

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Тухбатуллин Мунир Габдулфатович

Официальные оппоненты:

Гус Александр Иосифович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел визуальной диагностики, отделение ультразвуковой и функциональной диагностики, главный научный сотрудник

Эсетов Мурад Азединович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом ультразвуковой диагностики, доцент кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «22» ноября 2023 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.22 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук



Павлова Ольга Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Коростин, Д. О., 2019; Gareau-Leonard A., 2020; Grati F.R, 2020).

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% (Гус А.И. и соавт., 2020).

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) (Arigul T., 2020; Ziolkowska K., 2019).

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, так и на примере отдельных субъектов, таких как Московская область, Ростовская область, Ленинградская область, Кировская область, Республика Татарстан 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 (Жученко Л.А. и соавт., 2014).

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 триместре 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 (Anselem O., 2020; Zhang W., 2020). С другой стороны, всего 60–80% случаев трисомии 21 выявляются в первом триместре беременности, и еще 18–33% во втором триместре беременности. Это означает, что

приблизительно в 2–22% случаев СД диагностируются во время родов (Borrell A., 2019; Ferrier C., 2019; Pistorius L., 2019).

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 (Afshar, Y., 2019, Buyukbayrak E.E., 2020; Erkamp J.S., 2020).

На указанных сроках УЗИ плода проводится путем оценки «мягких маркеров» ХА. Поиск данных маркеров с одной стороны не требует специальной переподготовки врача УЗИ, потому что является детальной оценкой всех анатомических характеристик плода при помощи УЗИ, с другой стороны, напрямую зависит от опыта врача и уровня практической подготовленности (Beke A., 2019; Desai P., 2019; Singh Ch., 2020). 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 отсутствуют данные 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, с другой стороны – с отсутствием грубых структурных аномалий, доступных оценке при помощи ультразвуковых методов исследования (Емельяненко Е.С., 2019), 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 УЗИ.

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.

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, для наблюдения квалифицированными экспертами ультразвуковой диагностики.

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

На основании проведенного исследования оптимизирован 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 ультразвуковой 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.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования являлись беременные, прошедшие комбинированный пренатальный скрининг за период 2012–2020 гг. в Республике Татарстан. Предметом исследования являлась проблема сложности выявления синдрома Дауна у плода во втором и третьем триместре у беременных группы среднего и низкого риска, сформированного по результатам комбинированного пренатального скрининга.

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.

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 Congress on 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). Апробация 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. Получен патент №2021110444 «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; 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.

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».

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 источника литературы, 51 отечественных и 193 иностранных. Диссертация иллюстрирована 16 таблицами и 44 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материалов и методов исследования

В основу данного диссертационного исследования положен анализ результатов проведения пренатального скрининга в Республике Татарстан за период с 2012 по 2020 г. За указанный период в женских консультациях Республики Татарстан на учет были поставлены 402 513 беременных женщин, из которых на сроке беременности до 14 недель – 371 860. Всего за период 2012–2020 гг. в рамках комбинированного пренатального скрининга были обследованы 320 242 беременных, что составило 86,12% от всех беременных состоящих на учете на сроке беременности до 14 недель, из них, расчетно высокий риск ($>1:100$) был обнаружен у 7099 (2,2%). Всем беременным группы высокого риска была рекомендована инвазивная диагностика. Доминирующей ИПД является биопсия ворсин хориона (69,8%; 4024 из 5764). Лидирующими ХА оказались трисомии 21, 18 и 13 (75,7%; 1006 из 1329).

Дизайн исследования

В основу работы положен анализ беременных, обследованных в рамках пренатального скрининга 2012–2020 гг., которые были разделены в следующие группы:

Основная группа – 198 321 беременных, которые были обследованы в рамках раннего пренатального скрининга с 2015–2019 гг. и отслежены до момента родов (возраст: $33,3 \pm 6,2$, мин.–макс.: 22–46).

Группа исторического контроля – 114822 беременных, которые были обследованы в рамках комбинированного пренатального скрининга с 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 ($p > 0,05$).

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.

Данные биохимического и УЗ скрининга вводились в программный продукт «Астрая» (Astraia Software GmbH, Мюнхен, Германия), который высчитывает индивидуальный риск беременной по трисомиям 21, 18 и 13 плода. Как видно из Рисунка 1, 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.

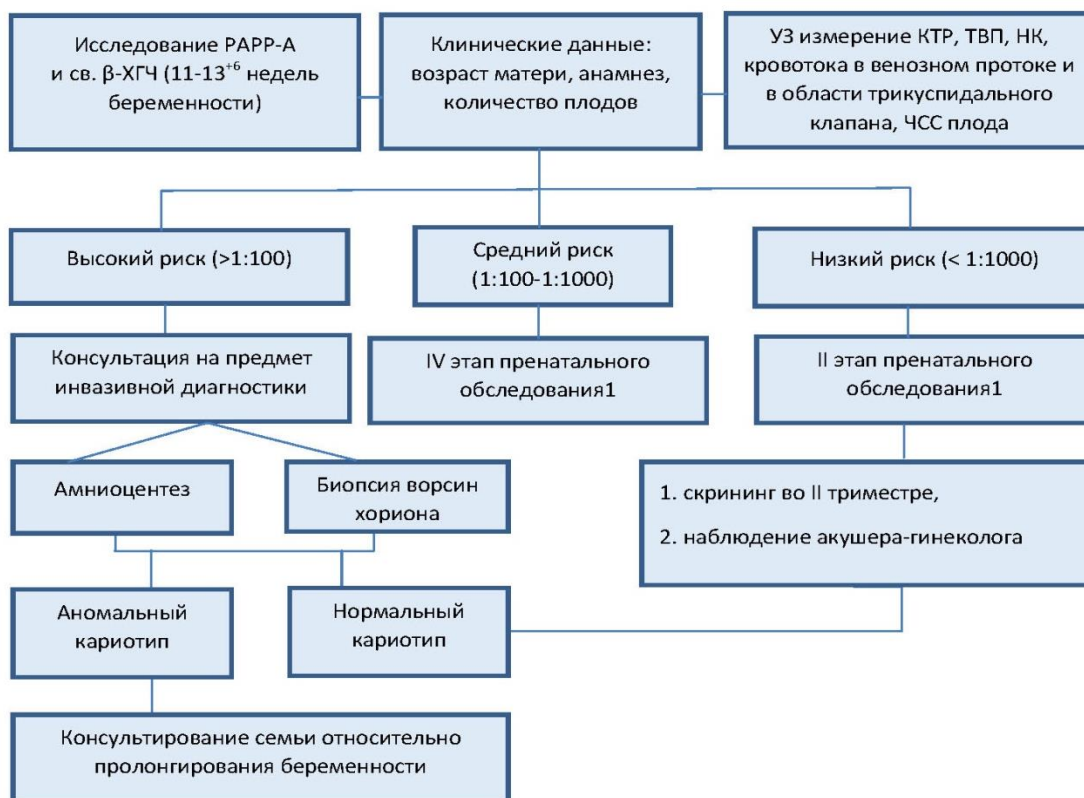


Рисунок 1 – Алгоритм комбинированного пренатального скрининга на сроке беременности 11–13+6 недель

1. Этапы пренатального обследования приведены на Рисунке 2.

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 III уровня (рисунок 2).

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

Беременные наблюдались до исходов беременности, при этом регистрировались данные пренатальных скрининговых обследований. В данной популяции оценивалась эффективность, чувствительность, специфичность, охват и другие критерии эффективности скрининговых мероприятий.

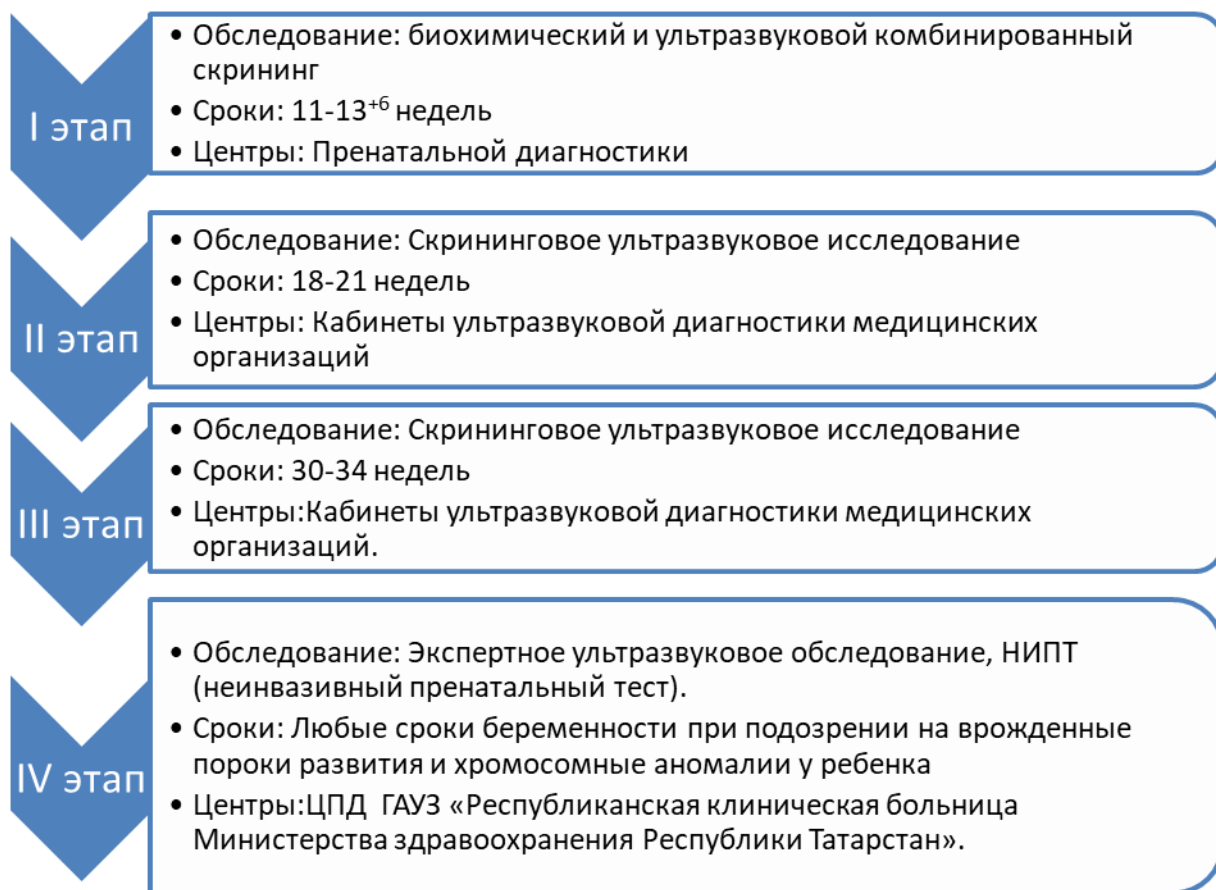


Рисунок 2 – Маршрутизация беременных на этапе пренатального обследования

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За период 2012–2019 гг. в Республике Татарстан в женских консультациях состояли на учете 402 513 беременных, 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% [12, 27]. В течение последних трех лет ОБС стабильно выше 90%.

За 2012–2020 гг. 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. В РТ данный показатель значительно благоприятнее, чем в других субъектах РФ [12, 169].

В результате проведенных инвазивных процедур за 2012–2019 гг. было выявлено 1329 ХА (Рисунок 3).

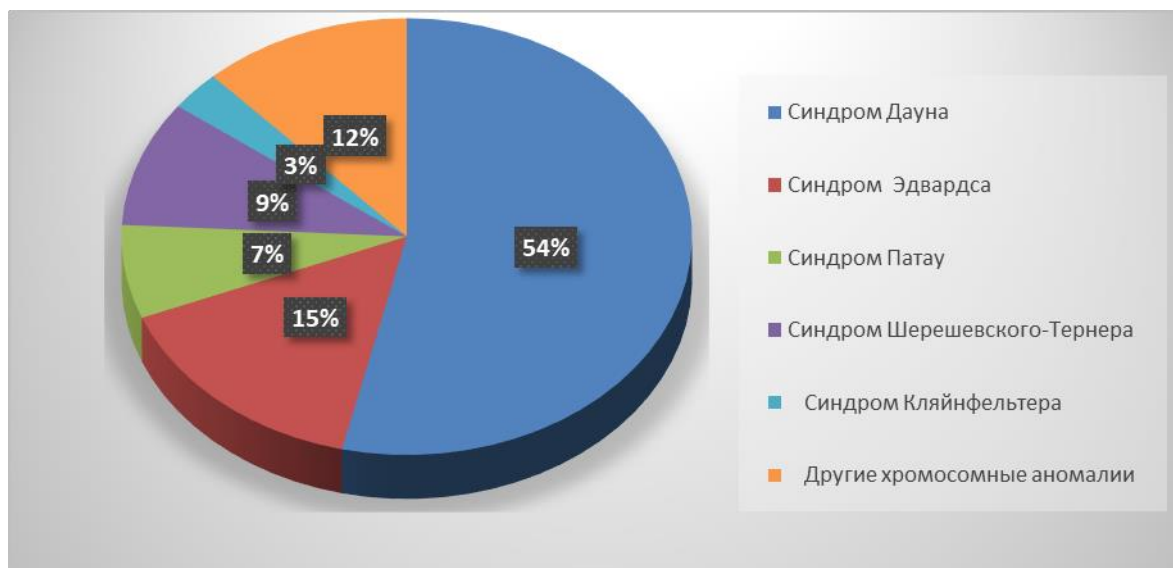


Рисунок 3 – Диаграмма распределения хромосомных аномалий, выявленные в первом триместре беременности в рамках комбинированного пренатального скрининга за период 2012–2019 гг. в РТ

Чувствительность скрининга по выявлению ХА за период 2012–2020 гг. оставалась относительно стабильной, с наилучшим показателем в 2016 г. (86,2%) (Рисунок 4).

Что касается специфичности (Рисунок 5), 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.

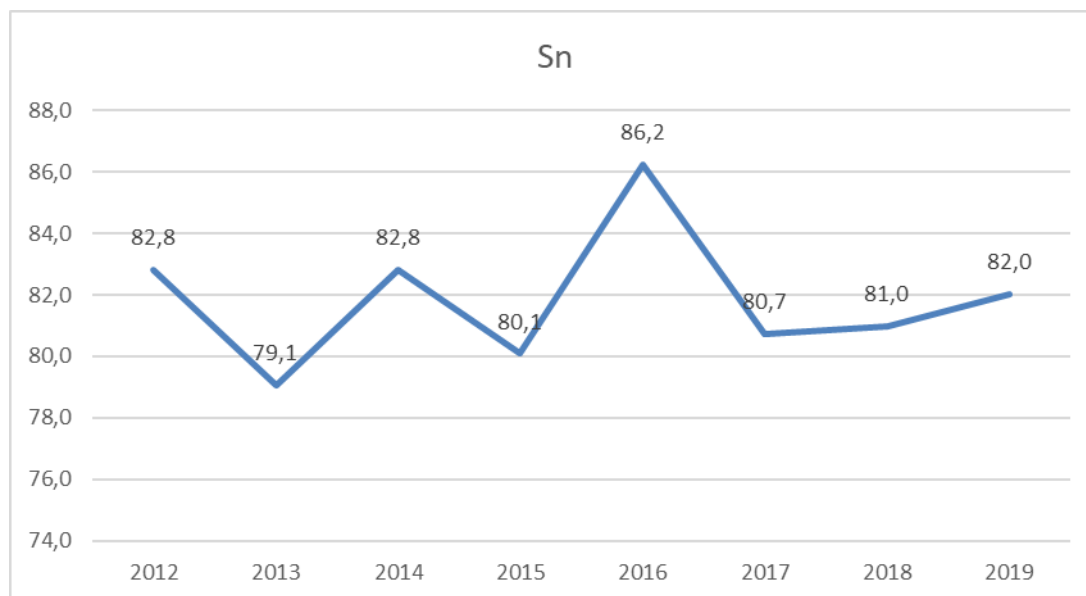


Рисунок 4 – График чувствительности комбинированного пренатального скрининга за период 2012–2019 гг. в РТ

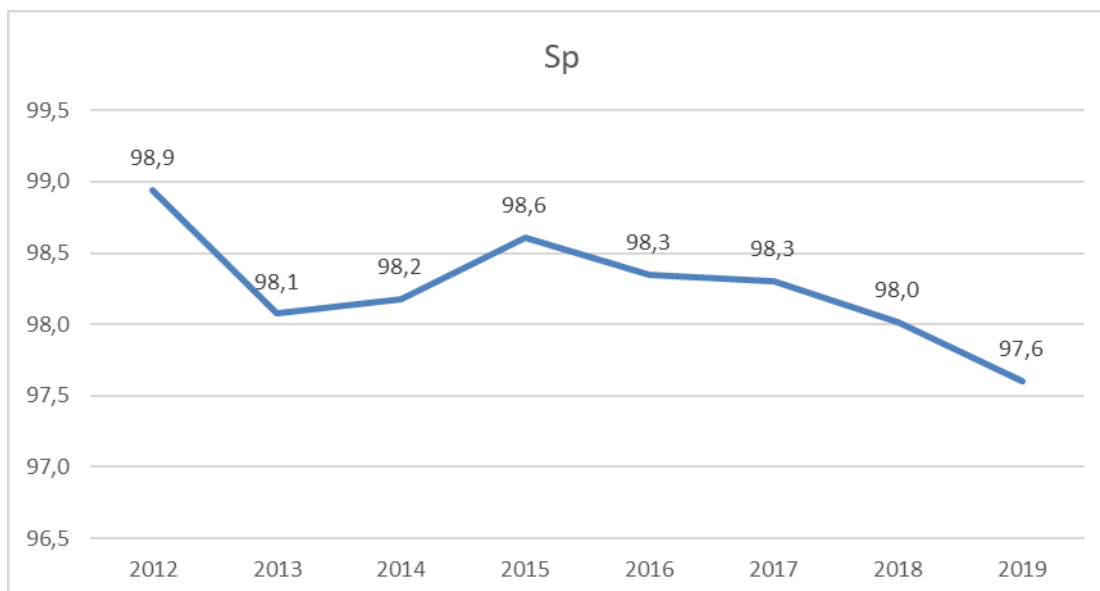


Рисунок 5 – Специфичность комбинированного пренатального скрининга в выявлении хромосомных аномалий плода за период 2012–2019 гг. в РТ

Чувствительность комбинированного пренатального скрининга в выявлении ХА у плода за период 2012–2019 гг. составила 81,8%, а специфичность – 98,3%.

За период 2012–2020 гг. 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 сочетанному или изолированному применению УЗИ.

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 [38], на синдром Дауна направлены основные диагностические мероприятия в пренатальном периоде.

Для определения показателей чувствительности и специфичности были рассчитаны показатели ложноотрицательных и истинно-положительных результатов, а также ложноположительных и истинно-отрицательных результатов (Таблица 1). При анализе последней видно, что абсолютное количество ложноотрицательных результатов по СД у плода относительно стабильное и составляет в среднем 10 случаев в год.

Таблица 1 – Показатели комбинированного пренатального скрининга по выявлению синдрома Дауна у плода в РТ за 2012–2019 гг., необходимые для расчета показателей эффективности

	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

Продолжение Таблицы 1

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: СД – синдром Дауна 2. ИД – инвазивная диагностика.

Кривая специфичности в общих чертах повторяет тенденции выявления всех ХА, а также характеризуется допустимым интервалом 2–3% ложноположительных результатов (Рисунок 6).

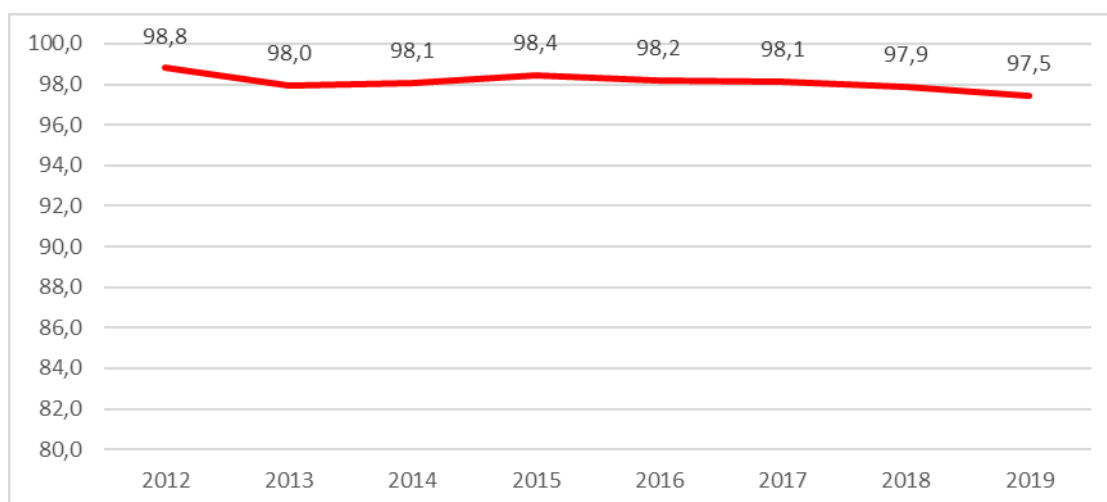


Рисунок 6 – График специфичности комбинированного пренатального скрининга за период 2012–2020 гг. в РТ

Показатель чувствительности стабилен и, начиная с 2015 года – более 85% (Рисунок 7).

За период 2012–2020 гг. чувствительность пренатального скрининга по СД плода составила 89,7%, специфичность – 98,1%.

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.

На момент реализации данного ретроспективного анализа, во втором и третьем триместрах в 2013 году было принято решение разработать диагностический алгоритм на основании критериев, выявленных и валидизированных в рамках настоящего исследования.

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

В связи с этим, с 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 1.7МоМ;
2. низкий уровень РАРР-АМоМ – менее 0,5 МоМ;
3. соотношение β ХГЧ МоМ/ РАРР-АМоМ – более 2:1;
4. β ХГЧ МоМ и РАРР-АМоМ – менее 0.5 МоМ.

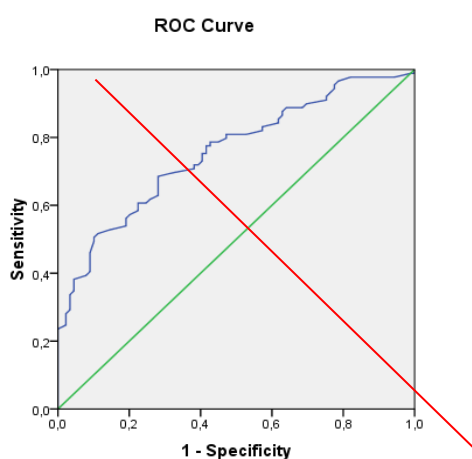
В 2015 году, для уточнения уровней отсечения («cut-off») для каждого из указанных признаков, было проведено исследование по типу «случай-контроль», где для каждого патологического «случая» подбирается свой «контроль» из нормы. Иными словами, для 33 случаев ложноотрицательных результатов по синдрому Дауна 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 2, откуда видно, что разница недостоверна между основными параметрами, по которым подбирался контроль

Диагностические характеристики уровней β ХГЧ (МоМ), РАРР-А (МоМ), соотношения β ХГЧ (МоМ)/РАРР-А (МоМ) и уровня риска по Т21 (1:N) приведены на Рисунке 8 А–Г, откуда видно, что кривая зависимости чувствительности от ложно-положительных 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.

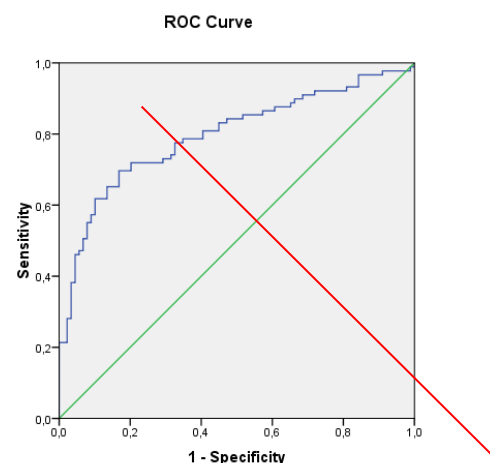
Наилучшими диагностическими характеристиками обладает соотношение β ХГЧ (МоМ)/РАРР-А (МоМ), а самой высокой чувствительностью обладает расчетный риск до 1:987. Наибольшей специфичностью обладает β ХГЧ (МоМ) > 1,7.

Для анализа эффективности повторных определений биохимических маркеров в качестве метода наблюдения 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.

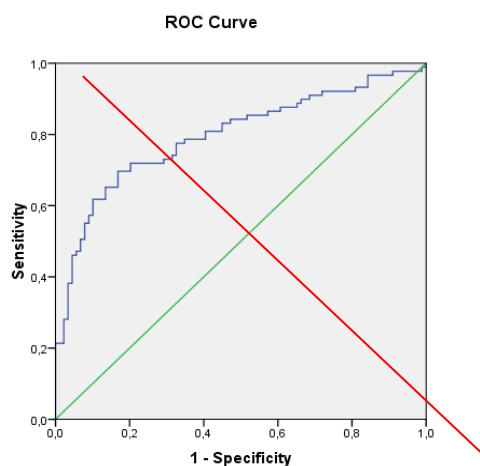
В связи с малым количеством наблюдений ($N < 30$) а также в связи с зависимыми переменными (данные того же пациента через определенный промежуток времени), мы применили тест Вилкоксона. В результате было обнаружено, что по маркеру β ХГЧ, а также, по маркеру РАРР-А статистическая разница между группами недостоверна ($p > 0,05$), что указывает на то, что серологические тесты не подходят для динамического наблюдения беременных с риском синдрома Дауна у плода. За период 2012–2020 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.



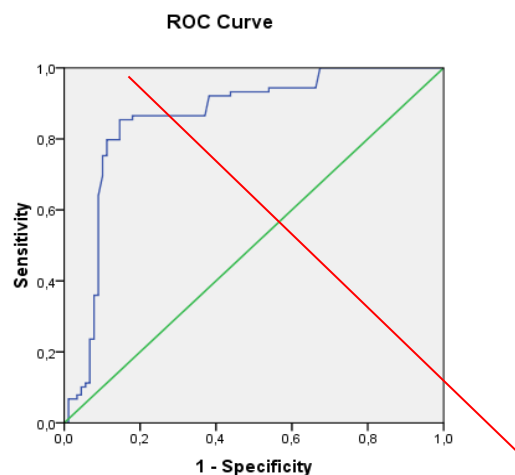
А. Роль β ХГЧ (МоМ) в прогнозировании риска СД у плода



Б. Роль РАРР-А (МоМ) в прогнозировании риска СД у плода



В. Роль β ХГЧ (МоМ)/ РАРР-А (МоМ) в прогнозировании риска СД у плода



Г. Роль расчетного риска по трисомии 21 в прогнозировании риска СД у плода

Рисунок 8 – ROC-кривые классифицирующих маркеров для женщин группы среднего и низкого риска

Во II и III триместрах 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 9 приведено распределение мягких 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 намного чаще, чем другие, как например, единственная артерия пуповины. Под графой «другие маркеры» объединены 13 маркеров, каждый из которых был обнаружен единожды: ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки, гиперэхогенный кишечник, короткие уши, асцит, брахицефалия, двусторонний хилоторакс, сандалевидная щель стопы, клинодактилия мизинца, атрезия пищевода, двусторонняя косолапость, агенезия почки, декстрапозиция аорты, низкая кишечная непроходимость.

Таким образом, ультразвуковое исследование во втором и третьем триместрах беременности, с тщательной оценкой всех возможных мягких маркеров хромосомных аномалий, является эффективным диагностическим тестом, позволяющим в пренатальном и антенатальном периоде выявить синдрома Дауна у плодов у беременных группы низкого и среднего риска.

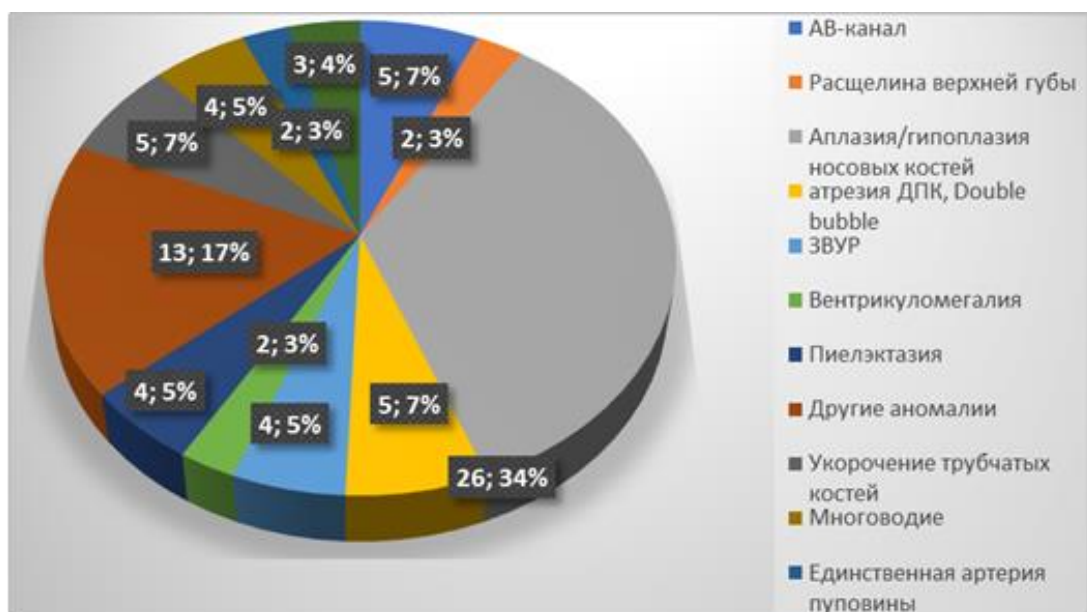


Рисунок 9 – Диаграмма распределения ультразвуковых маркеров, выявленных во втором и третьем триместрах у беременных группы среднего и низкого риска.

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 11). Как видно из диаграммы процент СД у плода, выявленных во время родов, стремительно падает, начиная с 2015 года, после введения алгоритма по контингентному скринингу.

Диагностический алгоритм контингентного скрининга, для выявления СД у плодов группы среднего и низкого риска, выглядит следующим образом (Рисунок 10).

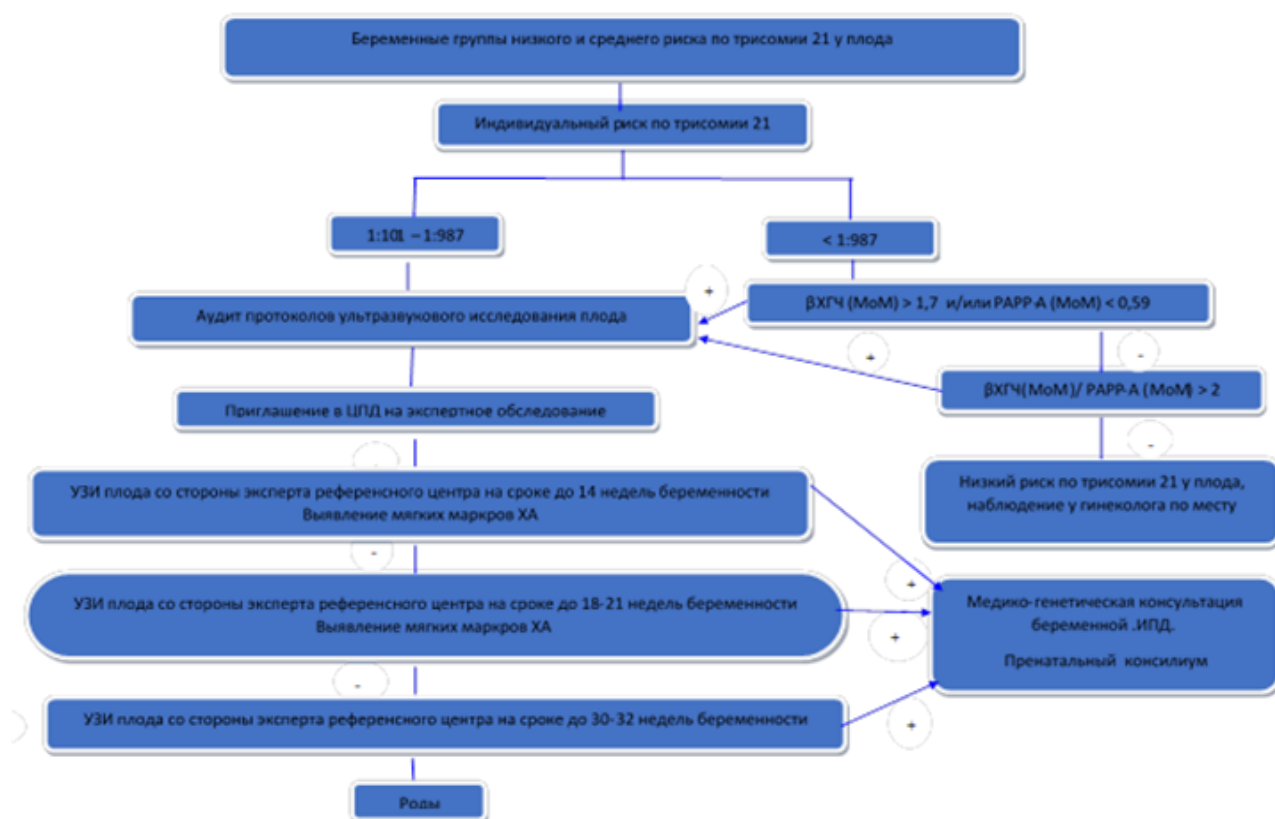


Рисунок 10 – Диагностический алгоритм комбинированного скрининга синдрома Дауна у плода

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).

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 4), откуда видно, 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 года), при этом, специфичность выявления СД почти не изменилась.

Значительно повысился DS100. При определении показаний для ИПД достаточно любопытным является OAPR, которая 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.

Таблица 3 – 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)	371	334	0,001
Ложноотрицательные (<i>Falsepositive</i>)	339	327	

Таблица 4 – 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



Рисунок 11 – Распределение времени выявления ложноотрицательных результатов по синдрому Дауна у плода за период 2012–2019 гг.

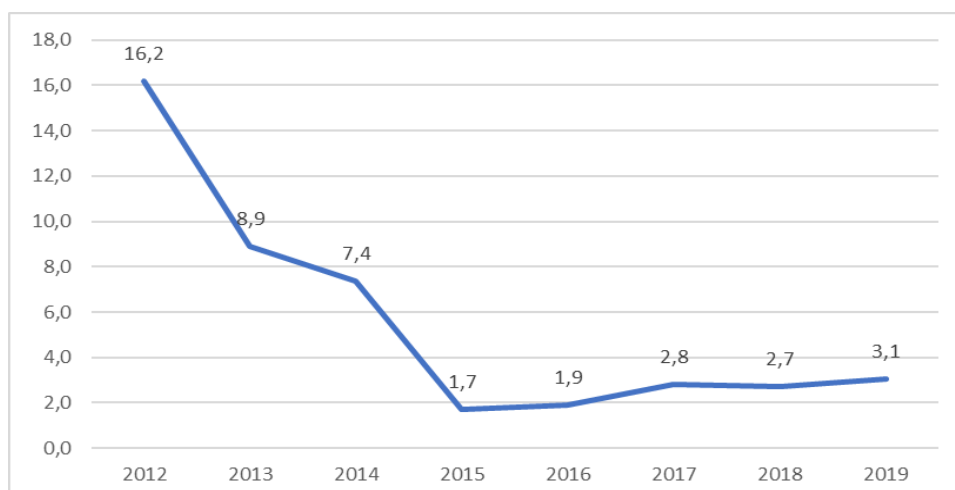


Рисунок 12 – Доля случаев синдрома Дауна, выявленных постнатально, среди всех случаев СД у плода за период 2012–2019 гг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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.

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 $1:100 \geq$ риск по трисомии 21 ≥ 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Абусева, А. В.** Пороки сердечно-сосудистой системы, выявленные в ходе скрининга I триместра беременности за I полугодие 2012 г. тезисы XII съезда Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии, Небуг, 2012 / **А. В. Абусева**, Л. Е. Терегулова, О. А. Токтарова // Пренатальная диагностика. – 2012. – № 3. – С. 268.
2. **Абусева А.В.** 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.: тезисы съезда Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии, Небуг, 2012 / **А. В. Абусева**, Л. Е. Терегулова, З. И. Вафина, О. А. Токтарова // Пренатальная диагностика. – 2012. – № 3. – С. 268.
3. **А. В. Абусева.** Анализ результатов массового централизованного пренатального скрининга I триместра беременности в Республике Татарстан за 2012 год / Л. Е. Терегулова, З. И. Вафина, **А. В. Абусева**, О.А. Токтарова // **Практическая медицина.** – 2013. – Т. 2(69). – С. 150–155.
4. **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).
5. Токтарова О.А. Возможности пренатального скрининга I триместра беременности по модулю FMF для выявления патологии ЦНС плода: материалы всероссийского конгресса «Радиология 2014» / О. А. Токтарова, **А. В. Абусева**, М. Г. Тухбатуллин и др. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2014. – Т. 4, № S2. – С. 188–189.

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: тезисы VI съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, Москва, 2014 / **А. В. Абусева**, Л. Е. Терегулова, З. И. Вафина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2014. – № 3. – С. 80.
7. О. А. Токтарова. Диагностика патологии центральной нервной системы плода в рамках пренатального скрининга I триместра по модулю FMF / О. А. Токтарова, **А. В. Абусева**, М. Г. Тухбатуллин, Л. Е. Терегулова, З. И. Вафина // **Практическая медицина**. – 2014. – № 3(79). – С. 118–124.
8. **А. В. Абусева.** 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, О. А. Токтарова // **Практическая медицина**. – 2014. – № 3(79). – С. 112–117.
9. **Абусева А. В.** 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.: материалы всероссийского конгресса «Радиология 2014» / **А. В. Абусева**, М. Г. Тухбатуллин, Л. Е. Терегулова, З. И. Вафина, О. А. Токтарова // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2014. – Т. 4, № S2. – С. 164–165.
10. **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.
11. **Абусева, А. В.** Анализ случаев ультразвуковой диагностики синдрома Дауна у плодов, не выявленных в ходе комбинированного пренатального скрининга первого триместра: тезисы VI съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, Москва, 2015. / **А. В. Абусева**, Л. Е. Терегулова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 4S. – С. 11–12.
12. **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.
13. **Абусева, А. В.** Анализ мультицентрового исследования диагностики синдрома Дауна в ходе пренатального скрининга в Республике Татарстан за период 2012–2018 гг.: тезисы XI

съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, Москва, 2019 / **А. В. Абусева**, Л. Е. Терегулова, З. И. Вафина // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2019. – № 2. – S1.

14. **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.

15. **Патент на изобретение № 2760701**, Российская Федерация, С12N 15/00, А61В 8/00, А61В 8/06. Способ выявления хромосомных аномалий у плодов беременных группы низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга во втором и третьем триместре беременности / **А. В. Абусева**, М. Г. Тухбатуллин, З. И. Вафина; патентообладатель Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» – 2021110444, заявл. 13.04.2021, опубл. 29.11.2021, Бюл. № 34

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

УЗИ	– ультразвуковое исследование
МРТ	– магнитно-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