

УДК 616.899.65 – 092:612.6.05]-074

© Коллектив авторов, 2012.

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ СИНДРОМА ДАУНА В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ В 2010-2011 ГГ. ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ

Н. В. Кривенцова, В. В. Авруцкая, Р. А. Шокарев, С. Ю. Кригер, Н. Е. Клочкова, В. С. Гимбут, Е. К. Тимолянова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии Минздрава России», г. Ростов-на-Дону.

PRENATAL SCREENING FOR DOWN SYNDROME IN ROSTOV REGION OF RUSSIA IN 2010-2011: RESULTS AND IMPLICATIONS

N. V. Kriventsova, V. V. Avrutskaya, R. A. Shokarev, S. Y. Kriger, N. E. Klochkova, V. S. Gimbut, E. K. Timolyanova

SUMMARY

Screening for Down syndrome is an important part of routine antenatal care. Significant advances have been made in antenatal screening for Down syndrome over the past few decades. Detection of fetal chromosomal abnormalities in the early pregnancy takes the serious attention due to high cost of rehabilitation and high rate of morbidity of such patients. We have developed quantitative polymerase chain reaction analysis (Q-PCR) for the detection common fetal chromosomal abnormalities (TR-21, TR-18, TR-13) from amniotic fluid specimen and it have to be a routine procedure for the women with the high risk for aneuploidy according to the FMF criteria. This technology is cheap and easy to maintain in the most of clinics. Some medical considerations for local community were issued also.

ПРЕНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ СИНДРОМУ ДАУНА В РОСТОВСЬКІЙ ОБЛАСТІ У 2010-2011 РР. ПРОБЛЕМИ ТА ШЛЯХИ ВИРІШЕННЯ

Н. В. Кривенцова, В. В. Авруцька, Р. А. Шокаре́в, С. Ю. Кригер, Н. Е. Клочкова, В. С. Гімбут, Є. К. Тимолянова

РЕЗЮМЕ

Скринінг на синдром Дауна є важливою частиною стандартної допологової допомоги. Значні успіхи було досягнуто в допологовому скринінгу синдрому Дауна протягом останніх декількох десятиліть. Виявлення хромосомних аномалій плоду на ранніх термінах вагітності привертає серйозну увагу в зв'язку з високою вартістю реабілітації та високим рівнем захворюваності у таких хворих. Ми розробили кількісний ПЛР-аналіз (Q-PCR) для детектування загальних хромосомних аномалій плоду (TR-21, TR-18, TR-13) зі зразка амніотичної рідини, що повинно бути рутинною процедурою для жінок з високим ризиком анеуплоїдії відповідно до критеріїв FMF. Ця технологія є дешевою та простою в обслуговуванні в більшості клінік. Також були випущені деякі медичні міркування для місцевих громад.

Ключевые слова: пренатальный скрининг синдрома Дауна, количественная флуоресцентная полимеразная цепная реакция, инвазивная диагностика.

Одной из частых хромосомных аномалий среди новорожденных является трисомия по 21 хромосоме: синдром Дауна (СД). Его характерными признаками являются умственная отсталость, монголоидный тип лица и пороки развития многих органов и систем (сердечнососудистой, нервной, эндокринной и др.). Успехи современной медицины позволяют успешно лечить часто возникающие у таких детей соматические и инфекционные заболевания, а хирургическая коррекция врожденных пороков делает возможным увеличить продолжительность жизни таких больных до 40-60 лет. Стоимость лечения, реабилитации и пожизненного содержания больного с врожденной патологией в 100-1000 раз превышает затраты на антенатальную диагностику, профилактику и коррекцию патологии плода [1]. Общепопуляционная

частота рождения детей с синдромом Дауна составляет 1:700-800 новорожденных. Только в Ростовской области ежегодно рождается около 50 детей с трисомией по 21 хромосоме. С клинической точки зрения, пренатальная диагностика СД является наиболее сложно осуществимой и эффективность мер по обнаружению и предотвращению появления данной патологии в значительной мере зависит от правильности организации службы пренатального генетического контроля. Таким образом, проблема дородовой диагностики синдрома Дауна является актуальной для практической медицины во всем мире.

В последнее время в практике многих зарубежных лабораторий для диагностики наиболее частых трисомий (синдром Дауна, Эдвардса и Патау) применяется метод количественной флуоресцентной

полимеразной цепной реакции (КФ-ПЦР или Амнио-ПЦР – применительно к исследованию амниотических вод), который позволяет обнаружить тройную дозу специфичных для каждой хромосомы маркеров – коротких tandemных повторов (STR) и, следовательно, выявить третью «лишнюю» хромосому. Данный метод внедрен в лаборатории медицинской генетики Ростовского НИИ акушерства и педиатрии с 2009 года [2].

Клиническое применение Амнио-ПЦР многократно подтверждено высокой чувствительностью, специфичностью и позволяет получить 97,0% результатов в течение 48 часов, снизить риск прерывания беременности до 0,5% [4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2010 по 2011 год было выполнено 375 инвазивных процедур (цитогенетическим методом и КФ-ПЦР), в результате которых было выявлено 20 плодов с синдромом Дауна, 4 – с синдромом Эдвард-

са, 3 – с синдромом Патау, 1 – с синдромом Тернера и 2 – с триплоидией.

Поскольку эффективность пренатального скрининга определяется рождаемостью детей с СД, нами были обобщены и проанализированы данные по плодам с синдромом Дауна, выявленным пре- и постнатально в Ростовской области за 2010-2011 года с учетом возраста беременных, наличия биохимических и ультразвуковых маркеров.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице приведены наши сводные данные, касающиеся беременных, у плодов которых была трисомия по 21 хромосоме. Всего за два года было рождено 90 детей с трисомией по 21 хромосоме, у 20 женщин с подтвержденным диагнозом синдром Дауна беременности были прерваны по медицинским показаниям. Таким образом, частота рождения детей с данной патологией в 2010-2011 годах составила 1:1035 новорожденных или 1:837 (с учетом прерванных беременностей).

Таблица
Статистика обследованных беременных, у которых была диагностирована трисомия по 21 хромосоме плода, установленная пре- или постнатально за 2010-2011 годы в Ростовской области

	Выявлены пренатально	Выявлены постнатально	Всего плодов с СД, выявленных пре- и постнатально
Всего плодов с СД	20	90	110
Возраст женщин старше 35 лет	15	41	56
Женщины, на которых нет данных	0	26	26
Женщины, не участвовавшие в биохимическом скрининге	12 (прервали беременность до 16 недель)	28	40
Положительные результаты биохимического скрининга	7	15	22
Ложноотрицательные результаты биохимического скрининга	1	21	22
Женщины, не участвующие в ультразвуковом скрининге	3	31	34
УЗ маркеры хромосомной патологии	14	3	17

51% (56 из 110) женщин, беременных плодами с СД, относились к группе высокого риска по возрасту, тогда как в предыдущие годы они составляли около 30%. Это можно объяснить тем, что в Ростовской области с 2005 по 2010 года доля женщин рождающих в возрасте старше 35 лет, увеличилась с 6% до 9% [3]. Доля женщин после 35 лет с плодами, имеющими трисомию по 21 хромосоме, выявленная пренатально, составляет 75%.

Таким образом, первым и основным фактором риска, который должен приниматься во внимание любым специалистом, который консультирует беременную, является ее возраст. Известно, что риск рождения ребенка с синдромом Дауна у женщины старше 35 лет существенно возрастает, поэтому уже при

постановке на учет врач должен проинформировать пациентку о необходимости консультации генетика и ознакомить с общепринятыми методами ПД.

В таблице представлены данные по участию женщин, беременных плодами с СД в биохимическом скрининге. Так, не представлены данные на 24% женщин (26 из 110). У 11% женщин (12 из 110) беременность была прервана до 12 недель после проведения инвазивной пренатальной диагностики. 26% (28 из 110) женщин не состояли на учете или обратились в женскую консультацию после 20 недели беременности.

Только 40% (44 из 110) родивших детей с СД женщин прошли биохимический скрининг второго триместра. При анализе этих данных обращает внимание большое количество ложноотрицательных

результатов – 50% (22 из 44). Таким образом, эффективность выявления плодов с СД по биохимическому скринингу в РО не превышает 50%, что является невысоким показателем

На наш взгляд, причина кроется в том, что в нашем регионе много независимых коммерческих лабораторий, которые используют различные тест-системы, без количественной оценки индивидуального риска.

По данным К. Nicolaides, внедрившего основные ультразвуковые маркеры ХА в специализированном центре пренатальной диагностики в Лондоне (Fetal Medicine Foundation), ультразвуковые маркеры (УЗМ) выявляются только у 40% плодов с трисомией хромосомы 21. При анализе сведений о матерях детей с СД, выявленным пре- или постнатально в 2010-2011 гг. было установлено, что в ультразвуковом скрининге приняли участие только 45% (50 из 110) беременных. Ультразвуковые маркеры ХА были выявлены у 34% (17 из 50) беременных плодами с СД. В 14 случаях из них был проведен амниоцентез с последующим прерыванием беременности. Установлено, что эти 17 ультразвуковых исследований были выполнены в крупных городах Ростовской области (Ростов-на-Дону и Таганрог) сертифицированными специалистами.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет выделить основные пути повышения эффективности пренатальной диагностики СД в Ростовской области.

1. Обучение врачей основам и принципам пренатальной диагностики, т.к. основную роль в формировании групп высокого риска хромосомных болезней у плода играют врачи женских консультаций. Риск рождения ребенка с синдромом Дауна у женщины старше 35 лет существенно возрастает, и поэтому уже при постановке на учет врач должен проинформировать пациентку о необходимости консультации генетика и ознакомить с общепринятыми методами пренатальной диагностики.

2. Охват скринингом 70-95% беременных области, т.к. только массовое скринирование всех беременных может сформировать группу риска по данной патологии. Для повышения эффективности пренатального биохимического скрининга требуется соблюдение следующих правил: в лаборатории по каждому из показателей должно проводиться не менее 3 тысяч исследований в год у женщин с точно определенным сроком беременности, что позволит оценить стабильность используемых медиан; проведение ежедневно внутрилабораторного контроля качества с использованием контрольных материалов производителя. Обязательная обратная связь и анализ случаев пре- и постнатального выявления хромосомной патологии, врожденных пороков развития.

3. Строго регламентированный срок беременности для выполнения: биохимического скрининга – 11-14 недель определение уровней сывороточных

маркеров: плазменного альбумина, ассоциированного с беременностью и свободной бета-единицы хорионического гонадотропина человеческого и/или 16-18 недель беременности; УЗ скрининга – 11-14 недель, 20-22 недели. Проведение ультразвукового исследования с осмотром маркеров хромосомной патологии в 11-14 недель должно осуществляться сертифицированным специалистом. Ключевым моментом является измерение ТВП с учетом КТР (45-84 мм) и четким соблюдением других критериев, рекомендованных Fetal Medical Foundation (Лондон) для оценки маркеров ХА в этом сроке и обязательным фото-документированием патологических находок у плода. Группа риска должна формироваться за счет комбинированного скрининга с учетом возраста беременной.

4. Осуществление всего комплекса обследования беременных от момента постановки на учет в женской консультации до проведения необходимых инвазивных пренатальных обследований и анализа исхода беременности возможно только при постоянном контакте специалистов медико-генетической службы, подразделений ультразвуковой и акушерской служб, поэтому необходимо создание четкой организованной централизованной системы взаимодействия всех этих звеньев.

5. Срок выполнения анализов до выдачи результатов пациентке должен быть строго регламентирован и максимально сжат (не позднее 1-2 недель). Неоспоримым преимуществом КФ-ПЦР, помимо снижения риска прерывания беременности, является быстрота проведения – анализ может быть выполнен в течение 48 часов с момента поступления образца амниотической жидкости в лабораторию, а большая производительность данного метода позволяет организовать скрининг в группах риска из одного региона в единой централизованной лаборатории.

В заключение необходимо отметить, что эффективность современных методов инвазивной пренатальной диагностики, в основном, зависит от формирования группы повышенного риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К. Новые методы в антенатальной диагностике / Э. К. Айламазян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – Т. 44, № 3. – С. 6–11.

2. Количественная флюоресцентная полимеразная цепная реакция в инвазивной пре-натальной диагностике для выявления частых трисомий / Н. В. Кривенцова, Р. А. Шокарев, В. В. Авруцкая [и др.] / Пренатальная диагностика. – 2011. – № 1. – С. 72–78.

3. Справка Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Ростовской области от 18.05.2011 г.

4. Mann K. Prenatal detection of chromosome aneuploidy by quantitative fluorescence PCR / K. Mann, E. Petek, B. Pertl // Methods Mol. Biol. – 2008. – Vol. 444. – P. 71–94.