



### Пути повышения эффективности пренатального биохимического скрининга

**Т.К. Кашеева**

*д-р биол. наук,  
ведущ. науч. сотр. ФГБУ “НИИАГ  
им. Д.О. Отта” СЗО РАМН*

Биохимический скрининг в настоящее время является общепринятым методом отбора беременных женщин с высоким риском врожденных пороков развития плода. Суть метода заключается в исследовании отклонений маркеров сыворотки крови от нормы при наиболее частой хромосомной патологии плода. Сочетание ультразвуковых и биохимических методов исследования позволяет с помощью специальных компьютерных программ рассчитать риск рождения ребенка с наиболее частыми хромосомными аномалиями (синдромы Дауна, Эдвардса, Патау и др.). Беременные пациентки группы высокого риска направляются к специалистам по пренатальной диагностике для решения вопроса об инвазивном обследовании и установлении точного диагноза после кариотипирования плода.

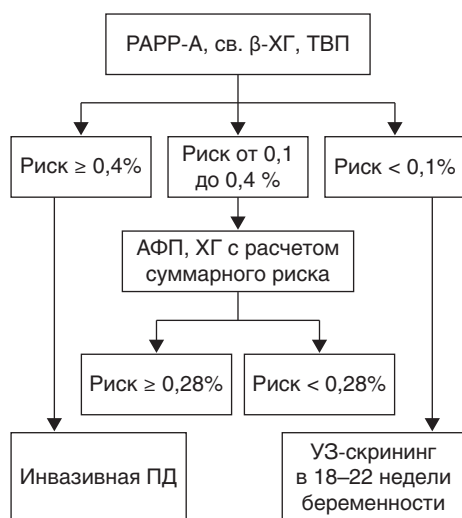
В разных странах было проведено большое количество исследований для выработки оптимальных сроков определения уровня сывороточных маркеров в крови беременных. Опыт массового биохимического скрининга в Санкт-Петербурге показал, что оптимальными для скрининга являются два интервала: в 1-м триместре – 9–13 недель беременности – отбирается группа пациенток высокого риска рождения детей с хромосомными аномалиями, во 2-м триместре – 15–17 недель – с хромосомными аномалиями и некоторыми пороками развития (дефекты зарастания нервной трубки открытого типа) [1, 5].

Наибольшей эффективностью для выявления беременных с высоким риском рождения детей с синдромом Дауна обладает комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг в 1-м триместре беременности.

*к сведению*

Такой скрининг может осуществляться как в один этап (например, в режиме “клиники одного дня”), так и в два этапа – забор крови в 9–10 недель (наиболее информативный срок для анализа биохимических параметров) с последующим проведением экспертного ультразвукового исследования (УЗИ) в 12 недель и полным расчетом индивидуального риска с учетом биохимических и ультразвуковых данных.

В Санкт-Петербурге в 2009–2011 гг. чувствительность комбинированного скрининга в 9–13 недель беременности составила 96,00% (129 из 134 случаев выявления синдрома Дауна у плода) при 7,40% ложноположительных результатов. Определение плацентарного ассоциированного с беременностью белка А (ПАББ-А) и свободной  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина человека (свободной  $\beta$ -ХГЧ) осуществлялось иммунофлуориметрическим методом с помощью тест-систем фирмы “Perkin Elmer & Wallac” (ООО “Приборы”, Москва). Для расчета биохимического и комбинированного риска использовали программу пренатального скрининга Life Cycle. В 1-м триместре используется пороговое значение риска, равное 0,40%. Согласно распоряжению Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 01.02.2012 № 39, в настоящее время **массовый биохимический скрининг беременных полностью ориентирован на сроки 9–13 недель**, а определение уровня альфа-фетопротеина (АФП) и ХГЧ сохраняется только для беременных, обратившихся в женскую консультацию при сроке беременности более 14 недель, или



**Рис. 1.** Алгоритм углубленного обследования беременных пациенток с пограничными значениями риска

по назначению генетика для пациенток с пограничными значениями комбинированного риска (от 0,10 до 0,39%) по результатам комбинированного скрининга в 1-м триместре. Определение АФП и ХГЧ проводится с использованием тест-систем производства “Алкор Био”, расчет риска осуществляется в программе “ИСИДА”, в которой предусмотрен расчет комплексного риска с учетом результатов комбинированного скрининга в 1-м триместре и биохимического – во 2-м триместре. При подобном алгоритме скрининга около 70,00–75,00% беременных могут завершить обследование до 14 недель (рис. 1) [2].

Поскольку абсолютные значения содержания белка могут зависеть от используемых тест-систем и региона страны, общепринятым обозначением для отклонения уровня белка от нормы стала кратность медиане – MoM (multiples of median).

Медиана – величина, лежащая посередине в ряду расположенных по возрастанию значений концентрации белка при данном сроке беременности, другое название медианы – 50-я процентиль.

*к сведению*

Уровень маркера в MoM рассчитывается путем деления измеренной величины маркера на медиану для данного срока беременности (например, концентрация АФП составляет 70 МЕ/мл, а медиана равна 28 МЕ/мл, соответственно уровень АФП равен 2,5 MoM; это означает, что содержание белка в крови беременной в 2,5 раза выше нормы для этого срока беременности).

На рис. 2 приведены значения медианы, полученные в разных регионах страны для различных тест-систем. Следует отметить, что хотя наблюдаются межцентровые (региональные) отличия в уровне нормативных значений для тест-систем производства “Алкор Био”, внутрилабораторные медианы стабильны в течение нескольких лет. Из опыта работы с первой версией программы расчета риска синдрома Дауна и после разработки программы “ИСИДА” стала очевидна необходимость постоянного мониторинга значения медиан в других городах и консультирования начинающих пользователей. Дело в том, что массовый биохимический скрининг позволяет увидеть и оценить некорректность оценки сроков беременности и несоблюдение сроков исследования крови беременных, любые недостатки в организации профилактики рождения детей с синдромом Дауна.

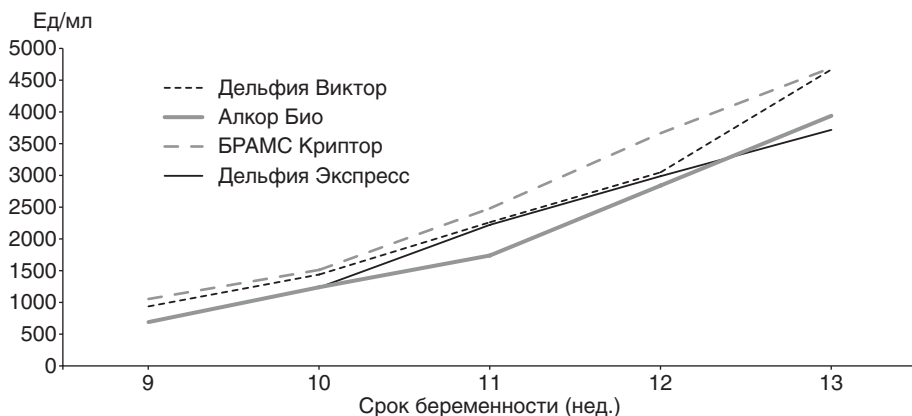
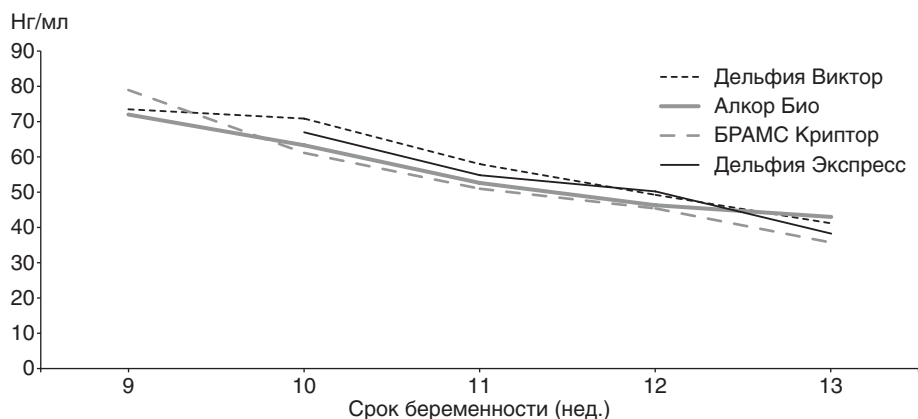


Рис. 2. Медианы PAPP-A для тест-систем различных производителей



**Рис. 3.** Медианы свободной  $\beta$ -ХГ для тест-систем различных производителей

Расчет риска в программах производится с учетом возраста беременной, ее анамнеза, срока беременности и отклонений биохимических и ультразвукового маркеров. В зависимости от абсолютного значения риска, полученного автоматизированным программным комплексом, беременная может быть отнесена к группе высокого или низкого риска по сравнению с установленным в программе порогом риска. Cut off в программах можно менять, и он определяется региональными условиями и возможностями медико-генетической службы таким образом, чтобы обеспечить максимальное выявление плодов с синдромом Дауна при минимальном числе ложноположительных результатов. В большинстве стран стандартно задается порог 1/250 или 1/300. В Санкт-Петербурге принято считать во 2-м триместре cut off равным 1/360, а в 1-м триместре – 1/250. С 2003 по 2011 г. медико-генетической службой получены данные о комбинированном скрининге 1-го триместра 157 беременных с трисомией 21-й хромосомы у плода. Анализ этих результатов показал, что повышение порога риска существенно снижает эффективность скрининга (табл. 1). Высокий порог – 1/100 – позволяет отнести к группе высокого риска только 123 случая из 157 (78,00%), что сравнимо с чувствительностью биохимического скрининга во 2-м триместре (74,00%).

Однако не все беременные могут успеть пройти обследование в регламентированные сроки, бывают случаи, когда в отсутствие предварительного УЗИ для уточнения срока беременности выясняется, что забор крови осуществлялся в 14 недель. Значения маркеров 1-го триместра (ПАББ-А и свободная  $\beta$ -ХГЧ) и толщина воротникового пространства (ТВП) плода уже не информативны, поэтому приходится рекомендовать биохимический скрининг в 15–17 недель, чтобы провести оценку индивидуального риска рождения ребенка с синдромом Дауна. С другой

Таблица 1

**Чувствительность комбинированного скрининга пациенток при сроке беременности 9–13 недель в зависимости от порогового значения риска**

Риск рождения ребенка с синдромом Дауна	Выявлено, n = 157	
	абс.	%
1/50 и более	97	62
1/100 и более	123	78
1/150 и более	133	85
1/250 и более	140	89
1/650 и более	151	96

стороны, у части беременных результаты комбинированного скрининга 1-го триместра являются пограничными (т. е. индивидуальный риск составляет от 1/250 до 1/650). В зависимости от возрастного распределения беременных, эта группа может составлять от 7,00 до 17,00% всех обследованных в 1-м триместре. Наш опыт показывает, что проведение биохимического скрининга в 16 недель с расчетом комплексного риска по результатам скрининга в 1-м и 2-м триместрах позволяет выявить дополнительные случаи синдрома Дауна у плода.

Таким образом, биохимический скрининг во 2-м триместре остается актуальным, и необходимо определить значение АФП и ХГЧ тех пациенток, которым по каким-либо причинам исследование в 1-м триместре не было проведено либо получены пограничные результаты индивидуального риска.

Опубликованные в медицинской литературе данные показывают, что чувствительность биохимического скрининга значительно варьирует в разных странах, и даже в одной стране его показатели в разных лабораториях могут отличаться [3, 5]. Как уже говорилось, основной причиной отклонения медиан между регионами является точность определения копчико-теменного размера (КТР) плода и срока беременности. Полученные в Санкт-Петербурге результаты позволили оценить вклад различных факторов в отклонения значений биохимических маркеров (рис. 3). Как оказалось, решающую роль играет точность определения срока беременности при УЗИ. В Санкт-Петербурге при проведении массового скрининга во 2-м триместре осуществляется постоянный мониторинг недельных нормативных значений. Такой подход позволяет нивелировать неточность в определении срока беременности, хотя именно погрешность определения срока беременности является главным фактором “расползания” распределения маркера, т. е. фактором увеличения его дисперсии.

Особенностью скрининга в 9–13 недель беременности являются повышенные требования к стандартизации измерения как ультразвуковых, так и биохимических маркеров. Это связано с более сильной зависимостью уровня сывороточных маркеров от срока беременности. Ультразвуковые аппараты высокого разрешения позволяют точно измерять ТВП и КТР плода, а современные анализаторы – уровень маркеров 1-го триместра. Снижение коэффициентов вариации при определении маркеров приводит к снижению числа ложноположительных результатов и соответственно к уменьшению группы риска. Надо сказать, что несоблюдение стандартов при проведении УЗИ в 11–13 недель оказывает негативное влияние на эффективность комбинированного скрининга. Неопытные специалисты склонны к занижению как величины ТВП, так и КТР плода. Таким образом, распределение показателей величины ТВП плода сдвигается в сторону уменьшения значения медианы; случается, что врачу не удастся вообще ни разу получить ТВП более 2,5 мм. Общеизвестно, что уровень сывороточных маркеров зависит от срока беременности, причем динамика изменений концентрации маркеров 1-го триместра выше, чем во 2-м триместре. Следовательно, при снижении срока беременности отклонение PAPP-A будет рассчитываться по меньшей медиане, чем следует. Чувствительность скрининга соответственно уменьшится.

Анализ 157 случаев пре- и постнатального выявления синдрома Дауна медико-генетической службой города показал, что эффективность ультразвукового скрининга трисомии 21 у плода в 11–13 недель улучшается, однако еще невелика. Если в 2009 г. увеличение ТВП более 2,5 мм было выявлено только у 20,00% плодов с синдромом Дауна, в 2011 г. в среднем по городу увеличение ТВП более 2,5 мм было выявлено у 51,00% (81 из 157) плодов с синдромом Дауна. При этом среди молодых беременных увеличение ТВП плода при синдроме Дауна наблюдалось гораздо реже, чем в старших возрастных группах. В отечественных и зарубежных статьях нет сведений о зависимости величины ТВП плода от возраста матери. Таким образом, можно сделать вывод, что молодые беременные не получают должного внимания специалистов ультразвуковой диагностики либо их обследование доверено недостаточно квалифицированным кадрам. В рассматриваемый период, согласно распоряжению Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга от 28.09.2007 № 496-р, пациентки старше 35 лет при сроке беременности 11–13 недель сразу направлялись на скрининговое ультразвуковое обследование 2-го уровня.

Стандартизация определения КТР плода, соответствующего определенному сроку беременности, и точность измерения ультразвуковых параметров оказывают наибольшее влияние на результаты комбинированного скрининга. Значения медианы ТВП, используемые в настоящее время в Санкт-Петербурге при расчете риска, основаны на данных, опуб-

ликованных в 2009 г. [2]. Однако значения медианы ТВП, полученные в 2005 г. при отладке методики скрининга 1-го триместра [2], отличаются от среднегородских и подтверждены в 2011 г. при обследовании почти 1 тыс. беременных в режиме “клиники одного дня”, когда ультразвуковая диагностика осуществлялась тремя специалистами с международным сертификатом при постоянном контроле качества измерений (табл. 2). Следует подчеркнуть, что подобная картина наблюдается в большинстве стран, и проблема аудита качества ультразвукового скрининга в 11–13 недель является актуальной для всех [6]. В программном комплексе “ИСИДА” установлены среднегородские значения медианы Санкт-Петербурга. При проведении скрининга с участием специалистов ультразвуковой диагностики всего региона необходимо получить собственные нормативные значения для ТВП в обследуемом регионе. В процессе мониторинга качества УЗИ и при выявлении значительного отклонения от установленных медиан возможна корректировка значений, согласованная со специалистами ультразвуковой диагностики.

Таблица 2

**Медиана толщины воротникового пространства плода при различных сроках беременности в среднем по Санкт-Петербургу [5] и по результатам исследований в режиме “клиники одного дня” [2]**

Срок беременности (недели)	Толщина воротникового пространства (мм), в среднем по Санкт-Петербургу	Толщина воротникового пространства (мм), “клиника одного дня”
10	1,15	1,10
11	1,30	1,40
12	1,50	1,60
13	1,60	1,90
Количество обследованных беременных	5000	830

На этапе внедрения скрининга 1-го триместра у специалистов лабораторий возникают одни и те же проблемы. Наиболее часто некорректно заполняются бланки направлений на биохимический скрининг (отсутствие даты рождения пациентки, забора крови, УЗИ), ошибки в единицах измерения ТВП (миллиметры или сантиметры) и т. д. По предварительной оценке динамики значения медиан сразу можно судить о характерных ошибках в организации работы. Так, часто нарушаются информативные сроки забора крови. Кроме контроля значения медиан, необходимо следить за величиной группы высокого риска и чувствительностью скрининга. По оценке Фонда фетальной медицины (наиболее авторитетного

международного центра), при пороге 1/300 величина группы риска должна составлять от 3,00 до 6,00% в зависимости от среднего возраста пациенток обследованной группы. Рекомендуется также организовать скрининг таким образом, чтобы поток беременных был не менее 5 тыс. пациенток в год; если их количество находится в пределах от 1 тыс. до 5 тыс., в этом случае требуется внешний контроль значения медиан и качества исследований со стороны экспертной лаборатории. Если поток беременных не достигает 1 тыс. в год, то биохимический скрининг 1-го триместра проводить не рекомендуется. Отклонения уровня биохимических маркеров в зависимости от срока беременности приведены в табл. 3.

**Таблица 3**

**Содержание плацентарного ассоциированного с беременностью белка А и свободной  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина человека в разные сроки беременности при синдроме Дауна у плода**

Срок беременности (недели)	ПАББ-А (МоМ)	Свободная $\beta$ -ХГЧ (МоМ)	Число случаев
9	0,21	1,65	14
10	0,29	1,39	41
11	0,33	1,70	50
12	0,37	1,86	43
13	0,59	1,69	22
Медиана	0,36	1,66	N = 170

Сравнение результатов биохимического скрининга, полученных с использованием разных тест-систем в лабораториях разных городов, показало, что распределение значений обоих маркеров аналогичны во всех лабораториях, использующих зарубежные или отечественные тест-системы для скрининга в 1-м триместре. Постоянный контроль значения медиан говорит о стабильности выпускаемых реактивов (рис. 2 и 3) и возможности их применения для оценки риска рождения детей с синдромом Дауна. Соблюдение стандартов и рекомендаций по проведению комбинированного и биохимического скрининга позволяет обеспечить наибольшую эффективность исследования.

Таким образом, использование только биохимического скрининга во 2-м триместре беременности позволяет повысить выявляемость синдрома Дауна у плода, комбинированный скрининг в 1-м триместре может обеспечить выявление до 60,00–75,00% случаев данной патологии, а оптимальным алгоритмом диагностики является комбинированный скрининг в 1-м триместре – экспертное УЗИ в сочетании с высокоточным измерением биохимических маркеров.



### Список использованной литературы

1. Баранов В.С. и др. Современные алгоритмы пренатальной диагностики наследственных болезней: методическое пособие. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 130 с.
2. Карпов К.П., Воронин Д.В., Чубкин И.В. Результаты эхофетометрии в конце 1-го триместра беременности на территории Санкт-Петербурга // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2009. Т. 2. С. 23–35.
3. Кащеева Т.К., Николаева Ю.А., Кречмар М.В. и др. Итоги массового биохимического скрининга беременных в Санкт-Петербурге (2008–2009) // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике / под ред. Масленникова А.Б. Вып. 14. Новосибирск: Альфа-Виста Н, 2010. С. 160–164.
4. Николаидес К. Ультразвуковое исследование в 11–13 недель беременности. СПб.: “Петрополис”, 2007. 144 с.
5. Некрасова Е.С., Николаева Ю.А., Кащеева Т.К. и др. Внедрение алгоритма комбинированного скрининга хромосомной патологии плода в 1 триместре беременности. Опыт работы за 4 года // Журнал акуш. и женских болезней. 2007. Т. 56. С. 28–34.
6. Cuckle H.S. Monitoring quality control of nuchal translucency // Clin. Lab. Med. 2010. Vol. 30. P. 593–604.
7. Evans M.I., Van Decruyes H., Nikolaides K.H. Nuchal translucency measurements for first trimester screening: the “price” of inaccuracy // Fetal Diag. Ther. 2007. Vol. 22. P. 401–404.