

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Абусева Альбина Вадимовна

**Роль эхографии в выявлении хромосомных аномалий у плодов
в группах среднего и низкого риска во II и III триместрах беременности,
сформированных по результатам комбинированного пренатального
скрининга I триместра**

3.1.25. Лучевая диагностика

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Тухбатуллин Мунир Габдулфатович

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЭХОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ БЕРЕМЕННЫХ НА ВТОРОМ И ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ.....	12
1.1. История применения ультразвукового исследования в качестве базового компонента пренатального скрининга.....	12
1.2. Структура и критерии эффективности пренатального скрининга.....	18
1.3. Роль и место ультразвукового исследования в структуре пренатального скрининга.....	25
1.4. Ультразвуковые маркеры хромосомных аномалий.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Материалы исследования.....	41
2.2. Методы исследования.....	46
2.2.1. Методика проведения ультразвукового исследования в I триместре в рамках пренатального скрининга.....	46
2.2.2. Методика проведения ультразвукового исследования во II и III триместрах беременности.....	52
2.2.3. Другие методы диагностики хромосомных аномалий у плода.....	54
2.3. Инвазивные методы диагностики хромосомных аномалий плода.....	56
2.4. Проведение неинвазивного пренатального теста.....	57
2.5. Методы сбора и статистической обработки данных.....	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
3.1. Оценка эффективности комбинированного пренатального скрининга.....	59
3.2. Анализ эффективности комбинированного пренатального скрининга по выявлению синдрома Дауна у плода в РТ за период 2012–2019 гг.....	69
3.3. Диагностические критерии выделения группы беременных с ложноотрицательными результатами по синдрому Дауна у плода.....	76
3.3.1. Разработка диагностического алгоритма.....	80

3.4. Выбор методов наблюдения за плодом во втором и третьем триместрах беременности.....	81
3.4.1. Анализ эффективности биохимических маркеров	82
3.4.2. Анализ эффективности ультразвукового исследования плода во II и III триместрах.....	83
3.5. Эхографические маркеры синдрома Дауна, выявленные в группе среднего и низкого риска во II и III триместрах беременности	88
3.6. Оценка эффективности новой диагностической модели по выявлению синдрома Дауна у плода	97
3.7. Другие хромосомные аномалии.....	102
3.8. Разработка новой диагностической модели по контингентному скринингу хромосомных аномалий у плода.....	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	112
ВЫВОДЫ	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	130
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА	159
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Стандартный талон-направление для прохождения скрининга	165

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Несмотря на значительные достижения в области пренатального скрининга, включающие изучение биохимических и генетических маркеров хромосомных и врожденных аномалий как в материнской крови, так и в плаценте, в амниотической жидкости или в пуповинной крови, именно ультразвуковое исследование является той основой, с учетом которого строится план диагностических мероприятий [32, 114, 135].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) плода позволяет в рамках комбинированного пренатального скрининга оценить такие маркеры хромосомных аномалий (ХА), как расширение толщины воротникового пространства (ТВП), гипоплазия носовых костей (НК), кровоток в области трикуспидального клапана, частоту сердечных сокращений (ЧСС), грубые признаки врожденных аномалий и т.д. В сочетании с биохимическими маркерами (уровни PAPP-A и β -ХГЧ), ультразвуковые маркеры позволяют выявить самые распространенные ХА плода с 90% чувствительностью и с частотой ложноположительных ответов 3–7% [11, 173, 184].

Эффективность, чувствительность и специфичность комбинированного пренатального скрининга доказаны на примере многочисленных международных исследований, большинство из которых проводилось под руководством и непосредственном участии Фонда Медицины Плода (*англ.* Fetal Medicine Foundation) [52, 55, 234].

В России с момента официального введения комбинированного пренатального скрининга в 2010 г. также были проведены масштабные многоцентровые исследования, доказывающие эффективность комбинированного пренатального скрининга как на федеральном уровне [15], так и на примере отдельных субъектов, таких как Московская область [14], Ростовская область [26], Ленинградская область [19], Кировская область [33], Республика Татарстан [32] и

т.д. Однако в большинстве исследований обобщены данные всего нескольких лет (2–3 года) и отсутствуют исследования эффективности применения пренатального скрининга в долгосрочной перспективе.

Более того, несмотря на эффективность комбинированного пренатального скрининга, все еще высокой остается частота ложноотрицательных результатов. Ложноотрицательными считаются все результаты комбинированного пренатального скрининга, когда у беременной диагностируется низкий или средний риск ХА плода, однако во втором и третьем триместрах беременности или после родов выявляется ХА.

Особенную актуальность проблема ложноотрицательных результатов приобретает при синдроме Дауна у плода, потому что с одной стороны – это самая частая ХА [53, 130]. С другой стороны, всего 80% случаев трисомии 21 выявляются в первом триместре беременности, и еще 18–33% – во втором триместре беременности. Это означает, что приблизительно в 2–22% случаях СД диагностируется во время родов [64, 142, 175]. Поскольку дородовая диагностика СД попрежнему справедливо считается зеркалом уровня пренатальной диагностики в целом, то мы считаем целесообразным продолжить мониторинг эффективности дородовой диагностики СД в нашей стране [24].

В связи с этим становится очевидным необходимость повышения диагностической точности пренатального скрининга для выявления пропущенных по результатам комбинированного пренатального скрининга ХА во втором и третьем триместре беременности [17, 68, 99].

На указанных сроках УЗИ плода проводится путем оценки «мягких маркеров» ХА. Поиск данных маркеров с одной стороны не требует специальной переподготовки врача УЗД, потому что является детальной оценкой всех анатомических характеристик плода при помощи УЗИ, с другой стороны – напрямую зависит от опыта врача и уровня практической подготовленности [120, 190, 198]. В связи с тем, что количество квалифицированных экспертов федерального уровня строго ограничено, и работают они в референсных

перинатальных центрах, необходима разработка специальных диагностических алгоритмах для отбора беременных для обследований на экспертном уровне.

До настоящего времени в литературе нет данных об изучении критериев эффективности пренатального комбинированного скрининга в отдельно взятом субъекте РФ на протяжении большого промежутка времени (>5 лет).

Более того, в мировой литературе отсутствуют убедительные данные об общепринятых критериях разграничения группы среднего риска по ХА плода по результатам комбинированного пренатального скрининга. При наличии четких алгоритмов ведения беременных группы высокого и низкого риска по ХА плода, отсутствуют валидизированные рекомендации о частоте и способах проведения УЗИ у беременных группы среднего риска.

В связи с очевидным фактом, что частота ложноотрицательных результатов все еще остается высокой, что, с одной стороны, связывают с несоблюдением алгоритмов FMF [13], с другой стороны, – с отсутствием грубых структурных аномалий, доступных оценке при помощи ультразвуковых методов исследования [13], становится очевидной необходимость усовершенствования протоколов наблюдения за беременными группы низкого и среднего риска во втором и третьем триместре беременности. Это возможно путем как увеличения частоты ультразвуковых исследований у специально отобранных беременных (контингентный скрининг), так и увеличения качества обследований, путем привлечения наиболее квалифицированных экспертов УЗД.

Цель исследования

Изучить возможности и оценить роль эхографических маркеров II и III триместра беременности в диагностике хромосомных аномалий у плода в группах среднего и низкого риска, сформированных по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра.

Задачи исследования

1. Провести ретроспективный анализ всех ложноотрицательных результатов, антенатальной, постнатальной ультразвуковой и лабораторной

диагностики хромосомных аномалий у плода и новорожденных за период 2012-2020 гг.

2. Разработать критерии разграничения беременных группы среднего и низкого риска хромосомных аномалий у плода для выбора метода ультразвукового мониторинга.

3. Изучить спектр ультразвуковых маркёров и пороков развития у плодов с хромосомной аномалией во II и III триместрах беременности в группах среднего и низкого риска.

4. Оценить диагностическую информативность алгоритма ультразвуковой диагностики самого частого хромосомного заболевания у плода – синдрома Дауна, во II и III триместрах беременности.

Научная новизна

Впервые, на основании анализа данных за 9 лет оценена эффективность комбинированного пренатального скрининга на примере отдельного субъекта Российской Федерации.

Разработаны критерии для разграничения беременных группы среднего риска хромосомных аномалий у плода.

Впервые разработан, запатентован и внедрен в практическую деятельность способ выявления хромосомных аномалий у плодов беременных группы среднего и низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга во втором и третьем триместре беременности. Патент в соавторстве № 2760701.

Впервые изучена чувствительность ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий у плода во втором и третьем триместрах беременности в группах среднего и низкого риска, сформированных по результатам комбинированного пренатального скрининга.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана и внедрена в клиническую практику научная идея отбора беременных из группы низкого и среднего риска по результатам комбинированного

скрининга, в целях антенатальной ультразвуковой диагностики хромосомных аномалий.

Предложены и валидизированы критерии для разграничения группы среднего риска по результатам комбинированного пренатального скрининга.

На основании проведенного исследования улучшен диагностический алгоритм выявления хромосомных аномалий у плода у беременных группы среднего и низкого риска во втором и третьем триместре беременности.

Данные проведенного исследования актуальны для врачей ультразвуковой диагностики, для акушеров-гинекологов, для врачей медико-генетической консультации внедрением нового алгоритма УЗ диагностики синдрома Дауна у плода во втором и третьем триместре беременности.

Методология и методы исследования

Методологическая часть исследования включила в себя совокупность методов, отражающих эмпирический и теоретический уровни познания. Теоретические методы: изучение данных специализированной литературы и публикаций по проблеме пренатальной диагностики ХА плода ультразвуковыми методами исследования, системно-структурная организация исследования, сравнительно-сопоставительный метод. Эмпирическая часть включала в себя сбор и систематизацию данных, составление плана исследования, проведение исследований, выдвижение гипотез, а также метод описания и перевода полученных результатов в таблицы и диаграммы. Данное исследование является ретроспективным когортным исследованием, с отдельным этапом проспективного исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Определено, что отсутствие эхографических маркеров в первом триместре формирует долю ложноотрицательных случаев хромосомных аномалий у плода, которые возможно диагностировать во втором и третьем триместрах беременности с помощью выявления эхографических маркеров.

2. Установлено, что неблагоприятными критериями, наличия хромосомной аномалии у плода во втором и третьем триместрах беременности являются: наличие даже одного эхографического маркера в группе среднего риска по результатам комбинированного пренатального скрининга, которая формируется при наличии любого из следующих биохимических маркеров: уровень β ХГЧ более 1,7 МоМ, уровень РАРР-А менее 0,5 МоМ, соотношение β ХГЧ (МоМ)/ РАРР-А (МоМ) выше 2 и одновременное снижение β ХГЧ и РАРР-А менее 0.5 МоМ.

3. Обосновано, что ультразвуковое исследование в третьем триместре беременности является необходимым этапом в диагностике поздно манифестирующих пороков развития у плодов с хромосомными аномалиями.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.25. Лучевая диагностика и области исследования п.1 диагностика и мониторинг физиологических и патологических состояний, заболеваний, травм и пороков развития (в том числе внутриутробно) путем оценки качественных и количественных параметров, получаемых с помощью методов лучевой диагностики.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа соответствует принципам и стандартам доказательной медицины. О достоверности полученных результатов свидетельствуют аргументированный выбор цели и постановка задач исследования, репрезентативность выборки пациентов, применение современных методов диагностики и методов статистической обработки полученных данных.

Результаты исследования обсуждались на II съезде врачей ультразвуковой диагностики Приволжского федерального округа (Казань, 2009), XII съезде Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии (Небуг, 2012), Республиканской межрегиональной конференции «Реализация национального проекта «Пренатальная дородовая диагностика нарушений развития ребенка». Актуальные проблемы пренатальной диагностики

(Казань, 2012 г.), 12th World Congress in Fetal Medicine (Марбелья, Испания, 2013), III съезде специалистов ультразвуковой диагностики Приволжского федерального округа (Казань, 2014), Российском конгрессе «Радиология – 2014» (Москва, 2014), VII съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Москва, 2015), 29th World Congresson Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (Берлин, Германия, 2019), V съезде Ассоциации специалистов медицины плода «Национального общества пренатальной медицины» с Всероссийской научно-практической школой «Реализация пренатального скрининга ВПР и ХА в субъектах Российской Федерации» (Москва, 2020), VIII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики» (Казань, 2021), Межрегиональном форуме специалистов репродуктивной медицины «Человек родился» (Казань, 2022), на V съезде специалистов ультразвуковой диагностики Приволжского федерального округа (Самара, 2023). Аprobация диссертационной работы проведена на межкафедральном заседании кафедры ультразвуковой диагностики КГМА и кафедры акушерства и гинекологии № 1 КГМУ (г. Казань, 06.10.2021, протокол № 19).

Внедрение результатов исследования в практику

Наработки, полученные в ходе диссертационного исследования, используются в учебном процессе кафедры ультразвуковой диагностики КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Они внедрены в практическую деятельность отделения медико-генетической консультации ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Татарстан (акт внедрения № 5993 от 01.10.2020).

Личный вклад

Автор участвовала в разработке идеи, дизайна исследования, постановке целей и задач исследования. Лично автором были выполнены комбинированный пренатальный скрининг и ультразвуковое исследование плода во втором и третьем триместре беременности, сформирована база данных, проведена аналитическая и

статистическая обработка полученных данных; отчет о полученных данных в публикациях, устных и постерных докладах. В соавторстве получен патент № 2760701 «Способ выявления хромосомных аномалий у плодов беременных группы низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга во втором и третьем триместре беременности».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 15 работ, в том числе: 4 статьи в научных рецензируемых изданиях, соответствующих критериям и перечню рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России; один патент № 2760701 в соавторстве «Способ выявления хромосомных аномалий у плодов беременных группы низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга во втором и третьем триместре беременности»; 10 материалов конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 165 страницах, состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы. Последний включает 244 источников литературы, 51 отечественных и 193 иностранных. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 44 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЭХОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЙ БЕРЕМЕННЫХ НА ВТОРОМ И ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

В течение последних четырех десятилетий структура пренатального скрининга претерпела значительные изменения от простого скрининга второго триместра с изучением уровней альфа-фетопротеина (АФП) в качестве маркера аномалий развития нервной трубки, до комбинации комплексных биохимических и биофизических методов исследования [78, 133, 166].

Сам по себе термин «скрининг» означает первичное обследование, организуемое системой общественного здравоохранения охватывающее группы населения, которые либо не знают о своем риске заболевания определенной болезнью, либо уже ею болеют, с целью выявления лиц, которые получат наибольшую выгоду/вред от дальнейшего обследования или лечения [21].

В случае с пренатальным скринингом целью обследования является выявление плодов с врожденными или хромосомными аномалиями, а также прогнозирование нежелательных исходов беременности на максимально ранних сроках [13, 26, 154].

1.1. История применения ультразвукового исследования в качестве базового компонента пренатального скрининга

До начала 1960-х годов не существовало понятия «пренатальной диагностики». Пары, которые знали о наличии в семье различных наследственных заболеваний, принимали решение завести ребенка и взять на себя ответственность за возможную аномалию, или предохраняться от беременности [101, 199]. Несмотря на то, что уже в 1930 году L.S. Penrose описал возможную связь

материнского возраста с частотой развития СД у детей [171], до 1960-х годов не существовали диагностические методы для обнаружения ХА в пренатальном периоде, применимые в клинической практике [93, 207, 211].

7 июня 1958 года, во всемирно известном медицинском журнале «Lancet» вышла статья британского ученого и доктора Ian Donald, которого современники называли «Mad Donald» (Безумный Дональд), за его смелые инноваторские идеи. В статье, которая до настоящего времени ученые называют «самой важной в истории применения ультразвукового исследования» был описан опыт применения УЗИ у женщины с диагнозом: неоперабельный рак желудка, асцит и карциноматоз. На УЗИ выяснилось, что на самом деле у женщины киста яичника, которая в дальнейшем была успешно прооперирована. Именно этот случай ознаменовал первое применение ультразвукового исследования гинекологии [90]. Тот же Ian Donald в 1958 г. написал, что ультразвуковое исследование головки плода возможно позволит еще во внутриутробном периоде следить за адекватным развитием плода [212, 214].

Впоследствии он напишет: «В скором времени мне дали возможность проверить на практике мою теорию, моими собственными силами. В Королевском Родильном доме г. Роттенроу, где не было отдельных комнат для исследования беременных или хотя бы шкафов для хранения аппаратуры, я с моим коллегой, физиком Том Дугган подкатывал аппарат к койкам и спрашивал у каждой беременной разрешение на обследование. Женщины г. Глазго прекрасны и они все дали разрешение на обследование без тени колебаний. Мы применили наш метод по измерению головы и тела плода, а также оценки скорости роста. После того, как мой коллега Др. Стюарт Кемпбелл повторил то же самое исследование, фетальная цефалометрия превратилась в стандартный метод обследования роста плода на многие года» [217, 231].

В течении последующих нескольких лет стало возможным при помощи ультразвукового исследования наблюдать за развитием беременности от начала до конца и диагностировать такие состояния и осложнения, как многоплодная

беременность, аномалии плода, предлежание плаценты с угрозой кровотечения и т.д. [133, 199].

Более того, 60-е годы прошлого столетия также ознаменовались открытием новых технологий, таких как генные исследования, возможность цитогенетических и ДНК исследований. Все вышеперечисленное, наряду с либерализацией законов запрещающих аборт в 1970-х сделали пренатальный скрининг и пренатальную диагностику интегральной частью ухода за беременными [75, 172].

Если в середине 1970-х само возникновение понятия «пренатального скрининга» тесно было связано именно с биохимическими маркерами, а именно, с уровнем альфа-фетопротеина в середине второго триместра, то уже в начале 80-х произошло смещение парадигмы в сторону ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий, а в 90-е – в научную литературу был введен термин «генетический ультразвук», подразумевающее тщательное пошаговое обследование плода в середине второго триместра беременности [82, 121, 174]. Во время данного обследования не только оценивались структурные аномалии плода, но и так называемые «мягкие маркеры», незначительные изменения, которые в той или иной степени были связаны с ХА [95, 146, 150].

Визуализация спинного мозга плода на сроке беременности 18–20 недель обладает большей чувствительностью в обнаружении «spina bifida» нежели уровни АФП на 16–18 гестационной неделе [164, 228].

Также следует подчеркнуть, что уже сначала 1980-х годов внимание исследователей переключилось с врожденных аномалий на хромосомные. В частности, уже 4 десятка лет в фокусе пренатального скрининга анеуплоидии и трисомия 21 (синдром Дауна) [79, 104, 226]. В рамках протокола выявления трисомии 21 часто диагностируются такие анеуплоидии, как трисомия 18 (синдром Эдвардса) и трисомия 13 (синдром Патау), а также редко встречающиеся несовместимые с жизнью аномалии, как триплоидии, и чрезвычайно редкие аномалии, как аномалии половых хромосом [5, 38, 94].

Открытие в 1990-х гг. такого ультразвукового феномена, как скопление жидкости между мягкими тканями вдоль позвоночника и кожи плода, известного

на сегодняшний день как воротниковое пространство [157, 169], ознаменовало новую эпоху в мире скрининговых программ, сделав возможным расчет индивидуального риска ХА плода на основании комбинированной оценки УЗИ и биохимических маркеров [81, 180].

В связи с различной чувствительностью и специфичностью последних, в настоящее время в клинической практике применяются программные модули, рассчитывающие риск ХА на основании комплексного расчета показателей всех маркеров для данного срока беременности [78, 94].

На территории РФ пренатальная диагностика была внедрена в систему здравоохранения начиная с 1993 г. Приказом № 316 «О дальнейшем развитии медико-генетической службы Министерства здравоохранения Российской Федерации» [14, 32]. Несмотря на то, что в данном приказе была спецификация методов пренатальной диагностики врожденных аномалий (УЗИ, биохимический скрининг, инвазивные методы, кариотипирование), там не содержались сведения о схеме организации пренатальной диагностики в целом. Итоги данной программы, подведенные в 2000 году, оказались неутешительными, так как в большинстве случаев УЗ диагностику плода проводили врачи без специальной подготовки и без знания особенностей врожденных и хромосомных аномалий во внутриутробном периоде [13, 15].

Дальнейшие исследования функционирования женских консультаций и крупных перинатальных центров показали, что выявление врожденных аномалий плода в крупных областных перинатальных центрах достигал до 70–90%, в то время как в женских консультациях – только 10–20% [15, 30, 31]

После того, как на XIII конгрессе Международного общества врачей по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии было заявлено, что чувствительность раннего комбинированного скрининга на выявление самых распространенных ХА обладает высокой (85–90%) чувствительностью при низкой доле ложноположительных результатов (до 3%), опыт раннего комбинированного скрининга начали внедрять в систему здравоохранения большинства развитых стран, в том числе и России [159, 235].

В России к тому моменту уже действовал Приказ Минздрава от 28.12.2000 № 457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей», в котором давались детальные разъяснения относительно проведения биохимического скрининга и системы ультразвукового обследования на ранних сроках беременности [38]. Несмотря на это, отсутствовала единая и эффективная система пренатального скрининга, действующая на всей территории России. Опыт оценки результатов эффективности данного нововведения многоцентровыми исследованиями был плачевный [11]. По результатам исследования, проведенного в ФГБУ НИИ АиГ им. Д.О. Отта, чувствительной перинатальной диагностики для выявления трисомии 21 составила всего 13% (2000–2004 гг.). У беременных, прошедших инвазивную диагностику ХА были выявлены всего лишь у 5,9% [3]. По данным другого исследования, проведенного Российской ассоциацией врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии и изучающей опыт 20 регионов страны, трисомия 21 в пренатальном периоде была выявлена всего в 30% случаях. При абсолютной доступности УЗ и биохимического скрининга всего 17,2% случаев были выявлены в первом триместре, а 75,4% – во втором триместре беременности [4, 26, 41].

Эти результаты выглядят еще более тревожными, если учесть недопустимо высокую частоту процедур по инвазивной диагностике, причем на поздних сроках беременности с соответствующей частотой выкидышей. На 12 диагностированных случаев ХА при помощи инвазивной диагностики приходилось 2 потери беременности здоровым плодом [14].

Парадоксально, но за одну беременность в России беременные женщины проходили в среднем 5 УЗИ обследований, но это не привело к улучшению пренатальной диагностики врожденных и хромосомных аномалий [9, 14].

В связи с этим, в 2009 г. была начата реформа в области пренатальной диагностики, включающая выбор новой государственной стратегии и путей реализации в условиях здравоохранения России. Данное направление было включено в общенациональный проект «Здоровье» с 2010 года [9, 14]. Новая

программа основывалась на концепции раннего комбинированного пренатального скрининга, разработанного Кипросом Николаидесом и Фондом Фетальной Медицины (FMF) [12, 186]. Сроками скрининга были обозначены 11–14 недель беременности, а основой мероприятий по переходу на скрининг по новому алгоритму явился перевод мероприятий на экспертный уровень диагностики в каждом субъекте РФ [29, 30].

В 2010 г. новая система пренатальной диагностики была внедрена в Московской, Ростовской и Томской областях. Результаты успешной реализации проекта послужили основанием для распространения алгоритма FMF на другие субъекты РФ. Республика Татарстан присоединилась к программе пренатального скрининга в 2011 году [14, 15, 16]. Опыт успешного проведения программы пренатального скрининга по модулю FMF в Республике Татарстан неоднократно была обобщена в публикациях медико-генетической консультации Республиканской клинической больницы МЗ РТ, который является референсным центром по всему Татарстану [14, 32].

Данные оценки эффективности пренатального скрининга в РФ свидетельствуют о том, что после внедрения алгоритма FMF в значительной степени повысилась частота выявления ХА [13].

Все же, частота ложно-отрицательных результатов все еще остается высокой, что, с одной стороны, связывают с несоблюдением алгоритмов FMF [13], с другой стороны, – с отсутствием грубых структурных аномалий, доступных оценке при помощи УЗ методов исследования [13].

Вышесказанное подчеркивает необходимость улучшения пренатальной диагностической системы с целью своевременного и эффективного выявления хромосомных аномалий плода.

1.2. Структура и критерии эффективности пренатального скрининга

Пренатальная диагностическая система состоит из двух частей: пренатального скрининга и уточняющей диагностики [46, 129, 230].

Пренатальный скрининг в современном понимании – комплекс медицинских исследований, направленных на выявление группы риска по развитию пороков плода во время беременности [57].

Структура пренатальной диагностики согласно времени проведения диагностических мероприятий в течение беременности приведена на рисунке 1.1, при изучении которого становится очевидным, что к тестам первого триместра относятся ранний пренатальный комбинированный скрининг, и определение внеклеточного ДНК в материнской крови.

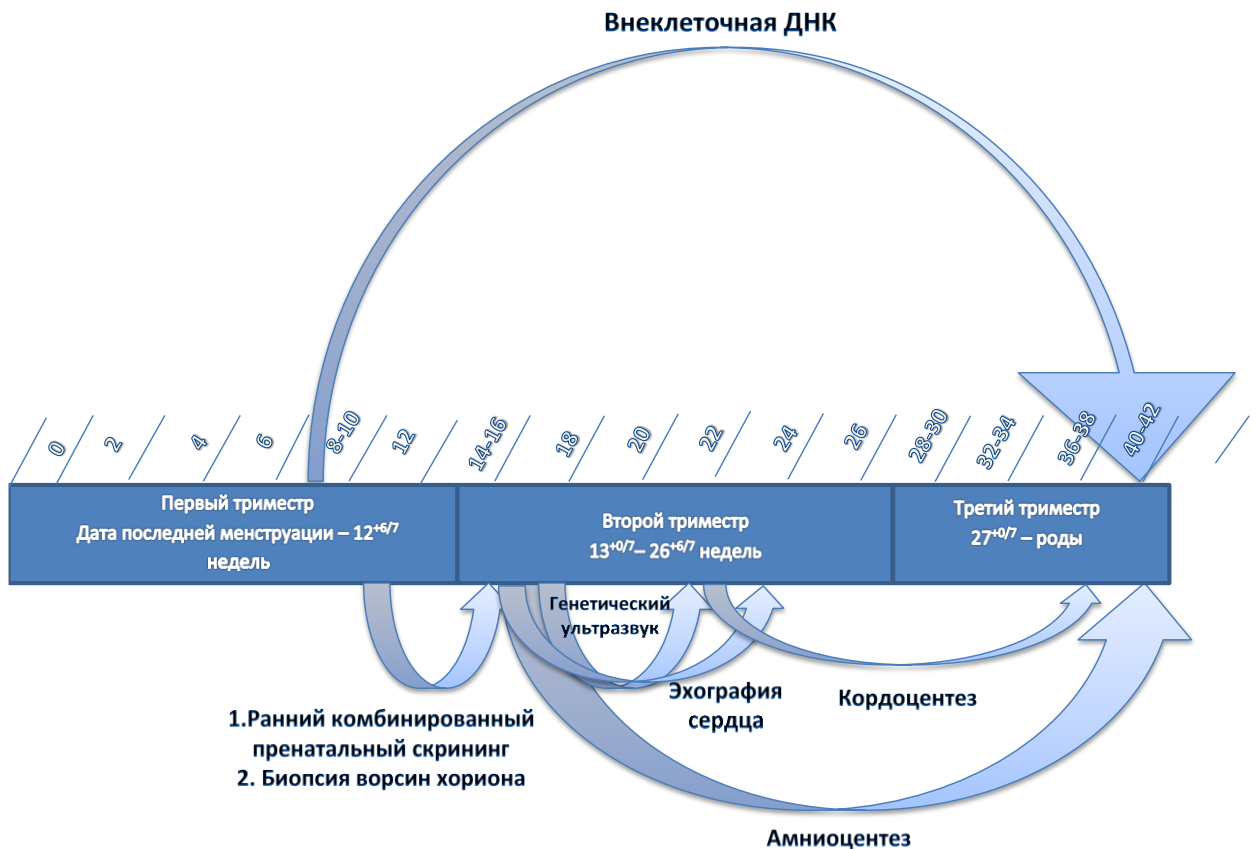


Рисунок 1.1 – Сроки проведения пренатального скрининга и уточняющей диагностики

Ранний пренатальный комбинированный скрининг, разработанный и предложенный К. Николаидесом и его командой, в настоящее время является золотым стандартом пренатального скрининга принятым в большинстве развитых и развивающихся стран [12, 57, 110, 158]. В рамках комбинированного скрининга проводится определение сывороточных и ультразвуковых маркеров наиболее распространенных хромосомных анеуплоидий (трисомия 21, 18, 13), триплоидий, некоторых аномалий сердечно-сосудистой системы и других заболеваний [92, 128, 154].

Самым важным из всех скрининг-обследований является именно комбинированный скрининг, потому что частота физических и психических осложнений со стороны матери при медицинском прерывании беременности прямо пропорциональна сроку беременности [34, 49, 125].

Комбинированный скрининг можно выполнить в 2 этапа: на первом этапе за неделю до ультразвукового исследования плода производится забор материнской крови для определения биохимических маркеров, а через неделю – УЗ-исследование по определенному протоколу [162, 206, 210]. Также, возможно проведение комбинированного скрининга на одном этапе, по так называемому алгоритму «OSCAR» (*англ.* One'StopRiskAssesmentClinic – клиника однократной оценки риска) [221].

Обычно скрининг второго триместра проводится на сроке беременности 15–21 недель, оптимально – на 15–18-й гестационной неделе [92, 207]. Ко второму триместру относятся такие тесты, как «Triple-test» (*англ.* triple-трехкомпонентный) и «Quad-test» (*англ.* Quadruple-четырекомпонентный) [215]. «Triple-test» включает определение таких маркеров, как АФП, ХГЧ и эстриол в сочетании с материнским возрастом [217]. В клинической практике чаще всего применяется именно «Quad-test», который представляет собой трехкомпонентный тест с добавлением ингибина-А. Исследования показывают, что добавление ингибина-А значительно повышает чувствительность скрининга, особенно при беременностях с СД 857, 181].

К тестам, которые могут быть проведены как в первом, так и во втором триместре беременности, относятся также интегрированный (integrated), кросстриместральный (crosstrimester) и контингентный (contingent) тесты. Их объединяет техника расчетов риска, основанная на определении серологических и ультразвуковых маркеров и выдаче единого (или нескольких) результатов оценки риска на втором триместре [13, 123].

Интегрированный тест состоит из комбинированного пренатального скрининга первого триместра и трехкомпонентного теста и в результате расчета определяет риск конкретной беременной ХА плода во втором триместре. При «cut-off» 1/250 частота выявления ХА составляет 94% с ложноположительным результатом 1% [57, 155]. Кросстриместральный тест отличается от интегрированного теста дополнительным УЗИ на сроке беременности 14–15 недель беременности (перед трехкомпонентным тестом) [123, 166–170]. Частота выявления СД при кросстриместральном тесте достигает 100%, при частоте ложноположительных результатов 3,4% [144, 166]. Более того, именно кросстриместральный тест обладает большей чувствительностью по отношению к трисомиям 13 и 18 и к триплоидиям, потому что в то время, как уровень серологических маркеров бывает низким при этих ХА, именно УЗИ помогает выявить другие аномалии [118, 123].

Контингентный тест является двухшаговым последовательным тестом скрининга с применением тех же маркеров, которые входят в схему комбинированного скрининга [131, 154]. После первого шага беременные классифицируются в группы высокого (показана уточняющая дополнительная инвазивная диагностика), среднего риска (второй шаг скрининга показан) и низкого риска (отсутствует необходимость проведения дальнейших скрининг тестов) [130, 182, 220]. Именно отобранный по результатам раннего комбинированного скрининга «контингент» беременных (группа среднего риска) и является целевой аудиторией для второго шага скрининга.

Если определение понятия «контингентный скрининг» одинаковое у различных исследователей, то единогласие отсутствует относительно определения

контингентной группы, т.е. группы среднего риска. Так, группа итальянских ученых, обобщая опыт пренатального скрининга 2011–2017 гг. в качестве группы «среднего риска» рассматривал промежуток «1/31–1/899», и значения меньше 1/900 в качестве группы низкого риска. Для второго триместра в качестве «cut-off» (уровень отсечения) исследователи приняли значение 1/250 [118]. На первом этапе 0,5% беременных были отнесены к группе высокого риска, 10% к группе среднего риска и 90% к группе низкого риска. Данный протокол продемонстрировал частоту выявления 96,8% с частотой ложноположительных результатов 2,8% и OAPR (Odds of being Affected given a Positive Result – шанс быть пораженным при положительном результате теста) 1:11. Данные диагностические характеристики в значительной степени превосходили комбинированный скрининг [220].

В то же время, авторы из другой части Италии предлагают в качестве промежуточного риска рассматривать расчетный риск «>1:1000», при котором контингентный скрининг с определением внеклеточного ДНК помогает повысить частоту обнаружения признака на 3% и снизить частоту инвазивных процедур на 71% [176]. Тот же уровень отсечения «>1:1000» предлагают австрийские ученые для группы промежуточного риска, отмечая, что частота обнаружения ХА составила 96,7%, а частота ложноположительных результатов – 1,2% [87].

В отношении определения уровней отсечения для разграничения категории «среднего риска» и проведения контингентного скрининга особенно интересным является исследование S. Maxwell и соавторов, опубликованного в 2017 г. Авторы путем исследования нескольких моделей с уровнями отсечения для среднего риска «1:300», «1:600», «1:1000», «1:1500», «1:2000» и «1:2500» выявили, что если частота обнаружения Т21 при уровне отсечения «1:300» составляет 81,3%; соотношение ИПД/диагноз – 1,7%; потеря плода на 1000 диагнозов – 4,2%; то при уровне отсечения «1:1000» частота обнаружения повышается до 90,1%, но в то же время повышается соотношение ИПД/диагноз до 2,03%, а также частота потери плода на 1000 диагнозов – 6,2%. И наконец, несмотря на то, что при cut-off «1:2500» частота обнаружения признака повышается до 95,5%, параллельно до

недопустимых уровней повышается соотношение ИПД/диагноз до 4,18%, а также частота потери плода на 1000 диагнозов – 19,1% [110].

Несмотря на разногласия в определении группы среднего риска, исследователи сходятся в том, что при контингентном скрининге значительно повышается чувствительность пренатальной диагностики.

Следует отметить, что ни один из вышеуказанных видов скрининга, кроме раннего комбинированного пренатального скрининга на государственном уровне в качестве единого стандарта не введен в России.

Тестом, который можно выполнить практически на протяжении всей беременности начиная с 9-й гестационной недели, является неинвазивный пренатальный тест (НИПТ), включающий 2 теста: определение внеклеточной ДНК (внДНК) плода в материнской крови или выявление клеток плода в материнской крови [147, 176].

ВнДНК может быть выявлен начиная с 5–7-й недели беременности, но только на 9–10-й неделе бывает достаточного количества практически у 95% беременных женщин. Результаты первой серии валидации данного метода исследования были опубликованы в 2011 г. G.E. Palomaki и соавторами [200], после чего были опубликованы множество многоцентровых исследований, доказывающих информативность теста [91, 173, 174, 225]. С момента открытия этого теста в области цитогенетических исследований появились секвенирование следующего поколения, селективное обогащение внДНК, микроматричные технологии, полимеразноцепные реакции и т.д., которые в дальнейшем были внедрены в методику выполнения теста [139, 165, 243]. Крупные многоцентровые исследования и мета-анализы показывают, что в качестве теста пренатального скрининга у НИПТ эффективность выше в отношении СД по сравнению с традиционными серологическими и УЗИ маркерами [33, 173, 241]. Несмотря на то, что в настоящее время диагностические способности теста значительно расширились с включением туда также трисомии 18 и 13, аномалии половых хромосом плода, триплоидии и некоторые микроделеции, как написал профессор A. Borrell, определение внДНК плода превратилось в правильный ответ на

неправильный вопрос (фокус преимущественно на синдроме Дауна), при игнорировании других причин задержки развития новорожденного [22, 75]. Недостатками теста являются сложность интерпретации данных при многоплодной беременности, невозможность выявления ХА (балансированные транслокации, вариации в малом количестве копий) [105, 142, 172], и очень высокая стоимость теста [46, 81, 207]. Более того, у НИПТ существует определенный процент ложноположительных результатов в связи с ограниченным плацентарным мозаицизмом [85, 197], при внутриутробной смерти одного из плодов во время многоплодной беременности, хромосомных aberrаций у матери в связи с онкологическим процессом и т.д. [35, 36, 86, 93].

Критерии эффективности пренатального скрининга: Определения основных концепций пренатального скрининга приведены в таблице 1.1.

Таким образом, в течение последних двух десятилетий интегрированный пренатальный скрининг стал обязательным компонентом национальных программ здравоохранения многих стран. Несмотря на то, что наиболее важным из всех скрининг обследований является именно ранний пренатальный скрининг, обследования на втором и третьем триместре беременности все еще остаются крайне актуальными, в связи с возможностью диагностировать структурные аномалии плода с большей чувствительностью.

Таблица 1.1 – Критерии оценки эффективности пренатального скрининга

Критерий	Формула	Краткое описание
Частота обнаружения (ЧО) ХА ¹	$\text{ЧО} = \frac{N_{\text{выявлено пренатально}}}{N_{\text{выявлено пренатально}} + N_{\text{выявлено постнатально}}} \times 100\%$	Процентная доля выявленных ХА среди всех случаев ХА
Частота ложноположительных результатов (FPR ²)	$\text{FPR} = \frac{N_{\text{нормальный кариотип}}}{N_{\text{ИДТ}}} \times 100\%$	Процентная доля плодов с нормальным кариотипом среди всех, кому была выполнена ИДТ
Частота положительных результатов теста (Test-positive)	$\text{Test-positive} = \frac{N_{\text{беременные с высоким риском ХА}}}{N_{\text{беременные, прошедшие скрининг}}} \times 100\%$	Процентная доля беременных с высоким расчетным риском ХА плода среди всей популяции, прошедшей скрининг
Шанс иметь аномальный кариотип при положительном результате теста (OAPR ³)	$\text{OAPR} = \frac{N_{\text{нормальный кариотип с низким риском на скрининге}} \times N_{\text{аномальный кариотип с высоким риском на скрининге}}}{N_{\text{аномальный кариотип с низким риском на скрининге}} \times N_{\text{нормальный кариотип с высоким риском на скрининге}}}$	Соотношение рисков
Количество плодов с синдромом Дауна на 100 позитивных результатов теста (DS/100 PT ⁴)	$\text{DS/100 PT} = \frac{N_{\text{выявленные T21}}}{\text{Test-positive}} \times 100$	Критерий эффективности скрининга
Количество женщин, прошедших скрининг на 100 положительных результатов (WS ⁵)	$\text{WS} = \frac{N_{\text{женщин, прошедших скрининг}}}{\text{Test-positive}} \times 100$	Количество женщин, прошедших скрининг на 100 положительных результатов
Абсолютное количество случаев инвазивной пренатальной диагностики (ИПД)	-	-
Соотношение вероятностей (LRS) ⁶	$\text{LR+} = (a/(a+c)) / (b/(b+d))^7$ $\text{LR-} = (c/(a+c)) / (d/(b+d))$	LR генерируется путем деления распространенности маркера в 2 популяциях

¹ХА – хромосомнеаномалии.²FPR – False Positive Result.³OAPR = Odds of being Affected given a Positive Result.⁴Down Syndrome Cases per 100 Positive Tests.⁵WS = number of women screened for 100 positive result.⁶LRS – Likelihood Ratios.⁷a – нормальный кариотип плода, высокий риск; b – нормальный кариотип плода, высокий риск; c – аномальный кариотип плода, низкий риск; d – нормальный кариотип плода, низкий риск.

1.3. Роль и место ультразвукового исследования в структуре пренатального скрининга

Первым и ключевым этапом проведения ультразвукового обследования плода в рамках раннего пренатального комбинированного скрининга является определение копчико-теменного размера плода (должен быть в пределах 45–84 мм) на сроке беременности 11–13⁺⁶ недель. Именно на основании этих данных корректируется и рассчитывается срок беременности [18, 60, 171].

Частота ультразвуковых исследований в пренатальном периоде отличается от страны к стране. В любом случае, в большинстве стран, где имеются официально действующие национальные программы пренатального скрининга, также установлены четкие национальные стандарты для сроков и способов проведения ультразвуковой диагностики плода [25, 119]. Стандарты некоторых европейских стран кратко обобщены в таблице 1.2.

В России, как и во многих европейских странах, ультразвуковое исследование в рамках пренатального скрининга проводится 3 раза: на сроке беременности 11–13⁺⁶ недель, на сроке 18–21 недель, и на сроке 30–32 недель [22]. Первое УЗИ плода проводится в рамках раннего комбинированного пренатального скрининга. Чтобы понять почему комбинированный скрининг, разработанный и популяризированный К. Николаидес стал таким популярным, следует обратить внимание на стандартизацию ультразвукового исследования в рамках настоящего скрининга [30].

Ультразвуковое исследование хоть и относится к инструментальным методам обследования, является субъективным методом и в большей степени зависит от опыта и уровня подготовки специалиста, по сравнению с другими инструментальными методами исследования, такими как, например, МРТ или рентгенография [38, 41]. Именно этот фактор субъективности препятствовал, чтобы УЗИ превратилось в метод скрининга для многих заболеваний внутренних

органов или применялось в качестве скринингового инструмента в пренатальном периоде [22, 189, 203].

Таблица 1.2 – Национальные рекомендации по пренатальной ультразвуковой диагностике в 18 Европейских странах (по данным EUROCAT) [221]

Страна	Рекомендованная частота	Гестационная неделя
Австрия	2 раза	10–14*, 18–22, 30–34
Бельгия	3 раза	10–14, 18–23, 29–33
Хорватия	1 раз	10–14*, 18–23, 34–37*
Дания	2 раза	10–14 (ТВП), 18
Англия и Уэльс	2 раза	10–12, 18–23
Финляндия	1–2 раза	16–19 если всего 1 раз, 13–14 или 18–20, если 2 раза
Франция	3 раза	10–14, 18–23, 29–32
Германия	3 раза	9–12, 19–22, 29–32
Ирландия	Нет национальной программы	18–22*
Италия	3 раза	10–14, 18–23, 30
Мальта	Нет национальной программы	18–23*, 24–25*
Нидерланды	Нет национальной программы	Нет регулярных УЗИ
Норвегия	1 раз	18
Португалия	3 раза	10–14, 18–23, 29–33
Польша	3 раза	11–14, 18–22, 28–32
Испания	Нет национальной программы, протоколы меняются в зависимости от региона	10–14*, 18–23*, 29–33*
Швеция	2 раза	10–14, 16–17
Швейцария	2 раза	11–14, 20–22

Примечание – *Нет национальной программы, но обычно выполняют на этих сроках.

Однако на сегодняшний день, специалист, который проводит ультразвуковую диагностику плода, должен пройти соответствующий сертификационный цикл FMF и выполнять обследование по строго определенной

схеме [30, 89, 218]. Следующим немаловажным моментом повышения качества пренатальной диагностики являются регулярные аудиты и ревизии архивированных изображений для контроля над специалистами [12, 22]. Если при раннем пренатальном скрининге ключевым моментом УЗИ плода является определение толщины воротникового пространства, оценка носовых костей, а также дополнительных маркеров (пульсационный индекс в венозном протоке, наличие регургитации в области трикуспидального клапана), то начиная со второго триместра особенно важным является оценка мягких маркеров аномалий плода [181, 202, 216].

Как видно из таблицы 1.2, второе УЗИ плода проводится в промежутке 18–24 недель. Именно в этом периоде начинает развиваться сердечно-сосудистая система, и становится возможным оценка структурных аномалий. УЗИ плода на этом сроке называют также «генетическим ультразвуком», намекая на особенную чувствительность исследования к генетическим аномалиям [22, 217].

1.4. Ультразвуковые маркеры хромосомных аномалий

Исследователями уже несколько столетий назад были описаны наличие характерных фенотипических признаков у людей с анеуплоидиями, в связи с которыми они отличаются от индивидов с нормальным кариотипом. Некоторые из этих признаков становятся очевидными уже во внутриутробной жизни.

Например, приблизительно 150 лет назад Лангдон Даун достаточно четко описал фенотип людей с синдромом, впоследствии названным его именем [121]. Частично именно на основании его заметок были разработаны ультразвуковые маркеры ХА. Например, следующее описание: «Кожа... ей не хватает эластичности, при этом создается впечатление, что ее объем слишком большой для тела» легло в основу разработки ультразвуковых критериев оценки толщины воротникового пространства. Он также описал маленький размер носа, что, впоследствии, стало основой исследования носовых костей. Более того, описание

лица Лангдоном Дауном как «...плоского и широкого, без выступлений» привело к развитию УЗ маркеров для оценки «уплощения» лица, таких как измерение фронто-максиллярного угла, или определение соотношения префронтального пространства [217]. Конечно же, речь идет о самом распространенном ультразвуковом маркере второго и третьего триместра – гипоплазия/аплазия кости носа. По мультицентровому российскому анализу наиболее частыми изменениями обнаруженными у плодов с СД при ультразвуковом исследовании во II триместре беременности, являлись врожденные пороки развития и гипоплазия/отсутствие изображения носовых костей – 58,8 и 62,6% соответственно [28].

Другая группа маркеров была разработана благодаря многолетним наблюдениям и выявлению закономерностей в ультразвуковой практике. К таким маркерам например относится «гиперэхогенный кишечник», который был случайной находкой на УЗИ обследовании, а в дальнейшем был валидирован в проспективных исследованиях [144, 205]. На сегодняшний день, все больше специалистов пренатальной диагностики изучают редкие ультразвуковые маркеры, которые могут быть в составе ХА. Так, уже несколько лет ведутся споры о целесообразности внедрения в протокол ультразвукового исследования плода во втором и третьем триместрах, оценку наличия правой абберантной подключичной артерии (ПАПА). При обнаружении ПАПА необходимо провести детальное изучение ультразвуковой анатомии плода и при выявлении сочетанных пороков или других эхографических маркеров ХА – рекомендовать пренатальное кариотипирование, предпочтительнее с применением микроматричного анализа [35].

Сам факт разработки ультразвуковых маркеров структурных аномалий базируется на том, что определенные виды аномалий преобладают при анеуплоидиях [118, 121, 228].

При обсуждении ультразвуковых маркеров ХА следует учесть, что наиболее важными являются маркеры трисомии 21, потому что, во-первых, в отличие от 2 других трисомий, именно при синдроме Дауна фенотип на ультразвуковом исследовании наиболее похож на фенотип при нормальном кариотипе плода [118,

228]. Следовательно, именно систематический подход к ультразвуковому скринингу плода является единственно приемлемым методом достижения высокой частоты обнаружения [21, 45]. Во-вторых, трисомия 13 и трисомия 18 являются потенциально летальными, что означает, что, несмотря на безусловную важность ранней диагностики этих состояний, окончательный результат одинаковый, даже если пропустить своевременный диагноз [113, 156]. Триплоидия является другим типом хромосомной аномалии и также сопряженной с высокой смертностью [132]. Моносомия X также сопряжена с высокой частотой инвалидности, но индивиды, которые выживают до родов, обычно имеют хороший прогноз [192].

Но, несмотря на то, что в центре внимания пренатальной ультразвуковой диагностики в основном был и остается синдром Дауна, исследователи обращали внимание и на особенности УЗ при других видах ХА [99, 143].

Основные ультразвуковые маркеры хромосомных аномалий во втором триместре резюмированы в таблице 1.3, при изучении которой следует обратить внимание, что такой термин, как «кистозная гигрома» некорректно использовать на первом триместре беременности, это маркер второго триместра [70]. При измерении носовых костей очень важна техника обследования, в связи с чем имеет место определенный процент гипердиагностики по этому признаку [71, 104]. Что касается сердечно-сосудистой системы, то каждая подгруппа аномалий специфична для определенного типа ХА [72]. Например, аномалии эндокардиального зачатка в основном встречаются при Т21. Аномалии перегородки желудочков или оттока крови в основном бывают при трисомиях 13 и 18, а коарктация аорты является специфическим признаком для моносомии X [217].

Существуют хромосомные аномалии, по которым расчет риска в I триместре не проводится, к таким относится синдром Ди Джорджи – делеция длинного плеча одной копии 22-й хромосомы (СД22q11.2), является второй по частоте хромосомной aberrацией после синдрома Дауна. При ультразвуковом исследовании плода выраженный полиморфизм проявлений синдрома делеции (СД) 22q11.2 затрудняет его пренатальную диагностику [14]. Наиболее изученными в настоящее время эхомаркерами этой патологии являются гипо- или

аплазия тимуса у плода в сочетании с конотрункальными аномалиями сердца (тетрада Фалло, дефекты межжелудочковой перегородки, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка, общий артериальный ствол) [16]. Что доказывает, возможность диагностики синдрома только во втором триместре, путем выявления ультразвуковых маркеров.

Осведомленность клинических специалистов о пренатальных проявлениях делеции хромосомы 22q11 и применение предложенного диагностического алгоритма должны обеспечить максимально раннее выявление указанной синдромальной патологии у плодов и всестороннее консультирование с формированием репродуктивного прогноза для семейной пары [24].

Таблица 1.3 – Наиболее распространенные ультразвуковые маркеры хромосомных аномалий

Ультразвуковой маркер	DR ⁸ FPR ⁹	Описание	Хромосомная аномалия
Шея плода Толщина воротникового пространства	26,0% 1,0%	Измерения проводятся после постановки меток на наружном крае затылочной кости и на наружном крае кожи плода [67, 212]	Трисомия 21
Кистозная гигрома	Нет данных ¹⁰	Кистозные гигромы крупные, наполненные жидкостью, с множественными перегородками структуры, локализованные на задней поверхности шеи плода [112, 131]	Моносомия X
Лицо Гипоплазия или аплазия НК ¹¹	59,8% 2,8%	Этот маркер оценивается на сагиттальном срезе лица плода с таким увеличением, чтобы голова плода заполнила большую часть экрана [55, 136]	Трисомия 21
FMF ¹²	88% 5%	Первая линия угла проводится через верхний край твердого неба. Верхушка угла располагается на переднем краю верхней челюсти. Вторая сторона угла проходит через линию, которая проводится из верхушки угла через передний край преназальной кожи [161, 212]	Трисомия 21
Измерение толщины кожи плода	60–70%	Измерение проводится от переднего края самой нижней точки лобовой кости до наружного края кожи. Для расчета риска учитываются минимальные измерения [159, 187]	Трисомия 21
Соотношение префронтального пространства (СПП)	80–100% 5%	Данное соотношение рассчитывается при разделении d2 (дистанция между кожей и мандибуломаксиллярной линией) на d1 (дистанция между костной частью лба и кожей) [80, 241]	Трисомия 21

⁸DR – *DetectionRate*: частота обнаружения признака.⁹FPR – *False Positive Rate*: частота ложноположительного ответа.¹⁰Нет данных мета-анализов.¹¹НК – носовые кости.¹²FMF – *Fronto-maxillo-facial angle* (фронтально-максилло-лицевой угол).

Продолжение таблицы 1.3

Ультразвуковой маркер	DR ¹³ FPR ¹⁴	Описание	Хромосомная аномалия
СПП+НК	70–100% 5%	Данная комбинация рассчитывается как суммированием обеих маркеров, так и расчетом соотношения [159]	Трисомия 21
Структурные аномалии	80–100% 5%	Расщелина губы по средней линии тесно связана с внутричерепными аномалиями, чаще с голопрозэнцефалией и с другими аномалиями лица, как например отсутствие носа или гипотелоризм. Циклопность, крайняя форма гипотелоризма, тоже относится к этой группе аномалий [189, 227]	Трисомия 18 Трисомия 13
Внутричерепные маркеры Кисты хориоидного сплетения	Слабый маркер	Обычно локализуются в области тела или треугольников боковых желудочков. Эти кисты анэхогенные и обычно простые на вид, хотя сложные по составу [56, 153]	Трисомия 18
Алобарная голопрозэнцефалия	Нет данных	На ультразвуковом обследовании визуализируется единый желудочек головного мозга без разделения [151, 163]	Трисомия 13 Трисомия 18
Грудная клетка и сердце Внутрисердечный эхогенный фокус (ICEF)	Слабый маркер	Выглядит как светлое пятно в просвете сердечного желудочка плода [83, 143]	Трисомия 21
Плевральный выпот	Нет данных	Визуализируется как гипоэхогенный слой жидкости вокруг легких [235, 236]	Трисомия 21 Моносомия X

¹³DR – *DetectionRate*: частота обнаружения признака.

¹⁴FPR – *False Positive Rate*: частота ложноположительного ответа.

Продолжение таблицы 1.3

Ультразвуковой маркер	DR ¹⁵ FPR ¹⁶	Описание	Хромосомная аномалия
Структурные аномалии сердца и крупных сосудов	Индивидуально	Существуют подгруппы аномалий, которые особенно распространены при определенных типах анеуплоидии [62, 224]	Трисомия 21 Трисомия 13 Трисомия 18 Моносомия X
Добавочная правая подключичная артерия (ARSA)	30,7% 1,5%	Дуга аорты визуализируется на поперечном срезе грудной клетки плода. Обычно ARSA локализуется ближе к соединению аорты и артериального протока. Она направляется косо слева направо и кзади [105, 201, 209]	Трисомия 21
Конечности Аномалии пальцев	Нет данных	Гипоплазия средней фаланги пятого пальца, которая в итоге приводит к развитию 5-го пальца как 4-го, или совместно с ним (клинодактилия) [111].	Трисомия 21, Трисомия 18 Трисомия 13
Сандалевидная щель	Нет данных	Этот термин относится к необычно широкому пространству между большим пальцем ноги и вторым пальцем [237]	Трисомия 21
Длина плечевой и бедренной кости	27,7%- 30,3% 4,6-6,4	Короткий рост является одним из фенотипических признаков трисомии 21 [55]	Трисомия 21
Утолщение локтя	Нет данных	Эта деформация описывает нижне-медиальную девиацию локтевого сустава [216]	Трисомия 18 Трисомия 13
Брюшная полость и полость таза Гиперэхогенный кишечник	16,7% 1,1%	Для того, чтобы поставить диагноз гиперэхогенного кишечника, эхогенность просвета кишечника должна быть похожа на эхогенность кишечника [155, 221]	Трисомия 21 Внутриамниотическое кровотечение

¹⁵DR – DetectionRate : частота обнаружения признака.¹⁶FPR – False Positive Rate: частота ложноположительного ответа.

Продолжение таблицы 1.3

Ультразвуковой маркер	DR ¹⁷ FPR ¹⁸	Описание	Хромосомная аномалия
Легкая пиелозктазия	13,9% 1,7%	Стандартное измерение почечной лоханки проводится на поперечном срезе брюшной полости плода. Лоханка измеряется на наибольшем измерении в передне-заднем направлении. Наиболее распространенный уровень отсечения для второго триместра – 4 мм [149]	Трисомия 21
Дуоденальная атрезия	Нет данных	На УЗИ визуализируется расширенная проксимальная часть ДПК и расширенный желудок (признак «двойного пузыря»)на фоне многоводия [136]	Трисомия 21
Омфалоцеле	Нет данных	Омфалоцеле является дефектом брюшной стенки покрытый мембраной, который обычно локализуется на уровне подкрепления пупочного канатика. Если печень или часть печени в мешочке омфалоцеле – риск анеуплоидии ниже [145]	Трисомия 21 Трисомия 18
Маркеры вне тела плода Добавочный сосуд в пупочном канатике	Нет данных	Наличие 2 сосудов в пупочном канатике [63]	Трисомия 18 Трисомия 13
Многоводие	Нет данных	В середине второго триместра многоводие встречается достаточно редко. Однако, при ее наличии, особенно если плод относительно маленький и при наличии других факторов, риск анеуплоидии увеличивается [99]	Трисомия 21
Кисты плаценты	Нет данных	Множественные кисты плаценты связаны с анеуплоидией [238]	Диандрическа ятриплоидия
Другие маркеры	Индивидуально	– короткие уши [123]; – увеличение размеров <i>cisternamagna</i> [82]; – увеличение полости <i>septipellucidi</i> [39]; – форма черепа плода (брахицефалия, «клубничный череп») [154, 169]	Трисомия 21 Трисомия 18

¹⁷DR – *DetectionRate*: частота обнаружения признака.

¹⁸FPR – *False Positive Rate*: частота ложноположительного ответа.

Как видно из таблицы 1.3 до настоящего момента в научной литературе было разработано и валидизировано множество УЗ маркеров ХА для II триместра беременности. В зависимости от квалификации и опыта врача УЗД, эксперта по модулю FMF, в ежедневной практике исследования плода он оценивает от необходимого минимума маркеров (ТВП, длина конечностей, НК и т.д.) до очень широкого спектра, принятых на международном уровне. Однако клинический опыт и регулярные аудиты показывают, что только высококвалифицированные эксперты УЗД, работающие в кабинетах антенатальной охраны плода 3 уровня, оценивают до 80–90% мягких маркеров. В активно развивающейся пренатальной синдромологии ведущее место сегодня отводится безопасному, доступному и высокоинформативному ультразвуковому методу при подтверждении пренатального диагноза различными методами: лабораторными, лучевыми, патологоанатомическим исследованием, анализом фенотипа и родословной [11].

Таким образом, в течение последних четырех десятилетий ультразвуковое исследование уверенно остается на лидирующих позициях в системе пренатального скрининга. При систематическом выполнении генетического УЗИ плода, а также при оценке мягких маркеров в комплексе возможно в значительной степени повысить частоту обнаружения ХА с минимальной частотой ложноотрицательных результатов.

Недостатки существовавших программ пренатального скрининга и перспективы развития нынешней

Для многих семей на этапе планирования детей наличие пренатального скрининга и пренатальной диагностики играет решающую роль расширяя их возможности принимать решение относительно исходов беременности [195, 223, 224].

К сожалению, обществом, а иногда даже медицинским сообществом ошибочно воспринимается роль пренатального скрининга, сводя его только к планированию TOPFA (termination of pregnancy for fetalanomaly – медицинского прерывания беременности по причине аномалии плода) [122, 191]. Однако при

некоторых генетических расстройствах, совместимых с жизнью, пренатальный скрининг и уточняющая диагностика дают шанс планировать течение беременности, родов и неонатального периода [200]. Более того, именно благодаря совершенствованию пренатальной диагностики возникла и успешно развивается такая область медицины – как фетальная медицина и фетальная хирургия [152, 159]. Например, назначение дексаметазона в пренатальном периоде плодам женского рода с врожденной гиперплазией надпочечников приводит к предотвращению развития гениталий обоих полов [94].

Для многих пар, опасаящихся генетического риска для своего потомства, скрининг или диагностика могут помочь снизить некоторую степень тревожности и страха при нормальных результатах [181]. И, наоборот, исследования показывают, что при выявлении ХА или пороков развития плода большинство пар отмечают, что для эмоционального восстановления в послеродовом периоде оказалось очень важным возможность контролировать такие решения, как исход беременности или где рожать, какой план родовспоможения, какой план послеродового лечения и т.д. [19].

Что касается TOPFA, несмотря на то, что во многих странах стал рутинной практикой и после комбинированного пренатального скрининга реализуется не только медицинским персоналом, но также вспомогательным персоналом или при помощи телекоммуникативных средств (телемедицина), но есть страны, как, например, Мальта, в которых на законодательном уровне запрещено медицинское прерывание беременности, соответственно не проводится пренатальный скрининг [61, 103, 227].

Намного сложнее вопрос регулируется во втором и третьем триместре беременности. С одной стороны, в связи со сроком беременности намного выше частота осложнений со стороны матери, с другой стороны, даже в странах с активно действующей программой пренатального скрининга есть законодательные ограничения сроков проведения TOPFA [103, 158].

В России сам процесс искусственного прерывания беременности регламентируется Федеральным законом РФ от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах

здоровья граждан в Российской Федерации» (ст. 56) [48], в соответствии с которым, искусственное прерывание беременности осуществляют по желанию женщины при ее информированном добровольном согласии до 12-й недели беременности, по социальным показаниям – до 22-й недели беременности, при медицинских показаниях – независимо от срока беременности. Постановлением Правительства РФ от 06.02.2012 № 98 были определены социальные показания к искусственному прерыванию беременности. В соответствии с приказом от 27.12.2011 № 1661-н «О внесении изменений в приказ МЗ и СР РФ от 03.12.2007 № 736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности», определен перечень медицинских показаний для искусственного прерывания беременности [27].

В связи с тем, что Приказом МЗ России от 27.12.2011 № 1687-н критерием рождения был установлен срок беременности 22 недели, для снижения неонатальной смертности и заболеваемости крайне важным становятся скрининговые мероприятия второго триместра, которые обладают большей чувствительностью по сравнению с первым и помогут выявить ХА, пропущенные на первом скрининге (группа среднего и низкого риска), но также являются последним рубежом, когда совместные действия врачей и родителей смогут привести к конструктивному решению проблемы [27, 32]

Относительно скрининга второго триместра есть определенные ошибочные концепции. Во-первых, многие считают, что генетический ультразвук второго триместра имеет смысл, только если аргіогі высокий риск по ХА в связи с материнскими факторами или с предыдущим скринингом [109, 174]. При этом следует иметь в виду, что большинство женщин, у которых выявляют ХА плода не относятся к группе риска ни по возрастному фактору, ни по наличию в анамнезе других случаев ХА плода [149, 161]. Факторы материнской сыворотки с DR 5% и частотой ложноположительных ответов тоже не помогает разграничить группы риска [219]. Следовательно, основным скрининговым инструментом во втором триместре беременности для разграничения популяций в группы высокого и низкого риска становится генетический ультразвук.

Второй мизинтерпретацией роли УЗИ второго триместра является, что УЗ маркеры служат только для увеличения риска анеуплоидий [217]. Следовательно, обращают внимание только на положительные LR (соотношение рисков). В то же время, необходимо учитывать роль отрицательных LR в снижении риска. Это означает, что если детальное, таргетированное УЗИ во втором триместре беременности не выявляет ни одного мягкого маркера ХА после тщательного поиска каждого из них, то например риск трисомии 21 уменьшается почти в 8-кратном объеме [61].

Это явление объясняется двумя основными причинами. Во-первых, каждый маркер увеличивает риск по отдельности, поэтому общий риск увеличивается с каждым дополнительным маркером, умножая априори риск на положительный LR, связанный с дополнительным маркером. Во-вторых, и это, возможно, более важно, анеуплоидные плоды в целом с большей вероятностью будут иметь более одного маркера, чем эуплоидные плоды [179]. Таким образом, наличие множественных маркеров повышает риск выше того уровня, который каждый маркер вносит своим индивидуальным вкладом. Большинство УЗ маркеров, выявленные по отдельности, не увеличивают риск анеуплоидии. Это происходит по двум причинам. Отсутствие других маркеров снижает риск индивидуально через их отрицательные LR, которые противодействуют присутствию положительному LR редких маркеров. Во-вторых, как отмечалось выше, отсутствие дополнительных маркеров чаще встречается у плодов, которые являются эуплоидными, а не анеуплоидными, что само по себе имеет отрицательное значение LR.

Следует отметить, что в опубликованной литературе наблюдаются значительные вариации в оценке эффективности УЗИ второго триместра [202, 215]. Этому есть много объяснений, но только два из них поддаются коррекции. Во-первых, во втором триместре отсутствует стандартизация и механизмы контроля/повышения качества УЗ скрининга, такие как обязательная подготовка врачей и их регулярный аудит [178]. Отсутствует также стандартизация УЗ полей обзора и допустимые границы увеличения полей зрения во втором триместре [217]. Во-вторых, существует высокая степень вариативности между отдельными

исследователями в отношении того, какие маркеры они включают в свои генетические УЗИ и в какой степени оцениваются материнские факторы, как, например, биохимические маркеры. И наконец, показатели выявляемости (DR), основанные на результатах УЗИ, существенно различаются в зависимости от типа анеуплоидии. Например, показатели дородового обнаружения трисомии 13 и 18 при помощи пренатального УЗИ значительно выше, чем при трисомии 21 [106, 193].

Таким образом, несмотря на важную роль, которую играют мягкие маркеры во втором триместре беременности, важно уметь трактовать эти маркеры, особенно их положительные и отрицательные соотношения вероятностей и на основании одного изолированного маркера не делать скоропостижные выводы. Ведь повышение риска по ХА чревато в первую очередь инвазивной диагностикой, со всеми вытекающими последствиями.

Приблизительно 19 лет назад R.A. Filly написал редакционную статью для журнала «Journal of Ultrasound in Medicine» под названием «Акушерская сонография: лучший способ напугать беременную женщину» [117]. Статья была посвящена освещению роли «мягких маркеров» для синдрома Дауна. В скором времени статья обрела такую популярность, что разошлась на цитаты по многим сайтам для беременных женщин [141]. Через 18 лет, возвращаясь к той же теме, в редакционной статье «Почему мы до сих пор пугаем беременных женщин?» R.A. Filly еще раз возвращается к нецелесообразности увеличения расчетного риска женщин из группы низкого риска, только на основании одного изолированного мягкого маркера. Автор пишет: «В эпоху, когда неинвазивные пренатальные тесты, такие как определение внеклеточного ДНК плода в материнской крови включены в официальные рекомендации Фонда Фетальной Медицины, изолированный мягкий маркер изменит риск женщины в столь незначительной степени, что кроме лишней тревожности ничего существенного не добавит к плану ведения беременной» [175].

Клинические исследования по валидации НИПТ, включенные в мета-анализы 2014–2017 гг., свидетельствуют о том, что частота обнаружения для

трисомий 21, 18 и 13 составляет 99,7; 98,2 и 99% соответственно при суммарной частоте ложноположительных результатов 0,13% [63]. Все же, ни один из существующих доступных методов обследования в пренатальной диагностике, в том числе определение внеклеточной ДНК плода, не является панацеей.

В связи с вышеизложенным становится очевидным, что в течение последних нескольких десятилетий были достигнуты значительные результаты по улучшению пренатального скрининга и пренатальной диагностики. Однако на фоне растущей частоты ХА с одной стороны, и с угрозой невынашивания беременности в связи с большой частотой выполненных инвазивных процедур с другой стороны, необходима разработка новой улучшенной модели пренатальной диагностики ХА плода с четким алгоритмом обследования во втором и третьем триместре беременности. Ультразвуковой компонент все еще остается ключевым исследованием в структуре пренатального скрининга, однако нуждается в оптимизации и стандартизации как в плане техники выполнения, так и в частоте обследований, особенно во втором триместре беременности.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы исследования

Клиническая характеристика беременных. В основу данного диссертационного исследования положен анализ результатов проведения ультразвукового обследования плодов во втором и третьем триместрах беременности у женщин, прошедших пренатальный скрининг первого триместра в Республике Татарстан за период с 2012 по 2019 г. Беременные, поставленные на учет в 2019 году, находились под наблюдением до родов и регистрации исходов до июля 2020 года.

За указанный период в женских консультациях Республики Татарстан на учет были поставлены 402 513 беременные женщины, из которых на сроке беременности до 14 недель – 371 860. Данные беременных, состоящих на учете в Республике Татарстан за период 2012–2019 гг. обобщены на рисунке 2.1. При анализе диаграммы становится видным, что с одной стороны уменьшается абсолютное количество беременных (с 54 200 в 2012 г. до 41 570 в 2019 г.), с другой стороны, растет количество женщин, обследованных в рамках комбинированного скрининга (с 30 469 в 2012 г. до 36 407 в 2019 г.).

Всего за период 2012–2019 гг. в рамках комбинированного пренатального скрининга были обследованы 320 242 беременные, что составило 86,12% от всех беременных, состоящих на учете на сроке беременности до 14 недель. Краткая характеристика беременных женщин, участвовавших в пренатальном скрининге в Республике Татарстан 2012–2019 гг. приведена в таблице 2.1, при изучении которой становится очевидной положительная тенденция уменьшения абсолютного количества женщин, отказавшихся от пренатального комбинированного скрининга.

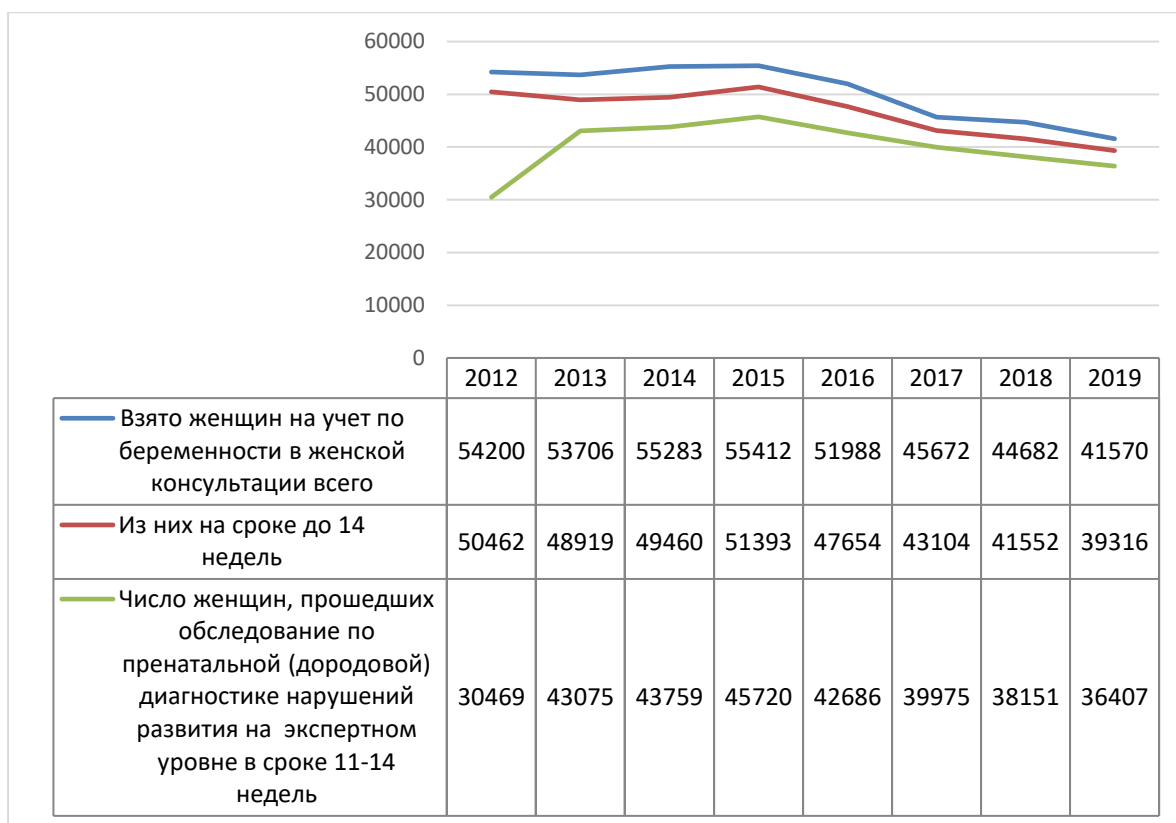


Рисунок 2.1 – Данные беременных женщин, взятых на учет в Республике Татарстан за 2012–2019 гг.

Таблица 2.1 – Количественная характеристика беременных, участвовавших в комбинированном пренатальном скрининге в Республике Татарстан

Год	Беременные на сроке до 14-й недели	Число женщин, прошедших обследование на сроке 11–14 недель	Число женщин, не прошедших обследование на сроке 11–14 недель
2012	50462	30469	19993
2013	48919	43075	10631
2014	49460	43759	11524
2015	51393	45720	9692
2016	47654	42686	9302
2017	43104	39975	5697
2018	41552	38151	6531
2019	39316	36407	5163
Всего	371860	320242	78533

Из 320 242 женщин, прошедших комбинированный пренатальный скрининг, расчетно высокий риск (>1:100) был обнаружен у 7099 (2,2%).

Всем беременным группы высокого риска была рекомендована инвазивная диагностика (таблица 2.2). Из таблицы видно, что начиная с 2012 г. абсолютное количество беременных группы высокого риска растет, наряду с уменьшением общего количества беременных. Число отказавшихся от инвазивного обследования относительно стабильно с 2013 года.

Таблица 2.2 – Данные обследования беременных группы высокого риска хромосомной патологии у плода

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Итого
Число беременных группы высокого риска по ХА у плода, направленных на пренатальную инвазивную диагностику	551	977	953	828	889	932	932	1037	7099
Число отказавшихся от инвазивного обследования	63	124	148	102	111	122	106	117	893
Количество проведенных инвазивных процедур	489	853	805	799	711	731	625	751	5764
Биопсия ворсин хориона	452	576	543	563	515	475	375	525	4024
Плацентоцентез	23	102	117	89	127	165	183	94	900
Амниоцентез	-	-	-	-	-	-	-	105	105
Кордоцентез	14	175	145	147	69	61	67	27	705
Число выявленных ХА, среди числа прошедших инвазивную диагностику	106	151	159	197	188	180	179	169	1329
Синдром Дауна	55	79	86	108	98	96	102	89	713
Синдром Эдвардса	16	23	30	36	19	29	23	24	200
Синдром Патау	6	9	12	11	18	18	13	6	93
Синдром Шерешевского-Тернера	19	11	15	14	17	15	16	13	120
Синдром Клайнфельтера	3	3	6	5	10	3	2	4	36
Другие ХА	7	26	10	23	26	19	23	33	167
Число врожденных аномалий развития, выявленных в I триместре на экспертном уровне	153	383	454	747	470	396	417	416	3436

Доминирующей ИПД является биопсия ворсин хориона (69,8%; 4024 из 5764). Меньше всего было выполнено амниоцентеза, так как данную процедуру начали выполнять только начиная с 2019 года.

Доминирующими ХА оказались трисомии 21, 18 и 13 (75,7%; 1006 из 1329).

На общей когорте беременных были анализированы такие критерии эффективности раннего комбинированного пренатального скрининга, как охват беременных скринингом (ОБС), чувствительность, специфичность, частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов, анализ процентной доли женщин старше 35 лет, частота инвазивных процедур, анализ факторов, играющих роль в формировании группы высокого риска и т.д.

Критерии эффективности комбинированного пренатального скрининга в РТ рассматривались на общей когорте беременных. При разработке алгоритма диагностики синдрома Дауна во втором и третьем триместре беременности дополнительно рассчитывались данные беременных, у которых был диагностирован синдром Дауна у плода в постнатальном периоде.

С 2012 по 2019 г. включительно синдром Дауна был диагностирован у 791 плодов, при этом, как видно из диаграммы на рисунке 2.2, подавляющее большинство (713; 90,1%) было выявлено по результатам раннего комбинированного пренатального скрининга.

Приблизительно у 10% беременных (у каждой 10-й), СД у плода был выявлен во втором и третьем триместре беременности и постнатально, что стимулирует исследователей искать новые пути улучшения пренатальной диагностики. Средний возраст беременных, у которых был диагностирован СД у плода составил $28,8 \pm 3,8$ лет, мин.–макс.: 23–30 лет. Как и в общей когорте беременных женщин, у беременных с синдромом Дауна у плода были исследованы те же критерии эффективности: охват беременных скринингом (ОБС), чувствительность, специфичность, частота ложноположительных и ложноотрицательных результатов, анализ процентной доли женщин старше 35 лет, частота инвазивных процедур, анализ факторов, играющих роль в формировании группы высокого риска.



Рисунок 2.2 – Структура выявления синдрома Дауна у плода за период 2012–2019 гг. в Республике Татарстан (в абс. числах и %)

С целью повышения эффективности диагностики синдрома Дауна у плода в пренатальном периоде, был проведен пошаговый тщательный ежегодный анализ результатов комбинированного скрининга, результаты которого проспективно внедрялись в работу пренатальной диагностики, а окончательный диагностический алгоритм уже действовал с 2015 года. Иными словами, в итоге анализа результатов пренатального скрининга 2012 года, был улучшен протокол обследования во втором и третьем триместре беременности уже с середины 2013 года, и так ежегодно, вплоть до 2015 года. В связи с этим, для удобства анализа данных, беременные, обследованные в рамках пренатального скрининга, были разделены на 2 группы:

Основная группа – 198 321 беременных, которым были проведены ультразвуковые исследования в рамках раннего пренатального скрининга с 2015–2019 гг. и находились под наблюдением до момента родов (возраст: $33,3 \pm 6,2$; мин.–макс.: 22–46).

Группа исторического контроля – 114 822 беременных, которым были проведены ультразвуковые исследования в рамках комбинированного

пренатального скрининга с 2012–2014 гг. и находились под наблюдением до момента родов (возраст: $31,7 \pm 5,6$; мин.–макс.: 21–42).

Основная и контрольная группа были сопоставимы по возрастному признаку ($p > 0,05$).

На примере основной и контрольной группы были сопоставлены критерии эффективности пренатальной диагностики, в частности – частота выявления СД постнатально, а также чувствительность, специфичность, шанс иметь аномальный кариотип при положительном результате теста и количество женщин, прошедших скрининг на 100 результатов.

2012 год в данном исследовании не случайно был отобран в качестве отправной точки, потому что именно с этого года в Республике Татарстан началось проведение централизованного комбинированного пренатального скрининга.

Таким образом, в промежуток 2012–2019 гг. в Республике Татарстан в рамках пренатального скрининга было обследовано 320 242 беременных женщин и были выявлены 1329 хромосомных аномалий у плода.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Методика проведения ультразвукового исследования в I триместре в рамках пренатального скрининга

С целью повышения эффективности пренатальной диагностики врожденных пороков и хромосомных аномалий, Министерство здравоохранения и социального развития РФ при поддержке Правительства РФ приняло решение о реформировании системы массового пренатального обследования женщин (национальный проект «Здоровье», 2010 г.) [21].

Новая система пренатальной диагностики основывалась на международных рекомендациях, в том числе фонда медицины плода [181].

Приказы и постановления, регулирующие систему пренатального обследования в России и Республики Татарстан претерпели серьезные изменения начиная с 2010 года, так приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 07.06.2010 № 425 о реализации мероприятий, направленных на проведение пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребенка в учреждениях государственной и муниципальной систем здравоохранения, в государственную систему здравоохранения вошел массовый комбинированный скрининг.

Согласно приказу от 28.12.2014 № 457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей» при установлении у беременной женщины высокого риска по ХА у плода (индивидуальный риск 1/100 и выше) в I триместре беременности врач акушер-гинеколог направляет ее в медико-генетическую консультацию (для медико-генетического консультирования и установления (подтверждения) пренатального диагноза и решения вопроса о необходимости использования инвазивных методов обследования).

Следующим приказом Министерства здравоохранения РТ от 04.04.2018 № 722 «О совершенствовании проведения пренатальной диагностики нарушения развития ребенка в РТ», были регламентированы новые сроки и порядок проведения скрининговых УЗИ (на сроках 11–14 недель, 18–21 неделя и 30–34 недели).

И уже в 2021 году, согласно приказу от 20.10.2021 № 1130-н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология», на первом этапе при сроке беременности 11–14 недель беременная женщина направляется в межрайонный кабинет антенатальной охраны плода при медицинской организации акушерского профиля второй или третьей группы для проведения ультразвукового исследования врачами-специалистами, прошедшими повышение квалификации по проведению скринингового УЗИ беременных в I триместре (диагностике нарушений развития плода), и забора образцов крови для определения материнских сывороточных маркеров (связанного с беременностью

плазменного протеина А (РАРР-А) и свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина (св. β -ед. ХГЧ). На втором этапе при сроке беременности 19–21 неделя беременные с низким риском ХА и/или ПРП, а также не прошедшие скрининговое обследование при сроке беременности 11–14 недель, направляются в кабинет антенатальной охраны плода при медицинской организации акушерского профиля второй или третьей группы (уровня), беременные с высоким риском – в кабинет (отделение) антенатальной охраны плода при медицинской организации акушерского профиля третьей группы (уровня) или медико-генетический центр (консультацию), с целью проведения УЗИ и программного перерасчета риска для исключения ультразвуковых маркеров ХА, поздно манифестирующих ПРП. Результаты УЗИ оформляются по форме протокола скринингового УЗИ женщин в сроке беременности 19–21 неделя.

С 2012 г. в Республике Татарстан был начат централизованный пренатальный скрининг. Референсным центром является центр пренатальной диагностики врожденных пороков развития плода при медико-генетической консультации РКБ МЗ РТ.

Алгоритм пренатального скрининг обследования беременных в первом триместре беременности приведен на рисунке 2.3.

Как видно из алгоритма, пренатальный скрининг состоит из нескольких компонентов, за что и носит название «комбинированный», но все же в комплексе диагностических мероприятий основную роль играет именно ультразвуковое обследование, реализуемое врачом-экспертом. Врач-эксперт – особая группа специалистов пренатальной диагностики, подготовленных в субъектах РФ для реализации комбинированного пренатального скрининга.

В 2012 г., к началу реализации программы по комбинированному пренатальному скринингу, в РТ приступило к работе 12 врачей экспертов, работающих в 6 перинатальных центрах. К 2019 г. количество врачей экспертов выросло до 21 при таком же количестве перинатальных центров. Ежегодный аудит успешно проходят от 75–85% врачей.

Данные УЗИ и биохимических обследований вводятся в модуль специального программного обеспечения Astraia (AstraiaSoftwareGmbh), который высчитывает риск ХА у плода. Как видно на рисунке 2.3, беременные группы высокого риска направляются на ИПД, беременные группы низкого риска на скрининг II триместра в кабинеты УЗИ женских консультаций, а беременные группы среднего риска активно вызываются на дополнительные обследования.

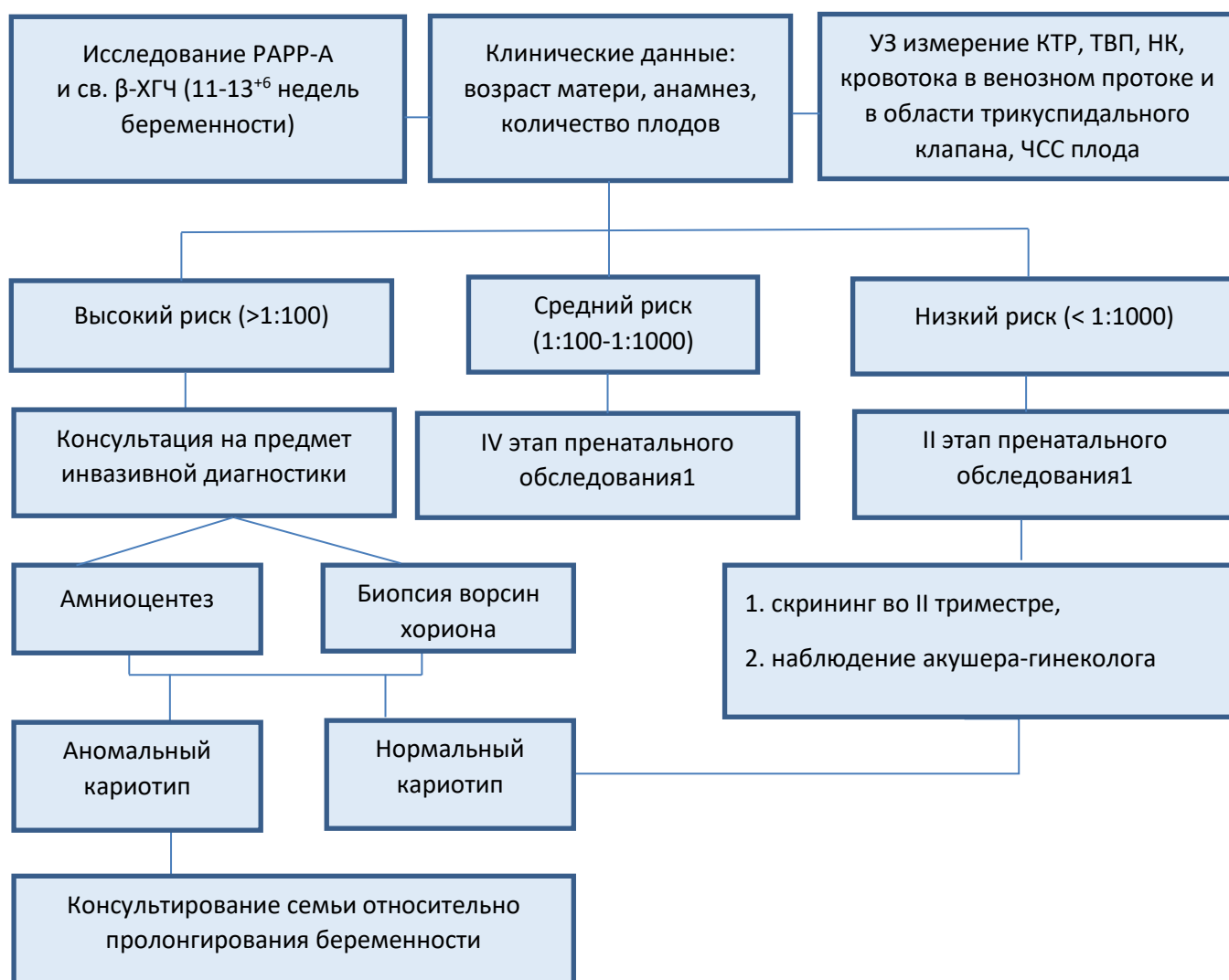


Рисунок 2.3 – Алгоритм комбинированного пренатального скрининга на сроке беременности 11–13⁺⁶ недель

Примечание – ¹ Детали относительно этапов пренатального обследования приведены на рисунке 2.4.

В результате перерасчета риска в группе среднего риска по ХА плода беременные информируются о возможности проведения ИПД с дальнейшим УЗИ второго триместра в специализированном центральном перинатальном диагностическом учреждении (3 уровень) (рисунок 2.4).

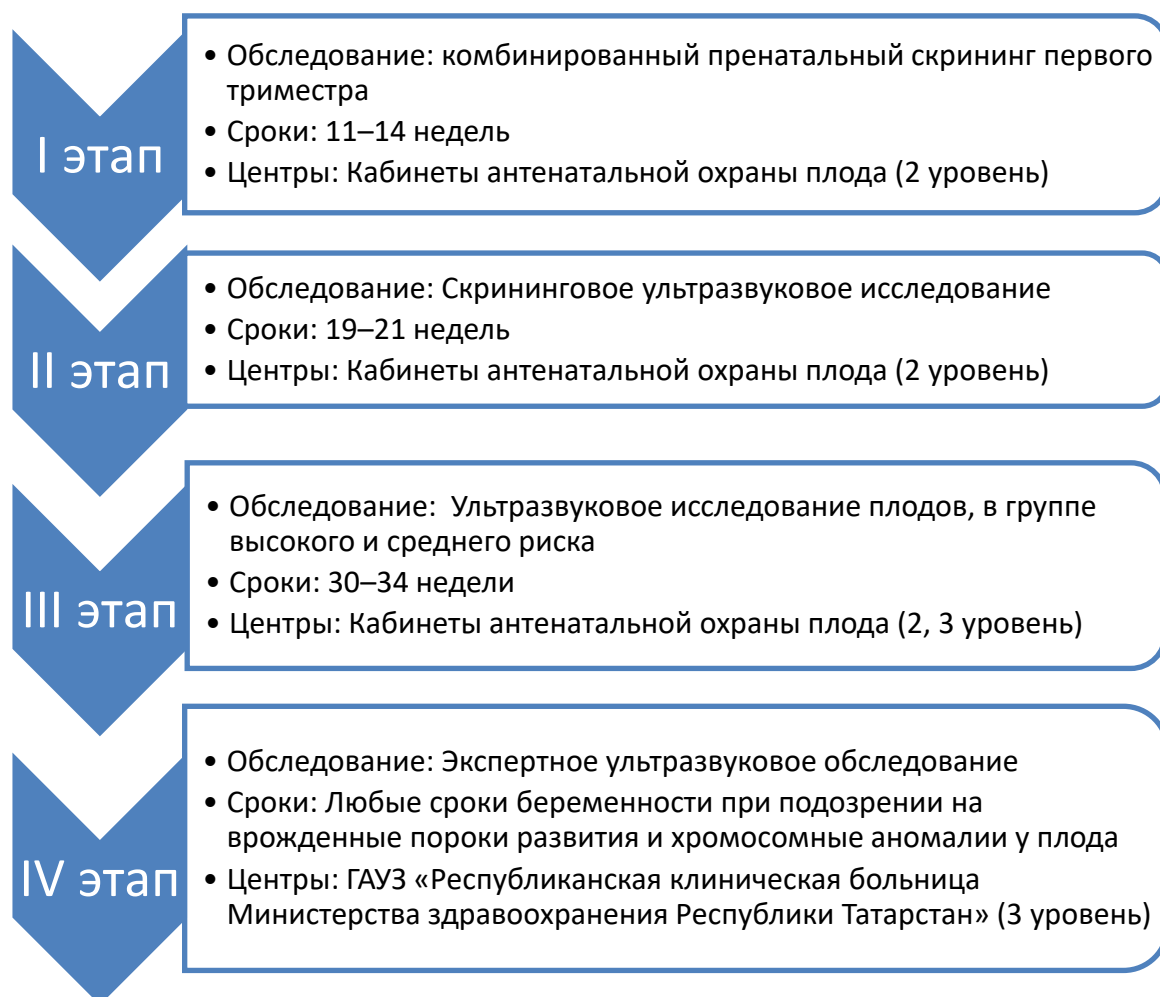


Рисунок 2.4 – Маршрутизация беременных на этапе пренатального обследования

Следует отметить, что в группе среднего риска, к которой относятся беременные с расчетным риском в промежутке 1:101–1:1000, стратегия по ведению беременных определяется индивидуально, с учетом всего комплекса клинко-патологических данных. Во втором и третьем триместре беременности у беременных данной группы проводились плановые УЗИ и, при выявлении эхографических маркёров ХА и пороков развития, проводилось медико-генетическое консультирование на предмет уточняющей инвазивной диагностики – кордоцентеза (IV этап, рисунок 2.4).

Как было указано ранее (рисунок 2.4), ультразвуковое обследование в качестве пренатального диагностического теста проводится в трехкратном объеме у женщин группы низкого риска по ХА плода, и чаще у женщин группы среднего и высокого риска (при сохранении беременности).

Ультразвуковые исследования проводились на аппаратах экспертного класса Samsung Medison. Исследования реализовались 21 врачами экспертами, обладающими международными сертификатами FMF.

В первом триместре беременности УЗИ проводится на сроке 11–14 недель. На этом сроке УЗИ является частью комбинированного пренатального скрининга, и результаты исследования трактуются в комплексе с данными биохимического скрининга и с клиническими данными пациента. УЗИ в первом триместре проводится в специализированных центрах пренатальной диагностики (кабинеты антенатальной охраны плода с 2020 года) по направлению из женской консультации (Приложение № 1). Все ультразвуковые исследования соответствовали принципам ALARA (As Low As Reasonably Achievable) и по строго регламентированному протоколу, детали которого приведены ниже.

1. Определение гестационного срока на основании КТР (копчико-теменного размера). Данный пункт необходим не только для определения предполагаемой даты родов, а также для адекватной интерпретации данных комбинированного биохимического и ультразвукового скрининга. При измерении КТР плод находится в нейтральном положении, расстояние от подбородка до грудины составляло 2–4 мм, спинка направлена кзади, длинная ось плода была параллельна плоскости сканирования. Измерение осуществляется между двумя наиболее отдаленными точками: копчика и теменной кости плода.

2. Измерение ТВП (толщины воротникового пространства) осуществляется при увеличении, чтобы на экране отображались голова и часть грудной клетки. Изображение в строго среднесагитальном срезе, при котором одновременно визуализируются кость носа, кожа и кончик носа. Следует обратить внимание, что скулы и сосудистые сплетения боковых желудочков не должны присутствовать в этом срезе, но диэнцефалон и четвертый желудочек должны четко

визуализироваться. В области самой широкой части воротникового пространства на границе перехода гиперэхогенной части на гипоехогенную устанавливаются метки и измеряется расстояние между ними.

3. Оценка носовой кости. Для осуществления данного этапа профиль плода также выводится в средне-сагиттальную плоскость и увеличивается. Нормальная носовая кость определяется, как гиперэхогенная линейная структура, сопоставимая с эхогенностью верхней челюсти. Гипоплазия или аплазия кости носа устанавливается, если эхогенность кости носа ниже эхогенности верхней челюсти или носовая кость не визуализируется.

Все полученные данные архивируются в памяти УЗ аппарата для внутреннего аудита. Измерения фиксировались в специальном направлении (Приложение № 1), в отдельном протоколе УЗИ фиксировались анатомические особенности органов плода (череп, мозг, профиль, верхние и нижние конечности, положение сердца, желудок, мочевого пузыря).

2.2.2. Методика проведения ультразвукового исследования во II и III триместрах беременности

Ультразвуковое исследование во втором и третьем триместрах беременности проводится также в кабинетах антенатальной охраны плода (2,3 уровень).

При сканировании плода во втором и третьем триместрах беременности, проводится оценка анатомических структур плода систематически и поэтапно. Используемые датчики: конвексный /3Д-конвексный, внутриволостной.

1. Фетометрия – оценка размеров плода, включающая измерение бипариетального и лобнозатылочного размеров, с определением цефалического индекса, окружности головы и живота, длины бедра и плеча, сопоставление его с нормативными процентильными показателями. Так, выявление замедления роста плода или укорочение трубчатых костей, является одним из самых частых маркеров хромосомной аномалии у плода.

2. Анатомия плода.

Нейросонография – детальное изучение структур головного мозга в сагитальной, аксиальной и коронарной плоскостях, куда входит оценка полости прозрачной перегородки, сильвиевой борозды, сосудистых сплетений, зрительных бугров, измерение ширины задних рогов боковых желудочков измерение, оценка задней черепной ямки: мозжечка, червя мозжечка, 4 желудочка, большой цистерны.

ЭхоКС – изучение структур сердца и сосудов плода, включает ось, позицию, размеры сердца в соответствии с грудной клеткой в поперечном сечении, в двухмерном, дуплексном и ЦДК режимах, проводится оценка

4-камерного среза, включающую соотношение камер сердца, атриовентрикулярных клапанов, среза через три сосуда и трахею, среза через дугу аорты, левого и правого выносящих трактов, с детальной оценкой хода и диаметра магистральных артерий, легочного и аортального клапанов, впадение легочных и полых вен. Показатели сопоставлялись с нормативами, разработанные институтом коронарной и сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева.

Другие органы грудной клетки: в поперечном и сагитальном сечении оцениваются легкие, их размеры и эхогенность и расположение, тимус, диафрагма.

Брюшная полость и передняя брюшная стенка: в поперечном и сагитальном срезах оценивались положение и размеры желудка, печени, селезенки, почек, мочевого пузыря, эхогенность кишечника, наличие расширения 12-перстной кишки и других отделов кишечника, для исключения высокой и низкой кишечной обструкции, оценивалось место прикрепление пуповины к передней брюшной стенке, для исключения дефектов передней брюшной стенки и наличия омфалоцеле и гастрошизиса.

Скелетная система и позвоночник: в поперечном и сагитальном срезах оценивались эхогенность и целостность позвоночного столба, эхогенность черепа, трубчатых и полых костей, с целью исключить патологические искривления и укорочение позвоночника и конечностей, олиго/полидактилии кистей и стоп, редуцированных пороков.

3. Фенотип – оценка индивидуальных внешних признаков у плода. Является важным этапом, так как, особенности развития зависят от генотипа плода и может напрямую или косвенно указывать на наличие хромосомной аномалии. Лицо в поперечном и сагитальном срезах – оцениваются губы, глазницы, нос, ноздри, уши, профиль, с акцентом на нижнюю челюсть, для исключения микрогнатии. Оценивается форма и размер черепа/головки, для исключения аномальных форм, таких как, брахицефалическая, долихоцефалическая, «клубникообразная», тригоноцефалическая, микро/макроцефалии. Сопоставляются соотношение длинных трубчатых костей к туловищу. Оценивается строение стопы, кисти и каждой фаланги, для исключения мягких эхо-маркеров, таких как, сандалевидная щель стопы, клинодактилия, брахидактилия.

4. Заключительным немаловажным этапом является оценка плаценты, ее расположения, толщины, структуры для гестационного срока; количество вод, с измерением максимального вертикального свободного кармана околоплодной жидкости (норма 2–8 см), с целью исключить мало/многоводие, определить количество сосудов пуповины, для исключения единственной артерии пуповины. При выявлении ультразвуковых маркеров ХА или ВПР назначалась консультация генетика, с целью пренатального медико-генетического консультирования семьи, и необходимости консилиума, с присутствием всех смежных специалистов, о целесообразности проведения инвазивных методов обследования плода и определения прогноза беременности.

2.2.3. Другие методы диагностики хромосомных аномалий у плода

Способ выявления хромосомных аномалий у плода беременных группы низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга во II и III триместрах беременности

На момент реализации данного ретроспективного анализа во втором и третьем триместре беременности, с 2015 г. было принято решение разработать диагностический алгоритм на основании критериев, выявленных и валидизированных в период 2012–2014 гг. в рамках настоящего исследования. Для разработки данной модели, в первую очередь, возникла необходимость выбора и валидизирования диагностических маркеров.

Способ выявления хромосомных аномалий у плодов беременных группы низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга во втором и третьем триместре беременности, включал проведение комбинированного пренатального скрининга на сроке 11–14 недель беременности, и классификацию на группы риска по хромосомным аномалиям, отличающийся тем, что из группы низкого риска выделяют группу среднего риска беременных, у которых риск развития хромосомных аномалий находится в промежутке 1:100–1:987, в этой группе проводят аудит протоколов комбинированного скрининга, оценку архива сохраненных изображений и биохимических маркеров, анализируют 4 маркера: β -ХГЧ > 1,7 МоМ; PAPP-A \leq 0.59 МоМ; β -ХГЧ/PAPP-A > 2; β -ХГЧ и PAPP-A < 0,5 МоМ, и при отсутствии упомянутых маркеров, и точном соблюдении критериев ультразвуковой диагностики, риск ХА считают низким, маршрутизация беременной в таких случаях соответствует группе низкого риска. Способ отличается тем, что при наличии хотя бы одного из упомянутых маркеров, или при неточном соблюдении критериев УЗИ, производят перерасчет риска ХА с учетом измерений двух дополнительных ультразвуковых маркеров: оценки кровотока через трикуспидальный клапан и кровотока в венозном протоке, и если при этом риск оказывается высоким, то при сроке беременности до 14 недель беременной показана инвазивная пренатальная диагностика – биопсия ворсин хориона, если риск определяют как средний, то беременную на сроках 19–21 неделя обследуют квалифицированные эксперты в ЦПД, и при выявлении маркеров ХА во втором триместре показана инвазивная пренатальная диагностика – амниоцентез.

2.3. Инвазивные методы диагностики хромосомных аномалий плода

В отличие от предыдущих методов, только инвазивные методы до настоящего времени считаются верифицирующей диагностической, способными с высокой долей вероятности определить или исключить хромосомную аномалию плода.

Беременные, при расчетном высоком риске ХА плода ($>1:100$) по результату пренатального скрининга, а также при выявлении эхографических маркеров ХА или аномалии развития плода, после медико-генетического консультирования направляются на инвазивную диагностику. В качестве основной ИПД в медико-генетической консультации РКБ МЗ РТ выполняется биопсия ворсин хориона с 10–14 недели беременности. С 2019 г. во II триместре беременности, помимо кордоцентеза, начали выполнять амниоцентез (с 16-й недели беременности). Сегодня амниоцентез является самым распространенным в мире инвазивным методом, который сочетает простоту и низкий уровень осложнений – 0,2–2,0%. Амниоцентез проводится во II триместре беременности под ультразвуковым контролем для получения 10–15 мл околоплодных вод с клетками плода в целях кариотипирования или выявления врожденных и наследственных заболеваний. Плацентоцентез в настоящее время выполняется редко, в основном до 15-й недели беременности.

Материал после проведения процедуры амниоцентеза отправляется в цитогенетическую лабораторию. Через 5–14 дней методом FISH (флюоресцентная гибридизация *in situ*) выполнялось кариотипирование плода. Для обнаружения микроделеционных синдромов в современной практической медицине применяются чаще хромосомный микроматричный анализ, сравнительная геномная гибридизация (aCGH), технология массового параллельного секвенирования (MPS, massive parallel sequencing).

При выявлении аномального кариотипа плода проводилось медико-генетическое консультирование семьи и пренатальный консилиум.

2.4. Проведение неинвазивного пренатального теста

В настоящее время в Российской Федерации неинвазивный пренатальный тест (НИПТ) не включен в перечень скрининговых тестов, оплаченных государством. Однако, основываясь на международных рекомендациях и руководствуясь внутренним алгоритмом для ведения беременных группы среднего риска в медико-генетическом центре РКБ МЗ РТ беременным рекомендуется пройти данный тест платно. Некоторые беременные группы низкого риска по собственной инициативе также решили пройти НИПТ. При отказе беременной от инвазивного метода обследования, беременной рекомендуется пройти НИПТ.

Данный метод проводится начиная с 9-й недели беременности, раньше, чем все пренатальные скрининговые тесты. Проводится путем забора образца периферической крови беременной женщины (в пробирку с ЭДТА). Методом массового параллельного полногеномного секвенирования проводится анализ ДНК и подсчитываются копии. При повышении представленности копий 21, 18, 13 хромосом, или повышении количества хромосом, при помощи теста определяют вероятность ХА. Анализ в среднем реализуется в течение 14 дней.

2.5. Методы сбора и статистической обработки данных

Для достижения поставленной цели и в соответствии с поставленными задачами было спроектировано наблюдательное эпидемиологическое исследование, с применением методов проспективных когортных исследований на отдельных этапах.

В качестве интересующей нас популяции в данном исследовании были отобраны беременные женщины РТ, которые состояли на учете в женских консультациях на сроке беременности до 14 недель. Беременные наблюдались до исходов беременности, при этом регистрировались данные пренатальных

скрининговых обследований. В данной популяции оценивалась эффективность пренатального скрининга, чувствительность, специфичность, охват и другие критерии эффективности скрининговых мероприятий.

Сбор всех данных осуществлялся по разработанной анкете, после письменного информированного согласия беременных, все данные были внесены в электронную базу данных. Были зарегистрированы демографические данные (ФИО, возраст, вес, рост), анамнестические данные (количество беременностей, родов и аборт в анамнезе, особенности течения предыдущих беременностей, влияние потенциально тератогенных факторов, наличие ХА и ВПР в личном и семейном анамнезе), клинические данные (особенности течения беременности, срок беременности, количество плодов, наличие экстрагенитальной патологии, наличие гинекологической патологии, исход беременности в период наблюдения) и данные скрининг обследований.

При параметрическом распределении данных был применен параметрический тест ANOVA. При непараметрическом распределении данных мы обычно применяли тест Манн-Уитни (в частности тест Крускал-Уоллис для 2-х групп). Критическим значением являлось $p=0,05$.

Статистическую обработку данных проводили с помощью статистических пакетов SPSS 16.0 (Чикаго, США) и EpiInfo 7.3.1 (Атланта, США).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка эффективности комбинированного пренатального скрининга

Для достижения поставленной цели в рамках данного исследования был проведен анализ эффективности комбинированного пренатального скрининга с момента его начала – 2012 г. до конца 2019 года. Всего за период 2012–2019 гг. в рамках пренатального комбинированного скрининга в Республике Татарстан были обследованы 320 242 беременные на сроке беременности 11–13⁺⁶ недель (КТР 45–84 мм).

Первый параметр эффективности скрининга, который был рассчитан, это **охват беременных скринингом (ОБС) в %** (формула 3.1):

$$\text{ОБС (\%)} = \frac{\text{Количество беременных на сроке 11–13}^{+6}\text{ недель, прошедших комбинированный пренатальный скрининг}}{\text{Количество беременных на сроке 11–13}^{+6}\text{ недель, состоявших на учете в женских консультациях РТ}} \times 100$$

За период 2012–2019 гг. в Республике Татарстан в женских консультациях состояли на учете 402 513 беременные, из которых с верифицированным КТР 45–84 мм – 371 860 беременных. С применением формулы 3.1 выходит, что за данный период в РТ ОБС составил 86,12%, что превышает необходимый международный минимум 80% [21, 35].

Ежегодный охват беременных комбинированным пренатальным скринингом приведен на рисунке 3.1.

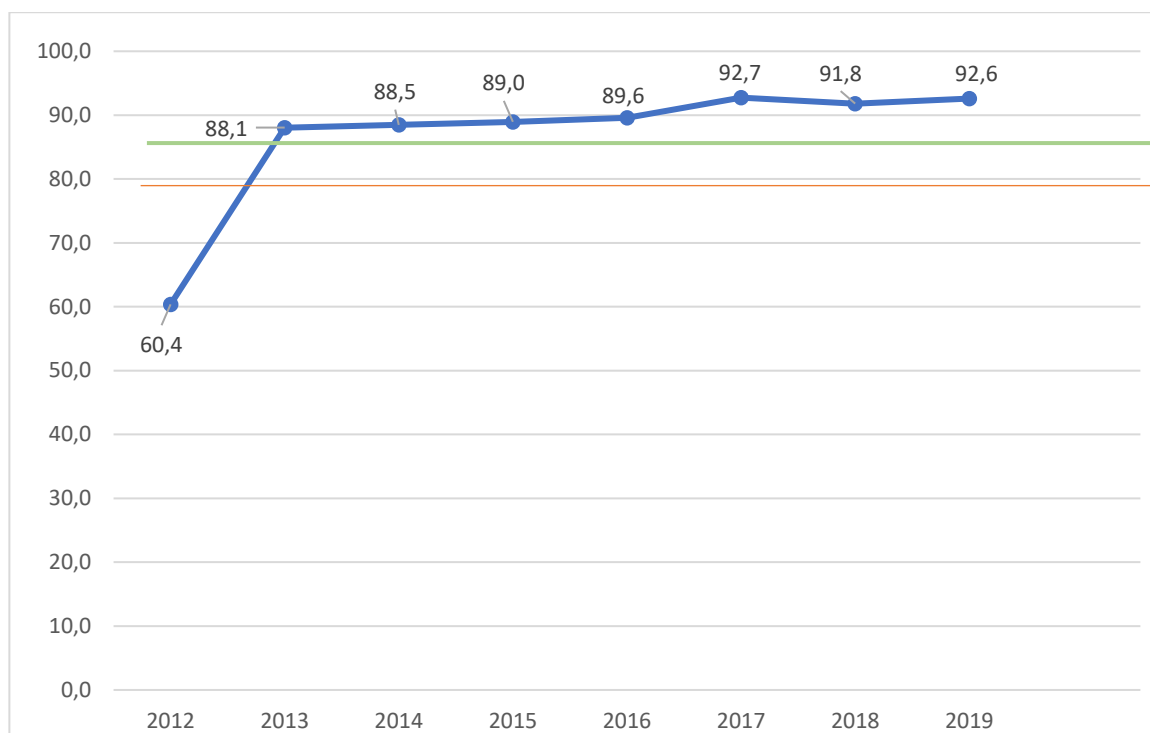


Рисунок 3.1 – Охват беременных комбинированным пренатальным скринингом за период 2012–2019 гг. в Республике Татарстан (в %)

При изучении диаграммы видно, что за исключением 2012 г., показатели охвата скринингового населения превышают среднестатистические международные (красная линия) [27, 240] и российские (зеленая линия) [19, 22] показатели. В течение последних 3-х лет ОБС стабильно выше 90%.

В связи с тем, что возраст беременных является основой расчета базального риска по ХА, а также играет значительную роль в расчете индивидуального риска, то ниже представлен анализ беременных по возрасту за период 2012–2019 гг. За указанный период были исследованы 40 448 беременных старше 35 лет, что составило 12,6% от всех обследованных. При изучении (рисунок 3.2) видно, что процент беременных старше 35 лет относительно стабилен с легким повышением за последние несколько лет. С одной стороны, это отражает общемировые тенденции в смещении репродуктивного возраста беременных в более старшие возрастные категории, что, в свою очередь, влияет также на частоту ХА, с другой стороны, в РТ данный показатель значительно благоприятнее, чем в других субъектах РФ [21, 179].

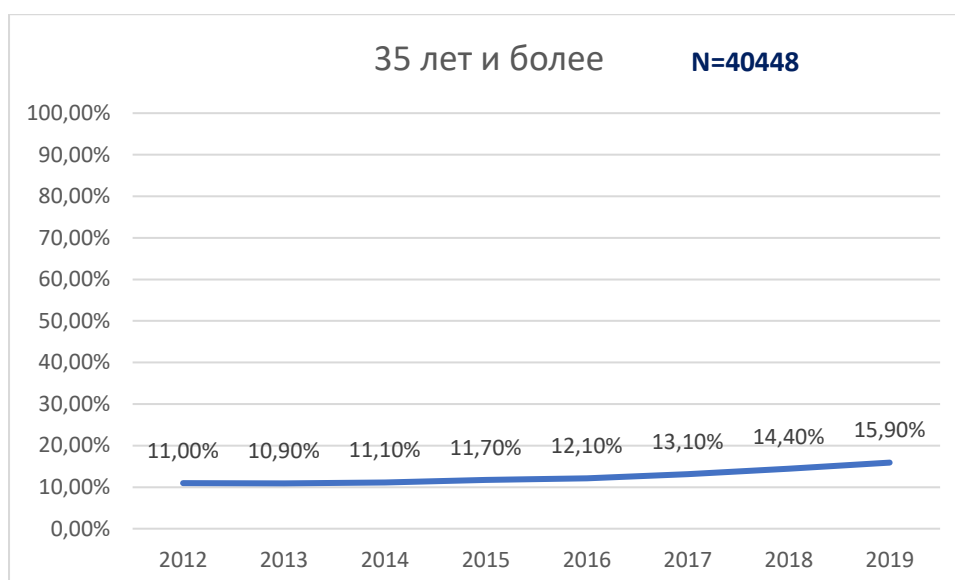


Рисунок 3.2 – Доля беременных старше 35 лет среди всех прошедших комбинированный пренатальный скрининг (%) за период 2012–2019 гг. в РТ

По результатам раннего пренатального скрининга за период 2012–2019 гг. 7099 беременных женщин были отнесены к группе высокого риска, что составило 2,2% (7099/320242) от всех обследованных. Данный показатель немного превышает аналогичные международные показатели по раннему пренатальному скринингу [138, 179]. Процентное соотношение беременных группы высокого риска к общему количеству беременных, участвовавших в скрининге по годам приведено на рисунке 3.3, откуда заметна тенденция к гипердиагностике при формировании группы высокого риска. Это, в свою очередь, отрицательно влияет на показатель специфичности скрининга.

Инвазивные процедуры были проведены 5764 беременным, что составило 86,6% от всех беременных группы высокого риска (рисунок 3.3). Процентная доля беременных, кому была проведена инвазивная уточняющая диагностика по отношению к беременным группы высокого риска за период 2012–2019 гг. приведена на рисунке 3.4. При изучении рисунка 3.4 видно, что кроме 2014 года, процент беременных группы высокого риска, согласившихся на инвазивное обследование всегда был выше 85%, что сопоставим с данными Л.А. Жученко, П.А. Голошубова, Е.Н. Андреевой и др. по России [22].

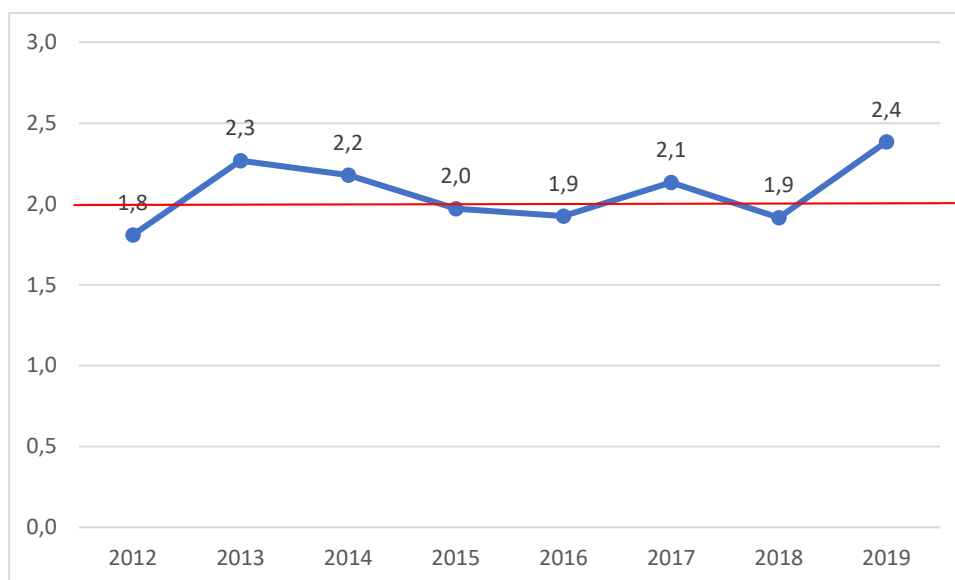


Рисунок 3.3 – Доля беременных группы высокого риска среди общего количества обследованных за период 2012–2019 гг. в РТ (в %)

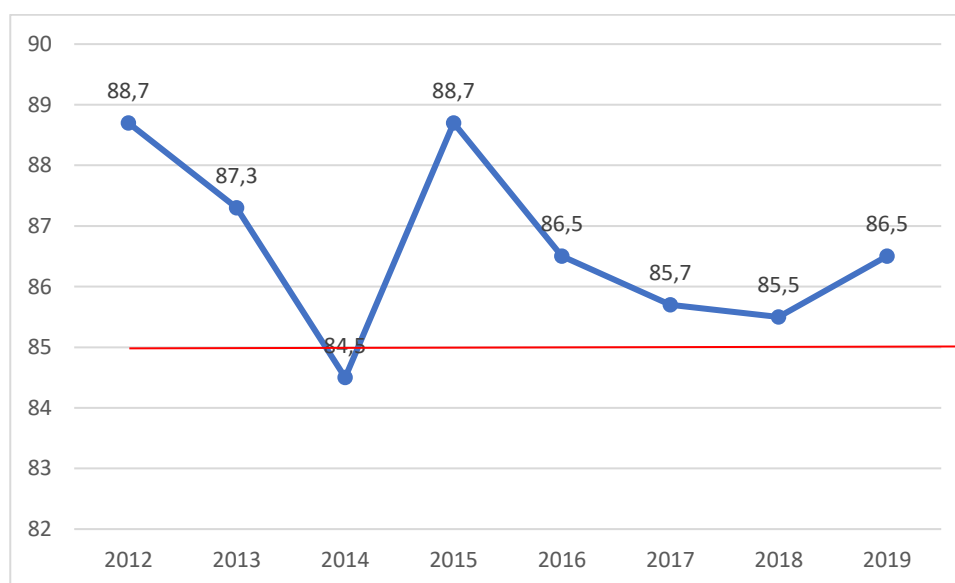


Рисунок 3.4 – Доля беременных, которым была выполнена инвазивная пренатальная диагностика (ИПД) среди беременных группы высокого риска за период 2012–2019 гг. в РТ (в %)

В результате проведенных инвазивных процедур за 2012–2019 гг. было выявлено 1329 ХА.

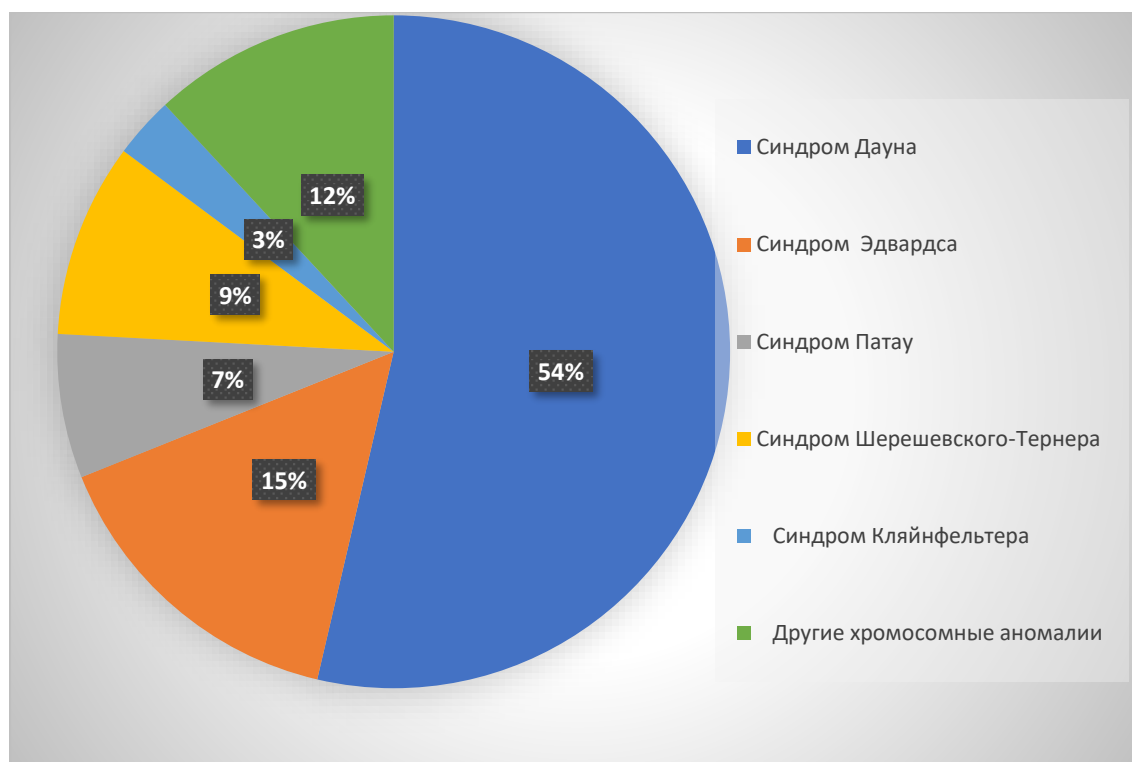


Рисунок 3.5 – Структура хромосомных аномалий, выявленных в первом триместре беременности, подтвержденная инвазивной диагностикой за 2012–2019 гг. в РТ (в %)

Как видно на рисунке 3.5, больше половины хромосомных аномалий (54%) – синдром Дауна, что соответствует международным данным [55]. В связи с частотой распространенности, большей частью основные диагностические мероприятия были направлены на выявление этого синдрома у плода.

Из базовых диагностических характеристик пренатального скрининга чувствительность рассчитывалась по формуле 3.2, а специфичность – по формуле 3.3 [27].

$$\text{Чувствительность (\%)} = \frac{\text{Беременные с ХА плода из группы высокого риска}}{\text{Все беременные с ХА плода}} \times 100$$

$$\text{Специфичность (\%)} = \frac{\text{Беременные с нормальным кариотипом у плода из группы низкого риска}}{\text{Все беременные с нормальным кариотипом у плода}} \times 100$$

Если беременные группы высокого риска по ХА плода определяются по результатам комбинированного пренатального скрининга (рисунок 3.6 А–Б), то количество всех беременных с хромосомной аномалией плода определяется путем суммирования беременных с ХА у плода, определенным по результатам раннего комбинированного пренатального скрининга, подтвержденные ИПД (или цитогенетическим исследованием) и результатов «ложноотрицательных» ответов. Ложноотрицательными считаются все случаи ХА у плодов, которые изначально были распределены в группу «низкого и среднего риска», однако, во втором и третьем триместре или при родах был выявлен ХА.

Что касается формулы 3.3, то количество всех беременных с нормальным кариотипом плода определяется путем суммирования беременных группы низкого риска и с нормальным кариотипом плода и «ложноположительных» результатов комбинированного скрининга. К последней группе относятся беременные группы высокого риска, у которых по результатам ИПД был выявлен нормальный кариотип плода. Данные беременных, необходимые для расчета чувствительности и специфичности скрининга приведены в таблице 3.1.

С учетом данных таблицы 3.1 и формул 3.3 и 3.4 были рассчитаны чувствительность и специфичность комбинированного пренатального скрининга в Республике Татарстан за период 2012–2013 гг. Данные расчётов представлены соответственно на диаграммах на рисунках 3.7 и 3.8.

Из рисунка 3.7 видно, что чувствительность скрининга по выявлению ХА за период 2012–2019 гг. оставалась относительно стабильной, с наилучшим показателем в 2016 г. (86,2%).

УЗИ в I-м триместре (в т.ч. маркеры хромосомной патологии плода):




Альбина Вадимовна Абусева

Код FMF оператора: 102867

Срок беременности (СБ): 13 нед. + 3 дней по КТР

ПДР по УЗИ: 01.09.2013

Находки: обычная маточная беременность - Сердечная деятельность плода определяется

ЧСС плода 152 уд./мин Копчико-теменной размер (КТР) 80,0 мм Тощина воротникового пространства (ТВП) 2,40 мм 

Кость носа: определяется; Допплерометрия трикуспидального клапана: норма; Допплерометрия венозного протока: норма;

Биохимия материнской сыворотки:

Проба 000045641 ; оборудование: BRAHMS КRYPTOR.

Свободная бета-субъединица ХГЧ: 52,00 МЕ/л / 1,598 МоМ

PAPP-A: 5,710 МЕ/л / 1,964 МоМ

Ожидаемый риск Трисомии 21, 18, 13:

Возраст матери: 28,0 лет(года).

	Трисомия 21	Трисомия 18	Трисомия 13
Базовый риск:	1: 795	1: 2084	1: 6497
Индивидуальный риск (базовый+УЗИ+БХ):	1: 15893	1: 41687	1: 129932

Для врачей Ж/К: индивидуальный риск от 1:101 и более(1:102, 1:103,...) считается низким.

А – Пример расчета низкого риска по ХА плода**УЗИ в I-м триместре (в т.ч. маркеры хромосомной патологии плода):**




Альбина Вадимовна Абусева

Код FMF оператора: 102867

Срок беременности (СБ): 13 нед. + 0 дней по КТР

ПДР по УЗИ: 11.03.2013

Находки: обычная маточная беременность - Сердечная деятельность плода определяется

ЧСС плода 164 уд./мин Копчико-теменной размер (КТР) 67,0 мм Тощина воротникового пространства (ТВП) 1,20 мм 

Кость носа: отсутствие / гипоплазия; Допплерометрия трикуспидального клапана: норма; Допплерометрия венозного протока: норма;

Биохимия материнской сыворотки:

Проба 000057272 ; оборудование: BRAHMS КRYPTOR.

Свободная бета-субъединица ХГЧ: 3,20 МЕ/л / 0,089 МоМ

PAPP-A: 0,387 МЕ/л / 0,094 МоМ

Ожидаемый риск Трисомии 21, 18, 13:

Возраст матери: 27,0 лет(года).

	Трисомия 21	Трисомия 18	Трисомия 13
Базовый риск:	1: 810	1: 2007	1: 6288
Индивидуальный риск (базовый+УЗИ+БХ):	1: 632	1: 13	1: 90

Б – Пример расчета высокого риска по синдрому Эдвардса (1:13) и синдрому Патау (1:90)

Рисунок 3.6 – Примеры расчета риска ХА у плода при помощи программы «Астрайя» по результатам комбинированного пренатального скрининга

Таблица 3.1 – Результаты комбинированного пренатального скрининга в РТ за 2012–2019 гг., необходимые для расчета эффективности скрининга (в абс. числах)

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Итого
Количество беременных, участвовавших в скрининге	30469	43075	43759	45720	42686	39975	38151	36407	320242
Количество беременных в группе высокого риска	551	977	953	828	889	932	932	1037	7099
Количество выявленных ХА ¹ по результатам ИД ²	106	151	159	197	188	180	179	169	1329
Ложноотрицательные результаты	22	40	33	49	30	43	42	37	296

Примечание: ХА¹ – хромосомные аномалии; ИД² – инвазивная диагностика.

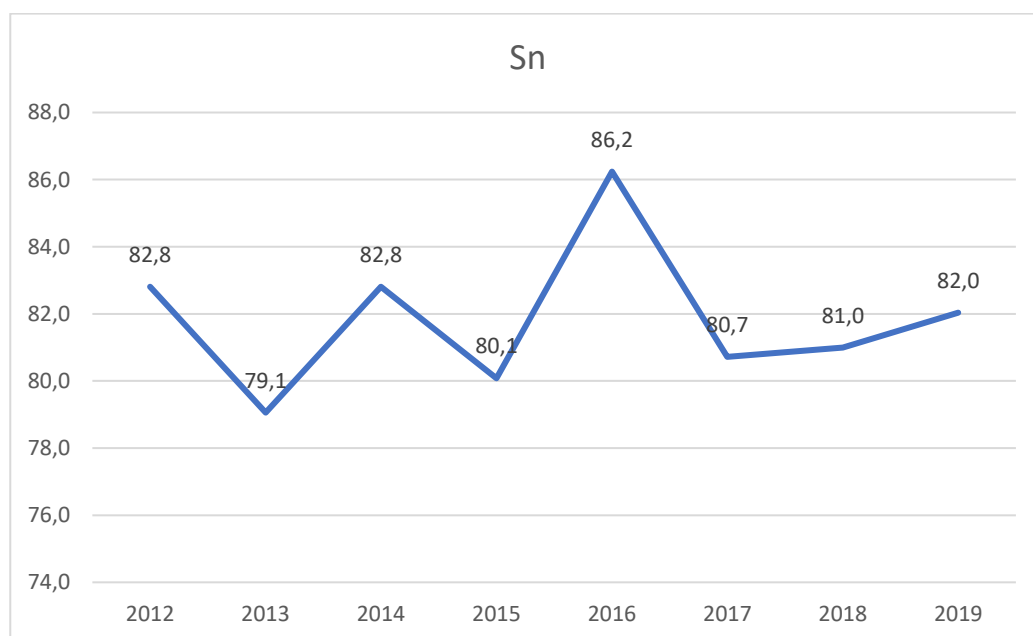


Рисунок 3.7 – Чувствительность комбинированного пренатального скрининга за период 2012–2019 гг. в РТ (в %)

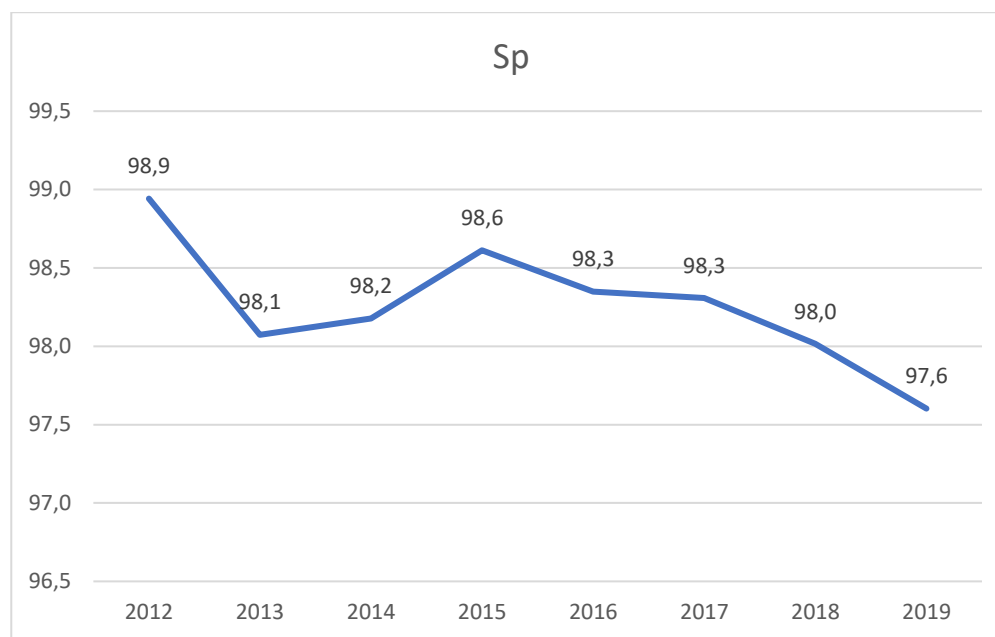
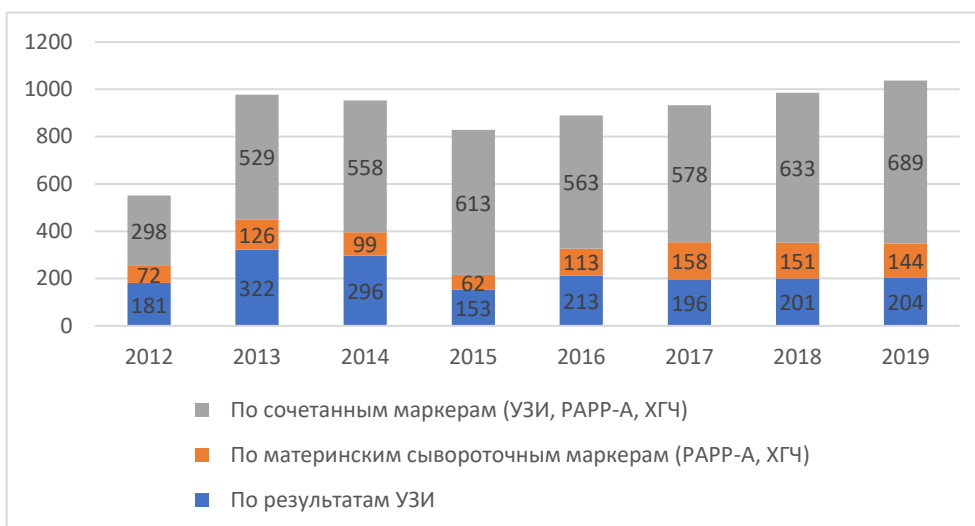


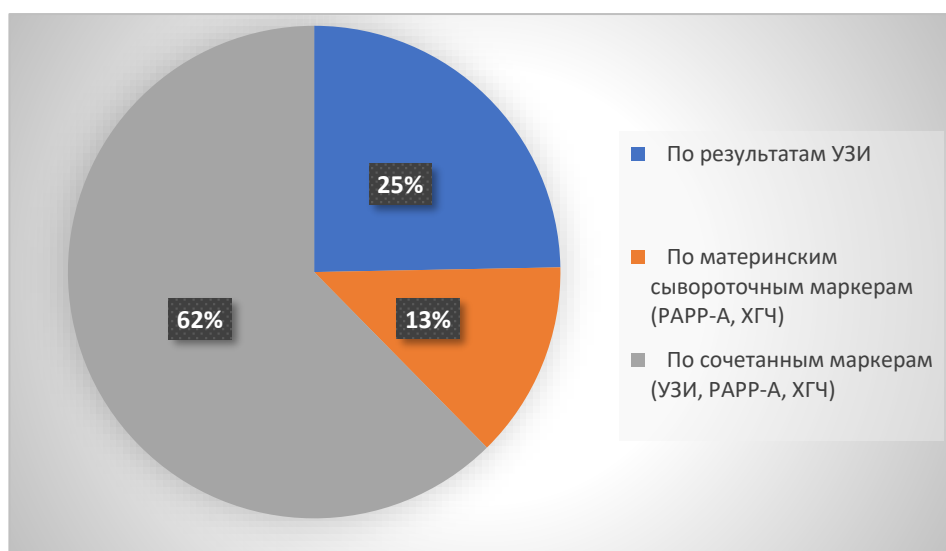
Рисунок 3.8 – Специфичность комбинированного пренатального скрининга в выявлении хромосомных аномалий плода за период 2012–2019 гг. в РТ (в %)

Что касается специфичности (рисунок 3.8), то, за исключением 2019 г., показатели всегда были выше 98% (частота ложноположительных результатов в пределах допустимых 2–3%). Лучшие показатели специфичности (98,9%) были зарегистрированы в 2012 г.

Чувствительность комбинированного пренатального скрининга в выявлении ХА у плода за период 2012–2019 гг. составила 81,8%, а специфичность – 98,3%. Далее был проведен анализ факторов комбинированного скрининга, по которым беременные попали в группу риска (рисунок 3.9). Как видно на рисунке 3.9 А, за период 2012–2019 гг. основная часть группы высокого риска была сформирована благодаря комбинированному применению УЗИ и серологических исследований, при этом, на II месте по значимости находятся УЗ исследования, как отдельный фактор формирования группы риска. На рисунке 3.9 Б видно, что за данный период комбинированный скрининг помог в распределении беременных в группу высокого риска в 62% случаев, а УЗИ – в 25% случаев. Иными словами, в 87% высокий риск по ХА плода был определен благодаря сочетанному или изолированному применению УЗИ, что еще раз подчеркивает её роль в пренатальной диагностике ХА.



А. Распределение факторов риска, беременных группы высокого риска (в абс. числах)



Б. Структура фактора/комбинации факторов формирования группы высокого риска за период 2012–2019гг.(в %)

Рисунок 3.9 – Факторы, влияющие на распределение в группе высокого риска ХА у плода за период 2012–2019 гг. в РТ

Таким образом, анализ эффективности раннего комбинированного скрининга в Республике Татарстан показал, что за указанный период показатели скрининга соответствуют общероссийским и международным нормам. При этом, как до введения комбинированного скрининга в 2012 г., так и после этого, ультразвуковое исследование остается той основой, вокруг которой строится план диагностических мероприятий.

3.2. Анализ эффективности комбинированного пренатального скрининга по выявлению синдрома Дауна у плода в РТ за период 2012–2019 гг.

Благодаря особой распространенности и своеобразной синдромальной картине, с одной стороны затрудняющей выявление в антенатальном периоде (без ВПР), с другой стороны – сопровождающейся высокой перинатальной смертностью и заболеваемостью [55] именно на синдром Дауна направлены основные диагностические мероприятия в пренатальном периоде.

В связи с этим, эффективность диагностических мероприятий в течение всего периода беременности и методы их улучшения в данном исследовании были изучены на примере СД. Динамика выявления СД за период 2012–2019 гг. представлена на рисунке 3.10.

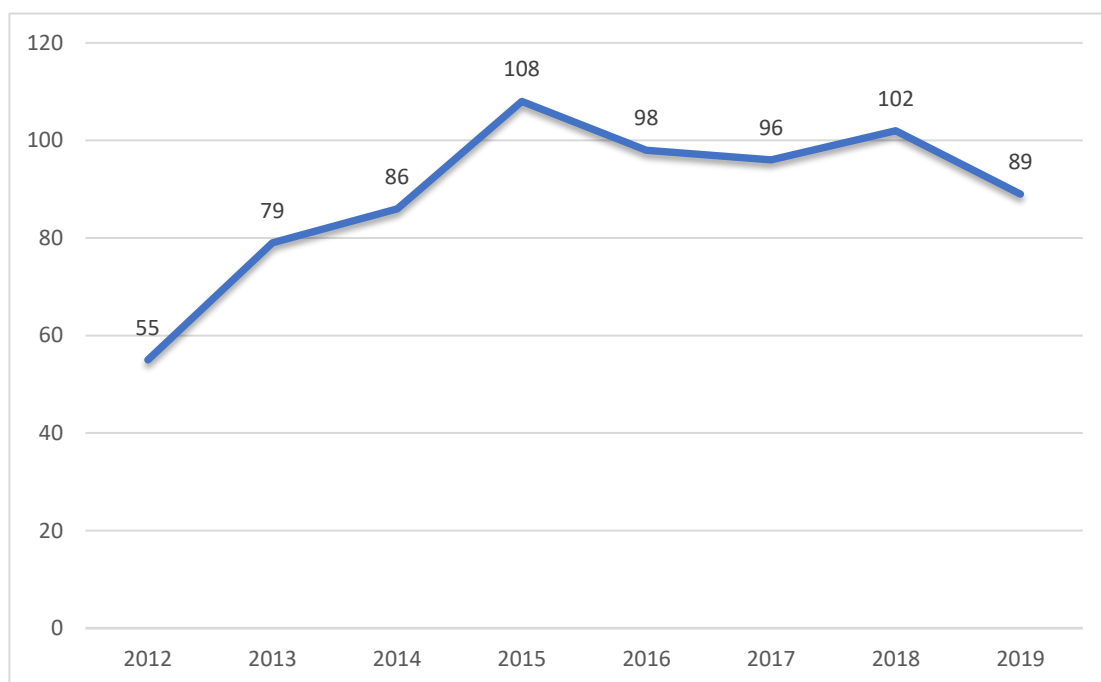


Рисунок 3.10 –Динамика выявления синдрома Дауна у плодов в первом триместре беременности за период 2012–2019 гг. в Республике Татарстан (в абс. числах)

Для определения показателей чувствительности и специфичности комбинированного пренатального скрининга по СД у плода были рассчитаны показатели ложноотрицательных и истинно положительных результатов, а также

ложноположительных и истинно отрицательных, вычисления которых базируются на данных таблицы 3.2, при анализе которой видно, что абсолютное количество ложноотрицательных результатов по СД у плода относительно стабильное и составляет в среднем 10 случаев в год.

Таблица 3.2 – Показатели комбинированного пренатального скрининга диагностики синдрома Дауна у плода в РТ за 2012–2019 гг., необходимые для расчета показателей эффективности (в абс. числах)

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Итого
Количество беременных, участвовавших в скрининге	30469	43075	43759	45720	42686	39975	38151	36407	320242
Количество беременных в группе высокого риска	427	977	953	828	889	853	932	1037	7099
Количество выявленных СД по результатам ИД ²	55	79	86	108	98	96	102	89	713
Ложноотрицательные результаты по СД	13	11	9	8	8	11	9	9	78
14–22 недель	1	3	2	6	6	7	5	5	35
После 22 недель	1	0	0	0	0	1	1	1	4
Постнатально	11	8	7	2	2	3	3	3	39

Примечание: СД¹ – синдром Дауна; ИД² – инвазивная диагностика.

С использованием формул 3.2 и 3.3 рассчитана чувствительность и специфичность пренатального скрининга по СД у плода за период 2012–2019 гг. (рисунок 3.11 и рисунок 3.12 соответственно).

Как видно на рисунке 3.11, кривая специфичности в общих чертах повторяет тенденции выявления всех ХА, а также характеризуется допустимым интервалом 2–3% ложноположительных результатов.

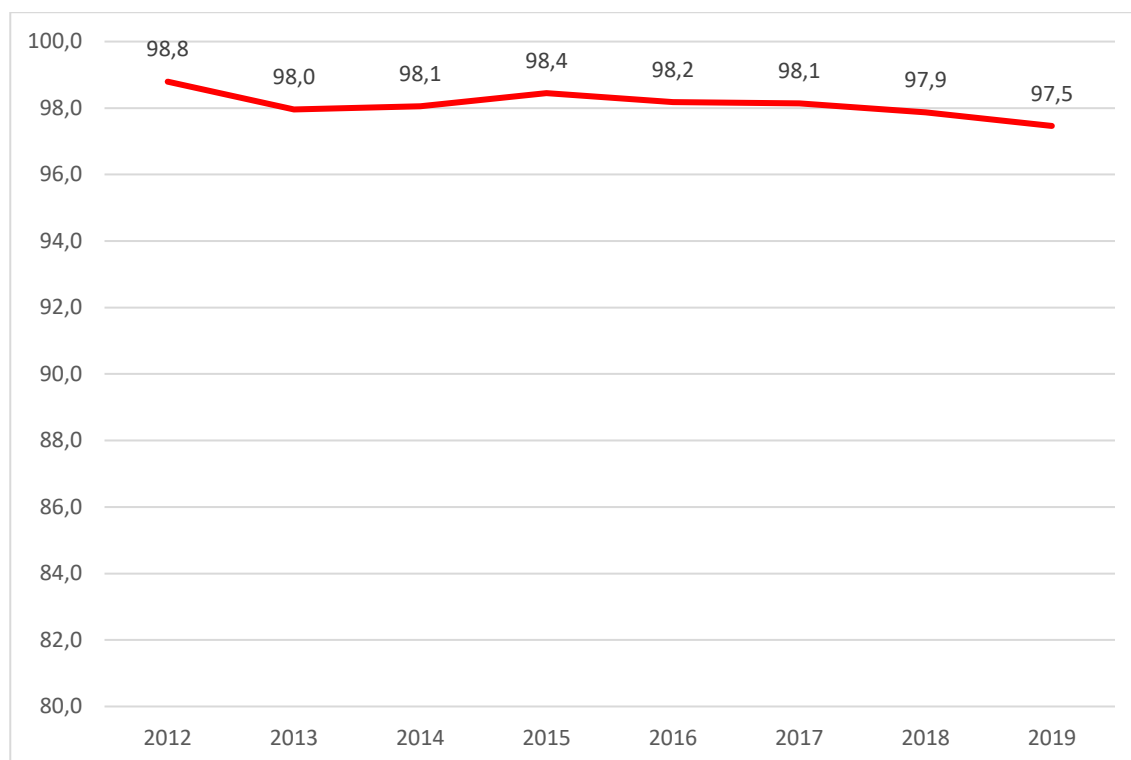


Рисунок 3.11 – Специфичность комбинированного пренатального скрининга по выявлению синдрома Дауна у плода за период 2012–2019 гг. в РТ (в %)

Что касается чувствительности (рисунок 3.12), то данный показатель относительно стабилен и, начиная с 2015 г. стабильно выше 90%. С другой стороны, в среднем 10% частота ложноотрицательных результатов пока что высокая и необходимо предпринимать меры по пренатальной и антенатальной диагностике этих случаев.

За период 2012–2019 гг. чувствительность пренатального скрининга по СД плода составила 89,7%, специфичность – 98,1%.

Наименьшая чувствительность (80,9%) у пренатального скрининга по выявлению СД наблюдалась в 2012 г., в связи с этим в 2013 г. было принято решение ретроспективно анализировать все ложноотрицательные результаты 2012 г. с целью улучшения ранней диагностики.

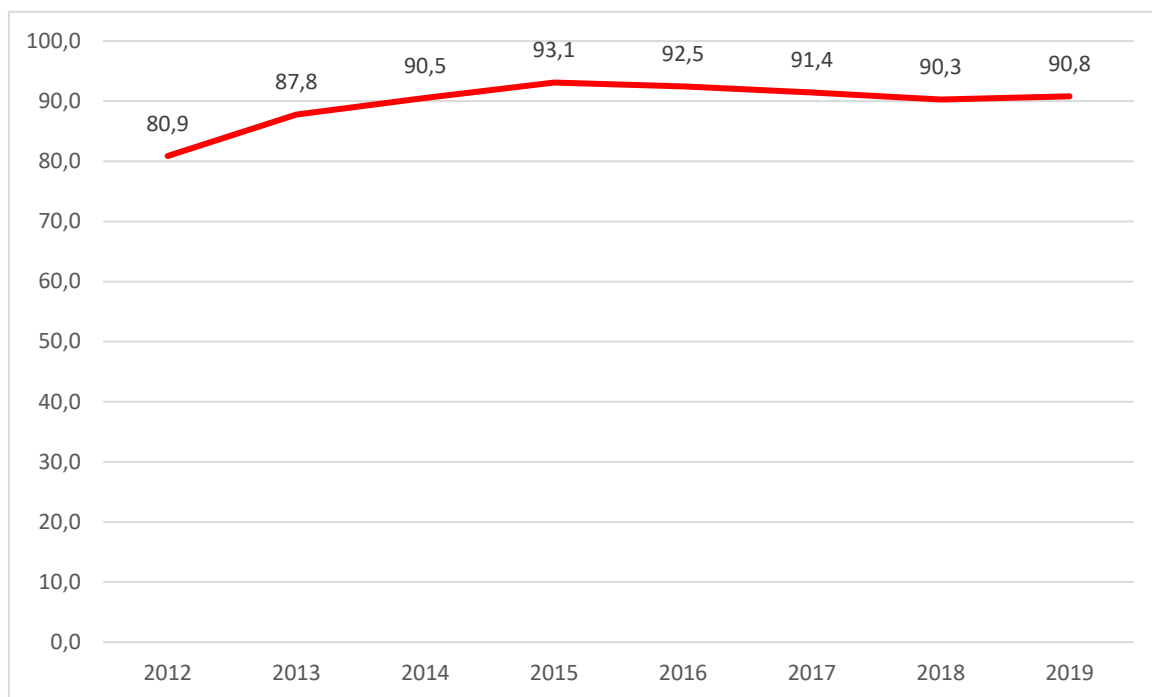


Рисунок 3.12 – Чувствительность комбинированного пренатального скрининга по выявлению синдрома Дауна у плода за период 2012–2019 гг. в РТ (в %)

В таблице 3.3 обобщены данные 13 беременных, попавших в группу ложноотрицательных результатов по синдрому Дауна в 2012 году.

Средний возраст этих беременных составил $32,6 \pm 5,8$ лет (мин.–макс.: 21–40), из них в возрасте 35 лет и более – 7 женщин (53,8%). Базовый риск СД у плода, обусловленный возрастом, соответственно колебался (мин.–макс.) 1:70–1:1071, из которых у 12 беременных (92,3%) он был выше 1:1000. Срок беременности у всех беременных соответствовал необходимому критерию для выполнения комбинированного пренатального скрининга, т.е. находился в промежутке 11–13 недель 7 дней. Также КТР плодов, который составил в среднем $62,5 \pm 9,2$ мм (мин.–макс.: 47–78,3) соответствовал необходимому интервалу 45–81 мм.

Таблица 3.3 – Данные беременных из группы «ложноотрицательных» результатов по синдрому Дауна у плода за 2012 год, в РТ

Кодовый номер	Возраст	Срок беременности (нед.+дни)	КТР (мм)	ТВП (мм)	НК	Кровоток через ТК	βХГЧ (абс./МоМ)	PAPP-A (абс./МоМ)	Базовый риск по T21 (1:N)	Инд. риск по T21 (1:N)	Инд. риск по T18 (1:N)	Инд. риск по T13 (1:N)	Время и метод диагностики	Исход беременности
№1	35	13 нед.+ 4дня	76,3	2,30	Определяются	Нет данных	50,8 (1,54)	2,88 (0,53)	252	211	13004	13264	III триместр, кордоцентез	Отказ от прерывания, роды
№2 Плод №1 Плод №2	33	11 нед. +4 дня	49 47	1,8 1,9	Нет данных Определяются	Нет данных	118,1 (1,16)	9,39 (1,39)	376	3870 1611	17013 17013	53719 45587	Постнатально	Роды
№3	38	11 нед.+ 6 дней	53	0,76	Определяются	Нет данных	87,7 (1,93)	3,13 (1,13)	128	1975	5907,00	18619,00	Постнатально	Роды
№4	31	13 нед. +1 день	69,00	2,30	Определяются	Нет данных	55,3 (1,44)	2,53 (0,5)	559	369	27984,00	47410,00	Постнатально	Роды
№5	21	12 нед. + 5 дней	63,00	1,60	Определяются	Нет данных	82,6 (2,13)	1,51 (0,4)	1071	351	52106,00	98072,00	Постнатально	Роды
№6	35	12 нед. + 4 дня	61,00	2,00	Определяются	Нет данных	56,5 (1,61)	2,93 (1,01)	238	1152	11441,00	35936,00	Постнатально	Роды
№7	40	12 нед. + 5 дней	64,00	1,30	Определяются	Нет данных	37,5 (1,13)	1,88 (6,0)	70	959	3408,00	9765,00	Постнатально	Роды
№8	39	12 нед. + 6 дней	65,00	1,90	Определяются	Нет данных	45,4 (1,19)	3,19 (0,78)	88	1494	4334,00	13589,00	Постнатально	Роды
№9	24	12 нед. + 0 дней	54,10	1,50	Определяются	Нет данных	191,7 (3,73)	2,52 (0,71)	962	646	44731,00	140913,00	Постнатально	Роды
№10	38	13 нед. + 0 дней	67,00	1,50	Определяются	Норма	42,40 (1,73)	0,89 (0,41)	127	842	6305,00	8642,00	Постнатально	Роды
№11	35	12 нед. + 6 дней	64,7	2,06	Определяются	Нет данных	45,40 (1,0)	2,35 (0,48)	1:322	1:582	1:15786	1:14453	II триместр	Прерывание, II триместр
№12	28	14 нед.	82	1,10	Определяются	Нет данных	49,9 (1,07)	2,9 (0,53)	779	877	1:41195	1:40631	II триместр	Прерывание, II триместр
№13	27	дней	78,3	2,1	Определяются	Нет данных	72,8 (1,8)	9,7 (1,2)	837	1:4622	1:43582	1:135930	II триместр кордоцентез	Прерывание, II триместр

При дальнейшем анализе таблицы 3.3 следует отметить, что у беременной № 2 родились близнецы, у одного из которых был синдром Дауна, а у второго – нормальный кариотип. То есть в итоге родились 14 плодов у 13 беременных из группы ложноотрицательных результатов. Но так как у одного плода не было ХА, мы исключили его данные из дальнейших расчетов, а при анализе учитывались только данные плода № 1.

Индивидуальный риск по другим ХА плода, таких как, например, Т13 и Т18, у всех беременных был очень низкий (менее 1:5000). При анализе индивидуального риска по синдрому Дауна была выявлена следующая закономерность: у 4 беременных (30,8%) индивидуальный риск локализовался в интервале 1:101–1:500, у 3 беременных (23,1%) – в интервале 1:501–1:1000, у 4 беременных (30,8%) – в интервале 1:1001–1:2000, и всего у 2 беременных риск был ниже соотношения 1:2001. Иными словами, при введении алгоритма наблюдения за беременными группы среднего риска (1:101–1:1000) уже в 2012 году, возможно удалось бы вовремя диагностировать синдром Дауна у 7 плодов (53,9%) из группы среднего риска.

Следующим были анализированы факторы (биохимические и ультразвуковые), способствующие формированию группы риска (таблица 3.4).

Таблица 3.4 – Результаты определения биохимических маркеров у беременных группы ложноотрицательных результатов за 2012 г. в РТ

β-ХГЧ (МоМ)	Количество беременных с таким результатом (абс. числах)	РАРР-А (МоМ)	Количество беременных с таким результатом (абс. числах)
До 1,0	0	0,2–0,49	2
1,1–2,0	11	0,5–0,79	6
2,1–3,0	2	0,8–1,19	2
3,1–9,2	1	1,2 и выше	3

При трактовке результатов следует учитывать, что, несмотря на то, что идеальной нормой как для β-ХГЧ (МоМ), так и для РАРР-А (МоМ) является 1, то в

случае с β -ХГЧ на высокий риск СД плода указывают значения больше 2,1, а в случае с РАРР-А – меньше 0,49. Из таблицы 3.3 видно, что всего у 3 беременных (23,1%) были значительные нарушения β -ХГЧ, и всего у 2 беременных (15,4%) уровни РАРР-А меньше 0,49.

При анализе также был выявлен патогномичный фактор, как соотношение результатов β -ХГЧ и РАРР-А более 2:1 [60]. Рассмотрим данный маркер на примере беременной № 12 (таблица 3.2). Как видно из таблицы, β -ХГЧ (МоМ) у данной беременной практически идеален – 1,07, а РАРРА (МоМ) – 0,53 (не ниже 0,50), но соотношение β -ХГЧ (МоМ)/РАРРА (МоМ) = 1,07:0,53 = 2:1. Это означает, что даже при «идеальных» результатах биохимических маркеров, риск по СД у плода может быть средним и выше среднего. У беременной № 12 отсутствовали УЗ маркеры ХА плода в течение всей беременности, ребенок родился в срок и с СД. То есть единственным маркером, на который стоило заблаговременно обратить внимание, было расхождение в результатах биохимических маркеров при комбинированном скрининге первого триместра. Такое расхождение было отмечено у 8 беременных (61,5%), при этом у двух из них соотношение β -ХГЧ (МоМ)/РАРРА (МоМ) составило 2:1, у двух – 3:1, у двух – 4:1 и у одной беременной № 9 – 5:1.

Следующим шагом мы решили проанализировать ультразвуковые маркеры у беременных группы ложноотрицательных результатов по СД.

НК была определена у 12 беременных. При изучении протоколов скрининга I триместра мы не нашли данных измерения у плода № 1 беременной № 2. Примечательно, но при отсутствии данного пункта в расчете Астрайя, у этого плода риск СД в итоге вышел ниже (1:3870), чем у плода № 2 (1:1611), но именно у плода № 1 постнатально был диагностирован СД. Этот пример демонстрирует необходимость соблюдения протокола УЗ обследования плода, для максимально точного расчета риска ХА плода. У всех 12 беременных, у которых измерили ТВП, он оказался ниже 95% перцентиля (среднее значение: 1,78±0,34; мин.–макс.: 0,76–2,30). Кровоток на трикуспидальном клапане был определен только у беременной № 10 и оказался в норме.

При ретроспективном изучении протоколов и архивированных изображений было выявлено, что в 5 случаях (38,5%) исследование было проведено с нарушением протокола FMF, а именно, в 2 случаях строго сагиттальный срез профиля плода не соблюдался должным образом, в 1 случае ТВП была измерена не в самом широком месте, в 2 случаях – носовая кость была отмечена, как «определяется» при гипоплазии.

Таким образом, анализ ложноотрицательных результатов по синдрому Дауна у плода в 2012 году показал, что при соблюдении протокола ультразвукового исследования плода по модулю FMF, а также при более внимательной интерпретации данных биохимического скрининга и выделения беременных группы среднего риска удалось бы выявить СД у плода в пренатальном и антенатальном периоде практически в половине случаев.

Для этого на момент реализации данного ретроспективного анализа во втором и третьем триместре 2013 года было принято решение разработать диагностический алгоритм на основании критериев, выявленных и валидизированных в рамках настоящего исследования.

3.3. Диагностические критерии выделения группы беременных с ложноотрицательными результатами по синдрому Дауна у плода

Как было отмечено ранее (глава 1.2), контингентная пренатальная диагностика, включает комбинированный пренатальный скрининг первого триместра в сочетании с ультразвуковым исследованием во втором и третьем триместре (традиционная модель) с дополнительными обследованиями при необходимости в определенных группах беременных (contingent) со стороны высококвалифицированных экспертов.

Для разработки данной модели, в первую очередь, возникла необходимость выбора и валидизирования диагностических маркеров.

По результатам анализа ложноотрицательных результатов по синдрому Дауну у плода, уже с 2014 г. было принято решение вызывать в референсный центр по Республике Татарстан на аудит – дополнительное обследование со стороны квалифицированных экспертов всех беременных, у которых есть минимум 2 из нижеуказанных критериев по результатам комбинированного пренатального скрининга:

1. высокий уровень β ХГЧ МоМ – более 1.7МоМ;
2. низкий уровень PAPP-АМоМ – менее 0,5 МоМ;
3. соотношение β ХГЧ МоМ/ PAPP-АМоМ – более 2:1;
4. β ХГЧ МоМ и PAPP-АМоМ – менее 0.5 МоМ.

В 2015 году, для уточнения уровней отсечения («cut-off») для каждого из указанных признаков, было проведено исследование по типу «случай–контроль», где для каждого патологического «случая» подбирается свой «контроль» из нормы. Иными словами, для 33 случаев ложноотрицательных результатов по синдрому Дауна у плода за период 2012–2014 гг. были отобраны 33 контроля из беременных, у которых родился плод с нормальным кариотипом. Контроли соответствовали норме как по демографическим параметрам – возраст, рост, вес, так и по акушерским – срок беременности, год рождения ребенка, и т.д. Сравнительная характеристика обеих групп приведена в таблице 3.5, откуда видно, что разница недостоверна между основными параметрами, по которым подбирался контроль.

Таблица 3.5 – Сравнительная характеристика беременных с синдромом Дауна у плода и беременных с нормальным кариотипом плода (N=66; 2012–2014 гг.)

Характеристика	Основная группа (N=33)	Группа контроля (N=33)	P
Возраст (лет, мин.–макс.)	31,7±5,6 (21–42)	31,6±5,8 (20–42)	0,88
ИМТ (на момент исследования, среднее., мин.–макс.)	27,6±2,55 (22–34)	27±3,22 (20–32)	0,43
Срок беременности (недели, дни)	12 нед. 5 дней ± 4 дня	12 нед. 4 дня ± 4дня	0,15

Продолжение таблицы 3.5

Характеристика	Основная группа (N=33)	Группа контроля (N=33)	p
Многоплодная беременность	5 беременных (5,6%)	4 беременных (4,5%)	1,0
Год проведения пренатального скрининга (абс., %)			
2012	13 (39,4%)	11 (33,3%)	0,78
2013	11(33,3%)	10 (30,3%)	
2014	9 (27,3%)	12 (36,4%)	

Следующим шагом был проведен анализ чувствительности вышеуказанных 4-х критериев: индивидуальный риск по синдрому Дауна у плода, уровни β ХГЧ (МоМ), уровни PAPP-A (МоМ) соотношение β ХГЧ (МоМ)/ PAPP-A (МоМ), для определения «cut-off» значений.

Диагностические характеристики уровней β ХГЧ (МоМ), PAPP-A (МоМ), соотношения β ХГЧ (МоМ)/ PAPP-A (МоМ) и уровня риска по T21 (1:N) приведены на рисунке 3.13 А–Г, откуда видно, что кривая зависимости чувствительности от ложноположительных результатов (синим цветом) выше биссектрисы зеленого цвета (линия нулевой классификации), на всех диаграммах. Это означает, что данный маркер может быть использован в качестве диагностического теста.

Площадь под кривой (англ. *area under the curve*-AUC) напрямую отражает диагностическую силу теста. Чем выше кривая, тем лучше тест в качестве диагностического инструмента. Точка пересечения красной биссектрисы с синей кривой и является уровнем отсечения или значением «cut-off», который обозначает уровень маркера, соответствующий оптимальной комбинации чувствительности и специфичности для данного теста.

Данные чувствительности, специфичности и AUC при заданном «cut-off» всех 4-х маркеров обобщены в таблице 3.6, откуда видно, что наилучшими диагностическими характеристиками обладает соотношение β ХГЧ (МоМ)/ PAPP-A (МоМ), а самой высокой чувствительностью обладает расчетный риск до 1:987. Наибольшей специфичностью обладает β ХГЧ (МоМ) > 1,7.

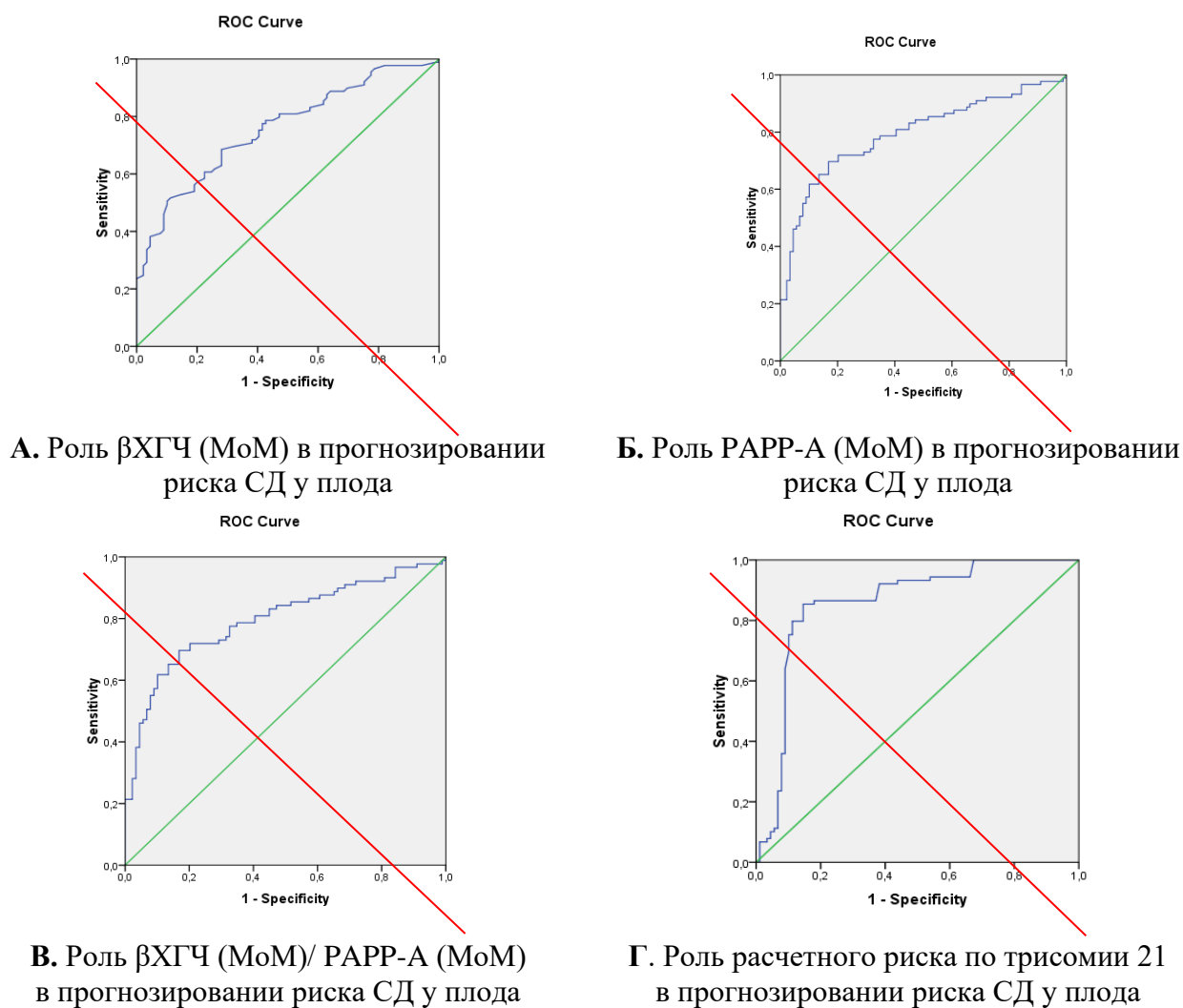


Рисунок 3.13 – ROC-кривые классифицирующих маркеров для женщин группы среднего и низкого риска

Таблица 3.6 – Диагностические характеристики для классифицирующих маркеров для беременных групп среднего и низкого риска

Маркеры	Cut-off	AUC	Чувствительность	Специфичность
β ХГЧ (МоМ)	1,7	75,7% (68,6–82,7%)	56,2%	96,8%
PAPP-A (МоМ)	0,59	69,9% (61,8–77,9%)	78,7%	60,6%
β ХГЧ (МоМ)/ PAPP-A (МоМ)	2	79,6% (72,9–86,3%)	77,5%	66,3%
Риск по трисомии 21 (1:N)	987	64,7% 56,3–73,1%	79,8%	55,1%

Таким образом, анализ по типу построения ROC-кривых продемонстрировал, что все 4 классифицирующих маркера: β ХГЧ (МоМ), РАРР-А (МоМ), β ХГЧ (МоМ)/ РАРР-А (МоМ) и расчетный риск по трисомии 21 обладают достаточными диагностическими характеристиками для отбора беременных из группы среднего и низкого риска, с целью последующего наблюдения во втором и третьем триместре.

3.3.1. Разработка диагностического алгоритма

На основании проведенного ROC-анализа данных за 2012–2014 гг. и выбора «cut-off» значений для классифицирующих маркеров на базе медико-генетического центра перинатальной диагностики РКБ МЗ РТ, мы разработали следующий диагностический алгоритм для женщин группы низкого и среднего риска (рисунок 3.14). При наличии классифицирующих признаков проводится тщательный аудит протоколов исследования беременных, для своевременного выявления нарушений во время обследования, которые могли привести к понижению изначально высокого индивидуального риска по СД.

Разработанный алгоритм помогает своевременно вычислить ложноотрицательные результаты по СД у плода, однако, для окончательной диагностики необходима разработка стратегии динамического наблюдения за этими беременными во втором и третьем триместре беременности.

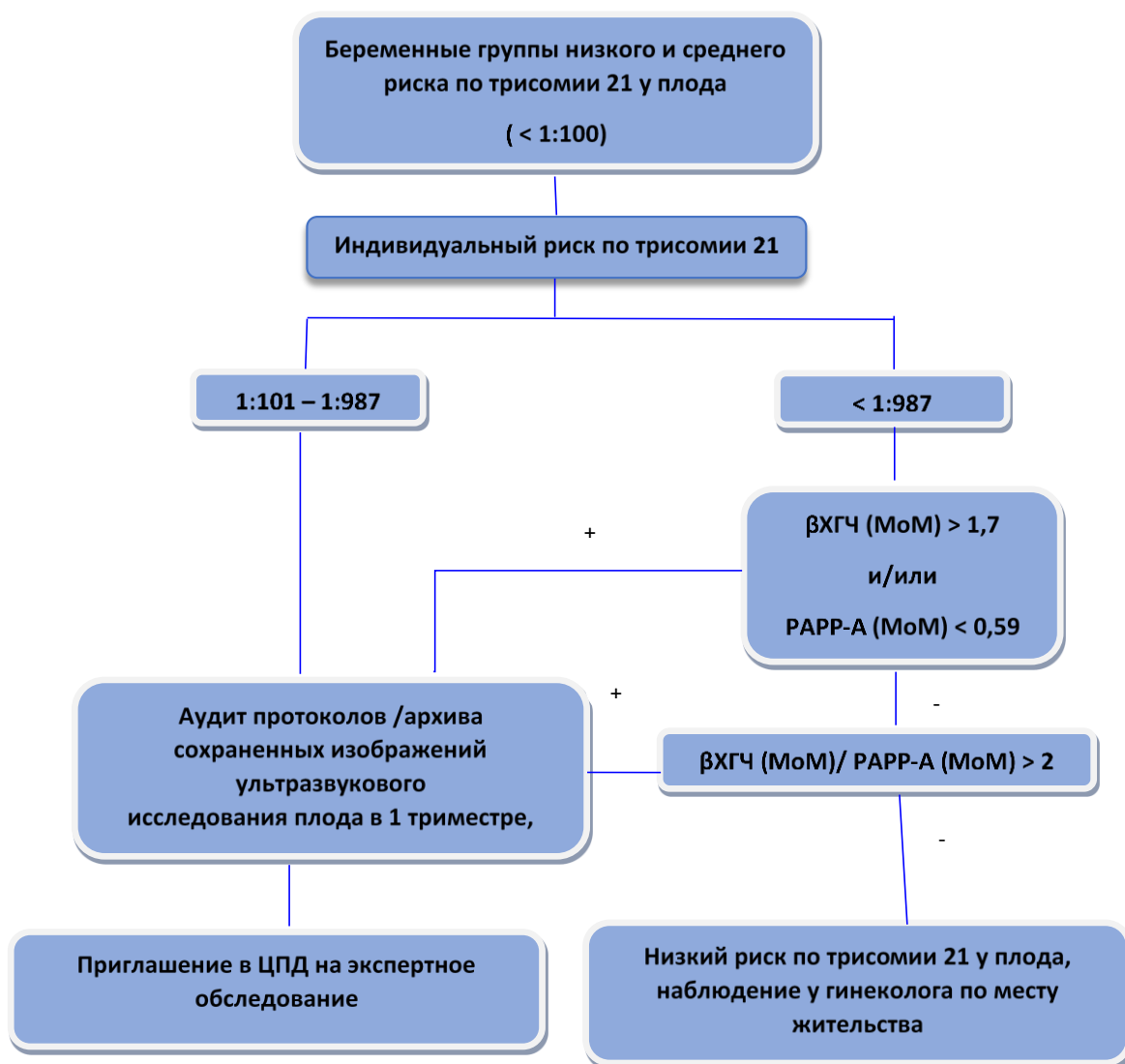


Рисунок 3.14 – Диагностический алгоритм для выявления ложноотрицательных результатов синдрома Дауна у плода во втором и третьем триместре беременности

3.4. Выбор методов наблюдения за плодом во втором и третьем триместрах беременности

Для разработки стратегического плана наблюдения за беременными, выявленными по результатам разработанного алгоритма (рисунок 3.14) в первую очередь возникла необходимость выбора мониторинга: биохимический, ультразвуковой или сочетание этих двух методов.

3.4.1. Анализ эффективности биохимических маркеров

Для анализа эффективности повторных определений биохимических маркеров было принято решение повторно анализировать данные маркеры в ЦПД РКБ МЗ РТ за период с сентября 2013 г. по сентябрь 2014 г. Критериями включения в данное исследование были: расчетный средний риск (1:101–1:1000) по трисомии 21 у плода, срок беременности 11–13⁺⁶ недель, информированное согласие на участие в исследовании.

В результате были исследованы данные 5 беременных (таблица 3.7).

Таблица 3.7 – Результаты повторного определения биохимических маркеров у женщин группы среднего риска (1:101–1:1000) за 2013–2014 гг.

Кодовый номер беременной	Риск по трисомии 21 (1:N)	Определение в рамках пренатального скрининга		Повторное определение	
		β ХГЧ (абс./МОМ)	РАРР-А (абс./МОМ)	β ХГЧ (абс./МОМ)	РАРР-А (абс./МОМ)
№ 01	472	124,9 (4,1)	1,18 (0,31)	125,3 (4,11)	1,13 (0,3)
№ 02	872	32 (0,78)	1,66 (0,71)	33,1(0,8)	1,63 (0,7)
№ 03	561	97,4 (2,61)	1,23 (0,48)	98,2 (2,6)	1,2 (0,5)
№ 04	568	165,1 (4,28)	10,32 (1,15)	166 (4,3)	10,2 (1,13)
№ 05	991	62 (1,46)	0,59 (0,17)	63 (1,48)	0,57 (0,16)

В связи с малым количеством наблюдений ($N < 30$) а также в связи с зависимыми переменными (данные того же пациента через определенный промежуток времени), мы применили тест Вилкоксона.

В результате было обнаружено, что по маркеру β ХГЧ, а также, по маркеру РАРР-А статистическая разница между группами недостоверна ($p > 0,05$), что указывает на то, что серологические тесты не подходят для динамического наблюдения беременных с риском синдрома Дауна у плода.

3.4.2. Анализ эффективности ультразвукового исследования плода во II и III триместрах

Для ультразвукового исследования беременных группы низкого и среднего риска по синдрому Дауна у плода во втором и третьем триместре в рамках настоящего исследования был разработан и внедрен в клиническую практику внутренний трехшаговый протокол ЦПД РКБ МЗ РТ (рисунок 3.15).

При аудите протоколов скрининга, как было отмечено ранее, тщательно анализируются архивированные изображения комбинированного пренатального скрининга на предмет двух основных вопросов:

1) Вызывает ли описание эхографического исследования плода сомнения в плане соблюдения всех этапов протокола?

2) Когда лучше программировать повторное УЗИ плода?

Если в одних ситуациях необходимо по возможности раньше пригласить беременную на повторное обследование со стороны квалифицированных экспертов и перерасчета риска до 14-й гестационной недели, то в других ситуациях следует немного подождать для того, чтобы сомнительные или неявные УЗ маркеры аномалий стали более очевидными.

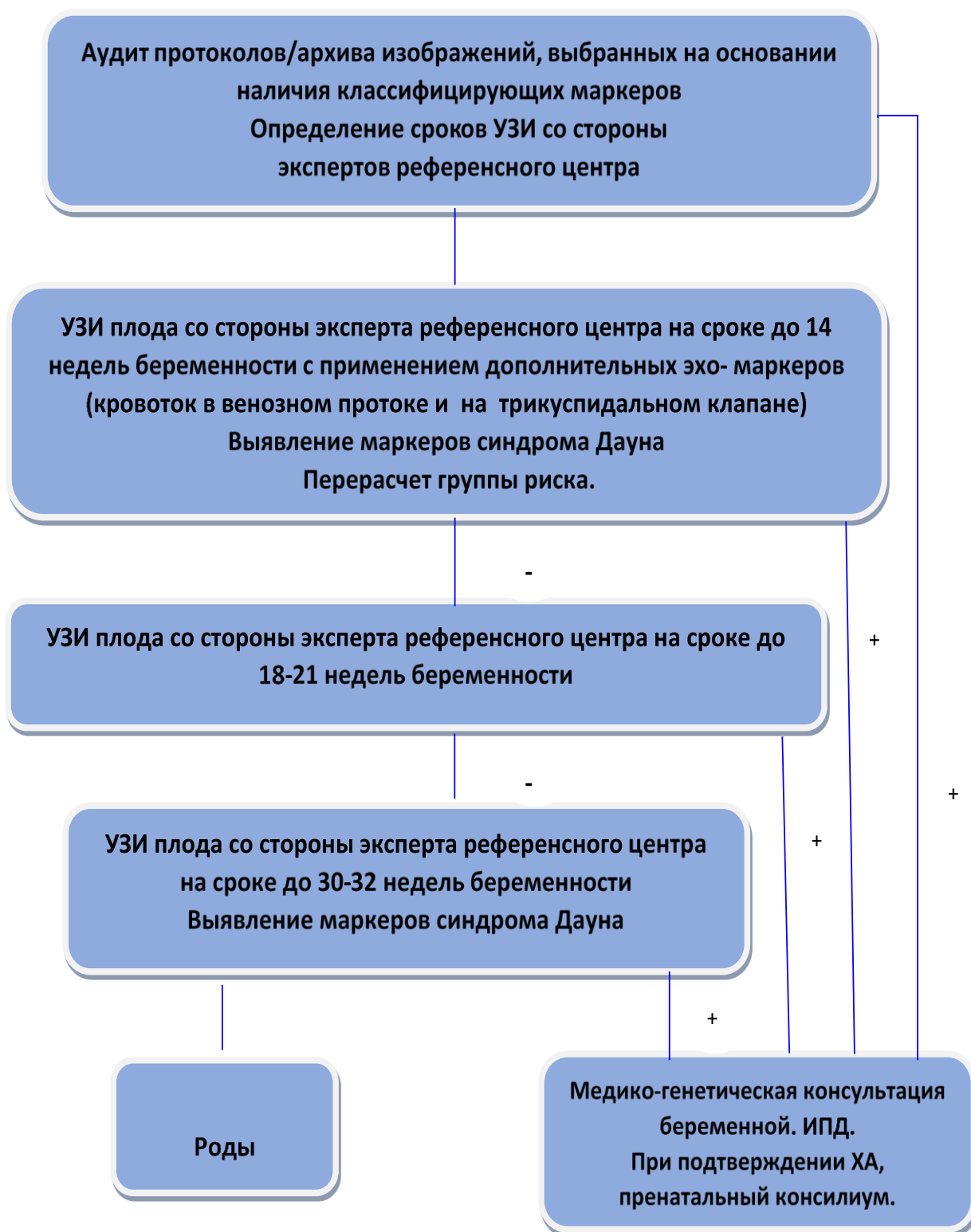


Рисунок 3.15 – Протокол ультразвукового исследования в рамках контингентного скрининга во втором и третьем триместрах беременности

Ниже приведены 2 примера аудита беременных с вызовом для проведения контингентного скрининга на разных сроках беременности.

Беременная О., 28 лет, в 2019 г. прошла УЗИ в рамках комбинированного скрининга на сроке беременности 11 недель 6 дней (КТР – 52 мм). Данные обследования: ЧСС плода – 170 уд/мин, ТВП – 2,1 мм. Носовая кость определялась. Биохимические маркеры: β ХГЧ (МоМ) – 2,1 ($>1,7$), PAPP-A (МоМ) – 0,589 ($\leq 0,59$). Индивидуальный риск по СД составил 1:511 (<987) (рисунок 3.16А). При расчете соотношения β ХГЧ (МоМ)/ PAPP-A (МоМ) очевидно, что соотношение составляет 4:1 (>2). При применении нашего диагностического алгоритма становится ясным, что у беременной присутствуют 4 классифицирующих маркера контингентного скрининга.

С учетом данных критериев, а также срока беременности (еще 1 неделя в запасе), беременную пригласили в кабинет антенатальной охраны плода 3 уровня для повторного обследования на сроке беременности 14 недель. При повторном УЗИ на сроке беременности 13 нед.+0 дней (КТР – 68,0 мм), были выявлены следующие данные: ЧСС – 173 уд/мин, ТВП – 6,18 мм, (резкое увеличение, отрицательная динамика за неделю), носовая кость – гипоплазия (эхогенность кожи носа и носовых костей соответствовали) (рисунок 3.16Б), доплерометрия трикуспидального клапана – норма, кровоток в венозном протоке в норме. При тех же результатах биохимических маркеров программа Астрая рассчитала индивидуальный риск по синдрому Дауна у плода 1:2 (очень высокий) (рисунок 3.16 В).

Беременная была направлена на консультацию к генетику. После проведения ИПД (биопсия ворсин хориона) был подтвержден синдром Дауна у плода – кариотип с 47XX. Решением беременной было выполнено медицинское прерывание беременности на сроке 14 недель.

Беременная К., прошла УЗИ плода в рамках пренатального комбинированного скрининга на сроке беременности 12 нед. + 5 дней (КТР – 60 мм). Данные обследования: ЧСС плода – 160 уд/мин, ТВП – 2,4 мм. НК определялась. Биохимические маркеры: β ХГЧ (МоМ) – 2,096 ($>1,7$), PAPP-A (МоМ) – 0,538 ($<0,59$).




УЗИ в I-м триместре (в т.ч. маркеры хромосомной патологии плода):

Юлия Савельева

Код FMF оператора: 127308

Срок беременности (СБ): 11 нед. + 6 дней по КТР

ПДР по УЗИ: 26.05.2020

Находки: обычная маточная беременность - Сердечная деятельность плода определяется
 ЧСС плода 170 уд./мин 
 Копчико-теменной размер (КТР) 52,0 мм 
 Толщина воротникового пространства (ТВП) 2,10 мм 
 Кость носа: определяется;

Биохимия материнской сыворотки:

Проба 004268571 ; оборудование: BRAHMS Kryptor.

Свободная бета-субъединица ХГЧ: 108,60 МЕ/л / 2,142 МоМ

РАРР-А: 1,992 МЕ/л / 0,589 МоМ

Ожидаемый риск Трисомии 21, 18, 13:

Возраст матери: 28,0 лет(года).

FMF Оператор: Юлия Савельева, FMF Id: 127308

Состояние	Базовый риск	Индивидуальный (скорректированный) риск
Трисомия 21	1: 731	1: 511
Трисомия 18	1: 1681	<1: 20000
Трисомия 13	1: 5301	<1: 20000

А – Первичный расчет риска хромосомных аномалий у плода, проводимый в кабинете антенатальной охраны плода на 2 уровня




УЗИ в I-м триместре (в т.ч. маркеры хромосомной патологии плода):

Альбина Вадимовна Абусева

Код FMF оператора: 102867

Срок беременности (СБ): 13 нед. + 0 дней по КТР

ПДР по УЗИ: 26.05.2020

Находки: обычная маточная беременность - Сердечная деятельность плода определяется
 ЧСС плода 173 уд./мин 
 Копчико-теменной размер (КТР) 68,0 мм 
 Толщина воротникового пространства (ТВП) 6,10 мм 
 Кость носа: отсутствие / гипоплазия; Допплерометрия трикуспидального клапана: норма;

Биохимия материнской сыворотки:

Проба 004268571 ; оборудование: BRAHMS Kryptor.

Свободная бета-субъединица ХГЧ: 108,60 МЕ/л / 2,175 МоМ

РАРР-А: 1,992 МЕ/л / 0,572 МоМ

Ожидаемый риск Трисомии 21, 18, 13:

Возраст матери: 28,0 лет(года).

FMF Оператор: Альбина Вадимовна Абусева, FMF Id: 102867

Состояние	Базовый риск	Индивидуальный (скорректированный) риск
Трисомия 21	1: 762	>1: 4
Трисомия 18	1: 1898	1: 67
Трисомия 13	1: 5943	1: 12

В – Результат расчета риска, проводимый в кабинете антенатальной охраны плода 3 уровня через 1 неделю. Увеличение толщины ТВП, нарастание подкожного отека у плода

Рисунок 3.16 – Пример перерасчета риска ХА у плода на 14-й неделе беременности

Индивидуальный риск по синдрому Дауна у плода составил 1:358 (<987). При расчете соотношения β ХГЧ (МоМ)/ PAPP-A (МоМ) очевидно, что соотношение составляет 4:1 (>2). При применении нашего диагностического алгоритма становится ясным, что у беременной присутствуют 4 классифицирующих маркера. Несмотря на то, что эхографические маркеры в пределах нормы, для КТР 60 мм ТВП находится на границе верхней нормы. При изучении архивных данных беременной было выявлено, что ультразвуковое исследование было выполнено только по основным маркерам: ТВП и наличие костей носа. Рекомендовано экспертное УЗИ с применением дополнительных эхо маркеров: кровотока в венозном протоке и на ТК.

Беременную пригласили в референсный центр для повторного обследования на сроке беременности до 14 недель. При повторном ультразвуковом исследовании на сроке беременности 13 нед.+2 дня (КТР – 72,0 мм), были выявлены следующие данные: ЧСС – 147 уд/мин, ТВП – 3,1 мм (увеличение), НК – определяются, доплерометрия трикуспидального клапана – регургитация, кровотока в венозном протоке не нарушен. При тех же результатах биохимических маркеров программа Астры рассчитала индивидуальный риск по СД у плода 1:2 (очень высокий). Беременная была направлена на генетическую консультацию. После проведения ИПД (биопсия ворсин хориона) был подтвержден СД у плода – кариотип 47XX. Решением беременной было выполнено медицинское прерывание на сроке 14 недель.

Беременная Ш., 30 лет, обследовалась в рамках комбинированного пренатального скрининга на сроке беременности 12 нед. + 0 дней (КТР – 54 мм). Данные обследования: ЧСС плода – 157 уд/мин, ТВП – 3.2 мм. Носовые кости определялись. Биохимические маркеры: β ХГЧ (МоМ) – 1,63 (<1,7), PAPP-A (МоМ) – 0,866 (>0,59). Индивидуальный риск по синдрому Дауна у плода составил 1:238 (<987). При расчете соотношения β ХГЧ (МоМ)/ PAPP-A (МоМ) соотношение составляет 1:1.8 (<2). При применении диагностического алгоритма становится ясным, что в этом случае присутствуют 2 классифицирующих маркера: средняя группа риска, в сочетании с небольшим расширением ТВП.

С учетом данных критериев и срока беременности, её пригласили в референсный центр на сроке 19–20 недель. По данным УЗИ были выявлены следующие аномалии развития: гипоплазия НК в сочетании с преназальным отеком, признаки атрезии двенадцатиперстной кишки, симптом «двойного пузыря», многоводие. После медико-генетической консультации и кордоцентеза был подтвержден СД у плода – кариотип с 47XX. Решением беременной было выполнено медицинское прерывание беременности на сроке 21–22 недель.

За период 2012–2019 гг. до срока 13⁺⁶ повторно были обследованы 547 беременных, у 25 из которых при перерасчете риск оказался высоким, было выполнено 23 процедур ИПД – биопсии ворсин хориона. В 17 случаях был подтвержден СД у плода и по решению беременных было выполнено медицинское прерывание беременности.

3.5. Эхографические маркеры синдрома Дауна, выявленные в группе среднего и низкого риска во II и III триместрах беременности

Во II и III триместре беременности у плода оценивались следующие УЗ «мягкие» маркеры синдрома Дауна: гипоплазия НК, утолщение преназальных тканей, утолщение шейной складки, короткие уши, брахицефалическая форма головки, гиперэхогенный фокус в левом желудочке сердца, гиперэхогенный кишечник, клинодактилия мизинца, сандалевидная щель стопы, укорочение трубчатых костей (верхние/ нижние конечности) и т.д.

На рисунке 3.17 приведено распределение ультразвуковых маркеров у беременных, повторно обследованных в референсном центре. Следует обратить внимание, что у одного и того же плода могут быть выявлены более одного маркера СД. У 39 беременных из группы среднего и низкого риска были выявлены 75 «мягких» маркеров ХА плода (у 35 – во втором триместре, и у 4 беременных – в третьем триместре). Некоторые маркеры, как например аплазия/гипоплазия НК, атрезия ДПК (признак *double-bubble* – двойного пузыря) и порок сердца, АВ-канал

встречаются чаще, чем другие, как например, единственная артерия пуповины. Под графой «другие маркеры» объединены редкие маркеры: ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, гиперэхогенный кишечник, короткие уши, асцит, брахицефалия, двусторонний хилоторакс, сандалевидная щель стопы, клинодактилия мизинца, атрезия пищевода, двусторонняя косолапость, агенезия почки, изолированная декстропозиция аорты, гипоплазия дуги аорты, низкая кишечная непроходимость.

Всегда ли во II триместре будут выявлены ультразвуковые маркеры, позволяющие заподозрить ХА у плода? Как было указано выше, нескольких беременных СД у плода был выявлен в III триместре. С учетом того, что согласно п. 2-1 приказа МЗ РФ от 27.12.2012 № 1687-н, с изменениями от 13.09.2019: «Медицинскими критериями рождения являются срок беременности 22 недели и более при массе тела ребенка при рождении 500 грамм и более (или менее 500 грамм при многоплодных родах) или в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна, при длине тела ребенка при рождении 25 см и более», а целесообразность медицинского прерывания беременности вызывает дебаты в медицинском сообществе, ниже приведен пример диагностики СД в третьем триместре с соответствующими лечебно-диагностическими мероприятиями.

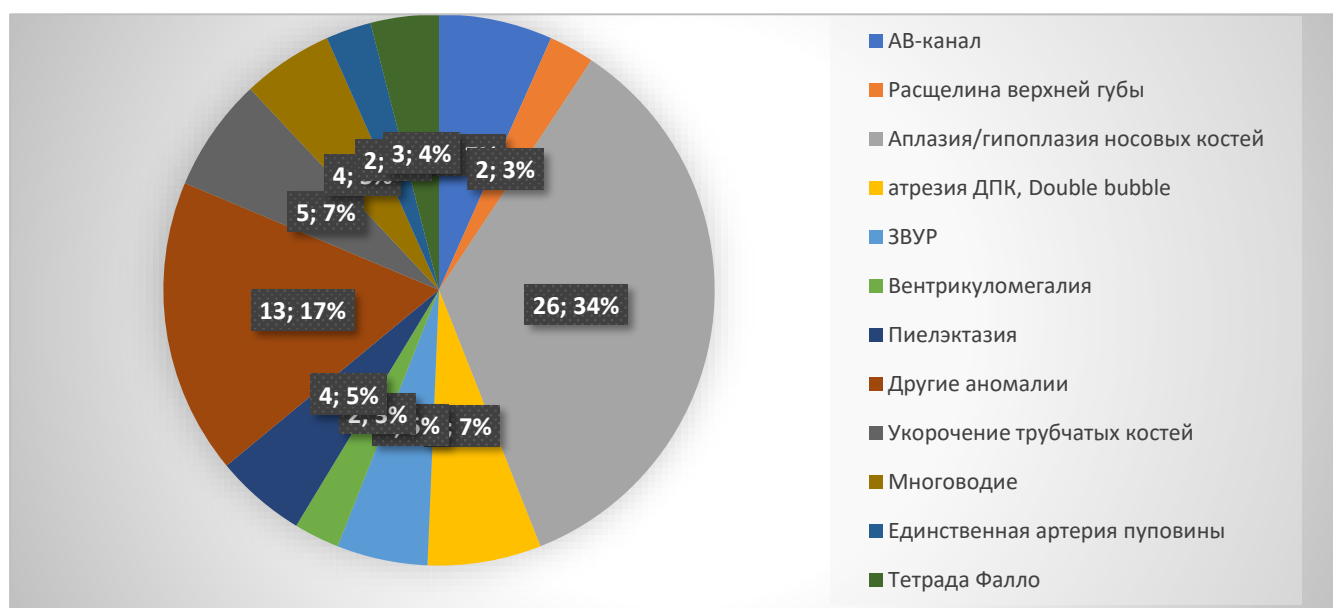


Рисунок 3.17 – Диаграмма распределения ультразвуковых маркеров, выявленных во II и III триместрах у беременных группы среднего и низкого риска



Рисунок 3.18 – Гипоплазия носовых костей и преназальный отек на сроке 32 недели



Рисунок 3.19 – Аплазия носовых костей у плода с синдромом Дауна на сроке 19 недель

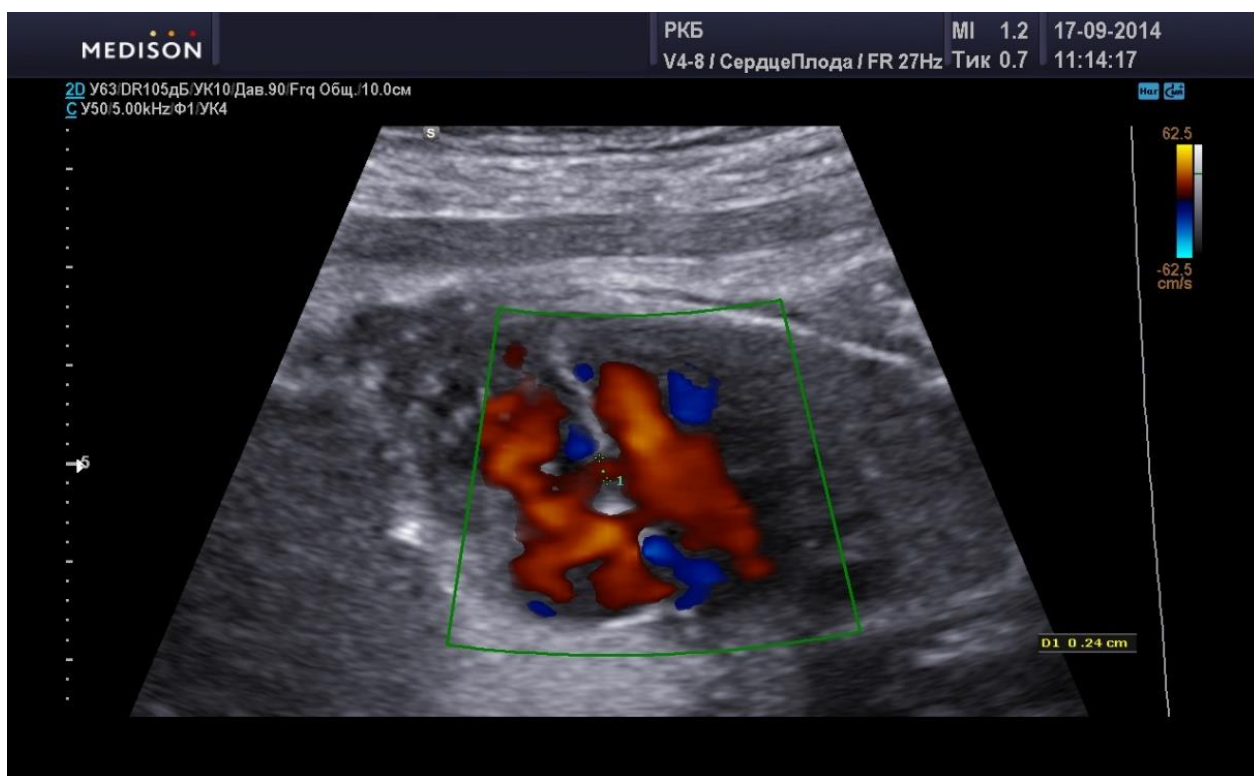


Рисунок 3.20 – Порок сердца у плода – малый дефект межжелудочковой перегородки на сроке беременности 32 недели



Рисунок 3.21 – Единственная артерия пуповины у плода на сроке 20 недель беременности



Рисунок 3.22 – Сандалевидная щель стопы у плода и у ребенка с синдромом Дауна



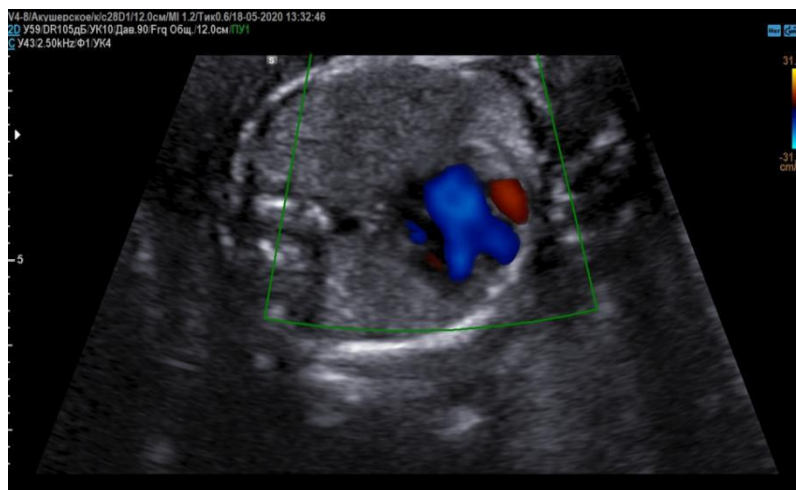
Рисунок 3.23 – Двусторонний гидронефроз у плода на сроке 21 неделя беременности



Рисунок 3.24 – Признак «двойного пузыря» при атрезии двенадцатиперстной кишки (увеличенный желудок, расширенная 12-перстная кишка)



А.



Б.

Рисунок 3.25 – Общий атриовентрикулярный канал у плода с синдромом Дауна на сроке 20–21 неделя беременности (А – 2D режим; Б – режим цветового картирования)



Рисунок 3.26 – Многоводие при высоком риске атрезии пищевода/12-перстной кишки у плода на сроке 19 недель (метод измерения: максимальный вертикальный карман жидкости)



А



Б

Рисунок 3.27 – Порок сердца – Тетрада Фалло у плода с синдромом Дауна на сроке 20 недель (А – Бивентрикулярная аорта над ДМЖП; Б – Гипоплазия легочного ствола)



Рисунок 3.28 – Клинодактилия у плода с синдромом Дауна на сроке 20 недель беременности (искривление мизинца)



Рисунок 3.29 – Брахидактилия у плода с синдромом Дауна (отсутствие средней фаланги мизинца)

Беременная И., 33 года, на комбинированном пренатальном скрининге были выявлены следующие результаты: КТР – 65 мм, ТВП – 2,0 мм, НК определяется, трикуспидальной регургитации нет, ХГЧ-3.1 (МоМ), PAPP-A – 0.49 (МоМ). Индивидуальный риск по трисомии 21 – 1:147. Рекомендовано консультация генетика РБК МЗ РТ. Беременная отказалась от консультации, в связи с чем было рекомендовано экспертное УЗИ на сроке 18–19 недель в ЦПД по месту жительства (г. Набережные Челны). На УЗИ во втором триместре не были выявлены эхо маркеры ХА. Рекомендовано экспертное УЗИ на сроке 30–33 недели в ЦПД. На

УЗИ на сроке 33 недели беременности в ЦПД были выявлены следующие маркеры ХА: гипоплазия НК, укорочение трубчатых костей у плода (бедренная кость на 30 недель, плечевая кость на 29 недель), многоводие (рисунок 3.18А). С учетом эхо маркеров ХА беременной и данных комбинированного скрининга I триместра (соотношение ХГЧ/РАРРА-А 1:6), было рекомендовано ИПД – кордоцентез. Результат: кариотип плода 47XY +T21. Проведен пренатальный консилиум согласно приказу МЗ РТ от 02.02.2019 № 153, по результатам которого было рекомендовано прерывание беременности согласно приказу № 736 от 2007 г. Класс XVII п.3.

Таким образом, ультразвуковое исследование и в третьем триместрах беременности, с тщательной оценкой всех возможных мягких маркеров хромосомных аномалий, позволило диагностировать ряд ультразвуковых признаков, позволивших заподозрить и провести цитогенетическую верификацию диагноза (таблица 3.8), что доказывает необходимость проведения ультразвукового исследования в третьем триместрах беременности в группе среднего и низкого риска.

Таблица 3.8 – Ультразвуковые маркеры, выявленные у плода с синдромом Дауна во II и III триместрах беременности

№/УЗ-маркер	II триместр	III триместр
1. Гипоплазия/аплазия костей носа	n=26 (74%)	n= 4 (100%)
2. Преназальный отек	n=2 (5.7%)	n=2 (50%)
3. Вентрикуломегалия	n=2(5.7%)	n=2 (50%)
4. Пороки сердца	А-В канал – n=4, ДМЖП – n=2, тетрада Фалло – n=3, ПАПА– n=1, декстрапозиция аорты – n=1. Итого n=11(31%)	ДМЖП- n=1 (25%)
5. Пиелюктазия/гидронефроз	n=2(5.7%)	n=2 (50%)
6. Расщелина верхней губы/твердого неба	n=2(5.7%)	
7. Клинодактилия	n=2 (5.7%)	n=2 (50%)
8. Сандалевидная щель стопы	n=2 (5.7%)	n=3 (75%)
9. Атрезия 12-перстной кишки	n=6 (17%)	n=2 (50%)

Продолжение таблицы 3.8

№/УЗ-маркер	II триместр	III триместр
10. Укорочение трубчатых костей	n=2 (5.7%)	n=4 (100%)
11. Задержка роста плода	n=2 (5.7%)	n=4 (100%)
12. Гипоплазия мозжечка	n=1 (2.8%)	n=1 (25%)
13. Аномалии почек	Дистопия почки – n=1, агенезия одной почки – n=1 итого (5.7%)	
14. Утолщение шейной складки	-	n=2 (50%)
15. Брахицефалическая форма головы	-	n=2 (50%)
16. Асцит с хилотораксом	-	n=1 (25%)
17. Двусторонняя косолапость	-	n=1 (25%)
18. Единственная артерия пуповины	n=2 (5.7%)	-
19. Многоводие	n=9 (25.7%)	n=3 (75%)

3.6. Оценка эффективности новой диагностической модели по выявлению синдрома Дауна у плода

Если внедрить данные трехшагового наблюдения во втором и третьем триместре беременности (рисунок 3.15) в диагностический алгоритм (рисунок 3.14), получим диагностический алгоритм по контингентному скринингу для выявления синдрома Дауна у плода у беременных группы среднего и низкого риска, представленный на рисунке 3.19.

Как было указано выше (таблица 3.2), за период 2012–2020 гг. были выявлены 78 ложноотрицательных случаев СД, 35 из которых (44,9%) были выявлены во II триместре, и 4 (5,1%) – в III триместре беременности. Результаты графически представлены на рисунке 3.20 откуда видно, что процент СД, выявленный во II триместре, значительно увеличивается, начиная с 2015 г. (после внедрения диагностического алгоритма контингентного скрининга).

Для того, чтобы наглядно продемонстрировать необходимость диагностических мероприятий по выявлению случаев синдрома Дауна у плода,

пропущенных в результате комбинированного пренатального скрининга, мы проанализировали процентную долю случаев СД, выявленных при родах, среди всех случаев СД плода (рисунок 3.21). Как видно из диаграммы процент СД у плода, выявленный во время родов, стремительно падает, начиная с 2015 года, после введения алгоритма по контингентному скринингу.

Для анализа эффективности диагностического алгоритма для контингентного скрининга СД ретроспективно были сформированы 2 группы: основная группа (беременные группы низкого и среднего риска с 2015–2019 гг.) и группа контроля (исторического), в которую вошли беременные группы среднего и низкого риска за период 2012–2014 гг. (таблица 3.7).

В указанных группах были проанализированы такие диагностические характеристики пренатальных тестов, как чувствительность и специфичность, шанс иметь аномальный кариотип при положительном результате теста (OAPR) и количество женщин, прошедших скрининг на 100 положительных результатов (WS) (таблица 3.8), что доказывает, что после введения диагностического алгоритма по контингентному скринингу в значительной степени повысилась чувствительность пренатальной диагностики СД плода во II и III триместре беременности (71,1% после 2015 г. по сравнению с 21,2% до 2015 г.), при этом специфичность выявления СД почти не изменилась.

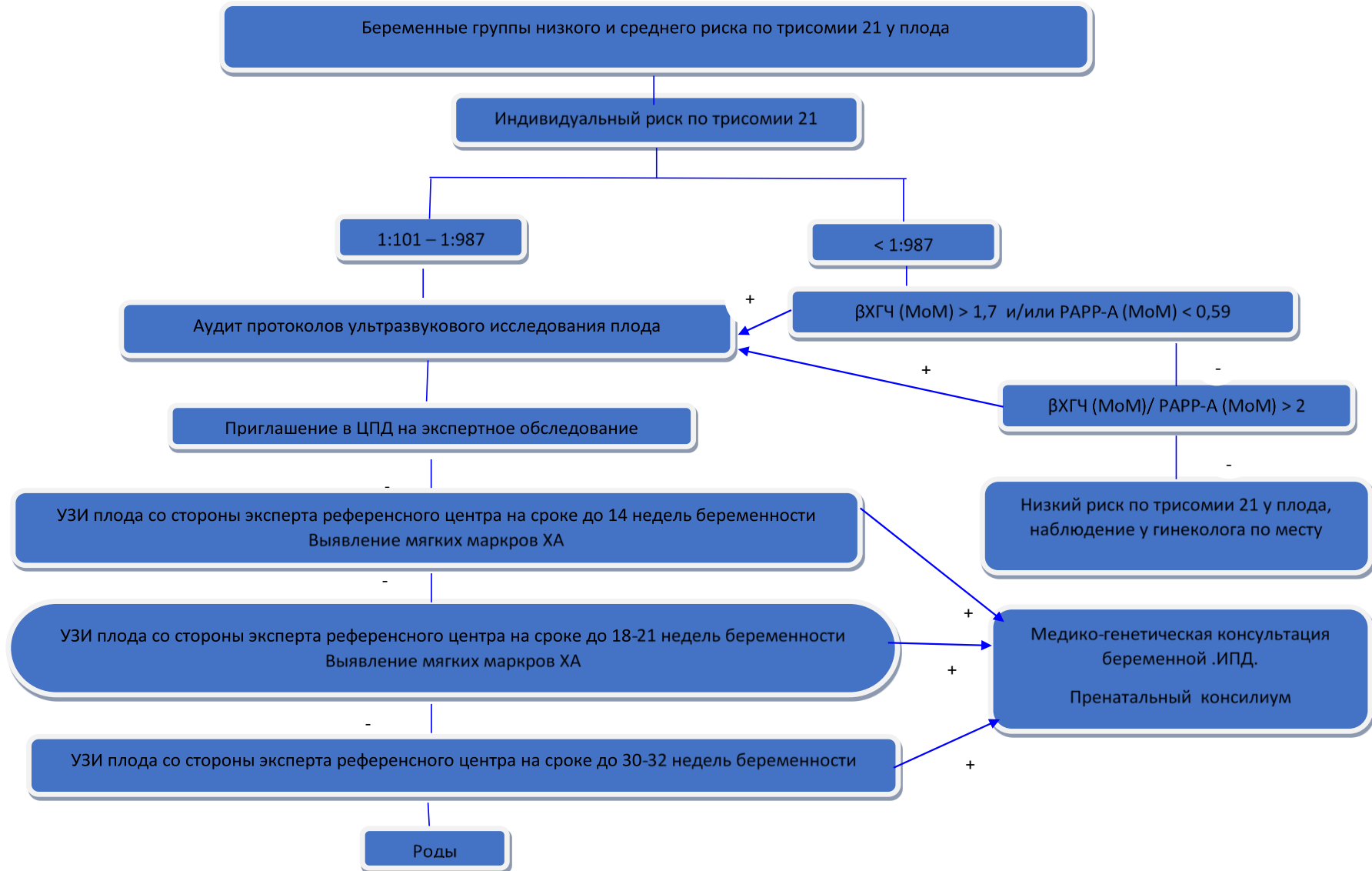


Рисунок 3.30 – Диагностический алгоритм для комбинированного скрининга по синдрому Дауна у плода

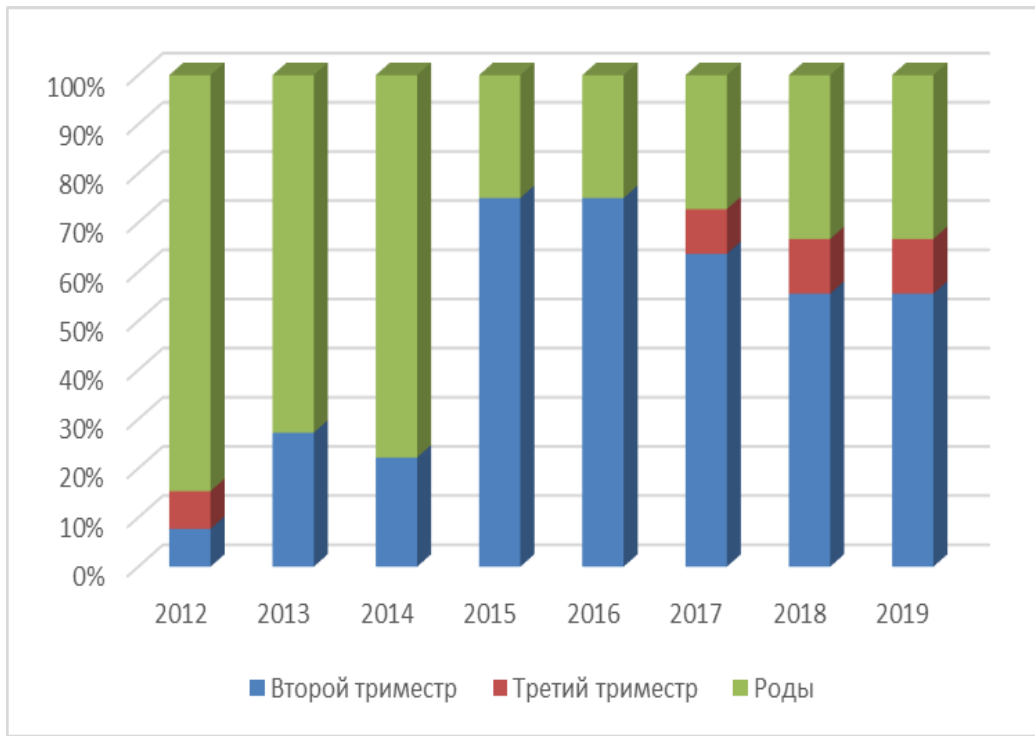


Рисунок 3.31 – Диаграмма распределения времени выявления ложноотрицательных результатов синдрома Дауна за период 2012–2019 гг. в РТ

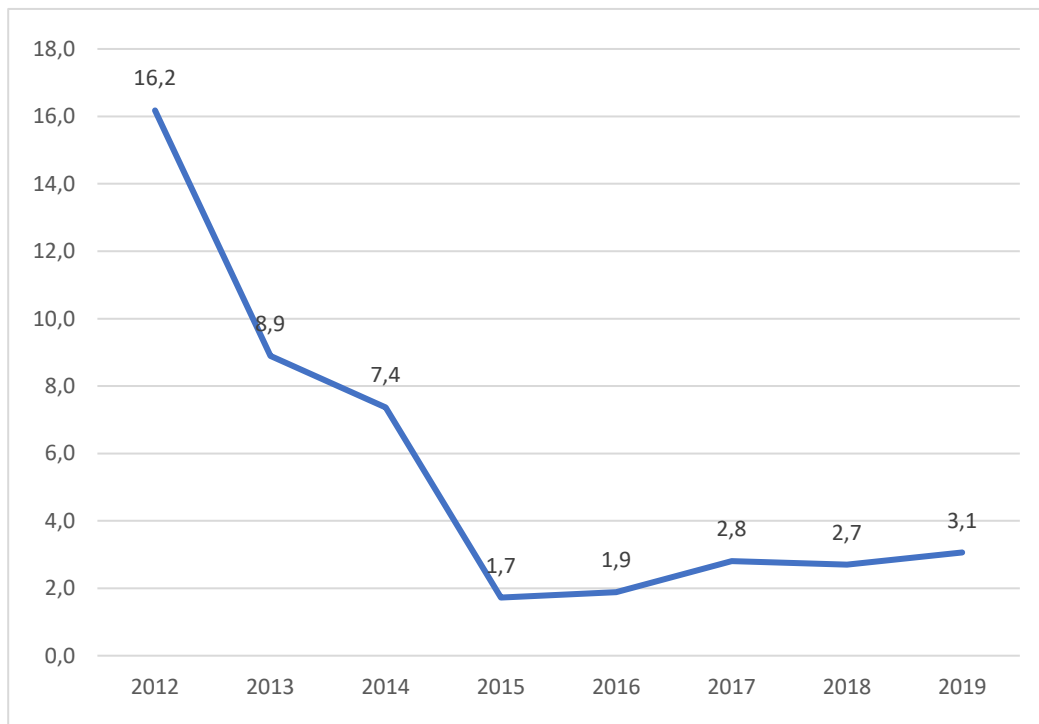


Рисунок 3.32 – График распределения доли случаев синдрома Дауна (в %), выявленных постнатально, за период 2012–2019 гг.

Таблица 3.9 – Сравнительная характеристика группы контроля и основной группы по применению контингентного скрининга по выявлению синдрома Дауна у плода

Характеристика	Основная группа (2015–2019 гг.)	Группа контроля (2012-2014 гг.)	<i>p</i>
Количество беременных	198321	114822	-
Возраст (% выше 35 лет)	33,3±6,2 (22–46)	31,7±5,6 (21–42)	0,056
Все случаи СД, выявленные после комбинированного пренатального скрининга	45	33	0,01
Случаи, выявленные пренатально и антенатально (<i>TruePositive</i>)	32	7	
Случаи, выявленные постнатально (<i>FalseNegative</i>)	13	26	
Количество ИПД (кордоцентез) Ложноотрицательные (<i>Falsepositive</i>)	371 339	334 327	0,001

Таблица 3.10 – Сравнительный анализ диагностических характеристик ультразвуковой диагностики во втором и третьем триместре беременности по выявлению синдрома Дауна у плода

Характеристика	Основная группа (2015–2019 гг.)	Группа контроля (2012–2014 гг.)	<i>p</i>
Чувствительность	71,1%	21,2%	0,0001
Специфичность	99,8%	99,7%	0,82
DS100	12	9	0,0001
OAPR	1:9	1:2	0,001
WS100	620671	1644514	0,0001

Значительно повысился DS100. При определении показаний для ИПД достаточно любопытным является OAPR, который показывает соотношение нормальных и аномальных кариотипов плода в данном случае. Как видно, при

выявлении УЗ маркеров СД после 2015 года, вероятность наличия СД у плода в 12 раз превосходит вероятность нормального кариотипа.

Таким образом, комбинированный пренатальный скрининг ХА плода успешно внедрен на территории РТ с 2012 г. Показатели эффективности скрининга с 2012 по 2019 г. демонстрируют, что скрининг проводится на высоком уровне, не уступая и превосходя международные и общероссийские показатели настолько, что Татарстан неоднократно был награжден дипломами, признающими заслуги в области пренатального скрининга.

Тем не менее, анализ результатов ранних этапов скрининга выявил, что чувствительность скрининга могла быть значительно увеличена благодаря постоянному аудиту и повторным ультразвуковым обследованиям со стороны квалифицированных экспертов референсного центра по Республике Татарстан. В рамках настоящего исследования были отобраны критерии ранней диагностики ложноотрицательных результатов по синдрому Дауна у плода, которые в дальнейшем были валидизированы и внедрены в стройный диагностический алгоритм для выявления синдрома Дауна во втором и третьем триместре беременности. Ретроспективный анализ показал, что диагностический алгоритм по контингентному скринингу для выявления синдрома Дауна у плода в значительной степени увеличить пренатальную и антенатальную диагностику данного синдрома.

3.7. Другие хромосомные аномалии

Несмотря на то, что вышеописанный алгоритм контингентного скрининга (рисунок 3.32) был разработан на примере беременных с синдромом Дауна у плода и нацелен по большей части именно на этот синдром, основные принципы, которые лежат в основе этого алгоритма, а именно:

1. Выявление группы риска беременных, среди средней и низкой группы, по результату комбинированного пренатального скрининга, с изолированным

изменением биохимических маркеров (снижением PAPP-A и b-ХГЧ) или сочетанным с ультразвуковыми изменениями.

2. Экспертное ультразвуковое исследование плодов во II триместрах, врачами ультразвуковой диагностики, специализирующимися в диагностике различных аномалий развития плода и синдромальных изменений у плода, характерные для различных хромосомных аномалий.

Благодаря постоянному систематическому применению данных принципов, с 2012 по 2020 гг. во II и III триместрах беременности были обнаружены еще 15 хромосомных аномалий у плода, краткие характеристики которых приведены в таблице 3.9.

Средний возраст беременных составил $27,6 \pm 2,81$ лет, и всего у двух беременных (13,3%) возраст был старше 35 лет.

У подавляющего большинства беременных (14 из 15, 93,3%) ХА была выявлена во втором триместре беременности (18–20 недель), только у одной беременной (№ 2) ХА была выявлена на 28–29 гестационной неделе. Ниже приведена выписка из протокола УЗ обследования данной беременной.

УЗИ (заключение) – беременность 28–29 недель. Единственная артерия пуповины, образует петлю справа от мочевого пузыря. ТПТ – 5,4 мм, кость носа – определяется. Визуализация структур головного мозга через большой родничок затруднена, возможно – раннее закрытие.

Как видно, подозрение на ХА возникло только благодаря наличию двух мягких маркеров: синостоз и единственная артерия пуповины. И то, и другое становятся очевидными в основном на поздних сроках беременности. В результате инвазивного обследования (кордоцентез) была выявлена 47xx+mar. Беременность была прервана в соответствии с решением пренатального консилиума на основании приказа МЗ РТ от 15.09.2014 № 1668 с согласия беременной.

Таблица 3.11 – Другие хромосомные аномалии (кроме синдрома Дауна), выявленные пренатально в Республике Татарстан за период 2012–2020 гг.

Код (№)	Возраст	Дата скрининга	Срок беременности	КТР	ЧСС	ТВП	PAPP-A	PAPP-A (MOM)	β HGC	β HGC(MoM)	T21	T18	T13	ХА	Срок выявления
01	34	08.06.2018	11 нед. +1день	46	166	2,2	0,819	0,342	37,4	0,721	161	3159	1147	46XY del (11) q23	19-20
02	39	15.08.2018	14 нед.+1день	39	162	3	4,245	0,707	23,44	0,86	1503	4915	3795	47XX+mar	29
03	40	31.08.2018	12 нед+3 дня	59	166	2	0,862	0,434	100	1,295	1419	3622	11386	47XY+9 (10), 46XY (7)	24-25
04	27	24.11.2017	11 нед+6 дней	52	141	1,6	0,29	0,107	15,5	0,285	7052	351	3548	69XXX	19-20
05	25	27.05.2016	11 нед.+3 дней	47	166	1,1	0,25	0,076	15,29	0,248	17835	1096	17500	69XXX	20
06	21	15.02.2016	13 нед. +2дня	64	144	2,1	5,556	1,3666	95,89	1,86	2787	16923	135361	46XXdel(4) (p14) (синдром Вольфа- Хиршхорна)	18
07	23	04.09.2015	13нед.+6дней	79	158	2,5	1,689	0,168	8,9	0,205	20891	764	2587	Эдвардс	26-27
08	23	23.06.2019	13нед.+0	67	158	1,9	13.58	2,132	97,43	2.27	20000	20000	20000	Эдвардс	19-20
09	22	01.11.1989	12 нед.+4 дня	61,1	165	1,1	1,085	0,275	11	0,258	14902	138	1595	47XX+mar	20-21
010	25	26.12.2013	12 нед. +4 дней	61	165	1,7	0,699	0,143	9,1	0,198	19019	1052	7363	Эдвардс	20-21
011	26	19.05.2014	13 нед.+1дней	70	149	2	0,793	0,11	11	0,246	18147	604	5073	Эдвардс	20-21
012	27	27.03.2014	12 нед.+6дней	66	161	1,6	3,419	0,772	34,5	0,948	17149	42304	132595	Шерешевский- Гернера	22
013	27	29.08.2012	12 нед.+6дней	65	159	1,5	2,117	0,489	3,9	0,099	17195	579	19382	69XX триплоидия	22
014	27	11.08.2019	12нед.+2 дней	58	169	1,3	2,827	0,741	33,9	0,766	16737	20000	20000	Микроделеция 22 хромосомы	19
015	28	28.06.2016	12нед.+6дней	66	164	1,7	0,761	0,256	12,18	0,423	15053	1697	4762	47XY+13, сд Патау	21-22

КТР плода при проведении раннего комбинированного пренатального скрининга составил в среднем $60,3 \pm 2,41$ мм (мин.–макс.: 46–79). ЧСС плода укладывался в пределах нормы практически у всех беременных, кроме двух: № 08 и № 014.

Беременная № 8 (23 года) была обследована в рамках комбинированного пренатального скрининга на сроке беременности 13 нед.+0 дней, при котором не было выявлены ультразвуковых и биохимических маркеров (рисунок 3.35), более того индивидуальный риск по всем хромосомным аномалиям (синдром Дауна, Эдвардса, Патау) у данной беременной был 1:20000 (низкая группа риска). На сроке беременности 19–20 недель, во время УЗИ, у плода выявлены следующие маркеры ХА: ранняя задержка роста плода, кисты сосудистых сплетений, брахицефалическая форма головки, перимембранозный ДМЖП – 1,9 мм. Все выявленные маркеры, не могли быть диагностированы в первом триместре. В результате инвазивного обследования (кордоцентез) был выявлен синдром Эдвардса (Т18). Беременность была прервана в соответствии с решением пренатального консилиума на основании приказа МЗ РТ с согласия беременной.

Толщина воротникового пространства в среднем составила $1,82 \pm 0,13$ мм (мин.–макс.: 1,1–2,5 мм).

Носовая кость определялась у всех беременных, кроме беременной № 06. Несмотря на это, риск по всем ХА у данной беременной была низкой. Однако повторное УЗИ на 18-й неделе беременности выявило следующие маркеры ХА: аплазия НК плода, мальформация Денди-Уокера (в области задней черепной ямки визуализируется кистозное образование размером $10 \times 9,8$ мм). Аплазия червя мозжечка. Передние рога боковых желудочков – 4,3 мм; 3-й желудочек – 1,8 мм; Сильвиева борозда – 4,3 мм; ДМЖП, ФПК, МПК – не нарушены.

Что касается биохимических маркеров, PAPP-A $< 0,5$ (MoM) у 11 из 15 беременных (73,3%), $\beta\text{HGC} < 0,5$ (MoM) – у 8 из 15 (53,3%). Примечательно, что все 8 случаев снижения βHGC сопровождалось снижением PAPP-A.

Риск по ХА (в диапазоне 1:100–1:1000) был средним у 7 из 15 беременных (46,7%).

Таким образом, во втором и третьем триместрах беременности у плода, помимо синдрома Дауна, дополнительно, были диагностированы еще 17 хромосомных аномалий: синдром Эдвардса – 3 (n), синдром Патау – 3 (n), триплоидия – 3 (n), синдром Шерешевского-Тернера – 2 (n), синдром Вольфа-Хиршхорна – 1 (n), трисомия 47XY+9 – 1 (n), 47XX+mar – 1 (n), 46XY del (11) q23 (делеция длинного плеча 11-й хромосомы) – 1 (n), 47XX+mar – 1 (n), синдром Диджорджа (микрделеция длинного плеча 22-й хромосомы, 22q11.2) – 1 (n).

Данные ХА были выявлены благодаря следующим критериям:

1. Аудит УЗИ комбинированного пренатального скрининга, выявление диагностического алгоритма.
2. Средний риск ХА плода (в диапазоне 1:100–1:1000).
3. Одновременное снижение биохимических маркеров β ХГЧ и РАРР-а ниже 0,5 МоМ.
4. Наличие ультразвуковых маркеров ХА (увеличение ЧСС и/или гипоплазия/аплазия носовой кости).

УЗИ в I-м триместре (в т.ч. маркеры хромосомной патологии плода):

Альбина Вадимовна Абусева

Код FMF оператора: 102867

Срок беременности (СБ): 13 нед. + 0 дней по КТР

ПДР по УЗИ: 29.12.2022

Находки: обычная маточная беременность - Сердечная деятельность плода определяется

ЧСС плода 158 уд./мин

Копчико-теменной размер (КТР) 67,0 мм

Толщина воротникового пространства (ТВП) 1,90 мм

Кость носа: определяется; Допплерометрия трикуспидального клапана: норма;

Биохимия материнской сыворотки:

Проба 005558377; оборудование: BRAHMS КRYPTOR.

Свободная бета-субъединица ХГЧ: 97,43 МЕ/л / 2,271 МоМ

РАРР-А: 13,580 МЕ/л / 2,132 МоМ

Среднее артериальное давление: 77,584 мм рт. ст. эквивалентно 0,9666 МоМ

Ожидаемый риск Трисомии 21, 18, 13:

Возраст матери: 23,2 лет(года).

FMF Оператор: Альбина Вадимовна Абусева, FMF Id: 102867

Состояние	Базовый риск	Индивидуальный (скорректированный) риск
Трисомия 21	1 из 1041	<1 из 20000
Трисомия 18	1 из 2580	<1 из 20000
Трисомия 13	1 из 8084	<1 из 20000

Рисунок 3.33 – Расчет риска хромосомных аномалий у плода с синдромом Эдвардса, группа риска низкая. Отсутствие биохимических маркеров

При наличии хотя бы одного из перечисленных пунктов беременным выполнялось тщательное ультразвуковое обследование плода со стороны

квалифицированных экспертов референсного центра. Выявление мягких ультразвуковых маркеров во время «генетического УЗИ» указывает на высокий риск ХА плода и необходимость инвазивной процедуры для окончательного диагноза.

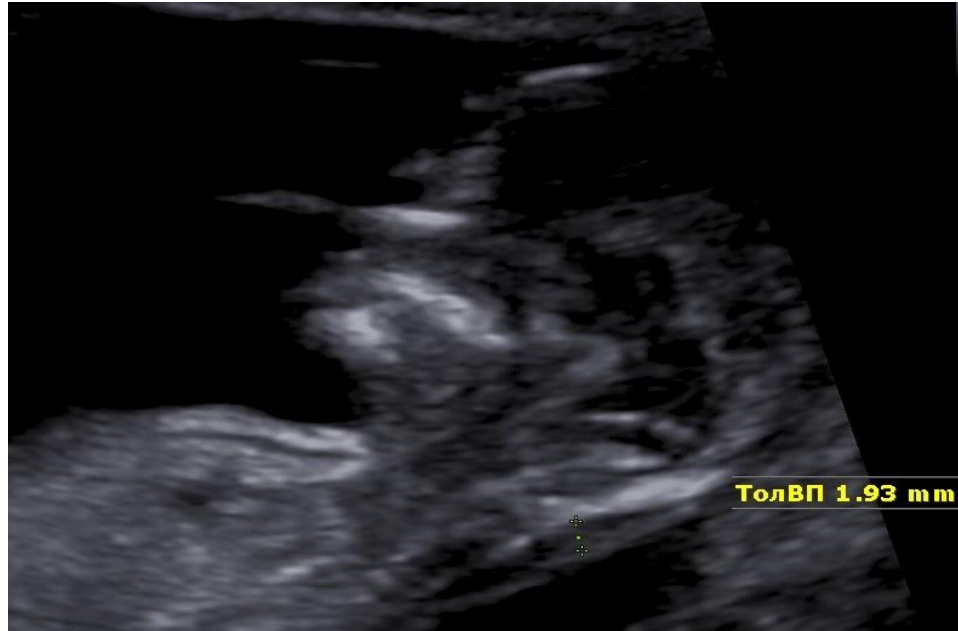


Рисунок 3.34 – Оценка архива изображения с измерением толщины воротникового пространства и кости носа. Отсутствие УЗ-маркеров в I триместре у плода с синдромом Эдвардса

УЗИ в I-м триместре (в т.ч. маркеры хромосомной патологии плода):
 Альбина Вадимовна Абусева
 Код FMF оператора: 102867
 Срок беременности (СБ): 12 нед. + 2 дней по КТР
 ПДР по УЗИ: 21.02.2022

Находки:	обычная маточная беременность -	Сердечная деятельность плода определяется
ЧСС плода	169 уд./мин	
Копчико-теменной размер (КТР)	58,0 мм	
Толщина воротникового пространства (ТВП)	1,30 мм	

Кость носа: определяется; Допплерометрия трикуспидального клапана: норма;

Биохимия материнской сыворотки:
 Проба 004448172; оборудование: BRAHMS Kryptor.
 Свободная бета-субъединица ХГЧ: 33,92 МЕ/л / 0,766 МоМ
 PAPP-A: 2,827 МЕ/л / 0,741 МоМ

Допплерометрия маточных артерий:
 Преэклампсия при предыдущей беременности: нет

Ожидаемый риск Трисомии 21, 18, 13:

Возраст матери: 27,3 лет(года).

FMF Оператор: Альбина Вадимовна Абусева, FMF Id: 102867

Состояние	Базовый риск	Индивидуальный (скорректированный) риск
Трисомия 21	1 из 837	1 из 16737
Трисомия 18	1 из 1986	<1 из 20000
Трисомия 13	1 из 6245	<1 из 20000

Рисунок 3.35 – Расчет риска хромосомных аномалий у плода с синдромом Ди Джорджи, группа риска низкая



Рисунок 3.36 – Оценка архива изображения с измерением толщины воротникового пространства и кости носа. Отсутствие УЗ-маркеров в I триместре у плода с синдромом Ди Джорджи



Рисунок 3.37 – Кисты сосудистых сплетений у плода с синдромом Ди Джорджи на сроке 19–20 недель

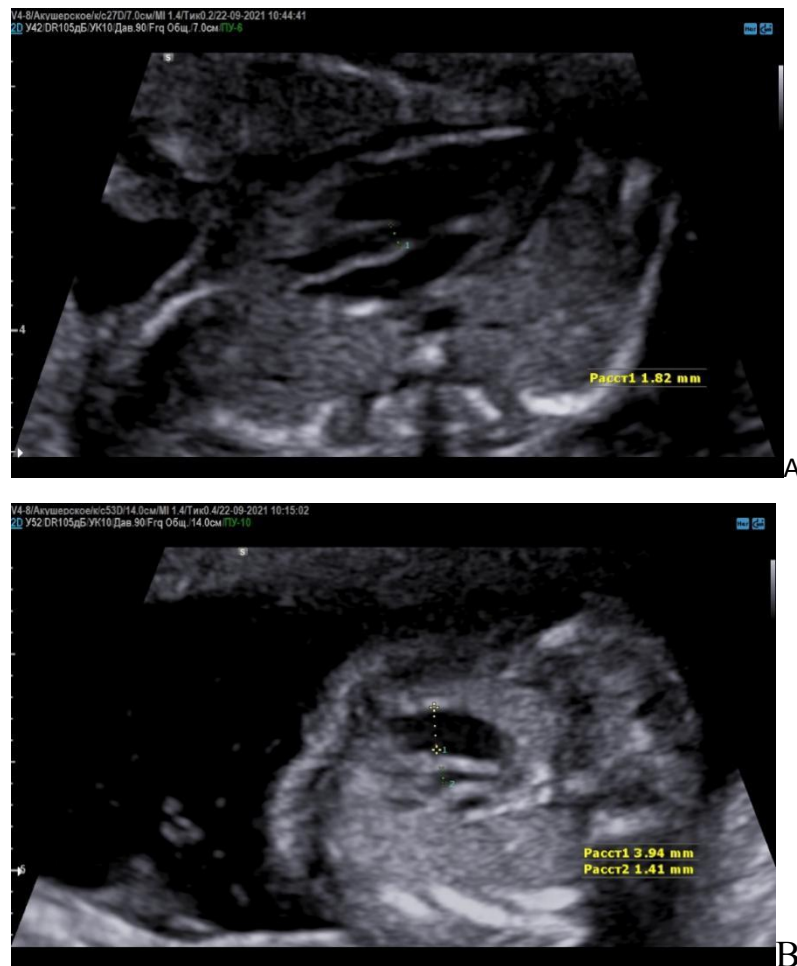


Рисунок 3.38 – Гипоплазия аорты у плода с синдромом Ди Джорджи на сроке 19–20 недель (А – Выходной тракт из левого желудочка; Б – Срез через 3 сосуда)

3.8. Разработка новой диагностической модели по контингентному скринингу хромосомных аномалий у плода

Таким образом, при введении данных по другим ХА плода в диагностический алгоритм по контингентному скринингу синдрома Дауна у плода, мы получим модель, представленную на рисунке 3.39.

Данная модель поможет выявить хромосомные аномалии, «пропущенные» во время комбинированного пренатального скрининга до родов, что, в свою очередь, обеспечит возможность информирования родителей и возможности проведения дополнительных диагностических мероприятий.

Следует также упомянуть, что в фокусе данной работы хромосомные аномалии, сопровождающиеся тяжелыми аномалиями, которые несовместимы с жизнью, либо в существенной степени повлияют на качество жизни ребенка после родов. Существует множество хромосомных дислокаций, мозаицизмов или нестабильностей, не сопровождающиеся серьезными нарушениями жизнедеятельности, которые выявляются на более поздних сроках гестации, а также после рождения, и не являются показанием для прерывания беременности.

К таким аномалиям относятся чаще, полисомии по половым хромосомам: 47XXX – трисомия по X хромосоме, 47 XXY – синдром Клайнфельтера, 47 XYY – Джейкобса, также имеется относительно благоприятный прогноз для жизни варианты моносомии половых хромосом – синдром Тернера (45 XO). В этих случаях чаще отсутствуют какие-либо аномалии развития органов и систем во втором и третьем триместрах беременности, могут быть выявлены мягкие эхографические маркеры, такие как, небольшая задержка роста плода, аномалии развития половых органов. Однако, осведомленность родителей о заболевании ребенка дает возможность для своевременного лечения и профилактики инвалидизации и поддержания нормального качества жизни.

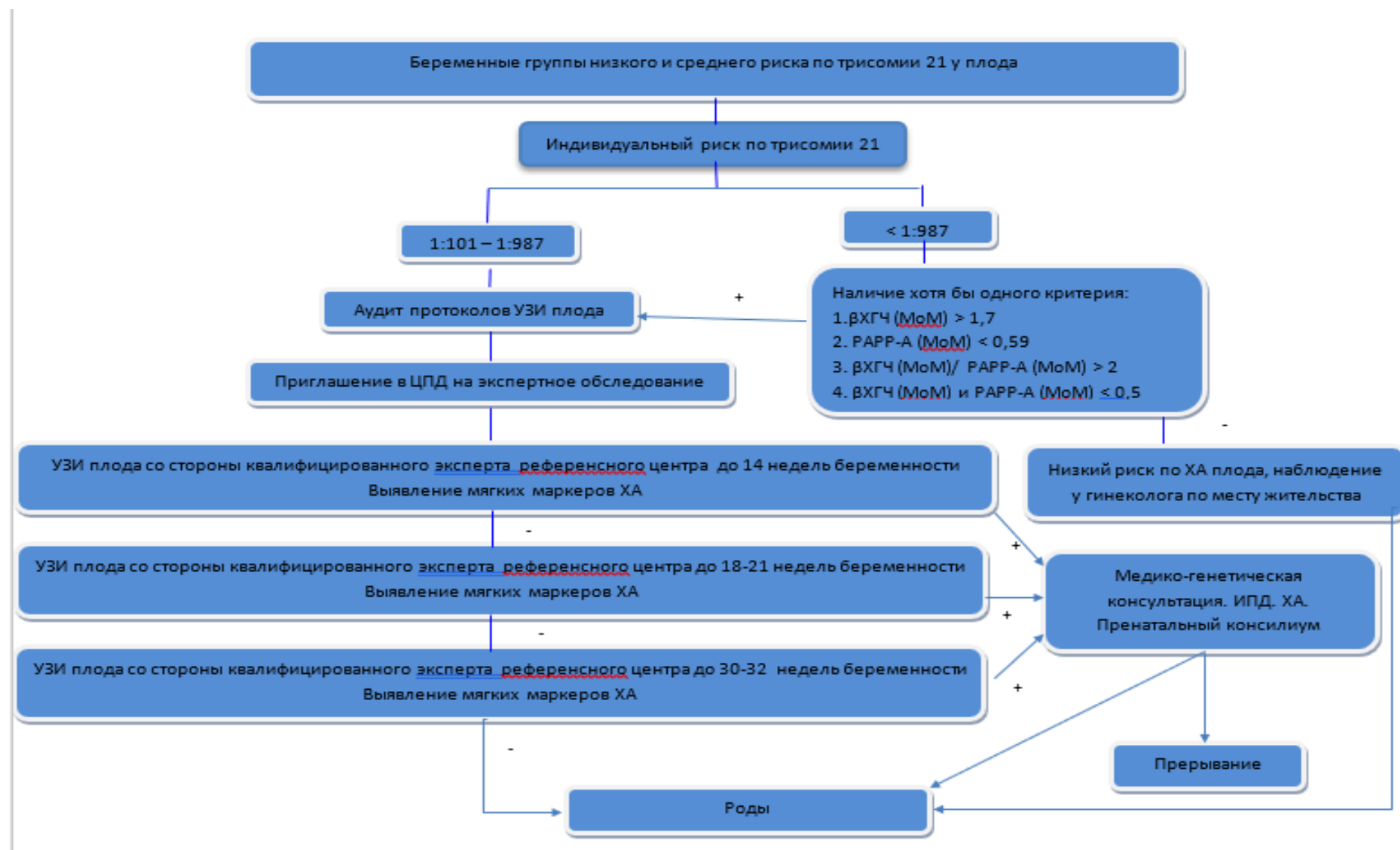


Рисунок 3.39 – Алгоритм контингентного скрининга хромосомных аномалий плода у беременных группы низкого/среднего риска во втором и третьем триместрах беременности

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После того, как на XIII конгрессе Международного общества врачей по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии было заявлено, что чувствительность раннего комбинированного скрининга на выявление самых распространенных анеуплоидий обладает высокой (85–90%) чувствительностью при низкой доле ложноположительных результатов (до 3%), опыт раннего комбинированного скрининга начали внедрять в систему здравоохранения большинства развитых стран мира, в том числе и в Российской Федерации [167, 193].

Концепция раннего комбинированного пренатального скрининга была разработана Кипросом Николаидесом и Фондом Фетальной Медицины (FMF) [27, 162] и реализовалась на сроке беременности 11–14 недель [47, 49].

Данные оценки эффективности пренатального скрининга в РФ свидетельствуют о том, что после внедрения алгоритма FMF в значительной степени повысилась частота выявления ХА [19], при этом, частота ложноотрицательных результатов все еще остается достаточно высокой [19].

Ложноотрицательными считаются все результаты раннего пренатального скрининга, когда у плода диагностируется низкий или средний риск ХА, однако во втором и третьем триместре беременности или после родов выявляется ХА.

Особенную актуальность данная проблема имеет при синдроме Дауна у плода, в связи с тем, что это самая частая ХА [125, 242]. При этом, всего 60–80% случаев СД выявляются в первом триместре беременности, и еще 18–33% – во втором триместре беременности. Это означает, что приблизительно в 2–22% случаях СД у плода диагностируются после родов [115, 188, 230].

В связи с этим, становится очевидным необходимость повышения диагностической точности пренатального скрининга, для выявления пропущенных на раннем комбинированном скрининге случаев ХА во втором и третьем триместре беременности [48, 97, 202]. На указанных сроках исследование проводится путем

оценки «мягких маркеров» ХА. Поиск данных маркеров с одной стороны не требует специальной переподготовки врача ультразвуковой диагностики, потому что является детальной оценкой всех анатомических характеристик плода при помощи УЗИ, с другой стороны, напрямую зависит от опыта врача и уровня практической подготовленности [67, 142, 206]. В связи с тем, что количество квалифицированных экспертов федерального уровня строго ограничено, и работают они в референсных перинатальных центрах, возникает необходимость разработки специальных диагностических алгоритмов для выбора беременных, которым необходимо ультразвуковое обследование на экспертном уровне.

В связи с вышеизложенным, была поставлена **цель** изучить возможности и оценить роль эхографических маркеров II и III триместра беременности в диагностике хромосомных аномалий у плода в группах среднего и низкого риска, сформированных по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра.

В задачи исследования входил анализ современного состояния эффективности комбинированного пренатального скрининга первого триместра в Республике Татарстан за 2012–2020 гг., ретроспективный анализ всех ложноотрицательных результатов, представленный в антенатальной и постнатальной диагностике хромосомных аномалий, разработка критериев разграничения беременных в группе среднего риска хромосомных аномалий у плода по результатам комбинированного пренатального скрининга, изучение спектра ультразвуковых маркёров хромосомных аномалий во II и III триместрах беременности, в группах среднего и низкого риска, оценка диагностической информативности алгоритма ультразвуковой диагностики самого частого хромосомного заболевания – синдрома Дауна у плода во втором и третьем триместрах беременности.

Для достижения поставленных целей и задач были проанализированы данные результатов комбинированного пренатального скрининга в Республике Татарстан за период с 2012 по 2020 г.

За указанный период в женских консультациях Татарстана на учет были поставлены 402 513 беременных женщин, из которых на сроке беременности до 14 недель – 371 860. При анализе данных было выявлено, что с одной стороны уменьшается абсолютное количество беременных (с 54 200 – в 2012 г. до 41 570 – в 2019 г.), с другой стороны, растет количество женщин, обследованных в рамках комбинированного скрининга (с 30 469 – в 2012 г. до 36 407 – в 2019 г.). Всего за период 2012–2019 гг. в рамках комбинированного пренатального скрининга были обследованы 320 242 беременные, что составило 86,12% от всех беременных, состоящих на учете на сроке беременности до 14 недель. Анализ показал, что за период 2012–2019 гг. наблюдается положительная тенденция уменьшения абсолютного количества женщин, отказавшихся от пренатального комбинированного скрининга.

Из 320 242 женщин, прошедших комбинированный пренатальный скрининг, высокий риск ($>1:100$) был у 7099 (2,2%) беременных женщин. Всем беременным группы высокого риска была рекомендована инвазивная диагностика. Начиная с 2012 года абсолютное количество беременных группы высокого риска рос, наряду с уменьшением общего количества беременных. Число отказавшихся от ИПД относительно стабильно с 2013 года, при этом, доминирующей инвазивной процедурой является биопсия ворсин хориона (69,8%; 4024 из 5764).

Доминирующими ХА оказались трисомии 21, 18 и 13 (75,7%; 1006 из 1329). Синдром Дауна по результатам инвазивного обследования был выявлен у 53,6% плодов группы высокого риска ХА (713 из 1329).

С 2012 года по 2019 год включительно синдром Дауна был диагностирован у 791 плодов, подавляющее большинство (713; 90,1%) из которых было выявлено по результатам раннего комбинированного пренатального скрининга. Всё же, приблизительно у 10% беременных (у каждой 10-й), синдром Дауна у плода был выявлен во втором и третьем триместрах беременности и постнатально, что стимулирует исследователей искать новые пути улучшения пренатальной диагностики.

Средний возраст беременных, у которых был диагностирован синдром Дауна у плода составил $28,8 \pm 3,8$ лет.

С целью повышения эффективности диагностики синдрома Дауна у плода в пренатальном периоде, был проведен пошаговый тщательный ежегодный анализ результатов комбинированного скрининга, результаты которого проспективно внедрялись в работу пренатальной диагностики, а окончательный диагностический алгоритм уже действовал с 2015 года. Для удобства анализа данных, беременные с синдромом Дауна плода были разделены на 2 группы: в основной группе были проанализированы данные 198 321 беременной, которые были обследованы в рамках раннего пренатального скрининга за 2015–2019 гг. и отслежены до момента родов (возраст: $33,3 \pm 6,2$, мин.–макс.: 22–46), в группе исторического контроля анализировались данные 114 822 беременных, которые были обследованы в рамках комбинированного пренатального скрининга за 2012–2014 гг. и отслежены до момента родов (возраст: $31,7 \pm 5,6$; мин.–макс.: 21–42). Основная и контрольная группа были сопоставимы по возрастному признаку ($p > 0,05$).

Пренатальный скрининг состоит из нескольких компонентов, за что и носит название «комбинированный», но все же в комплексе диагностических мероприятий основную роль играет именно ультразвуковое обследование, реализуемое врачом-экспертом. Врач-эксперт – это особая группа специалистов пренатальной диагностики, подготовленных в субъектах РФ для реализации комбинированного пренатального скрининга. В 2012 году, когда началась программа по комбинированному пренатальному скринингу, в Республике Татарстан было 12 врачей экспертов, работающих в 6 перинатальных центрах. К 2019 году количество врачей экспертов выросло до 21 при таком же количестве перинатальных центров. Ежегодный аудит успешно проходят от 75–85% врачей.

Данные ультразвуковых и биохимических обследований вводятся в модуль специального программного обеспечения *Astraia (Astraia Software GmbH)*, который высчитывает риск ХА или врожденных пороков развития у плода. Алгоритм ведения беременных в зависимости от результатов расчета программы *Astraia* (высокий, средний или низкий риск) приведены на рисунке 2.3, откуда видно, что

беременные группы высокого риска направляются на инвазивную уточняющую диагностику, беременные группы низкого риска на скрининг второго триместра в кабинеты УЗИ женских консультаций, а беременные группы среднего риска активно вызываются на дополнительные обследования. В результате перерасчета риска в группе среднего риска ХА плода беременные информируются о возможности проведения неинвазивного пренатального теста с дальнейшим УЗИ второго триместра в специализированном центральном перинатальном диагностическом учреждении (III уровень). В группе среднего риска, к которой относятся беременные с расчетным риском в промежутке 1:101–1:1000, стратегия по ведению беременных определяется индивидуально, с учетом всего комплекса клиничко-патологических данных. Во втором и третьем триместрах беременности у беременных данной группы проводились плановые УЗИ и, при выявлении эхографических маркёров ХА и пороков развития, проводилось медико-генетическое консультирование на предмет уточняющей инвазивной диагностики – кордоцентеза (IV этап). При расчетном риске 1:1000 и ниже считается, что у беременных низкий риск по хромосомной аномалии плода и беременность ведётся стандартно, без каких-либо дополнительных диагностических процедур (II этап).

Первый параметр эффективности скрининга, который был рассчитан, это охват беременных скринингом (ОБС).

За период 2012–2019 гг. в РТ ОБС составил 86,12%, что превышает необходимый международный минимум 80% [11, 13]. При анализе ежегодного охвата было выявлено, что, за исключением 2012 г., показатели превышают среднестатистические международные и российские [41, 45] показатели.

В связи с тем, что возраст беременных является основой расчета базального риска по ХА, а также играет значительную роль в расчете индивидуального риска, то был проведен анализ беременных по возрасту за период 2012–2019 гг. За указанный период были исследованы 40 448 беременных старше 35 лет, что составило 12,6% от всех обследованных. Процент беременных старше 35 лет относительно стабилен с легким повышением за последние несколько лет

исследуемого периода. С одной стороны, это отражает общемировые тенденции в смещении репродуктивного возраста беременных в более старшие возрастные категории, что, в свою очередь, влияет также на частоту ХА, с другой стороны, в РТ данный показатель значительно благоприятнее, чем в других субъектах РФ [11, 16].

По результатам раннего пренатального скрининга за период 2012–2019 гг. 7099 беременных женщин были отнесены к группе высокого риска, что составило 2,2% (7099/320 242) от всех обследованных. Данный показатель слегка превышает аналогичные международные показатели по раннему пренатальному скринингу [9, 16]. Это, в свою очередь, отрицательно влияет на показатель специфичности скрининга.

Инвазивные процедуры были проведены 5764 беременным, что составило 86,6% от всех беременных группы высокого риска. При изучении процента беременных было выявлено, что, кроме 2014 года, процент беременных группы высокого риска, согласившихся на инвазивное обследование всегда был выше 85%, что сопоставим с данными Л.А. Жученко, П.А. Голошубова, Е.Н. Андреевой и др. по России [41].

В результате проведенных инвазивных процедур за период 2012–2019 гг. было выявлено 1329 хромосомных аномалий, что составило 23,1% от всех инвазивных процедур. Больше половины ХА (54%) – синдром Дауна, что соответствует международным данным [14]. В связи с особой распространенностью и с характерной синдромальной картиной, именно на синдром Дауна направлены основные диагностические мероприятия в рамках пренатального скрининга.

Если беременные группы высокого риска по ХА плода определяются по результатам комбинированного пренатального скрининга, то количество всех беременных с ХА плода определяются путем суммирования беременных с ХА у плода, определенным по результатам раннего комбинированного пренатального скрининга, подтвержденные ИПД (или цитогенетическим исследованием) и «ложноотрицательных» результатов. Ложноотрицательными считаются все случаи ХА, которые изначально были распределены в группу «низкого и среднего риска»,

однако, во втором и третьем триместре или при родах был выявлен аномальный кариотип.

Количество всех беременных с нормальным кариотипом плода определяется путем суммирования беременных группы низкого риска и с нормальным кариотипом плода и «ложноположительных» результатов комбинированного скрининга. К последней группе относятся беременные группы высокого риска, у которых по результатам инвазивной диагностики был выявлен нормальный кариотип плода. С учетом вышесказанного и с применением соответствующих формул были рассчитаны чувствительность и специфичность комбинированного пренатального скрининга в Республике Татарстан за период 2012–2013 гг. В результате было выявлено, что с 2014 года чувствительность комбинированного пренатального скрининга соответствует общепринятым международным нормам и столь высокий результат был отмечен государственной грамотой в качестве «Лауреата аудитов РПС за 5-летний период с 2014 по 2018 гг.» (Приложение № 3–4). За исключением 2019 г., показатели специфичности всегда были выше 98% (частота ложноположительных результатов в пределах допустимых 2–3%).

За указанный период комбинированный скрининг помог в распределении беременных в группу высокого риска в 62% случаев, а УЗИ – в 25% случаев. Иными словами, в 87% высокий риск ХА плода был определен сочетанному или изолированному применению УЗИ, что еще раз подчеркивает ту неопределимую роль, которую играет УЗИ плода в ранней пренатальной диагностике ХА плода.

Благодаря особой распространенности и своеобразной синдромальной картине, с одной стороны затрудняющей выявление в антенатальном периоде (без ВПР), с другой стороны – сопровождающейся высокой перинатальной смертностью и заболеваемостью [14], именно на синдром Дауна направлены основные диагностические мероприятия в пренатальном периоде.

В связи с этим, эффективность диагностических мероприятий в течение всего периода беременности и методы их улучшения в данном исследовании были изучены на примере СД. Абсолютное количество ложноотрицательных результатов по СД у плода относительно стабильное и составляет в среднем 10

случаев в год. Показатель чувствительности также относительно стабилен и, начиная с 2015 г. – выше 90%. С другой стороны, в среднем 10% частота ложноотрицательных результатов высокая и необходимо предпринимать меры по пренатальной и антенатальной диагностике этих случаев. Наименьшая чувствительность (80,9%) у пренатального скрининга по выявлению синдрома Дауна наблюдалась в 2012 г., в связи с этим в 2013 г. было принято решение ретроспективно анализировать все ложноотрицательные результаты 2012 г. с целью улучшения ранней диагностики.

В рамках настоящего исследования были проанализированы данные 13 беременных, попавших в группу ложноотрицательных результатов по синдрому Дауна в 2012 году. Средний возраст этих беременных составил $32,6 \pm 5,8$ лет (мин.–макс.: 21–40), из них в возрасте 35 лет и более – 7 женщин (53,8%). Базовый риск СД у плода, обусловленный возрастом, соответственно колебался (мин.–макс.) 1:70–1:1071, из которых у 12 беременных (92,3%) он был выше 1:1000. Срок беременности у всех беременных соответствовал необходимому критерию для выполнения комбинированного пренатального скрининга, т.е. находился в промежутке 11–13 недель 7 дней. Также КТР плодов, который составил в среднем $62,5 \pm 9,2$ мм (мин.–макс.: 47–78,3), соответствовал необходимому интервалу 45–81 мм.

Индивидуальный риск по другим ХА плода, таким как, например, Т13 и Т18, у всех беременных был очень низкий (менее 1:5000). При анализе индивидуального риска по синдрому Дауна была выявлена следующая закономерность: у 4 беременных (30,8%) индивидуальный риск локализовался в интервале 1:101 до 1:500, у 3 беременных (23,1%) – в интервале 1:501 до 1:1000, у 4 беременных (30,8%) – в интервале 1:1001–1:2000, и всего у 2 беременных риск был ниже соотношения 1:2001. Иными словами, при введении алгоритма наблюдения за беременными группы среднего риска (1:101–1:1000) уже в 2012 году, возможно удалось бы вовремя диагностировать синдром Дауна у 7 плодов (53,9%) из группы среднего риска.

Также были проанализированы факторы (биохимические и ультразвуковые), способствующие формированию группы риска, в результате которого было выявлено, что у 3 беременных (23,1%) были значительные нарушения β -ХГЧ, и всего у 2 беременных (15,4%) уровни РАРР-А меньше 0,49. При трактовке результатов биохимического скрининга отдельно был рассмотрен такой патогномичный фактор, как соотношение результатов β -ХГЧ и РАРР-А более 2:1 [18]. Такое расхождение было отмечено у 8 беременных (61,5%), при этом у 2 из них соотношение β -ХГЧ (МоМ)/РАРРА (МоМ) составило 2:1, у 2 – 3:1, у 2 – 4:1 и у одной беременной – 5:1.

При анализе УЗ маркеров было выявлено, что НК была определена у 12 беременных. У всех 12 беременных, у которых измерили ТВП, он оказался ниже 95% перцентиля (среднее значение: $1,78 \pm 0,34$; мин.–макс.: 0,76–2,30). Регургитация на трикуспидальном клапане была определена только у одного плода. При ретроспективном изучении протоколов и архивированных изображений было выявлено, что в 5 случаях (38,5%) исследование было проведено с нарушением алгоритма, а именно: в двух случаях строго сагиттальный срез профиля плода не соблюдался должным образом, в одном случае ТВП была измерена не в самом широком месте, в двух случаях носовая кость была отмечена как «определяется» при ее гипоплазии.

В связи с вышеуказанным анализом, на момент его реализации во втором и третьем триместре 2013 года было принято решение разработать диагностический алгоритм на основании критериев, выявленных и валидизированных в рамках настоящего исследования.

В связи с этим, в 2014 г. было принято решение проводить аудит – дополнительное ультразвуковое обследование в ЦПД РКБ беременным средней группы риска, имеющим показатель 1:100–1:987 по результатам комбинированного пренатального скрининга, у которых есть какой-либо из нижеуказанных биохимических маркеров:

1. высокий уровень β ХГЧ МоМ – более 1,7 МоМ;
2. низкий уровень РАРР-АМоМ – менее 0,5 МоМ;

3. соотношение β ХГЧ МоМ/ PAPP-АМоМ – более 2:1;
4. β ХГЧ МоМ и PAPP-АМоМ – менее 0,5 МоМ.

В 2015 году, для уточнения уровней отсечения «cut-off» для каждого из указанных признаков, было проведено исследование по типу «случай–контроль», где для каждого патологического «случая» подбирается свой «контроль» из нормы. Иными словами, для 33 случаев ложноотрицательных результатов по синдрому Дауна у плода за период 2012–2014 гг. были отобраны 33 контроля из беременных, у которых родился плод с нормальным кариотипом. Контроли соответствовали норме как по демографическим параметрам – возраст, рост, вес, так и по акушерским – срок беременности, год рождения ребенка, и т.д. Группа случаев и группа контролей статистически значимо были сопоставимы друг с другом.

Следующим шагом был проведен анализ чувствительности вышеуказанных 4 критериев: индивидуальный риск по синдрому Дауна у плода, уровни β ХГЧ (МоМ), уровни PAPP-A (МоМ) соотношение β ХГЧ (МоМ)/ PAPP-A (МоМ), для определения «cut-off» значений.

Наилучшими диагностическими характеристиками обладает соотношение β ХГЧ (МоМ)/ PAPP-A (МоМ), а самой высокой чувствительностью обладает расчетный риск до 1:987. Наибольшей специфичностью обладает β ХГЧ (МоМ) > 1,7.

На основании проведенного ROC-анализа данных за 2012–2014 гг. и выбора «cut-off» значений для классифицирующих маркеров на базе медико-генетического центра перинатальной диагностики РКБ МЗ РТ, был разработан следующий диагностический алгоритм для выявления плодов с СД среди женщин группы низкого и среднего риска. При наличии классифицирующих признаков проводится тщательный аудит протоколов исследования беременных, для своевременного выявления нарушений во время обследования, которые могли привести к понижению изначально высокого индивидуального риска по СД. Разработанный алгоритм помогает своевременно вычислить ложноотрицательные результаты по СД у плода, однако, для окончательной диагностики необходима

разработка стратегии динамического наблюдения за этими беременными во втором и третьем триместре беременности.

Для анализа эффективности повторных определений биохимических маркеров было принято решение повторно проанализировать данные маркеры в ЦПД РКБ МЗ РТ за период с сентября 2013 г. по сентябрь 2014 г. Критериями включения в данное исследование были: расчетный средний риск (1:101–1:1000) по трисомии 21 у плода, срок беременности 11–13+6 недель, информированное согласие на участие в исследовании. В результате были исследованы данные 5 беременных. В связи с малым количеством наблюдений ($N < 30$) а также в связи с зависимыми переменными (данные того же пациента через определенный промежуток времени), мы применили тест Вилкоксона.

В результате было обнаружено, что по маркеру β ХГЧ, а также, по маркеру РАРР-А статистическая разница между группами недостоверна ($p > 0,05$), что указывает на то, что серологические тесты не подходят для динамического наблюдения беременных с риском синдрома Дауна у плода.

Для ультразвукового исследования беременных группы низкого и среднего риска по синдрому Дауна у плода во втором и третьем триместре в рамках настоящего исследования был разработан и внедрен в клиническую практику внутренний трехшаговый протокол ЦПД РКБ МЗ РТ.

При аудите протоколов скрининга, как было отмечено ранее, тщательно анализируются архивированные изображения комбинированного пренатального скрининга на предмет двух основных вопросов:

1) Вызывает ли описание эхографического исследования плода сомнения в соблюдении алгоритма?

2) Когда лучше планировать следующее УЗИ плода?

С учетом данных вопросов, а также внутреннего 3-шагового алгоритма, за период 2012–2019 гг. в референсном центре Республике Татарстан до срока 13+6 повторно были обследованы 547 беременных, у 25 из которых при перерасчете риск оказался высоким. У 23 беременных с высоким риском по результатам перерасчета была выполнена процедура инвазивной пренатальной диагностики –

биопсии ворсин хориона. В 17 случаях был подтвержден СД у плода и по решению беременных было выполнено медицинское прерывание беременности.

Эхографические маркеры во II и III триместрах беременности, переменны, могут быть изолированными и сочетанными, проявляться лишь «мягкими» маркерами или в виде различных пороков органов и систем.

Во втором и третьем триместре беременности оценивались следующие ультразвуковые «мягкие» маркеры синдрома Дауна у плода: гипоплазия НК, утолщение преназальных тканей, утолщение шейной складки, короткие уши, брахицефалическая форма головки, кисты сосудистых сплетений, правая аберрантная подключичная артерия, гиперэхогенный фокус в левом желудочке сердца, гиперэхогенный кишечник, клинодактилия мизинца, брахимезофалангия V пальца, сандалевидная щель стопы, укорочение трубчатых костей (верхние/нижние конечности), ЗРП и др. У одного и того же плода могли быть выявлены более одного маркера синдрома Дауна. У 39 беременных из группы среднего и низкого риска были выявлены 75 мягких маркеров ХА плода (у 35 – во втором триместре, и у 4-х беременных – в третьем триместре). Наиболее чувствительными ультразвуковыми маркерами во втором триместре оказались гипоплазия/аплазия носа (74%), пороки сердца (31%), многоводие, как признак высокого риска кишечной непроходимости (25%), и непосредственный признак атрезии двенадцатиперстной кишки, симптом «двойного пузыря» (17%). В третьем триместре были выявлены всего 4 плода с СД, однако образовалась четкая взаимосвязь, того что фенотип плода и замедление роста плода практически в 100% проявляются в более поздние сроки. Таким образом, чувствительность таких маркеров, как гипоплазия носа, замедление роста плода, в сочетании с укорочением трубчатых костей оказалась 100%. Также, хочется отметить, что отечность плода, проявленная в утолщение преназальных тканей и шейной складки, присутствовала в 50%.

Таким образом, УЗИ во II и III триместрах беременности, с тщательной оценкой всех мягких маркеров ХА, является эффективным диагностическим

тестом, позволяющим в пренатальном и антенатальном периоде выявить СД у плода у беременных группы низкого и среднего риска.

При изучении 39 сигнальных карт о подозрении на хромосомное заболевание у новорожденного из родильных домов РТ, поступивших в медико-генетическую консультацию РКБ, и дальнейшим цитогенетическим подтверждением СД, у 82% новорожденных отсутствовали ВПР, а 18% случаев были диагностированы аномалии развития, не имеющие высокую ультразвуковую диагностическую чувствительность в пренатальном периоде, такие как, дефект межжелудочковой перегородки – 2, дефект межпредсердной перегородки – 1, атрезия ануса – 1, атрезия пищевода – 2.

Данные трехшагового наблюдения во втором и третьем триместрах беременности были внедрены в диагностический алгоритм, и в результате получили диагностический алгоритм по контингентному скринингу для выявления СД у плода у беременных группы среднего и низкого риска.

За период 2012–2019 гг. были выявлены 78 ложноотрицательных случаев СД, 35 из которых (44,9%) были выявлены во втором триместре, и 4 (5,1%) – в третьем триместре беременности. Процентная доля СД, выявленного во втором триместре, значительно увеличивается с 2015 г.

Для того, чтобы наглядно продемонстрировать необходимость диагностических мероприятий по выявлению случаев синдрома Дауна у пропущенных в результате комбинированного пренатального скрининга, был выполнен анализ процентной доли случаев синдрома Дауна, выявленных при родах, среди всех случаев синдрома Дауна у плода. Как видно из диаграммы, процентная доля случаев СД у плода, выявленных во время родов, стремительно падает, начиная с 2015 г. после введения алгоритма по контингентному скринингу.

Для анализа эффективности диагностического алгоритма для контингентного скрининга синдрома Дауна у плода в группе низкого и среднего риска ретроспективно были выделены 2 группы: основная группа (беременные группы низкого и среднего риска с 2015–2019 гг.) и группа контроля (исторического), в которую вошли беременные группы среднего и низкого риска за

период 2012–2014 гг. В указанных группах были проанализированы такие диагностические характеристики пренатальных тестов, как чувствительность и специфичность, шанс иметь аномальный кариотип при положительном результате теста (OAPR) и количество женщин, прошедших скрининг на 100 положительных результатов (WS). После введения диагностического алгоритма по контингентному скринингу повысилась чувствительность пренатальной диагностики СД плода во втором и третьем триместре беременности (71,1% после 2015 г. по сравнению с 21,2% до 2015 г.), при этом специфичность выявления СД практически не изменилась. Значительно повысилось выявление СД на каждые 100 обследованных беременных (DS100). При определении показаний для инвазивной пренатальной диагностики достаточно любопытным является OAPR, который показывает соотношение нормальных и аномальных кариотипов плода в данном случае. При выявлении УЗ маркеров СД после 2015 года, вероятность наличия СД у плода в 12 раз превосходит вероятность нормального кариотипа.

Таким образом комбинированный пренатальный скрининг хромосомных аномалий плода успешно внедрен на территории РТ с 2012 г. Показатели эффективности пренатального скрининга с 2012 года по настоящее время демонстрируют, что скрининг проводится на высоком уровне, не уступая и превосходя международные и общероссийские показатели настолько, что Республика Татарстан неоднократно была награждена дипломами, признающими заслуги в области пренатального скрининга.

Тем не менее, анализ результатов ранних этапов скрининга выявил, что чувствительность скрининга могла быть значительно увеличена благодаря постоянному аудиту и повторным ультразвуковым обследованиям со стороны квалифицированных экспертов референсного центра по Республике Татарстан. В рамках настоящего исследования были отобраны критерии ранней диагностики ложноотрицательных результатов по синдрому Дауна у плода, которые в дальнейшем были валидизированы и внедрены в стройный диагностический алгоритм для выявления синдрома Дауна во втором и третьем триместре беременности. Ретроспективный анализ показал, что диагностический алгоритм по

контингентному скринингу для выявления синдрома Дауна у плода в значительной степени увеличит пренатальную и антенатальную диагностику данного синдрома.

За период 2012–2020 гг. комбинированный пренатальный скрининг в Республике Татарстан соответствовал международным и общероссийским стандартам эффективности: охват беременных скринингом составил 86,1%, специфичность – 98,1%, при средней частоте ложноотрицательных результатов – 10,8%. При проведении ретроспективного анализа случаев хромосомных аномалий, не выявленных в ходе комбинированного пренатального скрининга I триместра, оказалось, что ложноотрицательный результат связан с отсутствием эхографических маркеров – в 33,3%, биохимических маркеров – в 8,7%, одновременное отсутствие ультразвуковых и биохимических маркеров – в 37,6%, неудовлетворительное/затрудненное ультразвуковое обследование – в 20,3%, указывая на ведущую роль эхографических маркеров, которые могут отсутствовать в первом триместре и диагностироваться во втором и третьем триместрах. Разработан диагностический алгоритм контингентного скрининга синдрома Дауна у плода во втором и третьем триместре беременности в группах среднего и низкого риска, согласно которому беременные группы среднего риска, сформированного по следующим классифицирующим критериям: $\beta\text{ХГЧ} \geq 1,7$ (МоМ), $\text{РАРР-А} \leq 0,59$ (МоМ), $\beta\text{ХГЧ (МоМ)} / \text{РАРР-А (МоМ)} \geq 2$, снижение $\beta\text{ХГЧ}$ и РАРР-А менее 0,5 МоМ в группе среднего риска (1:100–1:987) хромосомных аномалий у плода проходят дополнительные ультразвуковые обследования квалифицированными экспертами референсного центра. Для контингентного скрининга хромосомных аномалий у плода во втором и третьем триместре беременности в группе среднего и низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга валидизированы ($p < 0,05$) следующие 4 критерия: $\beta\text{ХГЧ} \geq 1,7$ (МоМ) с чувствительностью 56,2%, со специфичностью 96,8% и с $\text{AUC} = 75,7\%$; $\text{РАРР-А} \leq 0,59$ (МоМ) с чувствительностью 69,9%, со специфичностью 60,6% и с $\text{AUC} = 69,9\%$; $\beta\text{ХГЧ (МоМ)} / \text{РАРР-А (МоМ)} \geq 2$ с чувствительностью 77,5%, со специфичностью 66,3% и с $\text{AUC} = 79,6\%$; снижение $\beta\text{ХГЧ}$ и РАРР-А менее 0,5 МоМ с чувствительностью 87,8%, со специфичностью 95,6%, риск хромосомного

заболевания в промежутке 1:100–1:987 с чувствительностью 79,8%, со специфичностью 55,1% и с AUC=64,7%.

Учитывая, что чаще каждое хромосомное заболевание имеет свою характерную синдромальную картину аномалий развития, врачу ультразвуковой диагностики необходима соответствующая практическая подготовленность, при необходимости консультироваться с врачом генетиком во время проведения ультразвукового обследования. Таким образом, ультразвуковые маркеры и квалификация врача УЗД антенатальной охраны плода (2 и 3 уровень) являются основополагающими для медико-генетического консультирования семьи, выбора методов инвазивной пренатальной диагностики и верификации различных, в том числе редких, хромосомных аномалий. Ультразвуковой алгоритм диагностики синдрома Дауна у плода во втором и третьем триместрах беременности является эффективным диагностическим инструментом, позволяющим снизить процентную долю синдрома Дауна плода диагностированную постнатально.

ВЫВОДЫ

1. При проведении ретроспективного анализа ложноотрицательных результатов в первом триместре, отсутствие эхографических маркеров – в 33,3%, биохимических маркеров – в 8,7%, одновременное отсутствие ультразвуковых и биохимических маркеров – в 37,6%, неудовлетворительное/затрудненное ультразвуковое обследование – в 20,3%, указывает на ведущую роль эхографических маркеров, которые могут отсутствовать в первом триместре и диагностироваться во втором и третьем триместрах беременности.

2. Беременные группы среднего риска (1:100–1:987) сформированы по следующим классифицирующим критериям: $\beta\text{ХГЧ} \geq 1,7$ (МоМ), $\text{РАРР-А} \leq 0,59$ (МоМ), $\beta\text{ХГЧ (МоМ)/ РАРР-А (МоМ)} \geq 2$, снижение $\beta\text{ХГЧ}$ и РАРР-А менее 0,5 МоМ проходят ультразвуковые обследования в кабинете антенатальной охраны плода 3 уровня. Валидизированы ($p < 0,05$) следующие 4 критерия: $\beta\text{ХГЧ} \geq 1,7$ (МоМ) с чувствительностью 56,2%, со специфичностью 96,8% и с $\text{AUC} = 75,7\%$; $\text{РАРР-А} \leq 0,59$ (МоМ) с чувствительностью 69,9%, со специфичностью 60,6% и с $\text{AUC} = 69,9\%$; $\beta\text{ХГЧ (МоМ)/ РАРР-А (МоМ)} \geq 2$ с чувствительностью 77,5%, со специфичностью 66,3% и с $\text{AUC} = 79,6\%$; снижение $\beta\text{ХГЧ}$ и РАРР-А менее 0,5 МоМ с чувствительностью 87,8%, со специфичностью 95,6%, риск хромосомного заболевания в промежутке 1:100–1:987 с чувствительностью 79,8%, со специфичностью 55,1% и с $\text{AUC} = 64,7\%$. Таким образом, в группу высокого риска вошли беременные, с порогом отсечки до 1:100, а в группу низкого риска – более 1:987.

3. Наиболее чувствительными ультразвуковыми маркерами во втором триместре в группах среднего и низкого риска оказались гипоплазия/аплазия носа (74%), пороки сердца (31%), многоводие (25%), атрезии двенадцатиперстной кишки, симптом «двойного пузыря» (17%). Чувствительность таких маркеров, как гипоплазия носа, замедление роста плода, в сочетании с укорочением трубчатых костей в третьем триместре оказалась 100%.

4. Ультразвуковой алгоритм диагностики синдрома Дауна у плода во втором и третьем триместрах беременности является эффективным диагностическим инструментом, позволяющим снизить процентную долю синдрома Дауна плода диагностированную постнатально от 10,8% в среднем за период 2012–2014 г. до 2,4% в среднем за период 2015–2020 гг.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с высокой частотой случаев синдрома Дауна у детей, диагностируемых постнатально, рекомендовано внедрение контингентного скрининга синдрома Дауна у плода во втором и третьем триместрах беременности в группе среднего и низкого риска в работу кабинетов антенатальной охраны плода, специализированных перинатальных центров, кабинеты ультразвуковой диагностики и др.

2. Рекомендовано выделение беременных с наличием хотя бы одного из указанных классифицирующих признаков: $\beta\text{ХГЧ} \geq 1,7$ (МоМ), $\text{РАРР-А} \leq 0,59$ (МоМ), $\beta\text{ХГЧ (МоМ) / РАРР-А (МоМ)} \geq 2$ и $1:100 \geq \text{риск по трисомии 21} \geq 1$: в группе среднего риска (1:100–1:987) хромосомных аномалий у плода и дальнейшее наблюдение беременных данной группы (контингента) экспертами кабинетов антенатальной охраны плода.

3. На основании проведенного исследования рекомендованы регулярный аудит, контроль качества выполнения алгоритма диагностики и повышение квалификации врачей ультразвуковой диагностики в целях выявления эхо-маркеров хромосомных аномалий и системного анализа анатомических структур плода во втором и третьем триместрах беременности на экспертном уровне.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

УЗИ	– ультразвуковое исследование
МРТ	– магнито-резонансная томография
ХА	– хромосомная аномалия
ХГЧ	– хорионический гонадотропин человека
СД	– синдром Дауна
T21	– трисомия по 21 хромосоме
T18	– трисомия по 18 хромосоме
T13	– трисомия по 13 хромосоме
ВП	– воротниковое пространство
ТВП	– толщина воротникового пространства
НК	– носовая кость
FMF	– Фонд медицины плода
OAPR	– шанс иметь аномальный кариотип при положительном результате теста
PAPP-A	– связанный с беременностью плазменный протеин А
WS	– количество женщин, прошедших скрининг на 100 положительных результатов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абусева, А. В. Анализ мультицентрового исследования диагностики синдрома Дауна в ходе пренатального скрининга в Республике Татарстан за период 2012–2018 гг. / А. В. Абусева, Л. Е. Терегулова, З. И. Вафина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2019. – № 2. – S1.
2. Абусева, А. В. Анализ случаев ультразвуковой диагностики синдрома Дауна у плодов, не выявленных в ходе комбинированного пренатального скрининга первого триместра / А. В. Абусева, Л. Е. Терегулова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 4S. – С. 11–12.
3. Абусева, А. В. Оценка эффективности ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий у плода во втором и третьем триместрах / А. В. Абусева, Р. Ф. Шавалиев, М. Г. Тухбатуллин // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 115–121.
4. Абусева, А. В. Пороки сердечно-сосудистой системы, выявленные в ходе скрининга I триместра беременности за I полугодие 2012 г. / А. В. Абусева, Л. Е. Терегулова, О. А. Токтарова // Пренатальная диагностика. – 2012. – № 3. – С. 268.
5. Абусева, А. В. Способ выявления хромосомных аномалий у плодов беременных группы низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга во втором и третьем триместре беременности. Патент № 2760701 С1 РФ МПК С12N 15/00, А61В 8/00, А61В 8/06. № 2021110444 : заявл. 13.04.2021 : опубл. 29.11.2021 / А. В. Абусева, М. Г. Тухбатуллин, З. И. Вафина; заявитель Государственное автономное учреждение здравоохранения РКБ МЗ РТ. – EDN OVOOAF.
6. Абусева, А. В. Фенотип плодов с синдромом Дауна, попавших в группу среднего и низкого риска по результатам пренатального скрининга I триместра по модулю FMF в Республике Татарстан / А. В. Абусева,

- Л. Е. Терегулова, З. И. Вафина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 3. – С. 80.
7. Анализ результатов исследований пяти центров пренатальной диагностики хромосомных аномалий и врожденных пороков развития плода в сроки 11–14 недель в Республике Татарстан за I полугодие 2012 г. / А. В. Абусева, Л. Е. Терегулова, З. И. Вафина, О. А. Токтарова // Пренатальная диагностика. – 2012. – № 3. – С. 268.
 8. Анализ результатов массового централизованного пренатального скрининга I триместра беременности в Республике Татарстан за 2012 год / Л. Е. Терегулова, З. И. Вафина, А. В. Абусева [и др.] // Практическая медицина. – 2013. – Т. 2(69). – С. 150–155.
 9. Анализ результатов мультицентрового исследования состояния пренатальной диагностики в некоторых регионах Российской Федерации / В. Г. Вахарловский, Д. К. Верлинская, Д. В. Воронин [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – № 1(56). – С. 46–55.
 10. Анализ результатов раннего пренатального скрининга, выполняющегося по национальному приоритетному проекту «здоровье» в субъектах российской федерации. Результаты российского мультицентрового исследования «АУДИТ-2014» / Л. А. Жученко, П. А. Голошубов, Е. Н. Андреева [и др.] // Медицинская генетика. – 2015. – № 6(13). – С. 3–54.
 11. Андреева, Е. Н. Современные подходы к изучению плодового фенотипа в эру генетического ультразвука / Е. Н. Андреева, Н. О. Одегова // SonoAce Ultrasound (журнал по ультрасонографии). – 2020. – № 32. – С. 3–31.
 12. Аудит раннего пренатального скрининга в субъектах Российской Федерации. Часть 2. Республика Адыгея – Ярославская область / Л. А. Жученко, П. А. Голошубов, Е. Н. Андреева [и др.] // Оригинальные исследования. – 2014. – Т. 8. – С. 3–60.
 13. Баранов, В. С. Генетический мониторинг социально значимых наследственных болезней в Санкт-Петербурге / В. С. Баранов // Мутации и канцерогены в окружающей среде. – 1998. – № (3). – С. 13–22.

14. Бурякова, С. И. Мультицентровые исследования пренатальной прицельной диагностики синдрома Ди Джорджи (22q11.2) / С. И. Бурякова, М. В. Медведев, А. И. Замятина // Пренатальная диагностика. – 2019. – № 18(4). – С. 377–382.
15. Веропотвелян, Н. П. Выбор оптимальной модели и стратегии пренатального скрининга хромосомных анеуплоидий. II. Альтернативная политика / Н. П. Веропотвелян // Пренатальная диагностика. – 2012. – № 11(1). – С. 12–22.
16. Винокурова, Е. А. Возможности современной пренатальной диагностики микроделеционного синдрома 22q11.2 (синдрома Ди Джорджи) / Е. А. Винокурова, Е. Г. Скрябин, В. П. Белов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2022. – № 22(4). – С. 39-46.
17. Возможности пренатального скрининга I триместра беременности по модулю FMF для выявления патологии ЦНС плода / О. А. Токтарова, А. В. Абусева, М. Г. Тухбатуллин [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2014. – Т. 4, № S2. – С. 188–189.
18. Головатая, Е. И. Пренатальная диагностика псевдоизодицентрической хромосомы 18 / Е. И. Головатая, Т. А. Плевако, И. Н. Мотюк // Пренатальная диагностика. – 2019. – № 18(4). – С. 340–345.
19. Гус, А. И. Ультразвуковая диагностика в акушерстве в условиях пандемии COVID-19 / А. И. Гус, Т. А. Ярыгина, М. П. Шувалова. – URL :<https://chubkin.ru/img/88285304.pdf> (дата обращения : 01. 09. 2020).
20. Диагностика патологии центральной нервной системы плода в рамках пренатального скрининга I триместра по модулю FMF / О. А. Токтарова, А. В. Абусева, М. Г. Тухбатуллин [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 3(79). – С. 118–124.
21. Динамика частоты трисомии 21 (синдрома Дауна) в регионах Российской Федерации за 2011–2017 гг. / А. Ю. Демикова, Н. С. Подольная, М. А. Лапина [и др.] // Педиатрия. – 2019. – № 2(24). – С. 42–48.

22. Емельяненко, Е. С. Концепция пренатальной диагностики / Е. С. Емельяненко // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – Т. 7(3). – С. 14–20.
23. Жученко, Л. А. Реализация мероприятий Национального проекта «Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка» в Московской области / Л. А. Жученко, Е. Н. Андреева, Е. Ю. Воскобоева // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2013. – Т. 13(4). – С. 6–12.
24. Кардиальная патология в случаях монозиготных двоен с синдромом делеции хромосомы 22 (22Q11DS) / Т. А. Ярыгина, Р. М. Гасанова, А. С. Большакова [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2022. – № 6. – С. 140–151.
25. Клиническая и экономическая эффективность методов пренатальной диагностики хромосомных аномалий / Е. С. Емельяненко, Н. В. Ветрова, С. В. Масюк, А. А. Исаев // *Доктор. Ру*. – 2016. – № 3. – С. 43–51.
26. Коростин, Д. О. Неинвазивный пренатальный молекулярный скрининг : особенности внедрения в клиническую практику / Д. О. Коростин, Д. А. Плахина, В. А. Белова // *Вестник РГМУ*. – 2019. – № 3. – С. 5–10.
27. Кравченко, П. Б. Патогенетические основы истмико-цервикальной недостаточности при поздних самопроизвольных выкидышах / П. Б. Кравченко, Е. И. Новиков, Б. И. Глуховец // *Мать и дитя : сборник научных трудов*. – Екатеринбург, 2010. – С. 66–67.
28. Медведев, М. В. Мультицентровое исследование «Дородовая диагностика синдрома Дауна в России в 2005–2020 гг.» III. Эхографические маркеры II триместра / М. В. Медведев, Н. А. Алтынник, А. Ю. Романова // *Пренатальная диагностика*. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 123–129.
29. Никифоровский, Н. Роль современных методов пренатальной диагностики в выявлении хромосомных аномалий у плода / Н. Никифоровский, Е. А. Степанькова, Н. В. Лукина // *Охрана материнства и детства*. – 2009. – № 1. – С. 54–56.

30. Николаидес, К. Ультразвуковое исследование в 11–13 +6 недель беременности / К. Николаидес, А. Михайлов, Е. Некрасова; перевод с английского. – Москва, 2007. – 144 с.
31. Основные итоги и современное состояние программы комбинированного пренатального скрининга I триместра беременностей Российской Федерации / Л. А. Жученко, Е. Н. Андреева, Ф. К. Лагкуева [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62(3). – С. 1–23.
32. Патологоанатомический диагноз – этап комиссионного клинко-патологоанатомического анализа перинатальных потерь / В. Л. Коваленко, Е. Л. Казачков, А. Е. Пастернак [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – № 7(1). – С. 377–378.
33. Предпочтения беременных и врачей в выборе метода пренатального скрининга : мировой опыт / Е. Е. Заяева, Е. Е. Баранова, Л. А. Жученко, Л. Ю. Иванова // Медицинская генетика. – 2019. – № 18(6). – С. 3–10.
34. Пренатальная генетическая диагностика : принципы, методы, применение и перспективы / А. Н. Чернов, О. С. Глотов, М. Ю. Донников [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2020. – Т. 2, № 44. – С. 54–65.
35. Пренатальная диагностика и перинатальные исходы при правой аберрантной подключичной артерии: мультицентровой анализ 85 случаев / М. В. Медведев, Н. А. Алтынник, С. И. Бурякова [и др.] // Пренатальная диагностика. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 106–115.
36. Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы / В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова, Т. Э. Иващенко [и др.] // Пренатальная диагностика. – 2017. – № 4. – С. 471.
37. Пренатальная диагностика хромосомных аномалий у плодов, вошедших в группу среднего и низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра по модулю / А. В. Абусева, М. Г. Тухбатуллин, Л. Е. Терегулова [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – № 3(79). – С. 112–117.

38. Пренатальная ультразвуковая диагностика аноректальной атрезии : итоги мультицентрового анализа / М. В. Медведев, Н. А. Алтынник, А. Ю. Блинов [и др.] // Пренатальная диагностика. – 2017. – № 16(2). – С. 117–125.
39. Приказ Российской Федерации от 28. 12. 2000 № 457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей». – URL: <https://docs.cntd.ru/document/901781668>
40. Ранний пренатальный скрининг – состояние, трудности, новые возможности / Т. К. Кашеева, Ю. А. Николаева, В. С. Баранов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – № 61(3). – С. 12–20.
41. Результаты опроса беременных об их предпочтениях пренатальных тестов с разными характеристиками / Е. Е. Баранова, Е. Е. Заяева, Л. А. Жученко [и др.] // Медицинская генетика. – 2020. – № 19. – С. 74–75.
42. Роль эхографических маркеров II и III триместров в выявлении хромосомных аномалий у плодов, вошедших в группу среднего и низкого риска, по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра в Республике Татарстан за 2012–2013 гг. / А. В. Абусева, М. Г. Тухбатуллин, Л. Е. Терегулова [и др.] // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2014. – Т. 4, № S2. – С. 164–165.
43. Селентьева, А. А. НИПТ, современные перспективы пренатальной диагностики / А. А. Селентьева // FORCIPE. – 2019. – Прил. – С. 166–167.
44. Сорокина, Т. В. Ранняя диагностика и профилактика врожденных пороков развития у детей в Кировской области / Т. В. Сорокина // Вятский медицинский вестник. – 2005. – № 2. – С. 32–39.
45. Сравнительный анализ клинической картины детей рожденных с синдромом Дауна / С. Н. Алексеева, В. Б. Егорова, Е. В. Трофимова [и др.] // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия : Медицинские науки. – 2019. – № 3(16). – С. 35–38.

46. Суркова, Е. И. Неинвазивная пренатальная детекция трисомий : обзор методов и сравнение подходов / Е. И. Суркова, А. Г. Никитин // Медицинская генетика. – 2019. – № 18(3). – С. 39–46.
47. Уманский, М. Н. Пренатальный и неонатальный скрининг в Ростовской области / М. Н. Уманский, О. Ю. Бордаева, О. В. Максимова // Главный Врач. – 2019. – № 4(68). – С. 3–5.
48. Федеральный закон Российской Федерации от 21. 11. 2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/
49. Хлевная, Л. А. Пренатальная диагностика редкой хромосомной патологии : двойная анеуплоидия / Л. А. Хлевная, С. А. Малова // Пренатальная диагностика. – 2019. – № 3(18). – С. 237–244.
50. Юдина, Е. В. Мультицентровое исследование «Дородовая диагностика синдрома Дауна в России в 2005 году» / Е. В. Юдина // Пренатальная диагностика. – 2007. – № 4(6). – С. 252–257.
51. Юдина, Е. В. Ультразвуковая пренатальная диагностика хромосомных аномалий во втором триместре беременности / Е. В. Юдина. – Москва, 2006. – 24 с.
52. A Bayesian risk analysis for trisomy 21 in isolated choroid plexus cyst : combining a prenatal database with a meta-analysis / C. Kürten, A. Knippel, P. Verde, P. Kozlowski // Journal of maternal-fetal and neonatal medicine. – 2019. – Vol. 12. – P. 1–9.
53. A comparison of ultrasound with magnetic resonance imaging in the assessment of fetal biometry and weight in the second trimester of pregnancy : an observer agreement and variability study / J. Matthew, C. Malamateniou, C. L. Knight [et al.] // Ultrasound. – 2018. – Vol. 26(4). – P. 229–244.
54. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A / K. Spencer, V. Souter, N. Tul [et al.] // Ultrasound obstet gynecol. – 1999. – Vol. 13(4). – P. 231–237.

55. Abdalla, O. A clinical audit of combined first trimester screening and non-invasive prenatal testing offered to pregnant women in a regional Australian hospital / O. Abdalla, C. Woods // Australian and new zealand journal of obstetrics and gynaecology. – 2019. – Vol. 59 (1). – P. 157–160.
56. Abnormal fetal head shape : etiology and management / O. B. Petersen, A. David, L. Thomasson, L. S. Chitty // Ultrasound obstet gynecol. – 2007. – Vol. 30(4). – P. 441.
57. Abuseva, A. V. Introduction of 1st trimester screening by the FMF algorithm in the Republic of Tatarstan / A. V. Abuseva, L. E. Teregulova, Z. I. Vafina // 12th World congress in fetal medicine-2013, Marbella, Spain, 2013. (Abstracts accepted poster presentation).
58. Abuseva, A. V. Retrospective analysis of false-negative cases of Down's syndrome, caught up in the group of medium and low risk according to the results of the I trimester prenatal screening of FMF algorithm in the Republic of Tatarstan, Russian Federation / A. V. Abuseva, L. E. Teregulova // Abstracts of 24th World congress of ultrasound in obstetrics&gynecology (ISUOG) – 2014, Barselona, Spain, 2014; Obstetrics&Gynecology. – 2014. – Vol. 44, S1. – P. 195.
59. Abuseva, A. V. Ultrasound diagnosis of Down's syndrome in fetuses included in the low-risk group of prenatal first-trimester screening : multicenter study-six centers of prenatal diagnostics of Tatarstan Republic, 2012–2018 /A. V. Abuseva, L. E. Teregulova // Abstracts of 29th World congress of ultrasound in obstetrics&gynecology (ISUOG) – 2019, Berlin, 2019. – Vol. 54, S1. – P. 260.
60. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13 / M. Santorum, D. Wright, A. Syngelaki [et al.] // Ultrasound in obstetrics & gynecology. – 2017. – Vol. 49(6). – P. 714–720.
61. Aiken, A. Experiences and characteristics of women seeking and completing at-home medical termination of pregnancy through online telemedicine in Ireland and Northern Ireland : a population-based analysis / A. Aiken, R. Gomperts, J. Trussell // BJOG : An International journal of obstetrics and gynaecology. – 2017. – Vol. 8(124). – P. 1208–1215.

62. Akbari, A. R. The psychological impact of abortion as a predictive factor for pain experienced during medical termination / A. R. Akbari, B. Alam // *Acta. Obstetricia et gynecologica Scandinavica*. – 2020. – Vol. 1. – P. 181.
63. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies : updated meta-analysis / M. M. Gil, M. S. Quezada, R. Revello [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 3(45). – P. 249–266.
64. Anh, N. D. First-trimester screening versus non-invasive prenatal testing for Down syndrome at high-risk pregnant women in Hanoi obstetrics and gynecology hospital, Vietnam : a cost-utility analysis / N. D. Anh, L. D. Trang // *International journal of healthcare management*. – 2020. – Vol. 3. – P. 1–8.
65. Anselem, O. Does women's place of birth affect their opportunity for an informed choice about Down syndrome screening ? / O. Anselem // *A population-based study in France*. – 2020. – Vol. 5. – P. 1–20.
66. Arigul, T. Sensitivity and specificity of MGC-NIPS for trisomy 13, trisomy 18, trisomy 21, and sex chromosome aneuploidy screening in 219 thai pregnant women / T. Arigul // *APR*. – 2020. – Vol. 13. – P. 52–58.
67. Ashoor, A. Evolution in screening for Down syndrome / A. Ashoor, G. Mahri, K. Nicolaides // *The obstetrician & gynaecologist*. – 2019. – Vol. 1(21). – P. 51–57.
68. Bayón, J. C. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing with cell-free foetal DNA for the detection of Down syndrome in the Spanish National health service : a cost-effectiveness analysis / J. C. Bayón, E. Orruño, M. I. Portillo // *Cost effectiveness and resource allocation*. – 2019. – Vol. 17(1). – P. 92–97.
69. Bedside estimation of Down syndrome risk from second-trimester ultrasound prenatal thickness / R. Maymon, M. Moskovitch, O. Levinsohn-Tavor [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009. – Vol. 34(6). – P. 629–633.
70. Beke, A. The risk of chromosomal abnormalities in cases of minor and major fetal anomalies in the second trimester / A. Beke, A. Simonyi // *Intech. Open*. – 2019. – Vol. 3. – P. 872–876.

71. Benacerraf, B. R. Absent nasal bone / B. R. Benacerraf, B. Bromley, A. C. Jelin // American journal of obstetrics and gynecology. – 2019. – Vol. 5(221). – P. 6–7.
72. Benchamanon, R. Fetal tricuspid regurgitation in second trimester of pregnancies at risk for fetal chromosomal defects / R. Benchamanon, C. Suwanrath, S. Pranpanus // Journal of clinical ultrasound. – 2019. – Vol. 3(44). – P. 1–5.
73. Benn, P. Non-invasive prenatal diagnosis for Down syndrome : the paradigm will shift, but slowly / P. Benn, H. Cuckle, E. Pergament // Ultrasound in obstetrics & gynecology. – 2012. – Vol. 2(39). – P. 127–130.
74. Biggs, M. A. Perceived abortion stigma and psychological well-being over five years after receiving or being denied an abortion / M. A. Biggs, K. Brown // Plos one. – 2020. – Vol. 15(1) :e0226417.
75. Borrell, A. A new comprehensive paradigm for prenatal diagnosis : seeing the forest through the trees / A. Borrell // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 52(5). – P. 563–568.
76. Borrell, A. A new comprehensive paradigm for prenatal diagnosis : seeing the forest through the trees / A. Borrell // Obstetrical & gynecological survey. – 2019. – Vol. 4(74). – P. 196–197.
77. Bunduki, V. The fetal abdomen / V. Bunduki, M. Zugaib // Ultrasound obstet gynecol. – 2018. – Vol. 21. – P. 101–115.
78. Burke, A. L. Natural history of fetal trisomy 18 after prenatal diagnosis / A. L. Burke, F. M. Katie // Archives of disease in childhood-fetal and neonatal. – 2013. – Vol. 98(2). – P. 152–154.
79. Buyukbayrak, E. E. What do expectant parents know about antenatal ultrasound screening? / E. E. Buyukbayrak, S. G. A. Sunullah // The journal of maternal-fetal & neonatal medicine. – 2020. – Vol. 33 (11). – P. 1811–1817.
80. Calvert, J. F. At the gates of Tokyo. In silent running / J. F. Calvert. – New York : John Wiley & sons, 1995. – P. 57–73.

81. Cell-free DNA testing in the maternal blood in high-risk pregnancies after first-trimester combined screening / N. Persico, S. Boito, B. Ischia [et al.] // *Prenatal diagnosis*. – 2016. – Vol. 36(3). – P. 232–236.
82. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks / A. Syngelaki, T. Chelemen, T. Dagklis [et al.] // *Prenatal diagnosis*. – 2011. – Vol. 31(1). – P. 90–102.
83. Chawanpaiboon, S. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014 : a systematic review and modelling analysis / S. Chawanpaiboon // *The Lancet. Global health*. – 2019. – Vol. 1(7). – P. 37–46.
84. Chitayat, D. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies / D. Chitayat // *Journal of obstetrics and gynaecology Canada*. – 2011. – Vol. 33(7). – P. 736–750.
85. Choolani, M. The promise of fetal cells in maternal blood / M. Choolani, A. P. Mahyuddin, S. Hahn // *Best practice and research : clinical obstetrics and gynaecology*. – 2012. – Vol. 5(26). – P. 655–667.
86. Chorionic villus sampling fails to confirm mosaic trisomy 21 fetus after positive cell-free DNA / K. Uquillas, Y. Chan, J. R. King [et al.] // *Prenatal diagnosis*. – 2017. – Vol. 37(3). – P. 296–298.
87. Chromosome abnormalities investigated by non-invasive prenatal testing account for approximately 50% of fetal unbalances associated with relevant clinical phenotypes / F. R. Grati, A. Barlocco, B. Grimi [et al.] // *Am J. Med. Genet.* – 2010. – Vol. 152. – P. 1434–1442.
88. Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988-2004 / H. Y. Lin, S. P. Lin, Y. J. Chen [et al.] // *Am J. Med. Genet A.* – 2006. – Vol. 140(9). – P. 945–951.
89. Coates, A. S. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer : St Gallen International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015 / A. S. Coates // *Annals of oncology*. – 2015. – Vol. 8(26). – P. 1533–1546.

90. Comparing prenatal screening experiences of Icelandic women who received false positive and true negative first trimester combined screening results in Iceland in 2012–2016 / E. Thorolfsdottir, A. Lunde, V. Stefansdottir [et al.] // *Journal of genetic counseling*. – 2020. – Vol. 50. – P. 48–51.
91. Comparison of combined, stepwise sequential, contingent, and integrated screening in 7292 high-risk pregnant women / P. Guanciali-Franchi, I. Iezzi, C. Palka [et al.] // *Prenatal diagnosis*. – 2011. – Vol. 11(31). – P. 1077–1081.
92. Comparison of three methods of cervical measurement in the first trimester : single line, two line, and tracing / J. D. Retzke, J. D. Sonek, J. Lehmann [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2013. – Vol. 33(3). – P. 262–268.
93. Confined placental mosaicism at chorionic villous sampling : risk factors and pregnancy outcome / G. M. Baffero, E. Somigliana, F. Crovetto [et al.] // *Prenatal diagnosis*. – 2012. – Vol. 11(32). – P. 1102–1108.
94. Congenital adrenal hyperplasia : update on prenatal diagnosis and treatment / A. D. Carlson, J. S. Obeid, N. Kanellopoulou [et al.] // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 1999. – Vol. 1-6(69). – P. 19–29.
95. Conner, P. Accuracy and impact of prenatal diagnosis in infants with omphalocele / P. Conner, J. H. Vejde, C. M. Burgos // *Pediatric surgery international*. – 2018. – Vol. 6(34). – P. 629–633.
96. Contingent screening for Down syndrome is an efficient alternative to non-disclosure sequential screening / D. Wright, I. Bradbury, P. Benn [et al.] // *Prenatal diagnosis*. – 2004. – Vol. 24(10). – P. 762–766.
97. Critical research gaps and translational priorities for the successful prevention and treatment of breast cancer / S. A. Eccles, E. O. Aboagye, S. Ali [et al.] // *Breast cancer research*. – 2013. – Vol. 15(5). – P. 92–95.
98. Cuckle, H. Development of prenatal screening-A historical overview / H. Cuckle, R. Maymon // *Seminars in perinatology*. – 2016. – Vol. 1(40). – P. 12–22.
99. Cuckle, H. Rethinking second trimester Down syndrome screening in the cell free DNA era / H. Cuckle // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. – 2019. – Vol. 4(54). – P. 431–436.

100. Dasgupta, Shoumita. Training the next generation of genomic medicine providers : trends in medical education and national assessment / Shoumita Dasgupta // *Genetics in medicine*. – 2020. – Vol. 22(10). – P. 1718–1722.
101. Davies, L. B. Maternal serum, an isolation and expansion tool for umbilical cord matrix mesenchymal stromal cells / L. B. Davies, R. H. Jones, C. A. Thornton // *Tissue engineering. Part C : methods*. – 2019. – Vol. 4(25). – P. 213–221.
102. Davis, C. Screening for Down syndrome – incidental diagnosis of other aneuploidies / C. Davis, H. Cuckle, Y. Yaron // *Prenatal diagnosis*. – 2014. – Vol. 11(34). – P. 1044–1048.
103. Demographic, clinical, and counseling factors associated with the selection of pregnancy termination method in the second trimester for fetal and pregnancy anomalies / E. Maistrellis, E. Janiak, R. Hammel [et al.] // *Women's health issues*. – 2019. – Vol. 29(4). – P. 349–355.
104. Desai, P. Outcome of Pregnancies with Isolated Absent Fetal Nasal Bone in the Second Trimester / P. Desai, B. Chauhan, M. Jhawar // *Journal of fetal medicine*. – 2019. – Vol. 1(6). – P. 31–34.
105. Detection of chromosomal aneuploidies in fetal cells isolated from maternal blood using single-chromosome dual-probe FISH analysis / G. Calabrese, M. Baldi, D. Fantasia [et al.] // *Clinical genetics*. – 2012. – Vol. 2(82). – P. 131–139.
106. DeVore, G. R. Second trimester ultrasonography may identify 77 to 97% of fetuses with trisomy 18 / G. R. DeVore // *J. Ultrasound med.* – 2000. – Vol. 19(8). – P. 565–576.
107. Dey, M. Prenatal screening methods for aneuploidies / M. Dey, S. Sharma, S. Aggarwal // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 5(3). – P. 182–190.
108. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11–13 weeks' gestation / A. Syngelaki, A. Hammami, S. Bower [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. – 2019. – Vol. 54(4). – P. 468–476.
109. Diagnosis of fetal posterior fossa malformations in high-risk pregnancies at 12–14 gestational weeks by transvaginal ultrasound examination / R. Altmann,

- C. Schertler, I. Scharnreitner [et al.] // *Fetal diagnosis and therapy*. – 2020. – Vol. 47(3). – P. 182–187.
110. Diagnostic performance and costs of contingent screening models for trisomy 21 incorporating non-invasive prenatal testing / S. Maxwell, O'Leary, J. E. Dickinson, G. K. Suthers // *Australian and new zealand journal of obstetrics and gynaecology*. – 2017. – Vol. 57(4). – P. 432–439.
111. Donald, I. Demonstration of tissue interfaces within the body by ultrasonic echo sounding / I. Donald, T. Brown // *Br. J. Radiol.* – 1961. – Vol. 34. – P. 539–546.
112. Down, J. L. Observations on an ethnic classification of idiots / J. L. Down // *Lond. Hosp. Rep.* – 1866. – Vol. 3. – P. 259–262.
113. Echogenic intracardiac foci and fetal cardiac anomalies : A review of cases from a tertiary care center in China / Y. Guo, Y. He, X. Gu [et al.] // *Journal of clinical ultrasound*. – 2018. – Vol. 46(2). – P. 103–107.
114. Edwards, L. First and second trimester screening for fetal structural anomalies / L. Edwards, L. Hui // *Seminars in fetal & neonatal medicine*. – 2018. – Vol. 2(23). – P. 102–111.
115. Efficacy of screening for fetal Down syndrome in the United States from 1974 to 1997 / J. F. Egan, P. Benn, A. F. Borgida [et al.] // *Obstetrics and gynecology*. – 2000. – Vol. 6(96). – P. 979–985.
116. Enlarged cisterna magna in trisomy 18 : prenatal ultrasonographic diagnosis / A. S. Thurmond, D. W. Nelson, R. I. Lowensohn [et al.] // *Am J. Obstet gynecol.* – 1989. – Vol. 161(1). – P. 83–85.
117. Erkamp, J. S. Second and third trimester fetal ultrasound population screening for risks of preterm birth and small-size and large-size for gestational age at birth : a population-based prospective cohort study / J. S. Erkamp // *Fetal ultrasound screening for common adverse birth outcome*. – New York, 2020. – P. 1–12.
118. Ettore, E. *Before birth : understanding prenatal screening* / E. Ettore. – Routledge, 2017. – 212 p.
119. Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe / P. A. Boyd,

- D. G. Wellesley, H. E. De Walle [et al.] // *J. Med. Screen.* – 2000. – Vol. 7(4). – P. 169–174.
120. Evidence for routine ultrasound screening for fetal abnormalities in the second and third trimesters / Y. Afshar, R. Rao, A. Martirosian [et al.] // *Fetal medicine e-book.* – New York, 2019. – 194 p.
121. Examination of prenatal sonographic findings : intra-abdominal bowel dilation predicts poor gastroschisis outcomes / L. Dewberry, S. A. Hilton, M. V. Zaretsky [et al.] // *Diagn. Ther.* – 2019. – Vol. 7(12). – P. 1–6.
122. Factors affecting parental decisions to terminate pregnancy in the presence of chromosome abnormalities : a Japanese multicenter study / M. Nishiyama, A. Sekizawa, K. Ogawa [et al.] // *Prenatal diagnosis.* – 2016. – Vol. 36(12). – P. 1121–1126.
123. Ferrier, C. Trends in resource use and effectiveness of ultrasound detection of fetal structural anomalies in France : a multiple registry-based study / C. Ferrier, F. K. B. Dhombres. // *Obstetrics and gynaecology.* – 2019. – Vol. 2 :e025482.
124. Fetal pleural effusion : contemporary methods of genetic evaluation / T. Weissbach, A. Kushnir, R. Rasslan [et al.] // *Prenatal diagnosis.* – 2019. – Vol. 39(9). – P. 751–757.
125. Fetal cardiac timing events estimation from doppler ultrasound signals using swarm decomposition / S. Alnuaimi, S. Jimaa, Y. Kimura [et al.] // *Frontiers in physiology.* – 2019. – Vol. 10. – P. 789–790.
126. Fetal ear measurements in the prenatal detection of trisomy 21 / P. Gill, J. Vanhook, J. Fitzsimmons [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 1994. – Vol. 14(8). – P. 739–743.
127. Filly, R. A. Obstetrical sonography : the best way to terrify a pregnant woman / R. A. Filly // *J. Ultrasound med.* – 2000. – P. 19(1). – P. 1–5.
128. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening / S. K. Alldred, Y. Takwoingi, B. Guo [et al.] // *The cochrane database of systematic reviews.* – 2017. – Vol. 15(3) :CD012599.

129. First trimester ultrasound screening for Down syndrome based on maternal age, fetal nuchal translucency and different combinations of the additional markers nasal bone, tricuspid and ductus venosus flow / H. Abele, P. Wagner, J. Sonek [et al.] // *Prenatal diagnosis*. – 2015. – Vol. 12(35). – P. 1182–1186.
130. First trimester prenatal screening in multiple pregnancies. Part I : comparative analysis of serum proteins PAPP-A and p-hCG in pregnancies conceived spontaneously or by in vitro fertilization / V. I. Tsibizova, I. E. Govorov, T. M. Pervunina [et al.] // *Obstetrics, gynecology and reproduction*. – 2020. – Vol. 14(1). – P. 25–33.
131. First trimester prenatal screening in multiple pregnancies. Part II : serum proteins PAPP-A and β -hCG as markers of adverse pregnancy outcomes / V. I. Tsibizova, I. E. Govorov, T. M. Pervunina [et al.] // *Obstetrics, gynecology and reproduction*. – 2020. – Vol. 14(1). – P. 34–43.
132. Forrester, M. B. Epidemiology of triploidy in a population-based birth defects registry / M. B. Forrester, R. D. Merz // *Am J. Med. Genet. Hawaii*. – 2003. – Vol. 119. – P. 319–323.
133. Frontomaxillary facial angles in screening for trisomy 21 at 14–23 weeks' gestation / J. Sonek, M. Borenstein, C. Downing [et al.] // *Am J. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 197(2). – P. 160–161.
134. Frontomaxillary facial angle in trisomy 21 fetuses at 16–24 weeks of gestation / F. Molina, N. Persico, M. Borenstein [et al.] // *Ultrasound obstet gynecol.* – 2008. – Vol. 31(4). – P. 384–387.
135. Gareau-Leonard, A. Evolution of Down syndrome prenatal screening clinical practices in Québec / A. Gareau-Leonard, A. Fillione, L. Labine // *J. Obstet. Gynaecol. Con* – 2020. – Vol. 42(4) – P. 439–445.
136. Gauthier, C. C. The impact of recombinant DNA technology on genetic screening / C. C. Gauthier // *Public aff Q*. – 1989. – Vol. 3(1). – P. 25–48.
137. Ge, Y. Prenatal genetic analysis of three fetuses with abnormalities of chromosome 22 / Y. Ge // *Chinese journal of medical genetics*. – 2020. – Vol. 37(4). – P. 15–32.

138. Gilboa, Y. Second-trimester ultrasound for adjusting patient's risk for down syndrome / Y. Gilboa // *Isr. Med. Assoc. J.* – 2017. – Vol. 19(1). – P. 55–56.
139. Governing the futures of non-invasive prenatal testing : an exploration of social acceptability using the Delphi method / C. Dupras, S. Birko, A. O. Affdal [et al.] // *Social science & medicine.* – 2020. – Vol. 17. – P. 112–130.
140. Granese, R. The value of single umbilical artery in the prediction of fetal aneuploidy : findings in 12,672 pregnant women / R. Granese, C. Coco, P. Jeanty // *Ultrasound Q.* – 2007. – Vol. 23(2). – P. 117–121.
141. Holzman, D. Ultrasound is «the best way to terrify a pregnant woman», says one expert. WebMD website / D. Holzman. – URL: <http://www.webmd.com/baby/news/20000110/ultrasound-is-best-way-terrify-pregnant-woman-says-one-expert>. Posted January 10, 2000. (date of recurrenсe : 01. 09. 2020).
142. Hydramnios : anomaly prevalence and sonographic detection / J. S. Dashe, D. D. McIntire, R. M. Ramus [et al.] // *Obstet gynecol.* – 2002. – Vol. 100(1). – P. 134–139.
143. Hypoplastic nasal bone : a potential marker for facial dysmorphism associated with pathogenic copy number variants on microarray / Y. Z. Gu, D. L. Nisbet, K. L. Reidy, R. Palma-Dias // *Wiley online library.* – 2019. – Vol. 39(2). – P. 116–123.
144. Incidence of gastro intestinal anomalies and surgical outcome of fetuses diagnosed with echogenic bowel and bowel dilatation / A. Laird, P. Shekleton, M. N. Ramesh [et al.] // *Wiley online library.* – 2019. – Vol. 39(12). – P. 1115–1119.
145. Intracardiac echogenic focus and its location : association with congenital heart defects / G. Chiu, A. Zhao, B. Zhang, T. Zhang // *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine.* – 2019. – Vol. 32(18). – P. 3074–3078.
146. Isolated 'soft signs' of fetal choroid plexus cysts or echogenic intracardiac focus – consequences of their continued reporting / G. Prentice, A. Welsh, A. Howat [et al.] // *Australasian journal of ultrasound in medicine.* – 2019. – Vol. 22(4). – P. 253–264.

147. Jelin, A. C. Prenatal genetic testing options / A. C. Jelin, K. G. Sagaser, L. Wilkins-Haug // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 2019. – Vol. 66(2). – P. 281–293.
148. Joshi, H. R. C. Types of fetal anomalies noted in second trimester of pregnancy by Ultrasound / H. R. C. Joshi // *International journal of scientific research.* – 2020. – Vol. 8(12). – P. 123–134.
149. Kähler, C. Updated DEGUM quality requirements for the basic prenatal screening ultrasound examination (DEGUM level I) between 18+0 and 21+6 weeks of gestation / C. Kähler // *Ultraschall Med.* – 2020. – Vol. 41(5). – P. 499–503.
150. Kaplan, R. Incidental fetal Ultrasound findings : interpretation and management / R. Kaplan, S. Adams // *Journal of midwifery and women's health.* – 2018. – Vol. 3(63). – P. 323–329.
151. Kim, M. S. Clinical significance of sonographic soft markers : a review / M. S. Kim, S. Kang // *Journal of genetic medicine.* – 2018. – Vol. 15(1). – P. 1–7.
152. Kitagawa, H. Fetal surgery : a critical review / H. Kitagawa, K. C. Pringle // *Pediatric surgery international.* – 2017. – Vol. 33(4). – P. 421–433.
153. Kousa, Y. A. Prenatal diagnosis of holoprosencephaly / Y. A. Kousa, A. J. Plessis, G. du Vezina // *American journal of medical genetics. Part C : seminars in medical genetics.* – 2018. – № 178(2). – P. 206–213.
154. KTT the concept of sequential screening. In this review, we document our experience with serum / M. Papponetti, G. Sabbatinelli, G. Palka, G. Calabrese // *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology.* – 2019. – Vol. 10(3) :e100050.
155. Kurjak, A. Cranial and facial defects / A. Kurjak // *Revival : CRC handbook of ultrasound in obstetrics and gynecology.* – 2019. – Vol. 1. – P. 193–214.
156. Laird, A. Incidence of gastro-intestinal anomalies and surgical outcome of fetuses diagnosed with echogenic bowel and bowel dilatation / A. Laird // *Prenatal diagnosis.* – 2019. – Vol. 22. – P. 40–45.
157. Luo, A. L. The first data release (DR1) of the LAMOST regular survey / A. L. Luo // *Research in astronomy and astrophysics.* – 2015. – Vol. 8(15). – P. 1095–1124.

158. Mandelblatt, J. Chapter 8 : The spectrum population model of the impact of screening and treatment on US breast cancer trends from 1975 to 2000 // Journal of the national cancer institute : monographs / J. Mandelblatt. – 2006. – Vol. 36. – P. 47–55.
159. Marwan, A. I. Open fetal surgery / A. I. Marwan // Elsevier. Inc. – 2018. – Vol. 1. – P. 499–505.
160. Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21 / M. Agathokleous, P. Chaveeva, L. C. Poon [et al.] // Ultrasound obstet gynecol. – 2013. – Vol. 3(41). – P. 247–261.
161. Meurah, Y. C. Prenatal diagnosis and screening / Y. C. Meurah // Int J. Clin. Med. Public health. – 2019. – Vol. 1(1). – P. 78–82.
162. Microarray analysis has no additional value in fetal aberrant right subclavian artery : description of 268 pregnancies and systematic literature review / L. Sagi-Dain, A. Singer, S. Josefsberg [et al.] // Ultrasound in obstetrics and gynecology. – 2019. – Vol. 53(6). – P. 810–815.
163. Mika, O. A. C. The role of noninvasive prenatal testing as a diagnostic versus a screening tool – a cost effectiveness analysis / O. A. C. Mika // Prenat. Diagn. – 2013. – Vol. 33. – P. 630–635.
164. Naikwadi, A. Antenatal sonographic diagnosis of semilobar holoprosencephaly with associated cleft lip and palate / A. Naikwadi, R. Rege, S. Hameed // BJR case reports. – 2019. – Vol. 5(1) :e20180013.
165. Ng, V. K. Second tier non-invasive prenatal testing in a regional prenatal diagnosis service unit : a retrospective analysis and literature review / V. K. Ng, A. L. Chan, W. L. Lau // Hong Kong Med. J. – 2020. – Vol. 26(1). – P. 10–18.
166. Nicolaides, K. H. 14th World congress on ultrasound in obstetrics and gynecology / K. H. Nicolaides // Expert review of obstetrics and gynecology. – 2004. – Vol. 24(3). – P. 50–58.
167. Nicolaides, K. H. Fetal nuchal translucency : ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy / K. H. Nicolaides // British medical journal. – 1992. – Vol. 304. – P. 867–869.

168. Nicolaides, K. H. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks / K. H. Nicolaides, V. Heath // *Prenatal diagnosis*. – 2002. – Vol. 22(4). – P. 20–22.
169. Nicolaides, K. H. Screening for chromosomal defects / K. H. Nicolaides // *Ultrasound in obstetrics and gynecology*. – 2003. – Vol. 21(4). – P. 313–321.
170. Nicolaides, K. H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks / K. H. Nicolaides // *Prenatal diagnosis*. – 2011. – Vol. 31(1). – P. 7–15. 162
171. Nicolaides, K. H. The 11–13 +6 weeks scan / K. H. Nicolaides. – London, 2004. – 124 p.
172. Non-invasive prenatal diagnostics : recent developments using circulating fetal nucleated cells / P. J. Chen, P. C. Teng, Y. Zhu [et al.] // *Current obstetrics and gynecology reports*. – 2019. – Vol. 1(8). – P. 1–8.
173. Non-invasive prenatal testing : a review of international implementation and challenges / M. Allyse, M. A. Minear, E. Berson [et al.] // *International journal of women's health*. – 2015. – Vol. 7. – P. 113–126.
174. Non-invasive prenatal testing : more caution in counseling is needed in high risk pregnancies with ultrasound abnormalities / B. Oneda, K. Steindl, R. Masood [et al.] // *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. – 2016. – Vol. 200. – P. 72–75.
175. Norton, M. E. Why are we still terryfying pregnant women? / M. E. Norton // *Prenatal diagnostics*. – 2018. – Vol. 3. – P. 1122–1123.
176. Novak, C. M. Obstetric management, tests, and technologies that impact childhood development / C. M. Novak, E. M. Graham // *Developmental medicine and child neurology*. – 2019. – Vol. 61(9). – P. 1002–1007.
177. NSGC practice guideline : prenatal screening and diagnostic testing options for chromosome aneuploidy / K. L. Wilson, J. L. Czerwinski, J. M. Hoskovec [et al.] // *Journal of genetic counseling*. – 2013. – Vol. 22(1). – P. 4–15.
178. Ntimbani, J. Myelomeningocele-A literature review / J. Ntimbani, K. Adrian // *Interdisciplinary neurosurgery*. – 2020. – Vol. 19. – P. 100–102.

179. Nyberg, D. A. Sonographic markers for fetal trisomies : second trimester / D. A. Nyberg, V. L. Souter // *J. Ultrasound Med.* – 2001. – Vol. 20(6). – P. 655–674.
180. Objective assessment of the fetal facial profile at second and third trimester of pregnancy / J. Lu, D. S. Sahota, L. C. Poon [et al.] // *Prenatal diagnosis.* – 2019. – Vol. 39(2). – P. 107–115.
181. Obstetric professionals' perceptions of non-invasive prenatal testing for Down syndrome : clinical usefulness compared with existing tests and ethical implications / O. M. Y. Ngan H. Yi, S. Y. S. Wong [et al.] // *BMC pregnancy and childbirth.* – 2017. – Vol. 17(1). – P. 285.
182. OC26. 03 : A novel simple method for the sonographic detection of fetal aberrant right subclavian artery : a prospective study / E. Kassif, T. Weissbach, B. Messing [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology.* – 2019. – Vol. 54(51). – P. 67–68.
183. Optimal cut-offs for Down syndrome contingent screening in a population of 10,156 pregnant women / P. Guanciali-Franchi, I. Iezzi, A. Soranno [et al.] // *Prenatal diagnosis.* – 2012. – Vol. 32(12). – P. 1147–1150.
184. Outcomes in pregnancies with a confined placental mosaicism and implications for prenatal screening using cell-free DNA / F. R. Grati, J. Ferreira, P. Benn [et al.] // *Genet. Med.* – 2020. – Vol. 22(2). – P. 309–316.
185. Palka, C. Non-invasive prenatal screening : A 20-year experience in Italy / C. Palka // *European journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology.* – 2019. – Vol. 3. – P. 100–105.
186. Palomaki, G. E. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome : An international clinical validation study / G. E. Palomaki // *Genetics in medicine.* – 2011. – Vol. 11(13). – P. 913–920.
187. Pandya, P. Natural history of trisomy 21 fetuses with increased nuchal translucency thickness / P. Pandya // *Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International society of ultrasound in obstetrics and gynecology.* – 1995. – Vol. 5(6). – P. 3.

188. Penrose L. S. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism / L. S. Penrose // *J. Genet.* – 1933. – Vol. 88(1). – P. 9–14.
189. Performance of screening ultrasound as an adjunct to screening mammography in women across the spectrum of breast cancer risk / J. M. Lee, R. F. Arao, B. L. Sprague [et al.] // *JAMA Internal medicine.* – 2019. – Vol. 179(5). – P. 658–667.
190. Pistorius, L. Why first trimester screening is so important – gynaecology / L. Pistorius // *The specialist forum.* – 2019. – Vol. 19. – P. 18–22.
191. Pregnancy outcome following prenatal diagnosis of chromosomal anomaly : a record linkage study of 26,261 pregnancies / M. Jacobs, S. A. Cooper, R. McGowan, S. M. Nelson // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(12) :e0166909.
192. Prenatal and postnatal prevalence of Turner's syndrome : a registry study / C. H. Gravholt, S. Juul, R. W. Naeraa, J. Hansen // *BMJ (Online).* – 1996. – Vol. 312(7022). – P. 16–21.
193. Prenatal detection of fetal trisomy 18 through abnormal sonographic features / L. Yeo, E. R. Guzman, D. Day-Salvatore [et al.] // *J. Ultrasound med.* – 2003. – Vol. 22(6). – P. 581–590.
194. Prenatal diagnosis of Down syndrome : A 13-year retrospective study / A. Vičić, T. Hafner, I. Vlatković [et al.] // *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology.* – 2017. – Vol. 56(6). – P. 731–735.
195. Prenatal diagnosis of pathogenic genomic imbalance in fetuses with increased nuchal translucency but normal karyotyping using chromosomal microarray / T. Y. Leung, K. A. Yeung, W. C. Leung [et al.] // *Hong Kong Med. J.* – 2019. – Vol. 25, supp. 4. – P. 45–51.
196. Prenatal diagnosis of triploidy during the second trimester of pregnancy / E. Jauniaux, D. R. Brown, C. Rodeck, K. H. Nicolaides // *Obstet gynecol.* – 1996. – Vol. 88(6). – P. 983–989.
197. Quantification of fetal nucleated cells in maternal blood of pregnant women with a male trisomy 21 fetus using molecular cytogenetic techniques / K. Krabchi,

- M. Gadji, O. Samassekou [et al.] // Prenatal diagnosis. – 2006. – № 26(1). – P. 28–34.
198. Relevance of detection of isolated aberrant right subclavian artery (ARSA) in a low-risk screened population / P. Charan, E. O'Mahony, D. Hutchinson [et al.] // Ultrasound in obstetrics & gynecology. – 2018. – Vol. (52). – P. 93–95.
199. Repeated measurement of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in Down syndrome screening : A validation study / G. E. Palomaki, D. E. Wright, A. M. Summers [et al.] // Prenatal diagnosis. – 2006. – Vol. 26(8). – P. 730–739.
200. Retrospective analysis of indications for termination of pregnancy / O. Ozyuncu, G. Orgul, A. Tanacan [et al.] // Journal of obstetrics and gynaecology. – 2019. – Vol. 39(3). – P. 355–358.
201. Retzke, J. Comparison of three methods of cervical measurement in the first trimester : single line, two line, and tracing / J. Retzke // IUOG. – 2017. – Vol. 7. – P. 85–92.
202. Risk for aneuploidy in the structurally normal growth restricted fetus / B. K. Brar, V. Bhatt, P. Patil [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2018. – Vol. 220(1). – P. 573.
203. Role of serial ultrasound screening of venous thrombosis in oncologic children with central lines / P. Previtali, S. Paladini, L. Gandini [et al.] // Pediatric hematology oncology journal. – 2019. – Vol. 4(1). – P. 1–6.
204. Sairam, S. Natural history of fetal hydronephrosis diagnosed on mid-trimester ultrasound / S. Sairam // Ultrasound in obstetrics and gynecology : the official journal of the International society of ultrasound in obstetrics and gynecology. – 2001. – Vol. 17(3). – P. 191–196.
205. Sal, H. Perinatal outcome of fetal echogenic bowel : a single-center retrospective cohort study / H. Sal // Obstetrics. Maternal-fetal medicine and perinatology gynecol obstet reprod med. – 2019. – № 6(25). – P. 1540–1548.
206. Scioscia, M. A critical analysis on I. perinatal mortality in a 50-year span / M. Scioscia // E. J. of O & G. – 2007. – Vol. 130. – P. 60–65.

207. Screening for trisomies by cell-free DNA testing of maternal blood : consequences of a failed result / R. Revello, L. Sarno, A. Ispas [et al.] // *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. – 2016. – Vol. 47(6). – P. 698–704.
208. Screening options and role of biochemical markers in the risk assessment of Down syndrome, trisomy 18, and neural tube defects / I. K. Mohan, S. A. Khan, R. Jacob, M. V. Bhasker // *International journal of clinical medicine research*. – 2018. – Vol. 5(4). – P. 90–96.
209. Screening performance and costs of different strategies in prenatal screening for trisomy 21 / K. O. Kagan, M. Schmid, M. Hoopmann [et al.] // *Geburtshilfe. Frauenheilkunde*. – 2015. – Vol. 3(75). – P. 244–250.
210. Screrren, M. Correct estimation of parameters for ultrasound nuchal translucency screening / M. Screrren // *Prenat. Diagn.* – 1998. – Vol. 18. – P. 511–523.
211. Shiefa, S. First trimester maternal serum screening using biochemical markers PAPP-A and free β -hCG for Down syndrome, Patau syndrome and Edward syndrome / S. Shiefa // *Indian journal of clinical biochemistry*. – 2013. – Vol. 28 (1). – P. 3–12.
212. Singh, Ch. Revisiting absent nasal bone in the second trimester / Ch. Singh, S. Thakur // *Prenat Diagn.* – 2020. – Vol. 21. – P. 462–468.
213. Sinkar, P. Prenatal serum-screening-A summary of our experience with high risk reporting / P. Sinkar, I. Sandhya // *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*. – 2020. – Vol. 12. – P. 1–6.
214. Second-trimester screening for trisomy-21 using prefrontal space ratio / P. Charan, P. Chaveeva, M. Agathokleous [et al.] // *Diagn ther.* – 2013. – Vol. 34(1). – P. 50–55.
215. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome : a meta-analysis / R. Smith-Bindman, W. Hosmer, V. A. Feldstein [et al.] // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285(8). – P. 1044–1055.
216. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). The role of ultrasound in women who undergo cell-free DNA screening / M. E. Norton, J. R. Biggio, J. A. Kuller,

- S. C. Blackwell // American journal of obstetrics and gynecology. – 2017. – Vol. 216(3). – P. 2–7.
217. Sonek, J. Second trimester ultrasound markers of aneuploidy / J. Sonek, C. Croom // Clin. Obstet gynecol. – 2014. – Vol. 57(1). – P. 159–181.
218. Sonologist's characteristics related to a higher quality in fetal nuchal translucency measured in primary antenatal care centers / A. Torrent, G. Manrique, T. Gómez Castelló [et al.] // Prenatal diagnosis. – 2019. – Vol. 39(10). – P. 934–939.
219. Steele, M. W. Chromosome analysis of human amniotic fluid cells / M. W. Steele, W. R. Jr. Breg // Lancet. – 1966. – Vol. 1(7434). – P. 383–385.
220. Strawberry-shaped skull in fetal trisomy 18 / K. H. Nicolaidis, D. R. Salvesen, R. J. Snijders, C. M. Gosden // Fetal diagn ther. – 1992. – Vol. 7(2). – P. 132–137.
221. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome / P. A. Boyd, C. Devigan, B. Khoshnood [et al.] // BJOG. – 2008. – Vol. 115(6). – P. 689–696.
222. Survival of trisomy 18 cases in Japan / G. Imataka, A. Nitta, H. Suzumura [et al.] // Genet. Couns. – 2007. – Vol. 18(3). – P. 303–308.
223. Svirsky, R. Indications for genetic testing leading to termination of pregnancy / R. Svirsky, M. Pekar-Zlotin, U. Rozovski // Archives of gynecology and obstetrics. – 2019. – Vol. 300(5). – P. 1221–1225.
224. Tay-Sachs disease – carrier screening, prenatal diagnosis, and the molecular era / M. Kaback, J. Lim-Steele, D. Dabholkar [et al.] // JAMA – Journal of the American medical association. – 1993. – Vol. 270(19). – P. 2307–2315.
225. Technology-driven prenatal screening results disclosure and management / A. Arjunan, R. Ben-Shachar, J. Kostialik [et al.] // Telemed. J. E. Health. – 2020. – Vol. 26(1). – P. 8–17.
226. The contingent use of cell-free fetal DNA for prenatal screening of trisomies 21, 18, 13 in pregnant women within a national health service : a budget impact

- analysis / F. Prefumo, D. Paolini, G. Speranza [et al.] // PLOS One. – 2019. – Vol. 14(6) :e0218166.
227. The efficacy, safety and acceptability of medical termination of pregnancy provided by standard care by doctors or by nurse-midwives : a randomised controlled equivalence trial / K. H. Kopp, R. Gomperts, E. Salomonsson [et al.] // BJOG : An International journal of obstetrics & gynaecology. – 2015. – Vol. 122(4). – P. 510–517.
228. The noninvasive prenatal testing for Down's Syndrome. Retrospective study of 8821 patients / C. Belloin, F. Jacquemard, C. Bernabé-Dupont [et al.] // Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction. – 2016. – Vol. 45(9). – P. 1127–1132.
229. The prefrontal space ratio in second and third trimester screening for trisomy 21 / B. Yazdi, J. Sonek, C. Oetting [et al.] // Ultrasound obstet gynecol. – 2013. – Vol. 41(3). – P. 262–266.
230. The utility of nuchal translucency ultrasound in identifying rare chromosomal abnormalities not detectable by cell-free DNA screening / V. K. Berger, M. E. Norton, T. N. Sparks [et al.] // Prenatal diagnosis. – 2020. – Vol. 2(40). – P. 185–190.
231. Toufaily, M. H. Causes of congenital malformations / M. H. Toufaily // Birth defects research. – 2018. – Vol. 2(110). – P. 87–91.
232. Ultrasound markers in fetal hydronephrosis to predict postnatal surgery / T. A. Kiener, C. Wohlmuth, C. Schimke [et al.] // Ultraschall in der medizin. – 2018. – Vol. 23. – P. 81–89.
233. Waingankar, N. History of ultrasound / N. Waingankar, E. Goldenberg, B. R. Gilbert // Ultrasound of the male genitalia. – 2015. – Vol. 2(78). – P. 1–9.
234. Wald, N. Antenatal screening for Down syndrome / N. Wald, H. Cuckle, P. Royston // The Lancet. – 1988. – Vol. 332(8624). – P. 1362.
235. Wald, N. J. European society of mastology consensus conference on breast cancer screening : report of the evaluation committee / N. J. Wald, J. Chamberlain,

- A. Hackshaw // *British journal of radiology*. – 1994. – Vol. 67(802). – P. 925–933.
236. Wald, N. J. Papers UKCCCR multicentre randomised controlled trial of one and two view mammography in breast cancer screening / N. Wald // *BMJ*. – 1995. – Vol. 311(7014). – P. 1189–1193.
237. Wald, N. J. Prenatal screening for serious congenital heart defects using nuchal translucency : a meta-analysis / N. J. Wald, J. K. Morris, K. S. J. Walker // *Prenat Diagn*. – 2008. – Vol. 28(12). – P. 1094–1104.
238. We would have missed out so much had we terminated' : what fathers of a child with Down syndrome think about current non-invasive prenatal testing for Down syndrome / B. How, A. Smidt, N. J. Wilson [et al.] // *Journal of intellect disabil*. – 2019. – Vol. 23(3). – P. 290–309.
239. Wellesley, D. Diagnosis and outcome in nonhydropic fetal pleural effusions / D. Wellesley, D. T. Howe // *Prenatal diagnosis*. – 2018. – Vol. 38(11). – P. 866–869.
240. Wilkins, I. Separation of the great toe in fetuses with Down syndrome / I. Wilkins // *J. Ultrasound med*. – 1994. – Vol. 13(3). – P. 229–231.
241. Woo, J. A short history of the development of Ultrasound in obstetrics and gynecology / J. Woo. – London, 1939.
242. Xu, L. Higher-human chorionic gonadotropin and estrogen levels during the first 6 weeks of pregnancy are associated with threatened abortion / L. Xu // *Bioscience trends*. – 2019. – Vol. 13(3). – P. 245–252.
243. Zhang, W. Cost-effectiveness of prenatal screening and diagnostic strategies for Down syndrome : a microsimulation modeling analysis / W. Zhang, T. Mohammadi, J. A. A. Sou // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol. 14(12) :e0.
244. Ziolkowska, K. The clinical usefulness of biochemical (free β -hCG, PAPP-A) and ultrasound (nuchal translucency) parameters in prenatal screening of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy / K. Ziolkowska // *Ginekologia. Polska*. – 2019. – Vol. 90 (3). – P. 161–166.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1.1. – Сроки проведения пренатального скрининга и уточняющей диагностики	18
Таблица 1.1. – Критерии оценки эффективности пренатального скрининга	24
Таблица 1.2. – Национальные рекомендации по пренатальной ультразвуковой диагностике в 18 Европейских странах (по данным EUROCAT)	26
Таблица 1.3 – Наиболее распространенные ультразвуковые маркеры хромосомных аномалий	31
Рисунок 2.1. – Данные беременных женщин, взятых на учет в Республике Татарстан 2012–2019 гг.	42
Таблица 2.1. – Количественная характеристика беременных, участвовавших в комбинированном пренатальном скрининге в Республике Татарстан.....	42
Таблица 2.2. – Данные обследования беременных группы высокого риска хромосомной патологии у плода.....	43
Рисунок 2.2. – Структура выявления синдрома Дауна у плода за период 2012–2019 гг. в Республике Татарстан	45
Рисунок 2.3. – Алгоритм комбинированного пренатального скрининга на сроке беременности 11–13+6недель	49
Рисунок 2.4. – Маршрутизация беременных на этапе пренатального обследования	50
Рисунок 3.1. – Охват беременных комбинированным пренатальным скринингом за период 2012–2019 гг. в Республике Татарстан ...	60
Рисунок 3.2. – Доля беременных старше 35 лет среди всех прошедших комбинированный пренатальный скрининг (%) за период 2012–2019 гг. в РТ	61
Рисунок 3.3. Доля беременных группы высокого риска среди общего количества обследованных за период 2012–2019 гг. в РТ.....	62

Рисунок 3.4. – Доля беременных, которым была выполнена инвазивная пренатальная диагностика (ИПД) среди беременных группы высокого риска за период 2012–2019 гг. в РТ	62
Рисунок 3.5. – Структура хромосомных аномалий, выявленных в первом триместре беременности, подтвержденная инвазивной диагностикой за 2012–2019 гг. в РТ	63
Рисунок 3.6. – Примеры расчета риска ХА у плода при помощи программы «Астрайя» по результатам комбинированного пренатального скрининга.....	65
Таблица 3.1. – Результаты комбинированного пренатального скрининга в РТ за 2012–2019 гг., необходимые для расчета эффективности скрининга	66
Рисунок 3.7. – Чувствительность комбинированного пренатального скрининга за период 2012–2019 гг. в РТ	66
Рисунок 3.8. – Специфичность комбинированного пренатального скрининга в выявлении хромосомных аномалий плода за период 2012–2019 гг. в РТ	67
Рисунок 3.9. – Факторы, влияющие на распределение в группе высокого риска ХА у плода за период 2012–2019 гг. в РТ.....	68
Рисунок 3.10. –Динамика выявления синдрома Дауна у плодов в первом триместре беременности за период 2012–2019 гг. в Республике Татарстан	69
Таблица 3.2. – Показатели комбинированного пренатального скрининга диагностики синдрома Дауна у плода в РТ за 2012–2019 гг., необходимые для расчета показателей эффективности	70
Рисунок 3.11 – Специфичность комбинированного пренатального скрининга по выявлению синдрома Дауна у плода за период 2012–2019 гг. в РТ	71

Рисунок 3.12 – Чувствительность комбинированного пренатального скрининга по выявлению синдрома Дауна у плода за период 2012–2019 гг. в РТ	72
Таблица 3.3 – Данные беременных из группы «ложноотрицательных» результатов по синдрому Дауна у плода за 2012 г. в РТ	73
Таблица 3.4 – Результаты определения биохимических маркеров у беременных группы ложноотрицательных результатов за 2012 г. в РТ.....	74
Таблица 3.5 – Сравнительная характеристика беременных с синдромом Дауна у плода и беременных с нормальным кариотипом плода (N=66; 2012–2014 гг.)	77
Рисунок 3.13 – ROC-кривые классифицирующих маркеров для женщин группы среднего и низкого риска	79
Таблица 3.6 – Диагностические характеристики для классифицирующих маркеров для беременных групп среднего и низкого риска	79
Рисунок 3.14 – Диагностический алгоритм для выявления ложноотрицательных результатов синдрома Дауна у плода во втором и третьем триместре беременности	81
Таблица 3.7 – Результаты повторного определения биохимических маркеров у женщин группы среднего риска (1:101–1:1000) за 2013–2014 гг.	82
Рисунок 3.15 – Протокол ультразвукового исследования в рамках контингентного скрининга во втором и третьем триместрах беременности.....	84
Рисунок 3.16 – Пример перерасчета риска ХА у плода до 14-й недели Беременности	86
Рисунок 3.17 – Диаграмма распределения ультразвуковых маркеров, выявленных во II и III триместрах у беременных группы среднего и низкого риска	89
Рисунок 3.18 – Гипоплазия носовых костей и преназальный отек на сроке 32 недели	90

Рисунок 3.19 – Аплазия носовых костей у плода с синдромом Дауна на сроке 19 недель.....	90
Рисунок 3.20 – Порок сердца у плода – малый дефект межжелудочковой перегородки на сроке беременности 32 недели.....	91
Рисунок 3.21 – Единственная артерия пуповины у плода на сроке 20 недель беременности.....	91
Рисунок 3.22 – Сандалевидная щель стопы у плода и у ребенка с синдромом Дауна	92
Рисунок 3.23 – Двусторонний гидронефроз у плода на сроке 21 неделя беременности.....	92
Рисунок 3.24 – Признак «двойного пузыря» при атрезии двенадцатиперстной кишки (увеличенный желудок, расширенная 12-перстная кишка)	93
Рисунок 3.25 – Общий атриовентрикулярный канал у плода с синдромом Дауна на сроке 20–21 неделя беременности	93
Рисунок 3.26 – Многоводие при высоком риске атрезии пищевода/12-перстной кишки у плода на сроке 19 недель (метод измерения: максимальный вертикальный карман жидкости).....	94
Рисунок 3.27 – Порок сердца – Тетрада Фалло у плода с синдромом Дауна на сроке 20 недель.....	94
Рисунок 3.28 – Клинодактилия у плода с синдромом Дауна на сроке 20 недель беременности (искривление мизинца).....	95
Рисунок 3.29 – Брахидактилия у плода с синдромом Дауна (отсутствие средней фаланги мизинца).....	95
Таблица 3.8 – Ультразвуковые маркеры, выявленные у плода с синдромом Дауна во II и III триместрах беременности.....	96
Рисунок 3.30 – Диагностический алгоритм для комбинированного скрининга по синдрому Дауна у плода	99

Рисунок 3.31 – Диаграмма распределения времени выявления ложноотрицательных результатов синдрома Дауна за период 2012–2019 гг. в РТ	100
Рисунок 3.32 – График распределения доли случаев синдрома Дауна, выявленных постнатально, за период 2012–2019 гг.	100
Таблица 3.9 – Сравнительная характеристика группы контроля и основной группы по применению контингентного скрининга по выявлению синдрома Дауна у плода	101
Таблица 3.10 – Сравнительный анализ диагностических характеристик ультразвуковой диагностики во втором и третьем триместре беременности по выявлению синдрома Дауна у плода	101
Таблица 3.11– Другие хромосомные аномалии (кроме синдрома Дауна), выявленные пренатально в Республике Татарстан за период 2012–2020 гг.....	104
Рисунок 3.33 – Расчет риска хромосомных аномалий у плода с синдромом Эдвардса, группа риска низкая. Отсутствие биохимических маркеров.....	106
Рисунок 3.34 – Оценка архива изображения с измерением толщины воротникового пространства и кости носа. Отсутствие УЗ-маркеров в I триместре у плода с синдромом Эдвардса.....	107
Рисунок 3.35 – Расчет риска хромосомных аномалий у плода с синдромом Ди Джорджи, группа риска низкая	107
Рисунок 3.36 – Оценка архива изображения с измерением толщины воротникового пространства и кости носа. Отсутствие УЗ-маркеров в I триместре у плода с синдромом Ди Джорджи	108
Рисунок 3.37 – Кисты сосудистых сплетений у плода с синдромом Ди Джорджи на сроке 19–20 недель	108
Рисунок 3.38 – Гипоплазия аорты у плода с синдромом Ди Джорджи на сроке 19–20 недель	109

Рисунок 3.39 – Алгоритм контингентного скрининга хромосомных аномалий
плода у беременных группы низкого/среднего риска
во втором и третьем триместрах беременности 111

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Стандартный талон-направление для прохождения скрининга

Стандартный талон-направление в ОКПД		штрих-код	
Данные о пациентке (заполняются в женской консультации только печатными буквами)			
ФИО беременной: _____			
Дата рождения: _____ <small>число / месяц / год</small>		Контактный тел.: _____	
Адрес проживания: _____			
Район: _____		Нас.пункт: _____	
Страховая компания: _____		№ страхового полиса: _____	
Леч. учрежд.: _____		Город: _____	
ФИО врача: _____		Конт. тел. врача: _____	
АНАМНЕЗ:	Этническая группа: <input type="checkbox"/> белая; <input type="checkbox"/> черная; <input type="checkbox"/> азиатка; <input type="checkbox"/> восточная азия; <input type="checkbox"/> смешанная		
Хромосомные аномалии предыдущего плода или ребенка: <input type="checkbox"/> трисомия 21; <input type="checkbox"/> трисомия 18; <input type="checkbox"/> трисомия 13			
Количество родов: _____		Курение: <input type="checkbox"/> нет; <input type="checkbox"/> да; <input type="checkbox"/> нет сведений	
Сахарный диабет: <input type="checkbox"/> отсутствует; <input type="checkbox"/> тип 1; <input type="checkbox"/> тип 2		Зачатие: <input type="checkbox"/> естественное; <input type="checkbox"/> стимуляция овуляции без ЭКО	
<input type="checkbox"/> ЭКО; <input type="checkbox"/> инсеминация спермой мужа; <input type="checkbox"/> инсеминация донорская; <input type="checkbox"/> GIFT; <input type="checkbox"/> ICSI			
если ЭКО, то укажите: <input type="checkbox"/> обычное; <input type="checkbox"/> замороженная яйцеклетка (возраст матери при заморозке _____ лет);			
<input type="checkbox"/> донорская яйцеклетка; <input type="checkbox"/> донорский эмбрион (возраст донора при взятии яйцеклеток/эмбриона _____ лет)			
Данные об обследовании (заполняются в ОКПД)			
УЗИ:	Дата: _____	Врач УЗД (ФИО): _____	
		FMF ID: _____	
Многоплодная беременность: <input type="checkbox"/> да; <input type="checkbox"/> нет		Количество плодов: _____	
Хориальность: <input type="checkbox"/> монохориальная; <input type="checkbox"/> дихориальная		Амниальность: <input type="checkbox"/> моноамниальная; <input type="checkbox"/> диамниальная	
Плод 1		Плод 2	
КТР: _____ мм	ЧСС: _____ уд/мин	КТР: _____ мм	ЧСС: _____ уд/мин
ТВП: _____ мм		ТВП: _____ мм	
Пульсац. индекс венозного протока: _____		Пульсац. индекс венозного протока: _____	
Носовые кости: <input type="checkbox"/> опред-ся (N); <input type="checkbox"/> аплазия/гипоплазия		Носовые кости: <input type="checkbox"/> опред-ся (N); <input type="checkbox"/> аплазия/гипоплазия	
Трикуспидальный клапан: <input type="checkbox"/> норма <input type="checkbox"/> реверс		Трикуспидальный клапан: <input type="checkbox"/> норма <input type="checkbox"/> реверс	
Эхо-маркеры патологии: _____		Эхо-маркеры патологии: _____	
_____		_____	
Биохимический скрининг:		Дата взятия крови: _____	Печать кабинета ГД
ФИО и подпись медсестры: _____			
Вес пациентки (кг): _____			
<small>Примечание: 1. ОКПД - окружной кабинет ГД 2. Талон из ОКПД передается в лабораторию биохимического скрининга вместе с взятым в процедурном кабинете образцом крови беременной для внесения необходимых данных в расчет индивидуального риска и учета случая ГД</small>			