

Обзоры литературы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Кузьмина Т.Е., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Лебедев В.А.

ВОПРОСЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава РФ, 119991, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: Кузьмина Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава РФ, 119991, г. Москва, e-mail: tkous@mail.ru

Пренатальная диагностика — одно из приоритетных направлений современного акушерства. Расширение диагностических возможностей, совершенствование методик постепенно привели к тому, что I триместр беременности стал полноценным диагностическим этапом в оценке состояния плода, выявлении генетических аномалий и значительного числа пороков развития. Понимание ценности предлагаемых методов, последовательности их использования, точности результатов чрезвычайно важно для выбора тактики ведения конкретной беременности.

Ключевые слова: беременность; пренатальная диагностика; скрининг I триместра; неинвазивный пренатальный тест (НИПТ), свободная ДНК плода; генетические синдромы; фетальные аномалии; ультразвуковая диагностика.

Для цитирования: Кузьмина Т.Е., Тимохина Е.В., Игнатко И.В., Лебедев В.А. Вопросы пренатальной диагностики в I триместре беременности: современное состояние проблемы. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2019; 6(4): 178-184. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-178-184>

Kuzmina T.E., Timokhina E.V., Ignatko I.V., Lebedev V.A.

PRENATAL DIAGNOSTICS IN THE I TRIMESTER OF PREGNANCY: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Prenatal diagnosis is one of the priority areas of modern obstetrics. Improving diagnostic capabilities, the introduction of new methods gradually led to the fact that the first trimester of pregnancy became a full-fledged diagnostic stage in assessing the condition of the fetus, identifying genetic problems and a significant number of malformations. Understanding the value of the proposed methods, the sequence of their use, the accuracy of the results are extremely important for the choice of management for a particular pregnancy.

Keywords: pregnancy; prenatal diagnostics; first trimester screening; non-invasive prenatal testing (NIPT), cell-free DNA; genetic syndromes; fetal abnormalities; ultrasound diagnostics.

For citation: Kuzmina T.E., Timokhina E.V., Ignatko I.V., Lebedev V.A. Prenatal diagnostics in the I trimester of pregnancy: the current state of the problem. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2019; 6(4): 178-184. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-4-178-184>

For correspondence: Tat'yana E. Kuzmina, Cand. of Sciences in Medicine, Associate Professor at the Department of obstetrics, gynaecology and perinatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation, e-mail: tkous@mail.ru

Information about authors:

Kuzmina T.E., <http://orcid.org/0000-0001-9649-5383>

Timokhina E.V., <http://orcid.org/0000-0001-6628-0023>

Ignatko I.V., <http://orcid.org/0000-0002-9945-3848>

Lebedev V.A., <http://orcid.org/0000-0002-3302-5533>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 13.11.2019

Accepted 28.11.2019

Появление новых возможностей и направлений пренатальной диагностики ставит перед специалистами ряд вопросов, связанных с выбором эффективных методов исследования, определения оптимальных сроков и последовательности используемых методик с учётом особенностей каждого конкретного случая.

Структура пренатальной диагностики, направленной на выявление аномалий развития плода, складывается из визуальных методов (УЗИ, МРТ), биохимического скрининга I триместра, неинвазивного пренатального теста (НИПТ) — условно, потому что тест скрининговый, а не диагностический [1], и инвазивных

методов с применением кариотипирования и микроматричного анализа для выявления хромосомной и генной патологии.

По числу исследований и публикаций, а также информированности врачей и пациентов, лидирующие позиции занимает диагностика трисомий. В исследовании М. Hill и соавт. [2] по результатам опроса 2666 беременных женщин и 1245 врачей выявлено, что ожидания и потребности пациенток и специалистов различны: беременные больше внимания уделяют безопасности диагностики и получению как можно более полной информации о плоде, а специалисты — точности и ранним срокам тестирования. Поэтому вопросы диагностических возможностей в I триместре беременности чрезвычайно актуальны.

В 1997 г. была выделена ДНК плода из крови матери, и казалось, что этот тест открывает невероятные возможности, и с его широким распространением связывали существенное снижение частоты рождения детей с генетической патологией. Объясняется это тем, что комбинированный скрининг (УЗИ и биохимические показатели) оценивает только косвенные маркеры хромосомных аномалий. НИПТ основан на прямом анализе внеклеточной ДНК плода в крови матери и обладает высокой чувствительностью и специфичностью.

Если обобщить возможности всех предлагаемых в настоящее время вариантов теста, то исследование может выявлять следующие синдромы.

Трисомии и аномальное число половых хромосом:

- Дауна (дополнительная хромосома в 21-й паре);
- Эдвардса (дополнительная хромосома в 18-й паре);
- Патау (дополнительная хромосома в 13-й паре);
- Тёрнера (отсутствие одной X-хромосомы);
- Клайнфельтера (дополнительная X-хромосома);
- Джейкобс (дополнительная Y-хромосома).

Микроделеционные синдромы:

- Ди Джорджи (делеция участка q11.2 22-й хромосомы);
- Ангельмана (делеция участка 15-й хромосомы материнского происхождения);
- Прадера–Вилли (делеция участка 15-й хромосомы отцовского происхождения);
- синдром «кошачьего крика» (делеция короткого плеча 5-й хромосомы);
- синдром делеции участка короткого плеча 1-й хромосомы (1p36);
- Смит–Магенис (делеция 17p11.2);
- Вольфа–Хиршхорна (делеция 4p16).

Триплоидия (дополнительный набор хромосом)

Мутации в генах, ассоциированных с аутосомнодоминантными или X-сцепленными заболеваниями:

- ахондроплазия;
- синдром Алажилля;
- синдром Антли–Бикслера;
- синдром Аперта;
- кардиофациокожный синдром;
- синдром CATSHL;

- синдром CHARGE;
- синдром Корнелии де Ланге;
- синдром Костелло;
- синдром Крузона;
- синдром Элерса–Данлоса, классический, тип VIIA, VIIB, кардиальная форма;
- гипохондроплазия;
- задержка интеллектуального развития;
- ранняя инфантильная эпилептическая энцефалопатия;
- синдром Яскон–Вейсса;
- ювенильный моноцитарный лейкоз;
- синдром LEONARD;
- синдром Мюнке;
- синдром Нунан;
- несовершенный остеогенез, типы I, II, III, IV;
- синдром Пфайффера, типы I, II, III;
- синдром Ретта;
- синдром Сотоса;
- танатофорная дисплазия, типы I, II;
- туберозный склероз, типы I, II.

Кроме того, анализ может включать тестирование на носительство 5 наиболее частых заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования — это муковисцидоз, гемохроматоз, фенилкетонурия, галактоземия, нейросенсорная тугоухость.

В ходе исследования может быть определён пол плода.

Неинвазивный тест также даёт возможность анализа при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) с донорскими ооцитами, а также в случае суррогатного материнства. При этом математически оценивается фетальная фракция, когда нет биологических взаимоотношений между матерью и плодом.

Тест отличает также возможность его проведения на протяжении всей беременности.

НИПТ демонстрирует самые высокие показатели прогностической ценности положительного результата (процент лиц с положительным результатом теста, у которых имеется искомое заболевание, PPV) и отрицательного результата (процент лиц с отрицательными результатами теста, у которых искомое заболевание отсутствует, NPV) по трисомиям 21, 18, 13. Следовательно, можно говорить о том, что положительный тест близко к 100% случаев подтвердится при проведении инвазивного анализа и вероятность того, что инвазивная процедура будет выполнена при нормальной беременности, минимальна. Необходимость подтверждения положительного результата НИПТ инвазивными методами не вызывает сомнений.

Метаанализ, проведённый в 2017 г. М.М. Gil и соавт. [3], показал, что диагностическая ценность НИПТ по трисомии 21 составила 99,7% при частоте ложноположительных результатов (ЛПР) 0,04%, по трисомии 18 — 97,9% (ЛПР 0,04%), по трисомии 13 — 99,0% (ЛПР 0,04%), по моносомии X — 95,8% (ЛПР 0,14%). При других анеуплоидиях, связанных с половыми хромосо-

мами, и при тестировании беременностей двойней на наличие трисомии 21 результат составил 100%. Однако авторы указывают на небольшое количество наблюдений и преждевременность выводов в этих случаях.

Похожие показатели результативности теста приведены в Национальном руководстве по наследственным болезням (2017 г.) [4]: по трисомии 21 чувствительность составляет 99,17% при близкой к 100% специфичности — 99,94%. При этом тест демонстрирует очень высокие показатели прогностической ценности положительного и отрицательного результата — соответственно 96,07 и 99,99%.

По данным Национального руководства, такие высокоточные результаты НИПТ безоговорочно показывает при оценке риска синдрома Дауна. Что касается синдрома Эдвардса (T18), указанные показатели составляют соответственно 97,80; 99,94; 88,97 и 99,99%. При анеуплоидиях, связанных с половыми хромосомами, прогностическая ценность положительного результата составляет уже 75,24%, а при синдроме Патау (T13) — 65,73%.

В известном исследовании NEXT (Non-Invasive Examination of Trisomy), результаты которого опубликованы в 2015 г. [5], приняли участие более чем 18 500 беременных женщин, которым был проведен стандартный скрининг I триместра и неинвазивный пренатальный тест. В данном исследовании был использован тест Harmony™. НИПТ выявил все случаи синдрома Дауна. Тест показал нулевой уровень ложноотрицательных результатов. Уровень ложноположительных результатов НИПТ, по сравнению со стандартным скринингом, оказался в 90 раз ниже — 0,06% против 5,4%. Прогностическая ценность положительного результата стандартного скрининга в отношении синдрома Дауна составила всего 3,4%, в то время как для НИПТ этот показатель составил 80,9%. Неинвазивный пренатальный тест у 15 000 женщин из группы с низким риском хромосомных аномалий обнаружил все случаи синдрома Дауна (100%) с уровнем ложноположительных результатов всего 0,05%.

Таким образом, исследование NEXT подтвердило применимость НИПТ среди женщин моложе 35 лет и из группы низкого риска, поскольку эффективность, чувствительность и специфичность теста были одинаковыми в любой группе и составили около 99,9%.

При микроделеционных синдромах, оцениваемых с помощью НИПТ, возможности данного метода пока выглядят не очень убедительно. В работе А.К. Petersen и соавт. [6] по результатам оценки 712 образцов положительного анализа внеклеточной ДНК прогностическая ценность положительного результата по отдельным микроделеционным синдромам составила от 0 (синдром «кошачьего крика») до 21% (синдром Ди Джорджи).

Что касается выявления мутаций в генах, ассоциированных с аутосомно-доминантными или X-сцепленными заболеваниями, то по рекомендации

самых производителей тест проводится только в сочетании с определением наиболее распространенных трисомий.

Это говорит о том, что на данном этапе при расширении спектра определяемых генетических отклонений повышается вероятность получить ложноположительный результат и тем самым увеличить число беременных, направленных на инвазивную диагностику, что сопряжено с соответствующими рисками для беременности.

Метод НИПТ не застрахован от получения ложноотрицательного результата. Вероятность не обнаружить генетическую патологию связана с низким содержанием фетальной фракции. Низким считается содержание менее 4–5%, идеальное содержание для качественного теста — не менее 10–11%. Без этого показателя невозможно оценить достоверность теста. К сожалению, низкое содержание фетальной фракции может быть связано не только с маленьким сроком беременности (менее 10 нед), в связи с чем НИПТ не рекомендуется проводить до этого срока (при копчиково-теменном размере эмбриона менее 32 мм), но встречается при высоком индексе массы тела беременной, онкологических заболеваниях, при ряде хромосомных аномалий (триплоидии и анеуплоидии). Поэтому при низком содержании фетальной фракции повторение теста нецелесообразно и может быть рекомендована инвазивная диагностика.

Однако в отношении необходимого объема фетальной фракции ситуация меняется: в 2018 г. появились данные о применении нового экономически эффективного метода Vanadis NIPT, использующего технологию молекулярного зонда, с помощью которой маркируются целевые хромосомы [7]. Технология представляет также новый формат считывания с использованием нанопор с аккумуляцией отдельных молекул для визуализации и подсчета без амплификации ДНК, микрочипов или секвенирования. Авторами получены обнадеживающие результаты: показано, что пределом детектирования может быть объем фетальной фракции менее 2%. Всего проанализировано 286 образцов, и 30 из 30 беременностей с трисомией были классифицированы правильно.

Скрининговый характер теста связан также с явлением мозаицизма, когда в крови матери оказываются фракции и нормальной, и аномальной ДНК. Дело в том, что внеклеточная ДНК плода, полученная из крови матери, происходит из цитотрофобласта [8]. Поэтому рекомендуется подтвердить положительный результат НИПТ путём инвазивного пренатального тестирования. Предпочтительным методом является амниоцентез, поскольку именно при амниоцентезе для исследования доступны клетки самого плода. Преимущественное использование амниоцентеза для проверки положительного результата НИПТ рекомендовано Европейским обществом генетики человека (ESHG) и Американским обществом генетической информации человека (ASHG) [9].

Однако, поскольку амниоцентез наиболее безопасно выполнять только после 15,5 нед беременности, а НИПТ можно сделать с 10-й недели, это потенциально означает длительное время ожидания окончательного результата для будущих родителей. Поэтому были проведены исследования для оценки эффективности биопсии ворсин хориона (CVS) как инвазивного метода подтверждения результата НИПТ. Как известно, CVS позволяет проводить цитогенетическую диагностику плода в I триместре беременности (обычно на сроках 9–12 нед). Однако из-за феномена CPM (confined placental mosaicism — ограниченный плацентарный мозаицизм) результат может быть неубедительным, что требует вторичного инвазивного теста [10]. В статье показано, что CVS позволит получить быстрый окончательный результат в раннем гестационном возрасте у подавляющего большинства (~97%) беременных с аномальным результатом НИПТ по одной из распространённых трисомий (13, 18 и 21), и только небольшому числу пациенток (~3%) потребуются пройти вторичный инвазивный тест путём амниоцентеза для окончательного диагноза (1,6% для трисомии 21; 3,2% для трисомии 18 и 8,3% для трисомии 13).

Кроме того, длительность диагностического этапа и срок прерывания беременности имеют непосредственную связь с долгосрочными психологическими последствиями для родителей [11]. Авторы делают обоснованный вывод о том, что предложение CVS в качестве подтверждающего теста при положительном результате НИПТ по трисомиям 13, 18 или 21 целесообразно.

В ситуациях, когда предполагается наличие исчезающего близнеца, биопсия ворсин хориона не показана, так как высока вероятность ошибочного диагноза.

В настоящее время ограничения НИПТ следующие:

- хромосомные патологии у родителей;
- наличие сбалансированных перестроек;
- синдром исчезающего близнеца (ДНК погибшего плода может циркулировать в крови матери до 8 нед);
- наличие мозаицизма;
- многоплодная (более чем двумя плодами) беременность;
- злокачественные новообразования у матери;
- трансплантация органов, переливание крови.

В этих ситуациях рекомендуются инвазивные методы диагностики.

Итак, в современных условиях можно с уверенностью констатировать высокую ценность НИПТ в отношении синдромов Дауна, Эдвардса, Патау и анеуплоидий по половым хромосомам.

Что касается расширенных тестов, включающих микроделеционные синдромы, вариации числа копий генов, то необходимость их проведения в каждом конкретном случае должна определяться путём медико-генетического консультирования. Иначе неизбежно повышение числа ложноположительных результатов в основном за счёт низкой специфичности. Эксперты

Европейского и Американского обществ генетики человека указывают, что при использовании НИПТ для скрининга трисомий 21, 18 и 13 необходимо избегать получения дополнительной информации о делециях и дупликациях при отсутствии запроса со стороны пациента. При этом пациенты должны быть осведомлены о возможности получения такой информации [9, 12]. В случае положительного результата неинвазивного теста также целесообразно медико-генетическое консультирование для текущего и долгосрочного прогноза.

Очень важен вывод специалистов о том, что в каждой стране необходимы свои руководства по пренатальному скринингу с учётом социальных аспектов.

В России неинвазивные тесты выполняют на коммерческой основе. Поэтому не теряет своей актуальности расчёт риска хромосомной патологии с использованием биохимических показателей в составе комбинированного скрининга I триместра. Недавние исследования подтверждают, что в отношении расчёта риска синдрома Дауна самая эффективная комбинация — это сочетание измерения шейной складки, уровнем PAPP-A, свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ) и материнского возраста [13]. В то же время очевидно, что более широкое внедрение НИПТ при существенном снижении его стоимости позволит отказаться от расчёта риска генетической патологии по биохимическим показателям.

Это не касается оценки риска преэклампсии (ПЭ) в I триместре. FMF (The Fetal Medicine Foundation — Фонд медицины плода) предлагает бесплатный он-лайн калькулятор риска ПЭ — в I, II и III триместрах, с очень удобным и простым интерфейсом. Указывается, что предлагаемая модель эффективно предсказывает раннюю ПЭ, а аспиринопрофилактика предотвращает 90% ранних (до 32 нед) ПЭ и 60% ПЭ до 37 нед беременности. Расчёт риска проводится с учётом данных анамнеза (ПЭ в анамнезе), АД, доплерометрии (PI маточных артерий), биомаркеров (плацентарного фактора роста PlGF — placenta growth factor, и PAPP-A). Включение в калькуляцию риска биомаркеров повышает точность предикции ПЭ.

Несмотря на возможности и перспективы применения НИПТ, он является только одним из инструментов изучения патологии плода.

R.M. Reimers и соавт. [14] проведено ретроспективное исследование для определения остаточного риска анеуплоидий после получения отрицательного анализа ДНК у плодов с наличием патологических результатов по данным УЗИ (структурная аномалия, шейная прозрачность (NT) $\geq 3,0$ мм или другие «мягкие маркеры»). Такой вопрос возник потому, что детектируются при помощи теста ДНК анеуплоидии по хромосомам 21, 18, 13 и половым. Соответственно другие анеуплоидии — недетектируемые.

Исследовано 498 плодов с цитогенетическими аномалиями и известными результатами УЗ-исследования. Обнаружено, что у 16,3% из них (81/498) была недетектируемая при помощи ДНК-теста хромосомная пато-

логия, в I, II и III триместрах — 12,4% (32/259), 19,5% (42/215) и 29,2% (7/24) соответственно. Если в I триместре тест мог выявить триплоидию, результат снижался до 7,7% (19/246). Если рассматривать такой маркер I триместра, как шейная прозрачность, то при NT 3,0–3,49 мм 15,8% (6/38) имели неопределяемые с помощью теста результаты, для NT $\geq 3,5$ мм — 12,3% (20/162). При наличии кистозной гигромы у 4,3% (4/94) плодов с хромосомной патологией НИПТ имел отрицательный результат.

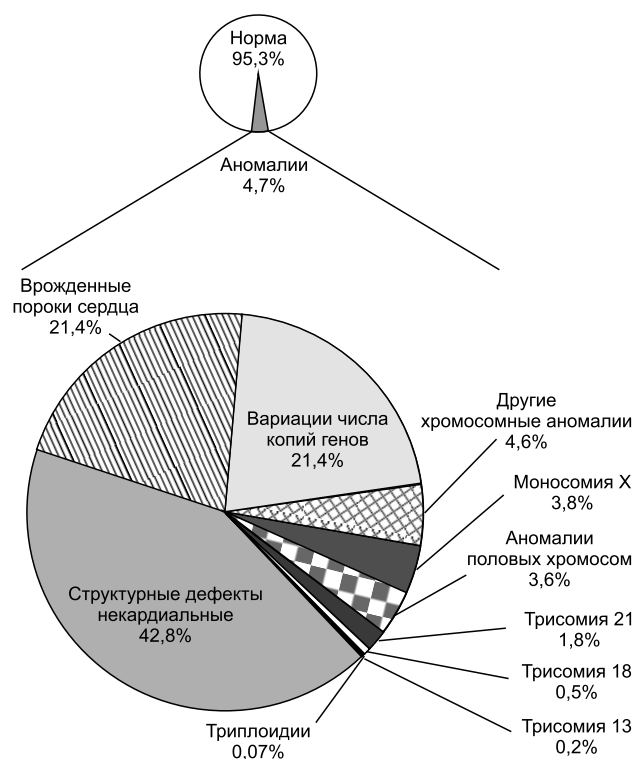
Спектр и процентное соотношение возможных аномалий плода представлены на диаграмме (см. рисунок). За основу взяты беременности у 25-летних пациенток. В 95,3% случаев плоды не имели каких-либо аномалий. У остальных 4,7% обследованных структурные аномалии, не связанные с генетической патологией, составили 64,2%. Из генетической патологии большая часть — 21,4% представляла собой вариации числа копий генов (вид генетического полиморфизма). Остальные генетические проблемы были представлены различными хромосомными аномалиями. При этом трисомии 21, 18 и 13 в совокупности составили только 2,5%.

Таким образом, уделяя заслуженное внимание возможностям выявления генетических проблем, необходимо отметить, что важнейшим методом остаётся ультразвуковая диагностика [15]. Особая роль принадлежит ультразвуковому скринингу в I триместре. По рекомендациям ISUOG сроки от 11 недель до 13 недель 6 дней идеальны для выполнения исследования [16], целями которого являются:

- подтверждение жизнеспособности;
- точное установление гестационного срока;
- определение числа жизнеспособных эмбрионов;
- оценка анатомии плода;
- оценка риска анеуплоидий.

Существенный прогресс в качестве визуализации и уровне подготовки специалистов приводит к тому, что ключевым направлением скринингового УЗИ в I триместре становится изучение анатомии плода.

Согласно приказу Минздрава РФ от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», скрининговое ультразвуковое исследование проводится трёхкратно: при сроках беременности 11–14 нед, 18–21 нед и 30–34 нед. При сроке 11–14 нед беременную женщину направляют в медицинскую организацию, осуществляющую экспертный уровень пренатальной диагностики, для проведения комплексной пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребёнка, включающей УЗИ врачами-специалистами, прошедшими специальную подготовку и имеющими допуск на проведение ультразвукового скринингового обследования в I триместре, и определение материнских сывороточных маркеров (связанного с беременностью плазменного протеина А (РAPP-A) и свободной β -ХГЧ) с последующим программным комплексным расчётом индивидуального риска рождения ребёнка с хромосомной патологией.



Структура фетальных аномалий. (Из доклада президента Международного общества ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии (ISUOG) Dr. C. Bilardo, 20–24 October 2018, Singapore).

Существует большое количество УЗ-маркеров хромосомной патологии: увеличение шейной складки, отсутствие и уменьшение размеров носовой кости, аномальный кровоток в венозном протоке, трикуспидальная регургитация, укорочение трубчатых костей, единственная артерия пуповины, гиперэхогенный фокус в левом желудочке сердца, косолапость, аберрантная правая подключичная артерия и др. Самый известный маркер патологии — шейная складка — увеличена у 50% плодов с аномалиями. При этом величина шейной складки более 95-й перцентили в 34% случаев связана с большими кардиальными дефектами.

Использование стандартизированных международных протоколов повышает эффективность скрининга I триместра [17].

Эксперты ISUOG предлагают значительно расширить протокол исследования в 1-м скрининговом сроке с включением оценки задней черепной ямки, лицевых структур — профиля, нижней челюсти, верхней губы, глаз (в том числе хрусталика глаза); изучения направления тока крови через клапаны сердца, оценки выходящих кардиальных трактов с помощью ЦДК; оценки почек, пупочных артерий, пальцев, положения кистей и стоп.

Масштабное исследование A. Syngelaki и соавт. [18] посвящено диагностике нехромосомных аномалий плода в I триместре.

Проведено 45 191 ультразвуковое исследование; 332 случая анеуплоидий были исключены из статистиче-

ского анализа. Авторы интересовали фетальные аномалии, не связанные с анеуплоидиями, — 488 (1,1%) из 44 859 беременностей; 213 (43,6%) из них были выявлены на сроке 11–13 нед. Это были все случаи таких больших дефектов, как акrania, алобарная голопроэнцефалия, омфалоцеле, гастрошизис, мегацистис и аномалия стебля тела. Диагностировано 77% случаев отсутствия конечности, 50% случаев диафрагмальной грыжи, 50% летальных скелетных дисплазий, 60% полидактилии, 34% больших кардиальных дефектов, 5% расщелин лица, 14% открытой *spina bifida*. Не были выявлены: агенезия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка и его червя, экзогенные поражения лёгких, обструкция кишечника, большинство дефектов почек и косопласть.

По данным ISUOG при достаточном опыте специалиста 62% аномалий развития можно определить в I триместре. Что касается врождённых пороков сердца, частота которых составляет более 21% в структуре всех плодовых аномалий, 30% можно выявить в I триместре, 45% — во II и 25% после рождения. Особенно тяжёлые аномалии поддаются ранней диагностике.

J.A. Sainz и соавт. [19] предприняли попытку УЗ-оценки анатомии плода в I триместре беременности по стандартам, рекомендованным для середины II триместра (18–22 нед). Результаты исследования показали, что возможность полноценной визуализации возрастает с 23,1% на сроке 11 недель – 11 недель 6 дней до 63,8% в 13 недель – 13 недель 3 дня, с чётким поворотным моментом в диапазоне 12 недель 6 дней – 13 недель 3 дня ($p < 0,05$). У обследованных на этом сроке женщин число неубедительных данных превышало 20% только при исследовании почек и сердца плода. Авторы рекомендуют срок беременности 12 недель 6 дней — 13 недель 3 дня как предпочтительный для оценки анатомии плода в I триместре.

Конечно, выявление фетальных аномалий и постановка окончательного диагноза — это далеко не всегда тождественные понятия. Диагностика многих пороков возможна только на более поздних сроках беременности: гидронефроз и мультикистоз почек — после 16 нед беременности, аденоматоз лёгкого и атрезия пищевода — с 20 нед, атрезия двенадцатиперстной и тонкой кишки — с 22 нед беременности и т. д. Однако, когда проведён полноценный комплекс обследования в I триместре, значительно снижается вероятность обнаружения в дальнейшем аномалий, являющихся частью генетических синдромов и «больших» дефектов, не совместимых с жизнью либо имеющих сомнительный прогноз для жизни.

В ситуациях, когда пороки развития не связаны с генетическими синдромами, на основании данных о сложности порока, прогнозе заболевания, быстроте развития патологического процесса, возможности хирургической коррекции выделяют несколько групп хирургических заболеваний у плода [20]:

- 1-я группа: патология, требующая оперативного вмешательства в первые часы и дни после рожде-

ния (гастрошизис, эмбриональные грыжи с узким основанием, атрезия пищевода, атрезия двенадцатиперстной кишки, атрезия тонкой и толстой кишки, диафрагмальная грыжа, аденоматоз лёгкого с явлениями дыхательной недостаточности, опухолевидные образования, приводящие к дыхательной недостаточности);

- 2-я группа: патология, требующая отсроченного хирургического вмешательства в течение первых недель или первого месяца жизни (объёмные образования брюшной полости, мультикистоз, мегауретер, гидронефроз, атрезия жёлчного пузыря, тератомы, кисты яичников);
- 3-я группа: патология, дающая основание для обсуждения вопроса о прерывании беременности (поликистоз почек, агенезия почек, атрезия уретры, множественные пороки развития, злокачественные опухоли, хромосомные болезни почек). Вопрос о прерывании беременности решается в каждом конкретном случае индивидуально и определяется возрастом матери, её соматическим и гинекологическим анамнезом;
- 4-я группа: патология, требующая прерывания беременности (анэнцефалия, гидроцефалия в стадии декомпенсации, гигантские менингоэнцефалоцеле и менингомиелоцеле, микроцефалия, пороки сердца, несовместимые с жизнью, и другие);
- 5-я группа: патология, требующая активного диспансерного наблюдения хирурга (пиелозатезия, релаксация купола диафрагмы, дистопия почек, гипоплазия почки, аномалия количества органов, солитарные кисты лёгких без явлений дыхательной недостаточности, паховые грыжи, водянка оболочек яичка);
- 6-я группа: патология, при которой возможны внутриутробные вмешательства (диафрагмальные грыжи, гидроцефалия, гидронефроз, клапан задней уретры, аденоматоз лёгкого, крестцово-копчиковые тератомы). Необходимость в этом возникает в том случае, когда существует риск внутриутробной гибели органа или плода.

Таким образом, пренатальная диагностика должна создавать информационную базу для пренатального консилиума, где помимо врачей УЗ-диагностики, акушеров-гинекологов, детских хирургов, неонатологов необходимо участие профильных специалистов (генетиков, нейрохирургов, челюстно-лицевых хирургов, кардиохирургов и др.) по той патологии, которая предполагается у ещё не родившегося ребёнка. Цель консилиума — подробно информировать родителей, с какими проблемами они могут столкнуться непосредственно после рождения, каковы современные возможности хирургии, интенсивной терапии и реабилитации при данной патологии, каков прогноз для жизни и здоровья ребёнка.

Выводы

1. Скрининг I триместра заслуживает максимального внимания не только для оценки риска хромосомной патологии, но и для ранней диагностики пороков развития.

2. Диагностика пороков развития плода возможна только с помощью визуальных методов (для I триместра — УЗ-исследование).

3. НИПТ — скрининговый тест, не являющийся методом генетической оценки этиологии аномалий. Высокая прогностическая ценность НИПТ относится к анеуплоидиям по 21, 18 и 13-й парам хромосом и половым хромосомам.

4. НИПТ наиболее оправдан при средней степени риска анеуплоидий по результатам комбинированного скрининга. Средней степенью риска считается 1:100 — 1:300 при отсутствии УЗ-маркеров хромосомной патологии.

5. При низкой степени риска и отсутствии УЗ-маркеров показано стандартное ведение беременности.

6. При высокой степени риска ($> 1:100$) и отсутствии маркеров и пороков развития по данным УЗИ вопрос о целесообразности НИПТ или непосредственном переходе к инвазивной диагностике должен определяться рекомендациями генетика.

6. НИПТ не следует рекомендовать при наличии УЗ-маркеров хромосомной патологии. В этих случаях показана инвазивная диагностика.

7. Пациентка должна быть полноценно информирована о возможностях и ограничениях пренатальных скрининговых исследований.

8. Только правильной комбинацией методов можно достичь максимальной эффективности пренатальной диагностики. Интерпретация результатов диагностики является задачей мультидисциплинарного пренатального консилиума.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1–3, 5–7, 10–19 см. REFERENCES)

4. Гинтер Е.К., Пузырева В.П., ред. *Наследственные болезни: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
8. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. *Цитогенетика эмбрионального развития человека: Научно-практические аспекты*. СПб.: Издательство Н-Л; 2007. <http://www.med24info.com/books/citogenetika-embriionalnogo-razvitiya-cheloveka-nauchno-prakticheskie-aspekty/>
9. Баранова Е.Е., Беленикин М.С., Жученко Л.А., Ижевская В.Л. Неинвазивные пренатальные тесты: европейские и американские рекомендации по применению в клинической практике. *Медицинская генетика*. 2017; 16(8): 3–10.
20. Кучеров Ю.И., Стыгар А.М., Жиркова Ю.В., Борисова Н.И. Пренатальный консилиум при пороках развития плода. *Детская хирургия*. 2016; 20 (4): 211–5. Doi: 10.18821/1560-9510-2016-20-4-211-215

REFERENCES

1. Gray K.J., Wilkins-Haug L.E. Have we done our last amniocentesis? Updates on cell-free DNA for Down syndrome screening. *Pediatr. Radiol.* 2018; 48(4): 461–70. doi: 10.1007/s00247-017-3958-y
2. Hill M., Johnson J.A., Langlois S., Lee H., Winsor S., Dineley B. et al. Preferences for prenatal tests for Down syndrome: an international comparison of the views of pregnant women and health professionals. *Eur. J. Hum. Genet.* 2016; 24(7): 968–75. doi:10.1038/ejhg.2015.249
3. Gil M.M., Accurti V., Santacruz B., Plana M.N., Nicolaides K.H. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50(3): 302–14. doi: 10.1002/uog.17484

4. Ginter E.K., Puzyreva V.P., eds. *Hereditary diseases: national leadership*. [Nasledstvennyye bolezni: natsional'noye rukovodstvo]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. (in Russian)
5. Norton M.E., Jacobsson B., Swamy G.K., Laurent L.C., Ranzini A.C., Brar H. et al. Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(17): 1589–97. doi: 10.1056/NEJMoa1407349
6. Petersen A.K., Cheung S.W., Smith J.L., Bi W., Ward P.A., Peacock S. et al. Positive predictive value estimates for cell-free noninvasive prenatal screening from data of a large referral genetic diagnostic laboratory. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 217(6): 691.e1–e6. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.005
7. Dahl F., Ericsson O., Karlberg O., Karlsson F., Howell M., Persson F. et al. Imaging single DNA molecules for high precision NIPT. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 4549. doi: 10.1038/s41598-018-22606-0
8. Baranov V.S., Kuznetsova T.V. *Cytogenetics of human embryonic development: Scientific and practical aspects*. [Tsitogenetika embrional'nogo razvitiya cheloveka: Nauchno-prakticheskiye aspekty]. St. Petersburg: Izdatel'stvo N-L; 2007. (in Russian) <http://www.med24info.com/books/citogenetika-embriionalnogo-razvitiya-cheloveka-nauchno-prakticheskiye-aspekty/>
9. Baranova E.E., Belenikin M.S., Zhuchenko L.A., Izhevskaya V.L. Non-invasive prenatal tests: european and american recommendations. *Medical Genetics*. 2017;16(8):3–10. (in Russian)
10. Van Opstal D., Srebnik M.I. Cytogenetic confirmation of a positive NIPT result: evidence-based choice between chorionic villus sampling and amniocentesis depending on chromosome aberration. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2016;16(5): 513–20. doi: 10.1586/14737159.2016.1152890
11. Korenromp M.J., Christiaens G.C., van den Bout J., Mulder E.J., Hunfeld J.A., Bilaro C.M. et al. Long-term psychological consequences of pregnancy termination for fetal abnormality: a cross-sectional study. *Prenat. Diagn.* 2005; 25(3): 253–60.
12. Kater-Kuipers A., Bunnik E.M., de Beaufort I.D., Galjaard R.J.H. Limits to the scope of non-invasive prenatal testing (NIPT): an analysis of the international ethical framework for prenatal screening and an interview study with Dutch professionals. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1): 409. doi: 10.1186/s12884-018-2050-4
13. Alldred S.K., Takwoingi Y., Guo B., Pennant M., Deeks J.J., Neilson J.P. et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 3: CD012600. doi: 10.1002/14651858.CD012600
14. Reimers R.M., Mason-Suares H., Little S.E., Bromley B., Reiff E.S., Dobson L.J. et al. When ultrasound anomalies are present: An estimation of the frequency of chromosome abnormalities not detected by cell-free DNA aneuploidy screens. *Prenat. Diagn.* 2018; 38(4): 250–7. doi: 10.1002/pd.5233
15. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Electronic address: [pubs@smfm.org](https://smfm.org), Norton M.E., Biggio J.R., Kuller J.A., Blackwell S.C. The role of ultrasound in women who undergo cell-free DNA screening. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2017; 216(3): B2–B7. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.005
16. Salomon L.J., Alfirevic Z., Bilaro C.M., Chalouhi G.E., Ghi T., Kagan K.O. et al. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013; 41(1): 102–13. doi: 10.1002/uog.12342
17. Karim J.N., Roberts N.W., Salomon L.J., Papageorgiou A.T. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017; 50(4): 429–41. doi: 10.1002/uog.17246
18. Syngelaki A., Chelmen T., Dagklis T., Allan L., Nicolaides K.H. Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11–13 weeks. *Prenat. Diagn.* 2011; 31(1): 90–102. doi: 10.1002/pd.2642
19. Sainz J.A., Gutierrez L., García-Mejido J., Ramos Z., Bonomi M.J., Fernández-Palacín A. et al. Early fetal morphological evaluation (11–13+6 weeks) accomplished exclusively by transabdominal imaging and following routine midtrimester fetal ultrasound scan recommendations. Since when can it be performed? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2018; 23: 1–11. doi: 10.1080/14767058.2018.1517306
20. Kucherov Yu.I., Stygar A.M., Zhirkova YU.V., Borisova N.I. Prenatal consultation with fetal malformations. *Detskaya khirurgiya*. 2016; 20 (4): 211–5. (in Russian) Doi: 10.18821/1560-9510-2016-20-4-211-215