременных с высоким риском, обратившихся к врачу-генетику, причины обращения распределились следующим образом: женщины, обратившиеся по результатам биохимического скрининга сывороточных маркеров (52,6 %), женщины старше 35 лет (24,6 %) и женщины, имеющие ультразвуковые (УЗ) маркеры хромосомной патологии у плода (11,4 %), а также по иным причинам (см. рис. 1).

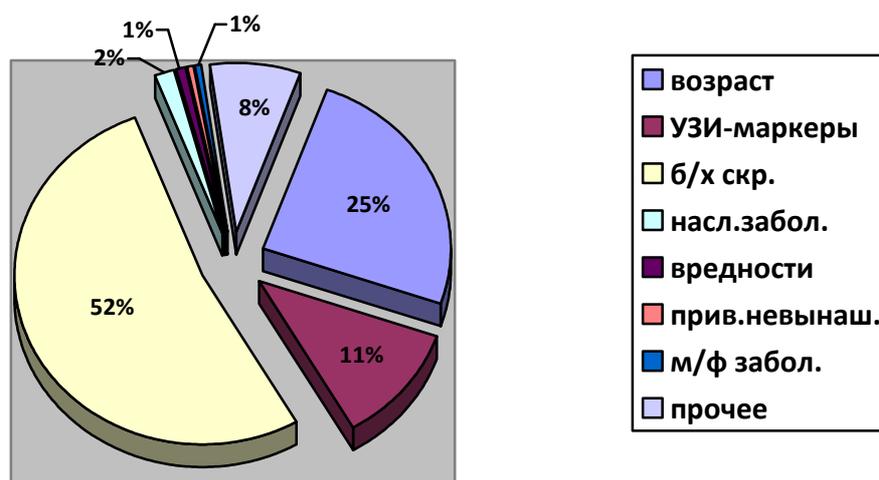


Рис. 1. Структура патологии беременности в зависимости от причины обращения

В результате обращения сформирована группа женщин с высоким риском хромосомной патологии у плода, которым показано проведение инвазивной ПД. Инвазивная ПД рекомендована в 341 случае. Из них 156 (45,7 %) женщин отказались от исследования по психологическим и религиозным причинам. Около 1,5 % женщин имели медицинские противопоказания к проведению инвазивной пренатальной диагностики, 3 % женщин выразили желание проводить диагностику в других лечебных учреждениях.

Всего было проведено 170 инвазивных ПД. Биопсия хориона (плаценты) в 1-м триместре беременности с целью кариотипирования плода составила 8,2 % от всех исследований. Большое количество инвазивных вмешательств пришлось на амниоцентез (88,2 %), проводимый во 2-м триместре беременности. Кордоцентез (2-й триместр) составил 3,5 %. Пренатальная диагностика с помощью кордоцентеза проведена только в случаях выявления поздно манифестирующих пороков развития по результатам ультразвукового исследования плода.

Следует отметить, что хорионбиопсия с последующим кариотипированием ворсин хориона в первом триместре беременности имеет важное преимущество перед другими инвазивными методами, так как позволяет получить быстрый ответ и, при необходимости, прервать беременность еще на ранних сроках с наименьшим риском для здоровья женщины.

По рекомендациям международного стандарта FMF в структуре всех пренатальных инвазивных процедур доля самой ранней по срокам проведения хорионбиопсии должна составлять не менее 60 %, а доля кордоцентезов – не более 2 %. Кордоцентез, как наиболее значимая по осложнениям манипуляция, может проводиться только в исключительных случаях с целью выбора тактики ведения беременности и родоразрешения с учетом состояния матери и состояния (заболевания) плода [1].

В нашем исследовании небольшое количество хорионбиопсии связано со сниженной эффективностью организации пренатальной диагностики в женских консультациях ЗАО города Москвы. Такая картина обусловлена поздними сроками постановки на учет в женских консультациях беременных женщин, что снижает возможность их информированности о генетических рисках. Так, в большинстве случаев женщины из группы высокого генетического риска получали медико-генетическое консультирование во втором триместре беременности, что приводило к поздней диагностике хромосомных аномалий у плода, а в ряде случаев и к отказу пациенток от инвазивных процедур.

За истекшие 2,5 года по результатам 170 инвазивных пренатальных диагностик выявлено 26 хромосомных аномалий, то есть эффективность инвазивной ПД составила 15,3 %. По результатам 2008–2009 годов данный показатель по РФ в среднем составил 8,7 % [2].

Между тем по данным международного стандарта FMF, инвазивная ПД считается достаточно эффективной, если она достигает 15 % и выше. По итогам федерального аудита за 2012 и 2013 годы, проведенного в регионах РФ, где был внедрен международный стандарт ранней ПД, средний показатель эффективности инвазивной ПД составил 28,3 % и 28 % соответственно, в Московской области – 35 % [2,3].

Таким образом, приведенные сравнительные данные показывают, что современный алгоритм проведения пренатального скрининга является наиболее эффективным методом массового обследования беременных женщин.

Часто встречаемый и наиболее сложный для пренатальной диагностики из всех хромосомных аномалий является синдром Дауна. В нашем исследовании было выявлено 24 плода с синдромом Дауна, 1 плод с синдромом Эдвардса и 1 плод с полисомией по У-хромосоме. Показания для применения инвазивных методов пренатальной диагностики и результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показания к проведению инвазивной пренатальной диагностики и результаты

показания	количество инвазивных процедур	хромосомная патология у плода
Возраст (>35 лет)	15	полисомия по У-хромосоме - 1
УЗ-маркеры	32	с.Дауна - 2
высокий риск ХА по б/х скринингу	54	с.Дауна - 2
возраст + УЗ-маркеры + б/х скр.	12	с.Дауна - 8
возраст + б/х скрининг	42	с.Дауна - 8
УЗ-маркеры + б/х скрининг	13	с.Дауна – 4 с.Эдвардса – 1

мозаицизм, огранич. плацентой	2	-
ВСЕГО	170	26

Риск многих хромосомных заболеваний у плода возрастает с увеличением возраста матери. Женщины 35 лет и старше составляют самую многочисленную группу среди беременных, которым поводится инвазивная пренатальная диагностика, хотя удельный вес этих женщин находится в пределах 5 % от общего числа в популяции.

Средний возраст женщин с выявленной хромосомной патологией плода составил 36,8 лет (среди женщин с патологией плода синдромом Дауна – 36,5 лет). В 33,3 % случаев трисомия по 21 паре хромосом была выявлена у плодов женщин возрастной группы 35–40 лет; в 33,3 % случаев среди женщин старше 40 лет и в 33,3 % случаев среди женщин моложе 35 лет.

У женщин в возрасте до 35 лет, имеющих высокий индивидуальный риск хромосомных аномалий у плода по результатам биохимического скрининга сывороточных маркеров (программа LifeCycle), хромосомные аномалии были выявлены только в двух случаях.

Сочетание ультразвуковых маркеров с возрастным фактором (>35 лет) и/или с измененным биохимическим скринингом сывороточных маркеров значительно повышали эффективность инвазивной ПД. В нашем исследовании в данных случаях показатель эффективности инвазивной ПД достигал 52 % (рис. 2).

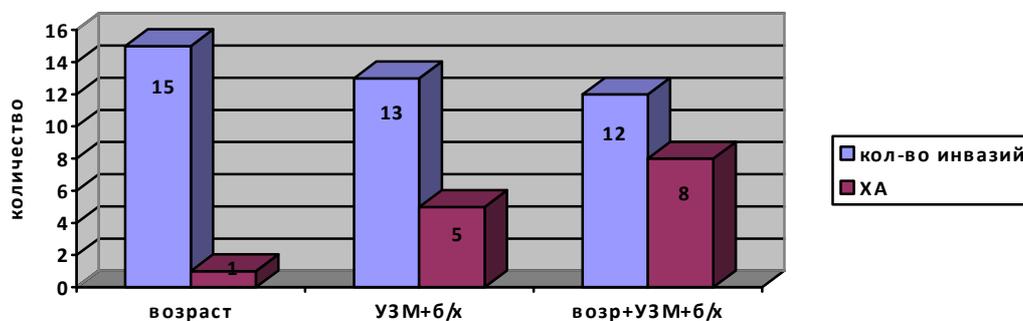


Рис. 2. Эффективность инвазивной ПД при различных показаниях к ее проведению

Наиболее ценным УЗ маркером хромосомных аномалий по праву считается толщина воротникового пространства (ТВП). В нашем исследовании ТВП у плодов с синдромом Дауна в сроке гестации 11–13,6 недель имела значения от 1 мм до 5,0 мм. Среди женщин с синдромом Дауна у плода в 12 случаях из 24 (50 %) были выявлены ультразвуковые маркеры хромосомной патологии в первом триместре беременности в виде расширения воротникового пространства. Вместе с тем расширение воротникового пространства наблюдалось в 30 случаях. То есть в 18 (60 %) случаях не было выявлено хромосомных аномалий у плода.

Нормальный кариотип при увеличении ТВП у плода нельзя однозначно расценивать положительно.

Как уже отмечалось другими исследователями, расширение воротникового пространства является типичным фенотипическим проявлением, характерным не только для хромосомных аномалий, но и для врожденных пороков развития (ВПР) [5]. Наиболее часто из ВПР регистрируются врожденные пороки сердца и скелетные дисплазии [4].

В настоящее время пренатальное выявление синдромальной патологии у плодов с УЗ-маркерами или ВПР является сверхзадачей, и в некоторых случаях нам может оказать значительную помощь современные методы исследования. Использование хромосомного микроматричного анализа (ХМА) в пренатальной диагностике группой исследователей Warner R.J. et al. позволило определить дополнительные клинически значимые отклонения у 6 % плодов, имеющих УЗ-маркеры и нормальный кариотип [6].

Одной из основных задач врача-генетика является выбор правильного метода подтверждающей диагностики. Помимо двух, ставших уже классическими, методов изучения хромосомных аномалий – кариотипирования и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH-метод), в последнее время большее распространение получают методы на основе технологии ХМА. Каждый из перечисленных методов диагностики имеет свои показания к применению и также ограничения. ХМА обладает наибольшей информативностью, но не позволяет определить сбалансированные хромосомные перестройки и инверсии. Для их обнаружения все еще используют кариотипирование. ХМА, как и многие другие современные высокопроизводительные методы исследования, позволяет получить большое количество информации о хромосомных aberrациях, однако клиническая значимость только части из них далеко не всегда описана.

Когда речь заходит только о выявлении анеуплоидий, то помимо кариотипирования возможно использование мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA в англоязычной литературе), количественный флуоресценцентный ПЦР (QF-PCR), анализ коротких tandemных повторов (STR).

Необходимо также отметить, что использование высокочувствительных молекулярных методов при диагностике по ткани хориона и плаценты может привести к повышению числа ложноположительных результатов, а также результатов с большой степенью неопределенности прогноза. Причиной подобных трудностей является большое накопление патологических мутаций в ткани плаценты, по сравнению с плодовыми клетками. Большое содержание плодовых клеток имеется в амниотической жидкости; амниоциты намного точнее отражают генетический статус плода по сравнению с клетками трофобласта. Применение методов молекулярного кариотипирования, очевидно, будет более

информативно при проведении амниоцентеза в начале II триместра беременности по сравнению с хорион- и плацентобиопсией.

В связи с интенсивным развитием методов высокопроизводительного секвенирования на сегодняшний день в ряде стран мира применяются методы неинвазивного пренатального генетического тестирования часто встречаемых анеуплоидий по фрагментированной внеклеточной ДНК плода в крови матери.

Заключение

Успешная реализация массового раннего пренатального скрининга возможна только при четкой организации совместной работы врачей женских консультаций, кабинетов пренатальной диагностики, лаборатории, осуществляющей биохимический скрининг, врачей-генетиков и специалистов лабораторий пренатальной диагностики. Дальнейшего развития и совершенствования требует цитогенетическая составляющая службы ПД. В целях повышения диагностических возможностей и для сокращения сроков получения результатов генетических анализов необходимо внедрять в работу лабораторий пренатальной диагностики новые методы исследования, такие как хромосомный микроматричный анализ и метод количественной ПЦР (QFPCR).

Для достоверной оценки результатов ранней пренатальной диагностики также необходимо организовать систему «обратной связи», с помощью которой служба пренатальной диагностики сможет получать сведения об исходах беременностей и родов ребенком с генетическими нарушениями и пороками развития, проводить анализ своей работы, разрабатывать и внедрять методы оптимизации ПД.

Список литературы

1. Айламазян Э.К., Баранов В.С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 416 с.
2. Жученко Л.А., Андреева Е.Н., Калашникова Е.А. и др. Основные итоги и современное состояние программы комбинированного пренатального скрининга I триместра беременности в Российской Федерации // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – № 3. – С. 20-25.
3. Жученко Л.А., Голошубов П.А., Андреева Е.Н., Калашникова Е.А., Юдина Е.В., Ижевская В.Л. Анализ результатов раннего пренатального скрининга, выполняющегося по национальному приоритетному проекту «Здоровье» в субъектах Российской Федерации // Медицинская генетика. – 2014. – № 6. – С. 3-54.

4. Медведев М.В., Алтынник Н.А. Основы ультразвукового скрининга в 11–14 недель беременности: практическое пособие для врачей. – М.: Реал Тайм, 2009. – 96 с.
5. Nicolaides K.H., Spencer K., Snijders R.J.M. The 11-13+6 weeks scan. – London.: Fetal Medicine Foundation, 2004. – 112 p.
6. Warner R.J., Martin C.L., Levy B. et al. Chromosomal microarray karyotyping for prenatal diagnosis. // N. Engl. J. Med. 2012. № 367. P. 2175-2178.

Рецензенты:

Зинченко Р.А., д.м.н., профессор, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии ФГБУ «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук, г. Москва.

Петрин А.Н., д.м.н., профессор, заведующий лабораторией медицинских генетических технологий ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздравсоцразвития России, г. Москва.