



ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СИСТЕМЫ ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА

Валерий Зукин

Исторические аспекты

Вопросы организации дородовой диагностики возникли в медицинской практике относительно недавно и насчитывают примерно 30–40 лет. Их актуальность связана с развитием следующих технологических инноваций:

1. Ультразвуковая диагностика.
2. Клиническая цитогенетика с возможностью исследования кариотипа в клетках ворсин хориона и амниоцитах.
3. Изучение и возможность определения биохимических маркеров беременности.

Не пытаясь даже провести полный исторический экскурс в эти три совершенно разные и многообразные области, сразу же отметим:

1. Ультразвуковая техника, появившись в конце 60-х – начале 70-х годов, достигла высочайшего уровня в конце 80-х – начале 90-х и постоянно развивается, позволяя все тоньше вникать в детали внутриутробного развития плода.
2. Цитогенетические методы исследования амниоцитов стали

возможными с середины 60-х годов, в 70-х годах появилась техника G-бэндинга, позволяющая более совершенно анализировать хромосомные аномалии. Однако с середины 90-х начали бурно развиваться технологии количественной ПЦР и FISH-анализа, которые позволяют очень быстро и эффективно выполнять анализ хромосомных отклонений. С начала 2000-х появилась возможность очень тонкого анализа методами сравнительной геномной гибридизации, позволяющая выявлять недоступные классическими микроскопическими методами микроделции. Современная цитогенетическая диагностика построена на использовании как классического цитогенетического исследования, так и более современных методов.

3. Биохимические маркеры начали определять классическим иммуноферментным анализом с 80-х годов, а затем появились

более совершенные методы хемилюминисценции и флюориметрии.

Стратегии скрининга

Первым скрининговым критерием для проведения диагностического амниоцентеза был возраст женщины. Этот скрининговый тест базировался на исследовании *Penrose (1954)*, который впервые продемонстрировал четкую зависимость между частотой рождения ребенка с болезнью Дауна и возрастом матери. Достоверность этого критерия составляла примерно 5–12%, что, естественно, не могло оказать значительный эффект на частоту рождения детей с хромосомными аномалиями. В 1982 году *David Brock* впервые обнаружил, что в амниотической жидкости беременных женщин, у которых выявлена болезнь Дауна у плода, снижен уровень альфа-фетопротеина. Вскоре у этой же категории пациенток было выявлено снижение альфа-фетопротеина и в сыворотке крови. А в 1984 году уровень альфа-фетопротеина был впервые предложен как скрининговый тест для детекции болезни Дауна (*Cuckle HS et al., 1984*). В течение последующих лет в арсенал скрининга болезни Дауна были введены следующие маркеры: свободная

бета-субъединица хорионического гонадотропина, неконъюгированный эстриол, ингибин А, РАРР-А (*pregnancy-associated plasma protein A*), связанный с беременностью плазменный протеин А). В 1992 году *K. Nikolaides* предложил в качестве скринингового теста показатель ультразвукового исследования в I триместре беременности – толщину шейной складки плода. Как на сегодняшний день примерно выглядит стратегия скрининга изображено в таблице 1.

Различные страны и даже клиники имеют разную стратегию скрининга, а зачастую применяют различные комбинации оценки показателей I и II триместра. Основные варианты комбинаций следующие:

1. **Интегрированный тест.** Определяются показатели I триместра (РАРР-А, «шейная складка») и II триместра (альфа-фетопротеин, бета-ХГЧ, неконъюгированный эстриол, ингибин А). Риск рассчитывается после получения данных II триместра, и на основании суммарного показателя риска, превышающего пороговый (1:250–1:350), рекомендуется диагностический амниоцентез.
2. **Последовательный (секвенционный) скрининг.** Определяются показатели I триместра (РАРР-А, «шейная складка»). Сразу же вычисляется риск, и в случае превышения пороговых значений рекомендуется исследование кариотипа плода в биоптате ворсин хориона. Всем остальным женщинам прово-

дится дополнительное исследование во II триместре (альфа-фетопротеин, бета-ХГЧ, неконъюгированный эстриол, ингибин А) и рассчитывается суммарный риск как при интегрированном тесте.

3. **Контингентный скрининг.** В I триместре проводится обычный скрининг (РАРР-А, бета-ХГЧ, «шейная складка»). Для всех пациентов рассчитывается риск, и их разделяют на 3 группы. Группа высокого риска (до 1:100) – пациентам сразу же рекомендуется биопсия ворсин хориона. Пациентам группы низкого риска (более 1:1000) дальнейший скрининг не проводится. Пациенты промежуточного риска (между 1:101 и 1:1000) проходят исследование во II триместре, и расчет риска выполняется как при интегрированном тесте.
4. **Тройной тест.** Исследование во II триместре традиционных показателей – альфа-фетопротеина, бета-ХГЧ, неконъюгированного эстриола – с последующим расчетом риска и проведением диагностического амниоцентеза.
5. **Комплексный скрининг.** Проводится скрининг I триместра по классическим показателям (бета-ХГЧ, РАРР-А, «шейная складка»), расчет риска. По результатам рекомендуется проведение инвазивной процедуры. Во II триместре проводится только исследование альфа-фетопротеина с целью детекции дефектов нервной трубки и других пороков развития.

6. **Двухэтапный скрининг первого триместра.** Проводится обычное исследование первого триместра (бета-ХГЧ, РАРР-А, «шейная складка»). Пациентам группы высокого риска (до 1:100) рекомендуется проведение инвазивной процедуры. Группе низкого риска дальнейший скрининг не проводится. А пациенты группы промежуточного риска (между 1:101 и 1:1000) проходят повторное углубленное ультразвуковое исследование в I триместре с определением следующих показателей: отсутствие носовой кости плода, нарушение кровотока в *ductus venosus* и регургитация трикуспидального клапана. После этого для таких пациентов дополнительно рассчитывается риск и определяются критерии для назначения инвазивной процедуры.

Даже этот далеко не полный перечень подходов и стратегий демонстрирует попытку найти наиболее оптимальный. И тут нам необходимо ответить на следующий вопрос:

Каковы критерии эффективности программы скрининга?

Для понимания идеологии скрининга нам необходимо представить себе следующую ситуацию. Мы взяли обследовать 100 000 женщин. По выбранным нами критериям проведение инвазивной процедуры рекомендовано нами 5090 женщинам. Из них у 90 пациенток выявлены хромосомные аномалии плода. Из тех женщин, которым проведение процедуры нами не было рекомендовано, родилось 10 детей

Таблица 1. Стратегия пренатального скрининга

I триместр	РАРР-А, бета-ХГЧ, определение толщины «шейной складки»
II триместр	альфа-фетопротеин, бета-ХГЧ, неконъюгированный эстриол, ингибин А

Таблица 2. Эффективность различных скрининговых тестов

Название теста	Срок проведения	Частота детекции	Частота ложноположительных результатов
Комбинированный тест I триместра («шейная складка», PAPP, бета-ХГЧ)	10–13,5 недель	85%	5%
Тройной тест	15–20 недель	65%	9%
Интегрированный тест	10–13,5 недель и 15–20 недель	95%	5%

с хромосомными аномалиями. Мы делаем вывод, что частота ложноположительных заключений проведенного нами скрининга – 5% (5090 – 90/100000 = 5%). А частота детекции хромосомных аномалий – 90% [90 (плодов выявлено)/90 + 10 (родившихся) = 90%].

Таким образом, мы с вами определили два основных критерия эффективности скрининга:

1. Частота детекции исследуемой патологии.
2. Частота ложноположительных результатов скрининга.

Эффективность скрининга тем выше, чем больше частота детек-

ции патологии и ниже частота ложноположительных результатов. В случае скрининга болезни Дауна важно выявить как можно больше пораженных плодов и при этом сделать как можно меньше амниоцентезов.

Однако достигнуть 100% выявления патологии возможно при проведении всем 100% беременных инвазивной процедуры. Очевидно, что этот пример нереален в жизни, но он убедительно демонстрирует необходимость учета при анализе эффективности программы и третьего критерия – ее экономической эффективности.

Какие же основные показатели скрининговых программ при использовании различных подходов?

Не обременяя читателя обзором многочисленной литературы, сошлемся на мнение такой уважаемой организации, как *American College of Obstetricians and Gynecologists (2007)*.

С точки зрения экономической эффективности я хотел бы сослаться на одну из последних публикаций по этому вопросу *Jean Gekas* и соавторов (*BMJ 2009;338:b138*). Авторы приходят к однозначному ответу, что при сравнении интегри-

рованного, последовательного и контингентного скрининга наибольшее соответствие эффективности и экономических затрат отмечено при контингентном скрининге.

Организационные аспекты пренатальной диагностики

Совершенно очевидно, что на сегодняшний день пренатальный скрининг уже давно вышел за рамки чисто научного исследования, превратившись в мощный инструмент профилактики пороков развития и хромосомных аномалий.

В качестве примера приведем результаты одного из последних исследований, опубликованных английскими авторами *Joan K. Morris* и *Eva Alberman (BMJ 2009;339:b3794)*. Их суммарные данные приведены в следующей таблице:

Как видно, многолетнее развитие разнообразных подходов к скринингу и его усовершенствование позволило выявлять до рождения до 60% случаев болезни Дауна. Можем ли мы сравнить приведенные данные с данными по Украине? Единственно доступными с приведенными статистическими данными являются результаты EUROCAT, Европейского регистра врожденных аномалий (<http://www.eurocat-network.eu/>).

По этим данным, в таблице, опубликованной на <http://www.eurocat-network.eu/prevdata/results.aspx?title=B3&allanom=false&allregl=true&allrega=true&anomales=89&winx=1000&winy=638> мы находим, что за 2004–2008 годы в Украине выявление болезни Дауна не достигает и 10%.

Какие организационные мероприятия необходимы для широкого и, главное, эффективного скрининга хромосомных анеуплоидий в Украине?

1. Широкое ознакомление населения с необходимостью и возможностью скрининга врожденных аномалий в нашей стране. Согласно полученным нами данным, не более 15% беременных, обратившихся в Клинику репродуктивной медицины «Надия», полностью понимают цели и задачи пренатального скрининга беременных.
2. Создание определенных стандартов проведения пренатального скрининга. Что имеется в виду? Современная концепция пренатального скрининга предполагает качественное выполнение определенных этапов:
 - 2.1. Проведение квалифицированного ультразвукового исследования в I триместре.
 - 2.2. Взятие крови на биохимические маркеры примерно в эти же сроки.

- 2.3 Компьютерный расчет индивидуального риска на основании полученных показателей.

- 2.4. Проведение инвазивной процедуры пациентам, у которых индивидуальный риск превышает выбранный пороговый.

Каждый пункт требует дополнительных разъяснений.

- 2.1. Ультразвуковое исследование. Одна из главных его проблем – своевременное обращение пациента. Следует отметить, что в целом квалификация врачей ультразвуковой диагностики, занимающихся исследованием беременных в I триместре, за последние годы значительно выросла. Неомнимальную роль в этом сыграли и семинары под эгидой *Fetal Medicine Foundation* и *Донецкого медико-генетического центра, проведенные в Донецке в 2007 и 2008 годах*.

Однако дальнейшее совершенствование и обучение врачей ультразвуковой диагностики, несомненно, крайне важно.

- 2.2. Проведение биохимического скрининга требует также тщательного подхода. Одна из важных проблем неточностей скрининга – использование реактивов, не предназначенных для пренатального скрининга. Так, многие лаборатории используют наборы не для определения бета-субъединицы хорионического гонадотропина, а обычные наборы для определения общего хорионического гонадотропина, предназначенные для диагностики беременности. Для более широкого охвата пациентов видится перспективным использование высушенных образцов крови. Эта технология уже внедрена в США и демонстрирует высокую эффективность при максимальном удобстве для пациентов и возможности обеспечения высоких стандартов.

- 2.3. Использование компьютерных программ расчета индивидуального риска является едва ли не главной проблемой во внедрении эффективного скрининга в Украине. Многие лаборатории, определив биохимические показатели в сыворотке крови пациента, просто отсылают свои данные врачам. В свою очередь, каждый врач не в состоянии проводить качественный расчет риска в виду элементарного отсутствия дорогостоящей программы и наличия определенного статистического массива данных для конкретных условий. *Круг замкнулся! Пациент вро-*

Политика прерывания беременности

Этот вопрос очень тесно связан с политикой пренатального скрининга и определения его стратегии. После принятия нового Гражданского кодекса с 1 января 2004 года и соответственно его статье 281 были приняты постановления Кабинета министров Украины от 15 февраля 2006 года №144 и приказ Минздрава Украины от 20 июля 2006 года №508. Если определить смысл всех законодательных и подзаконных актов, то беременная женщина, у которой в 23 недели беременности диагностирована анэнцефалия плода, вынуждена донашивать эту беременность до положенного срока, а врач бессилён вмешаться в этот процесс. Срок прерывания беременности строго ограничен 22 неделями беременности! Я не берусь комментировать принятые законы — *Dura lex, sed lex!* Но давайте взглянем на подобные правовые акты в странах Западной Европы.



Франция — в случае выявления тяжелого заболевания, несовместимого с жизнью ребенка или тяжело его инвалидизирующего, а также возможности психологической травмы матери в случае вынашивания пораженного плода, прерывание беременности разрешено в любом сроке после заключения мультидисциплинарной комиссии.



Австрия — выделяют 3 уровня прерывания беременности:

- а) до 3 месяцев гестации она может быть прервана по желанию женщины;
- б) до жизнеспособности плода (до 24 недель) прерывание беременности может быть проведено при пороках развития соответствующей тяжести или анеуплоидии плода;
- в) после достижения жизнеспособности плода (более 24 недель) прерывание беременности осуществляется только в случае поздней диагностики тяжелых несовместимых с жизнью или тяжело корригируемых пороков развития. Подобные процедуры проводятся в ограниченном количестве крупнейших госпиталей после заключения мультидисциплинарной комиссии.



Англия — нет гестационного предела для прерывания беременности, если «существует значительный риск физических или умственных аномалий, которые приведут к значительной инвалидизации ребенка».

Для получения обобщающей картины по Европе, я хотел бы сослаться на публикацию *Boyd* и соавторов (*BJOG 2008;115:689–696*).

Таблица 4. Достоинства и недостатки инвазивных процедур

Достоинства	Недостатки
Биопсия ворсин хориона	
Низкий уровень репродуктивных потерь после проведения процедуры (0,15% по последним данным)	Более поздний срок проведения диагностики (16–18 недель)
Высокое качество препаратов	Необходимость ожидания результата 10–12 дней
Отсутствие эффекта плацентарного мозаицизма	
Диагностический амниоцентез	
Ранние сроки проведения диагностики (10–13 недель)	Высокий уровень самоабортов после процедуры (3–4%)
Возможность быстрого получения результата (2–3 дня)	Низкое качество препаратов
Простота и дешевизна методики	Высокий уровень плацентарного мозаицизма (5–10%)
	Возможность ошибки, связанной с анализом материнских клеток

де прошел скрининг, но вразумительного ответа получить не может.

2.4. Проведение инвазивной процедуры. Примерная потребность Украины в проведении инвазивных процедур составляет 25 000 исследований в год. Каким образом рассчитывается эта цифра? Количество родов в Украине за 2009 год составило примерно 500 000. Референсное значение инвазивных процедур – примерно 5%. Вечный вопрос, что лучше: биопсия ворсин хориона или амниоцентез? Давайте с вами проанализируем достоинства и недостатки обеих процедур.

Любой центр, осуществляющий инвазивную пренатальную диагностику, выбирает собственную политику проведения инвазивных процедур. Так, в нашей клинике предпочтительным методом инвазивного исследования является диагностический амниоцентез, а биопсия ворсин хориона проводится в случаях высокого риска, где индивидуальный риск патологии плода составляет 5% и более.

Другим сдерживающим фактором для развития исследования пре-

натального материала в Украине является недостаточное количество цитогенетических лабораторий, умеющих работать с околоплодными водами. Однако околоплодные воды прекрасно транспортируются, в отличие от биоптата ворсин хориона. Так, в настоящее время цитогенетическая лаборатория Клиники репродуктивной медицины «Надия» проводит более 50% цитогенетических исследований в культуре амниоцитов из материала, доставленного из других городов Украины (Симферополь, Одесса, Харьков).

Этот подход увеличивает доступность этого вида медицинской помощи, но, насколько нам известно, не распространен широко в Украине. Акушеры-гинекологи боятся проводить инвазивную процедуру, не стремятся научиться проведению этой, в общем-то, несложной манипуляции.

Пренатальный скрининг беременных является частью качественного наблюдения беременности. В настоящее время его проведение сконцентрировано в немногих медико-генетических центрах, которые просто не в состоянии обеспечить более-менее заметный охват беременных в своем регионе. Возможно,

исключением из этого правила является деятельность Донецкого медико-генетического центра, где охват беременных области скринингом I и II триместра достиг 60% при частоте детекции болезни Дауна 94,1% в I триместре и частоте ложноположительных результатов 1,5% (Арбузова С.Б. и соавторы, 2009). Это результат многолетней и целенаправленной работы целого коллектива, однако этот пример убедительно демонстрирует, что и в наших условиях можно хорошо и правильно проводить пренатальный скрининг.

Даже короткое ознакомление с законодательством большинства европейских стран демонстрирует, что украинское законодательство одно из наиболее суровых в Европе. Естественно, что специалистам по пренатальному скринингу приходится с этим считаться, но возникает естественный вопрос – кому это выгодно? Единственное объяснение – наши законодатели, стремясь к Европе, не совсем поняли, что же там делается на самом деле.

Выводы

1. Налаживание пренатального скрининга прежде всего организационная проблема.
2. Организация скрининга требует кооперации акушеров-гинекологов, специалистов лабораторной диагностики, генетиков, но скрининг никогда не станет массовым, пока им всерьез не займутся и не поверят в него акушеры-гинекологи.
3. Для понимания пациентами целей и задач пренатального скрининга необходима многолетняя разъяснительная работа в обществе.
4. Пренатальная диагностика тесно связана с моральными и этическими нормами общества, которые должны быть адекватным образом отражены в законодательстве.
5. Необходимо создание национальных стандартов пренатального скрининга для их использования всеми лечебными учреждениями независимо от формы собственности.



Таблица 5. Национальное законодательство по политике прерывания беременности

Нет законодательного лимита гестационного возраста	Нет законодательного лимита гестационного возраста, если патология летальна	Гестационный возраст менее 28 недель на момент прерывания беременности	Запрещено в любые сроки
Австрия, Бельгия, Хорватия, Англия и Уэльс, Франция, Германия	Нидерланды, Норвегия, Португалия, Дания	Финляндия, Италия, Польша, Испания, Швеция, Швейцария	Ирландия, Мальта