

## Неинвазивный пренатальный скрининг: первый опыт Свердловской области

1 – ФГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»; 2 – ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка»; 3 – ООО «Клинический институт репродуктивной медицины».

Kudryavceva E.V., Kovalev V.V., Nikolaeva E.B., Dectyarev A.A.

### Non-invasive prenatal screening: the first experience in the Sverdlovsk region

#### Резюме

В статье представлены первые результаты применения неинвазивного пренатального теста в течение 4 лет на территории Свердловской области на основные анеуплоидии у плода. Продемонстрированы его преимущества в сравнении с комбинированным тестом пренатальной диагностики врожденной и наследственной патологии плода, обусловленные его более высокой специфичностью и чувствительностью. Сделано предложение о переходе в перспективе на этот тест в качестве теста первой линии пренатальной диагностики, особенно, в случаях сомнительного результата, принятого в нашей стране, комбинированного пренатального тестирования. Показано снижение количества случаев инвазивной пренатальной диагностики при использовании НИПТ.

**Ключевые слова:** Пренатальный скрининг. Неинвазивный пренатальный тест. Хромосомные аномалии у плода. Плацентарная ДНК. Статистика

#### Summary

The first results of use of non-invasive prenatal screening on the main aneuploidies in fetus during 4 years on the territory of the Sverdlovsk region are presented in the article. The decrease of the amount of cases on invasive prenatal diagnostics with the use of non-invasive prenatal test is presented. NIPT is perspective test to increase the effectiveness of prenatal diagnostics in the Sverdlovsk region.

**Key words:** prenatal screening, non-invasive prenatal test, chromosome abnormalities in fetus, DNA of placenta, statistics

#### Введение

Пренатальная диагностика – это комплекс клинико-анамнестических и инструментальных методов, направленных на выявление морфологических, структурных, функциональных или молекулярно-генетических нарушений внутриутробного развития плода. В настоящее время пренатальная диагностика является бурно развивающейся областью медицинской науки. Согласно приказу Минздрава России №572н от 1.11.2012 при сроке беременности 11 - 14 недель беременная женщина направляется для выполнения комбинированного пренатального скрининга в медицинскую организацию, осуществляющую экспертный уровень пренатальной диагностики врожденной и наследственной патологии плода, включающий оценку клинико-анамнестических данных пациентки, ультразвуковое исследование плода врачами-специалистами, имеющими допуск на проведение ультразвукового скринингового обследования в I триместре, а также биохимический анализ крови для определения сывороточных маркеров - связанного с беременностью плазменно-

го протеина А (РАРР-А) и свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина ( $\beta$ -ХГЧ) с последующим программным комплексным расчетом индивидуального риска рождения ребенка с трисомией 21, 18 или 13 хромосомы. При уровне риска 1:100 и выше показано проведение инвазивной пренатальной диагностики [1].

Даже при четком соблюдении сроков обследования, методологии УЗИ и биохимического исследования, в группу высокого риска попадает лишь около 80-85% беременных, имеющих плод с синдромом Дауна [2, 3]. В России в 2017 году пренатально было выявлено 84% плодов с синдромом Дауна, в 2016 и в 2015 соответственно 80% и 79% [4]. Кроме того, ряд пациенток группы высокого риска отказывается от дальнейшего обследования с помощью инвазивной пренатальной диагностики, опасаясь возможных осложнений [5]. Поэтому требуется дальнейшее усовершенствование пренатального скрининга на основные анеуплоидии.

Неинвазивный пренатальный тест, основанный на выделении внеклеточной ДНК плода (cf-DNA), позволя-

ет повысить эффективность пренатального скрининга, и при этом снизить число инвазивных процедур [6, 7]. На сегодняшний день уже в 60 странах мира на 6 континентах проводится НИПТ [8]. Международные клинические исследования показали высокую клиническую эффективность неинвазивных пренатальных тестов, что говорит о том, что этот метод может заменить стандартный комбинированный скрининг на синдромы Дауна, Эдвардса и Патау. В рекомендациях Американской коллегии акушеров-гинекологов (ACOG) отмечено, что данный метод имеет огромный потенциал [9, 10].

Термин «Неинвазивный пренатальный тест» (НИПТ), подразумевает выделение фрагментов материнской и плацентарной ДНК (которую традиционно называют «фетальной» ДНК) из материнской плазмы с целью идентификации основных анеуплоидий плода (трисомии 13, 18 и 21 хромосом, моносомии X-хромосомы). НИПТ имеет ряд преимуществ перед стандартным комбинированным пренатальным скринингом. Достоинством НИПТ является возможность его применения в более раннем сроке беременности, чем стандартный пренатальный скрининг 1 триместра – с 9-10 недель беременности. У тестирования, основанного на выделении cf-DNA, значительно выше показатели чувствительности и специфичности [2], следовательно эффективность такого скрининга будет выше, а число инвазивных вмешательств с целью кариотипирования плода уменьшится (что уже произошло в странах, где НИПТ широко используется). Еще в 2012 году Nicolaides K.N. предположил, что существующий скрининг может быть заменен на НИПТ в 10 недель с последующим УЗИ в 12 недель [11].

Целью нашего исследования было оценить результаты использования НИПТ в Свердловской области.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на базе кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП УГМУ и ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка». В исследование были включены пациентки, которые встали на учет и наблюдались в женских консультациях Свердловской области в 2015-2018 гг., у которых при беременности был выполнен неинвазивный пренатальный тест (всего 343 пациентки). Все пациентки, у которых был выявлен высокий риск хромосомной пато-

логии, были направлены на инвазивную пренатальную диагностику. У пациенток с низким риском оценивался исход беременности с помощью программы Astraya.

## Результаты и обсуждение

Несмотря на то, что количество пациенток, которым был проведен неинвазивный пренатальный тест, в Свердловской области невелико, наблюдается устойчивый ежегодный рост проведенных исследований (см. рис. 1).

У 20 (5,8%) пациенток из числа обследованных был выявлен высокий риск наличия хромосомных аномалий у плода, из них 15 случаях был выявлен высокий риск синдрома Дауна, в 3 случаях – синдрома Эдвардса, в 2 – синдрома Тернера. Всем пациенткам было предложено проведение инвазивной пренатальной диагностики. У 2х пациенток инвазивная диагностика не была проведена, так как до того, как они были на нее направлены, произошел самопроизвольный выкидыш (у одной из них по результатам НИПТ был выявлен высокий риск трисомии 21, у другой – высокий риск трисомии 18). 4 пациентки от проведения инвазивной диагностики отказались. У одной из них родился мальчик с синдромом Дауна (что соответствовало результатам, полученным при проведении НИПТ), у другой пациентки с помощью НИПТ был выявлен высокий риск синдрома Тернера, а в результате родился мальчик с мозаичным кариотипом 46,XgY/45,X. Две другие пациентки, отказавшиеся от проведения НИПТ, переехали в другую область, и информации об исходах беременности от них не получено. 14 пациенток согласились на проведение инвазивной пренатальной диагностики - девяти из них была проведена биопсия ворсин хориона, пятерым – кордоцентез, у всех этих пациенток результат НИПТ был подтвержден, пациентки были информированы о наличии медицинских показаний для прерывания беременности, дали согласие на прерывание, и беременность была завершена.

Среди пациенток, у которых по результатам НИПТ был определен низкий риск анеуплоидии, информации о рождении ребенка с хромосомной аномалией не было.

У 23 (6,7%) результат НИПТ не был получен с 1 раза по причине низкой фетальной фракции (менее 4-5%). Из них 14 (60,9%) получили результат со 2 раза, 2 (8,7%) получили результат с 3 раза. У 7 пациенток результат не был получен. Из них 2 пациентки отказались от повторной

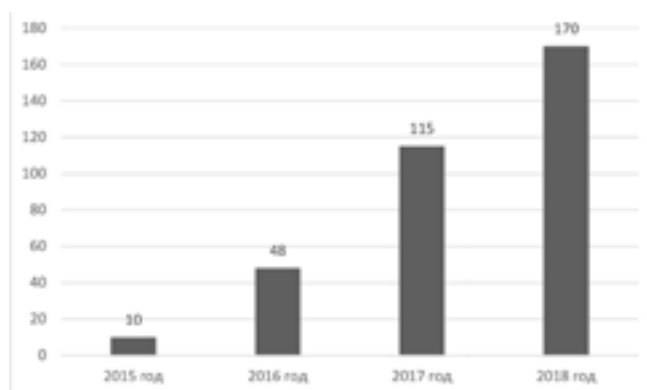


Рисунок 1. Количество пациенток, которым был проведен НИПТ в Свердловской области

сдачи анализа, 4 пациентки один раз согласились пересдать анализ, но от повторной пересдачи биоматериала отказались, 1 пациентка трижды сдавала анализ, но результат так и не удалось получить. Среди всех пациенток, у которых при первой сдаче анализа была определена низкая фетальная фракция, высокий риск хромосомных аномалий был выявлен у 3 (13%): у 2 – синдрома Дауна, у 1 – синдрома Эдвардса. Обращает на себя внимание, что частота хромосомных аномалий, среди пациенток, не получивших результат с 1 раза выше, однако статистическую достоверность различий определить не удалось из-за малого количества пациенток с высоким риска хромосомных аномалий у плода.

Далее мы сравнили результаты НИПТ с результатами стандартного комплекса пренатальной диагностики (КПД) 1 триместра. По результатам КПД 1 триместра высокий риск синдрома Дауна (выше, чем 1:100), был определен у 100 пациенток, из них НИПТ выявил высокий риск хромосомных аномалий лишь у 8 (8%) пациенток, причем в 7 случаях это был высокий риск синдрома Дауна, а в 1 – высокий риск синдрома Тернера (моносомии X), у 91 (91%) пациентки НИПТ определил низкий риск хромосомных аномалий. Высокий риск синдрома Эдвардса был выявлен у 11 пациенток исследуемой группы, из них НИПТ определил высокий риск этого синдрома лишь у 2 (18,2%) из них. Высокий риск синдрома Патау по результатам КПД 1 триместра был определен у 8 пациенток, НИПТ определил среди высокий риск синдрома Тернера лишь у 1 (12,5%) пациентки и высокий риск синдрома Эдвардса у 1 (12,5%) пациентки. Таким образом, из 119 пациенток, у которых риск по наличию ХА у плода по результатам КПД 1 триместра был определен как высокий, и которые, согласно приказу МЗ РФ №572н должны были быть направлены на инвазивную диагностику, с помощью НИПТ наличие хромосомных аномалий было определено лишь в 14 случаях. 105 пациенток, благодаря НИПТ, от проведения инвазивной диагностики воздержались, так как НИПТ определил низкий риск ХА у плода.

У всех 6 пациенток, у которых с помощью НИПТ были выявлены хромосомные аномалии, КПД первого

триместра определил низкий риск синдрома Дауна, Эдвардса или Патау у плода (ниже 1:100), однако у них у всех риск был в пределах 1:100-1:1000, что было расценено, как повышенный риск, поэтому они были проинформированы о возможности проведения НИПТ.

Таким образом, использование НИПТ позволяет повысить эффективность пренатального выявления хромосомной патологии у плода, у при этом снизить количество инвазивных вмешательств и целью получение плодного материала.

Стоит отметить, что количество пациенток, которым был проведен НИПТ, составляет менее 0,1% от всех пациенток, состоящих на учете, что не позволяет значимо повлиять на количество выявленных ХА и количество проведенных инвазивных процедур.

### Выводы:

1. НИПТ является перспективным тестом для повышение эффективности пренатальной диагностики в Свердловской области;
2. Количество пациенток, которым был проведен НИПТ в Свердловской области, невысоко, что, вероятно, объясняется высокой стоимостью данного исследования;
3. НИПТ может быть предложен пациенткам как в качестве теста 1 линии, так и в качестве теста 2 линии, в случае если по результатам КПД 1 триместра выявлен высокий риск, и пациентка отказывается от инвазивной диагностики, либо в случае, если индивидуальный риск определен как низкий, но является выше базового.■

*Кудрявцева Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии УГМУ, Ковалев Владислав Викторович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ПП и ПФ УГМУ, Николаева Елена Борисовна, главный врач ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр «Охрана здоровья матери и ребенка». Дектярев Андрей Александрович, врач акушер – гинеколог, врач ультразвуковой диагностики. Автор, ответственный за переписку: Дектярев Андрей Александрович, e-mail: mygamesfirst@gmail.com*

### Литература:

1. Приказ Минздрава РФ №572н от 01.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»
2. Сухих Г.Т., Трофимов Г.Ю., Барков И.Ю., Донников А.Е., Шубина Е.С., Коростин Д.О. и соавт. Новые подходы к проведению пренатального скрининга хромосомной патологии: ДНК-скрининг по крови матери. *Акушерство и гинекология*. 2016; 8: 72-78.
3. Жученко Л.А., Андреева Е.Н., Воскобоева Е.Ю., Давыдова О.Н., Калашишникова Е.А., Кокаровцева С.Н. и соавт. Реализация мероприятий Национального проекта «Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка» в Московской области. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013; 4: 6-12.
4. Анализ результатов раннего пренатального скрининга в Российской Федерации АУДИТ-2018. Информационно-справочные материалы. Москва, 2018.
5. Кащеева Т.К., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Новые технологии и тенденции развития пренатальной диагностики. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017; 66 (2): 33–39.
6. Сухих Г.Т., Тетрашвили Н.К., Трофимов Д.Ю., Ким Л.В., Барков И.Ю., Шубина Е.С. и соавт. Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг методом высокопроизводительного секвенирования у беременных с акушерской патологией. *Гинекология Эндокринология*. 2017; 3 (132): 11-15.

7. Суркова Е.И., Никитин А.Г., Торопоский А.Н. Неинвазивная пренатальная детекция трисомий: обзор методов и сравнение подходов. *Медицинская генетика*. 2019; 18 (3): 39-46.
8. Alysse M., Minear M.A., Berson E., Sridhar S., Rote M., Hung A. et al. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *International Journal of women health*. 2015; 7: 113-126.
9. Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. *ACOG committee opinion*. N640, 2015
10. Кудрявцева Е.В., Ковалёв В.В., Канивец И.В., Киевская Ю.К., Коростелёв С.А. Free-DNA плода: опыт популяционного скрининга хромосомной патологии в России. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019; 18 (3): 46–51.
11. Nikolaides K.N., Syngelaki A., Gil M., Atanasova V., Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. *Prenat Diagn* 2013; 33: 575-9.