КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Неинвазивный пренатальный тест в условиях мегаполиса

А. С. Оленев¹, Е. Н. Сонгорова², А. А. Якшибаева²¹ Филиал ГБУЗ «ГКБ № 24 Департамента здравоохранения города Москвы – «Перинатальный центр», 127287, Российская Федерация, Москва, 4-й Вятский пер., д. 39² ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы», 123423, Российская Федерация, Москва, ул. Саляма Адилы, д. 2/44

Аннотация

Введение. В статье представлен анализ применения неинвазивного пренатального скринингового тестирования (НИПТ) хромосомных аномалий по внеклеточной ДНК плода в крови матери в г. Москве. **Материалы и методы.** При обработке материалов и результатов исследований учитывался весь комплекс клинических данных: результаты ультразвукового обследования, данные анамнеза и дополнительных лабораторных методов диагностики. **Результаты.** Приведены результаты проведенной инвазивной пренатальной диагностики у пациенток с высокими рисками и исходы беременностей. **Обсуждение.** Проанализированы диагностические возможности метода, его ограничения, ложноположительные и ложноотрицательные результаты и описаны 3 случая пренатальной диагностики анеуплоидий плода, выявленных у пациенток, находящихся в «серой зоне» риска по результатам комбинированного скрининга первого триместра беременности. **Заключение.** Пренатальная диагностика анеуплоидий затруднена в связи с наличием индивидуального риска развития хромосомных аномалий развития плода по результатам комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности в диапазоне 1:101–1:2500 и отсутствием показаний к проведению инвазивной пренатальной диагностики.

Ключевые слова: комбинированный скрининг первого триместра беременности; неинвазивный пренатальный тест; неинвазивный пренатальный скрининг; высокий риск НИПТ; инвазивная пренатальная диагностика; анеуплоидии плода; хромосомная патология плода; частые трисомии; трисомии половых хромосом; прерывание беременности.

Для цитирования: Оленев, А. С., Сонгорова, Е. Н., Якшибаева, А. А. Пренатальная диагностика в условиях мегаполиса // Здоровье мегаполиса. – 2021. – Т. 2. – № 2. – С. 75-83. doi:10.47619/2713-2617.zm.2021.v2i2;75-83

© Автор(ы) сохраняют за собой авторские права на эту статью.

© Это произведение доступно по лицензии Creative Commons «Attribution-ShareAlike» («Атрибуция-СохраниениеУсловий») 4.0 Всемирная.

CLINICAL PRACTICE

Noninvasive prenatal testing in megacity

A. S. Olenev¹, E. N. Songolova², A. A. Yakshibaeva²¹ The branch of State Budgetary Institution of Healthcare "City Clinical Hospital No 24 of Moscow Healthcare Department" – "Perinatal Center", 39, 4th Vyatsky Lane, 127287, Moscow, Russian Federation² Vorohobov's City Clinical Hospital № 67 of Moscow Healthcare Department, 2/44, Salyama Adilya Str., 123423, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. The article presents an analysis of the use of non-invasive prenatal testing for chromosomal abnormalities in the fetal extracellular DNA in the blood of pregnant women in Moscow. **Materials and methods.** When processing materials and research results, authors considered all available clinical data: findings of an ultrasound examination, medical history and results of additional laboratory tests. **Results.** The article presents results of invasive prenatal diagnostics and pregnancy outcomes in patients with high NIPT risks. **Discussion.** Authors analyzed diagnostic capabilities of NIPT, its limitations, false-positive and false-negative results, and described 3 cases of prenatal diagnosis of fetal aneuploidy identified in patients who are in the «gray zone» of risk based on the results of combined screening of the first trimester of pregnancy. **Conclusion.** Prenatal diagnosis of the described aneuploidy is difficult due to individual risk of developing chromosomal abnormalities of the fetus based on the results of combined first-trimester screening in the range of 1:101–1: 2500 and lack of indications for invasive prenatal diagnostics.

Key words: combined first-trimester screening; non-invasive prenatal test; non-invasive prenatal screening; high risk of NIPT; invasive prenatal diagnosis; fetal aneuploidy; fetal chromosomal abnormalities; frequent trisomy disorders; trisomy of sex chromosomes; abortion.

For citation: Olenev AS, Songolova EN, Yakshibaeva AA. Prenatal diagnostics in a megacity. *City Healthcare*. 2021;2(2):75-83. doi:10.47619/2713-2617.zm.2021.v2i2;75-83

© Author(s) retain the copyright of this article.

© This article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International.

Введение

В причинах репродуктивных потерь, неонатальной смертности и детской инвалидности хромосомные анеуплоидии (ХА) занимают ведущее место. Они являются основной причиной неразвивающихся беременностей и выкидышей (до 60% случаев), популяционная частота у новорожденных составляет около 1%. Наиболее частыми ХА, связанными с живорождением и инвалидизацией, являются трисомии по 21, 18 и 13 хромосомам. Анеуплоидии по другим аутосомам обычно не встречаются у родившихся детей, так как приводят к прерыванию беременности на ранних сроках либо встречаются в виде микроструктурных перестроек или мозаицизма [1].

На первом этапе пренатального обследования проводится выявление беременных женщин группы риска с помощью массового комбинированного скрининга беременных с применением анализа биохимических маркеров и ультразвуковых маркеров хромосомной патологии, с последующим программным расчетом рисков первого триместра. На втором этапе в случае установления высокого риска хромосомной патологии у плода проводится процедура инвазивной диагностики, с последующим определением кариотипа плода. Комбинированный скрининг основан на косвенных маркерах и имеет ограничение по чувствительности биохимических показателей, гормонального статуса беременной женщины. Эффективность комбинированного скрининга первого триместра по выявлению хромосомных синдромов Дауна, Патау и Эдвардса составляет 80% [2,5].

Есть необходимость во внедрении более современных неинвазивных исследований, позволяющих с более высокой точностью выявлять беременных с риском хромосомных нарушений. В марте 2020 г. внедрение неинвазивного пренатального теста началось в г. Москве.

Неинвазивный пренатальный тест (НИПТ) в г. Москве проводится в соответствии с приказом Департамента здравоохранения города Москвы от 13.03.2020 № 199 «Об организации проведения неинвазивного пренатального теста в городе Москве». Забор крови на НИПТ осуществляется у беременных с индивидуальным риском развития хромосомных аномалий развития плода по результатам комбинированного пренатального скрининга первого триместра беременности с рисками 1:100 и выше и в диапазоне 1:101–1:2500 [8, 9]. За 2020–2021 гг. у беременных женщин с постоянной регистрацией в Москве, прошедших пренатальный скрининг I триместра беременности в медицинских организациях, подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы, проведено 12 700 НИПТ.

НИПТ является более чувствительным и специфичным способом выявления анеуплоидий у плода по сравнению со стандартными скринингами I и II триместров, но его эффективность не может достигать 100% из-за биологических ограничений. В случае выявления высокого риска анеуплоидий для уточнения диагноза показана инвазивная пренатальная диагностика с определением кариотипа плода [4, 7, 9].

При проведении НИПТ у беременных женщин в г. Москве выявлено и подтверждено 126 случаев с трисомией 21, 40 случаев – с трисомией 18, 12 случаев – с трисомией 13, 18 случаев – с моносомией X, 23 случая – с нарушением по половым хромосомам, 17 случаев – с микроструктурными перестройками и 22 случая – с трисомиями по другим хромосомам и с совмещенными рисками. Для удобства анализа оценки эффективности НИПТ пациентки разделены на три группы по результатам комбинированного пренатального скрининга первого триместра, с рисками 1:100 и выше, 1:101–1:1000 и 1:1001–1:2500.

В табл. 1 представлены результаты НИПТ по частым анеуплоидиям (трисомии 21, 18 и 13), по аномалиям половых хромосом, редким аутосомным трисомиям и микроструктурным перестройкам CNVs), а также по низким рискам и низкой фетальной фракции (ФФ).

Таблица 1. Результаты НИПТ по группам риска.
Table 1. NIPT results by risk groups

Результат	Всего	Группа высокого риска ≥ 1:100	Группа промежуточного риска 1:101–1:1000	Группа промежуточного риска 1:1001–1:2500
Трисомия 21	126	95	23	8
Трисомия 18	40	36	3	1
Трисомия 13	12	6	5	1
Совмещенные риски	2	1	1	0
Микроструктурные перестройки	17	1	12	4
Другие трисомии	20	3	7	10
Патология половых хромосом XXX	7	0	1	6
Патология половых хромосом XYY	5	1	4	0
Моносомия X	18	4	9	5
Патология половых хромосом XXU	11	1	7	3
Низкие риски	12 096	347	6 078	5 671
Низкая ФФ	346	7	169	170
Всего	12 700	502	6 319	5 879

В табл. 2 представлены результаты исходов инвазивной пренатальной диагностики (ИПД), проведенной по случаям с высокими рисками НИПТ по частым анеуплоидиям (трисомии 21, 18

и 13), по аномалиям половых хромосом, а также по «случайным находкам» (трисомии по редким хромосомам и CNVs).

Таблица 2. Результаты ИПД по группам риска.
Table 2. IPT results by risk groups

Результат			Группа высокого риска $\geq 1:100$	Группа промежуточного риска 1:101–1:1000	Группа промежуточ- ного риска 1:1001–1:2500	Итого
Трисомия 21	Выявлено патологий, всего		95	23	8	126
	Результат ИПД	подтвержденная патология	93	17	5	115
		неподтвержденная патология	0	2	0	2
		отказ от ИПД	2	4	3	9
Трисомия 18	Выявлено патологий, всего		36	3	1	40
	Результат ИПД	подтвержденная патология	35	3	0	38
		неподтвержденная патология	1	0	1	2
		отказ от ИПД	0	0	0	0
Трисомия 13	Выявлено патологий, всего		6	5	1	12
	Результат ИПД	подтвержденная патология	5	3	0	8
		неподтвержденная патология	1	2	1	4
		отказ от ИПД	0	0	0	0
Трисомия XXY	Выявлено патологий, всего		1	7	3	11
	Результат ИПД	подтвержденная патология	1	4	2	7
		неподтвержденная патология	0	0	0	0
		отказ от ИПД	0	3	1	4
Совмещенные риски	Выявлено патологий, всего		1 69,XXY	1 высокий риск трисомии 18 и риск микрохромосом- ных аномалий	0	2
	Результат ИПД	подтвержденная патология	1	0	0	1
		неподтвержденная патология	0	1	0	1
		отказ от ИПД	0	0	0	0
Моносомия X	Выявлено патологий, всего		4	9	5	18
	Результат ИПД	подтвержденная патология	3	1	1	5
		неподтвержденная патология	0	8	4	12
		отказ от ИПД	1	0	0	1
Микроперестройки	Выявлено патологий, всего		1	12	4	17
	Результат ИПД	подтвержденная патология	1	3	0	4
		неподтвержденная патология	0	3	3	6
		отказ от ИПД	0	6	1	7
Другие трисомии	Выявлено патологий, всего		3	7	10	20
	Результат ИПД	подтвержденная патология	1	0	1	2
		неподтвержденная патология	2	3	6	11
		отказ от ИПД	0	4	3	7
Патология половых хромосом XXX	Выявлено патологий, всего		0	1	6	7
	Результат ИПД	подтвержденная патология	0	0	1	1
		неподтвержденная патология	0	0	1	1
		отказ от ИПД	0	1	4	5
Патология половых хромосом XYY	Выявлено патологий, всего		1	4	0	5
	Результат ИПД	подтвержденная патология	1	2	0	3
		неподтвержденная патология	0	0	0	0
		отказ от ИПД	0	2	0	2

В табл. 3 представлены результаты отслеженных исходов беременностей у пациенток с высокими рисками НИПТ. Эти семьи смогли заблаговременно получить информацию о наличии

хромосомной патологии у плода и принять решение о пролонгировании беременности и рождении ребенка с инвалидизацией или прерывании беременности.

Таблица 3. Исходы беременностей с высокими рисками НИПТ.
Table 3. Outcomes of pregnancies with high risk NIPT results

Результат			Группа высокого риска $\geq 1:100$	Группа промежуточного риска 1:101–1:1000	Группа промежуточ- ного риска 1:1001–1:2500	Итого
Трисомия 21	Выявлено патологий		95	23	8	126
	Исходы	прервано беременностей	91	17	5	113
		продолжено беременностей	2	4	3	9
		роды	2	2	0	4
Трисомия 18	Выявлено патологий		36	3	1	40
	Исходы	прервано беременностей	35	3	0	38
		продолжено беременностей	1	0	1	2
Трисомия 13	Выявлено патологий		6	5	1	12
	Исходы	прервано беременностей	5	3	1	9
		продолжено беременностей	1	2	0	3
Трисомия XXУ	Выявлено патологий		1	7	3	11
	Исходы	прервано беременностей	1	5 (4 прерывания, 1 СПВ с отказом от ИПД)	2	8
		продолжено беременностей	0	2	1	3
Совмещенные риски	Выявлено патологий		1	1	0	2
	Исходы	прервано беременностей	1	1	0	2
		продолжено беременностей	0	0	0	0
Моносомия X	Выявлено патологий		4	9	5	18
	Исходы	прервано беременностей	4 (3 прерывания, 1 с отказом от ИПД СПВ)	1	1	6
		продолжено беременностей	0	8	4	12
Микроперестройки	Выявлено патологий		1	12	4	17
	Исходы	прервано беременностей	1	3	0	4
		продолжено беременностей	0	9	4	13
Другие трисомии	Выявлено патологий		3	7	10	20
	Исходы	прервано беременностей	1	0	1	2
		продолжено беременностей	2	7	9	18
Патология половых хромосом XXX	Выявлено патологий		0	1	6	7
	Исходы	прервано беременностей	0	0	1	1
		продолжено беременностей	0	1	5	6
Патология половых хромосом XYY	Выявлено патологий		1	4	0	5
	Исходы	прервано беременностей	0	1	0	1
		продолжено беременностей	1	3	0	4

Результаты НИПТ для группы высокого риска по комбинированному пренатальному скринингу (1:100 и выше)

У 502 проанализированных образцов крови женщин из группы высокого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга результаты НИПТ, свидетельствующие о наличии хромосомной патологии, получены в 148 (30%) случаях, из них: 95 случаев – трисомии 21, 36 случаев – трисомии 18, 6 случаев – трисомии 13, 4 случая – моносомии X, 2 случая нарушений по половым хромосомам, 3 случая аномалий других хромосом и 1 случай – риск сочетанной патологии. 347 образцов крови имеют низкий риск наличия хромосомных аномалий, в 7 случаях проведение НИПТ не удалось ввиду низкой фетальной фракции (ниже 3,5%).

Высокие риски НИПТ по наличию у плода трисомии 21 хромосомы (синдром Дауна) получены в 95 случаях, в 93 случаях подтверждены по результатам ИПД, в 2 – получены отказы от проведения ИПД. Все беременности, кроме двух (пациентки осознанно пролонгируют беременность), прерваны по медицинским показаниям.

Высокие риски НИПТ по наличию у плода трисомии 18 хромосомы (синдром Эдвардса) и трисомии 13 хромосомы (синдром Патау) не подтверждены по одному случаю, все остальные случаи подтверждены. Семья с подтвержденной трисомией 18 осознанно пролонгирует беременность, все остальные прерваны по хромосомной патологии плода.

Аномалии половых хромосом выявлены в 6 случаях, из них: 4 случая моносомии X (синдром Шерешевского–Тернера), 1 случай синдрома Клайнфельтера и 1 случай – XXУ. В одном случае с моносомией X ИПД не проводилась – беременность прервана по медицинским показаниям из-за множественных пороков развития у плода. Остальные случаи нарушений по половым хромосомам подтверждены по результатам ИПД и прерваны, кроме ХУУ: исход беременности – роды с хромосомной патологией плода, постнатальный кариотип ХУУ.

Выявлено 4 высоких риска по наличию редких трисомий и микроструктурных хромосомных изменений (CNV). 2 случая высоких рисков трисомии по другим хромосомам не подтверждены по результатам ИПД. У пациентки с высоким риском по наличию у плода трисомии 22 хромосомы при ИПД выявлена транслокация между 14 и 22 хромосомами. Микроделеция подтверждена при ИПД. В случае сочетанного риска трисомии 18 хромосомы и моносомии-X

по результатам ИПД выявлена триплоидия у плода. Обе беременности прерваны.

Результаты НИПТ для группы риска 1:101–1:1000 по комбинированному пренатальному скринингу

В данной группе пациентов проанализировано 6319 образцов крови, высокие риски НИПТ получены в 72 (1,1%) случаях, из них: 23 случая – анеуплоидии по 21 хромосоме, 3 случая – трисомии 18 и 5 случаев – трисомии по 13 хромосоме, а также 21 случай нарушений по половым хромосомам, 7 случаев аномалий других хромосом и 1 сочетанный риск трисомии 18 хромосомы и делеция длинного плеча 18 хромосомы.

Высокий риск по наличию у плода трисомии 21 хромосомы (синдром Дауна) выявлен в 23 случаях, из которых 19 прошли ИПД – 17 подтверждены и 2 не подтверждены, все пациентки с подтвержденными случаями приняли решение о прерывании беременности. Две пациентки с отказами от проведения ИПД на сегодняшний день родоразрешены – патология подтверждена постнатально.

В 3 случаях выявлен высокий риск наличия у плода трисомии 18 хромосомы, все случаи подтверждены, беременности прерваны.

В 5 случаях выявлен положительный результат наличия у плода трисомии 13 хромосомы. По результатам ИПД у 3 пациенток подтверждена патология, все прерваны. В 2 случаях получен ложноположительный результат, возможно в связи с явлением плацентарного мозаицизма.

По данным НИПТ аномалии по половым хромосомам в данной группе промежуточного риска выявлены в 21 случае, из них 7 случаев подтверждены, 8 случаев не подтверждены (ложноположительные результаты). Все подтвержденные случаи прерваны. Шесть пациенток отказались от проведения ИПД.

Высокие риски НИПТ по наличию редких трисомий и/или микроструктурных хромосомных изменений выявлены в 19 случаях, из них 3 случая подтверждены, все прерваны. Шесть случаев не подтверждены, 10 пациенток отказались от проведения ИПД.

Сочетанный риск трисомии 18 хромосомы и делеция длинного плеча 18 хромосомы по результатам ИПД не подтверждены.

6078 образцов крови расценены как имеющие низкий риск наличия хромосомных аномалий. В 169 случаях проведение НИПТ не удалось из-за низкой фетальной фракции (ниже 3,5%).

Результаты НИПТ для группы риска 1:1001–1:2500 по комбинированному пренатальному скринингу

У 5671 проанализированных образцов крови женщин из группы риска 1:1001–1:2500 по результатам комбинированного пренатального скрининга результаты НИПТ, свидетельствующие о высоком риске хромосомной патологии, получены в 38 (0,6%) случаях, из них 8 случаев трисомии 21, по 1 случаю трисомии 18 и 13, 5 случаев моносомии X, 4 случая микроделеций, 9 случаев нарушений по половым хромосомам и 10 случаев аномалий других хромосом. 5671 образцов крови имеют низкий риск наличия хромосомных аномалий, в 170 случаях проведение НИПТ не удалось из-за низкой фетальной фракции (ниже 3,5%).

Положительный результат НИПТ по наличию у плода трисомии 21 хромосомы (синдром Дауна) получен в 8 случаях, в 5 случаях подтверждены по результатам ИПД (все беременности прерваны), в 3 получены отказы от проведения ИПД (беременности пролонгируются).

Положительные результаты НИПТ по наличию у плода трисомии 18 хромосомы (синдром Эдвардса) и трисомии 13 хромосомы (синдром Патау) не подтверждены ни по одному случаю.

Высокие риски аномалии половых хромосом выявлены в 14 случаях, из них 5 случаев моносомии X (синдром Шерешевского–Тернера), 1 подтверждена и беременность прервана, у 4 – ложноположительный результат, беременности пролонгируются.

Выявлено 6 случаев трисомии X, из них 1 подтверждена и беременность прервана, получен 1 ложноположительный результат и 4 отказа от ИПД. Из 3 случаев ХХУ два подтверждены и прерваны, одна пациентка пролонгирует беременность.

Из 14 высоких рисков НИПТ по наличию редких трисомий и микроструктурных хромосомных изменений (CNV) по результатам ИПД 9 случаев не подтверждены, один случай подтвержден и беременность прервана, 4 пациентки отказались от проведения ИПД.

Полученные результаты по внедрению НИПТ в г. Москве продемонстрировали высокую эффективность, особенно в группе риска 1:101–1:2500. Выявлено и подтверждено 43 случая хромосомной патологии плода, в том числе 14 – с синдромом Дауна.

Определены факторы, которые влияют на результаты ДНК-скрининга анеуплоидий: ложноположительные результаты могут быть обусловлены особенностями кариотипа женщины, мозаицизмом плаценты и плода; ложноотрицательные результаты – мозаицизмом плода,

снижением доли плодовой ДНК; высокий ИМТ не является ограничением к проведению исследования, т. к. при исследовании всегда определяет-ся доля плодовой ДНК [3, 4].

Таким образом, внедрение НИПТ в систему организации оказания медицинской помощи беременным женщинам показало высокую эффективность: повысилась выявляемость хромосомных аномалий плода.

Материалы и методы

Представлены случаи пренатальной диагностики патологий, выявленных по результатам НИПТ у пациенток, наблюдающихся по беременности в подведомственных Департаменту здравоохранения города Москвы медицинских организациях.

Беременные проходили пренатальный скрининг первого триместра в 11–13+6 недель с расчетом рисков рождения ребенка с хромосомной патологией, задержки роста плода, преэклампсии и самопроизвольных родов до 34 недель. Учитывая рассчитанный индивидуальный риск хромосомных аномалий по результатам комбинированного пренатального скрининга первого триместра в диапазоне 1:101–1:2500, проводился неинвазивный пренатальный тест (НИПТ). Инвазивная пренатальная диагностика (ИПД) проводилась методом амниоцентеза. Для установления точного цитогенетического диагноза было использовано сочетание методов классического кариотипирования с использованием G-окрашивания и молекулярно-цитогенетического анализа (FISH-метода).

Результаты

Наблюдение 1.

Беременная А., 26 лет, третья беременность. Первая беременность: роды, пол мужской, 3340/52 см. Вторая беременность: самопроизвольный выкидыш в 5–7 недель беременности. Третья беременность настоящая, самопроизвольная.

При проведении УЗИ в 11+4 недель беременности: ЧСС плода 160 уд/мин., КТР – 68 мм, ТВП – 1,70 мм. Маточная артерия слева 1,170, справа 1,650, сред. 1,410, эквивалентно 0,881 МоМ. Оценка анатомии плода на момент осмотра: мозг, сердце, желудок, позвоночник, конечности, передняя брюшная стенка, мочевого пузыря, почки – патологий не выявлено. Хорион низко по задней стенке, околоплодных вод обычное количество.

Биохимический анализ: PerkinElmerAutoDelfia Свободная бета-субъединица ХГЧ – 39,3 МЕ/л, эквивалентно 0,934 МоМ; PAPP-A – 1,500 МЕ/л, эквивалентно 0,392 МоМ.

Результаты расчета рисков:

Трисомия 21 базовый риск 1:916, индивидуальный риск 1:2248;

Трисомия 18 базовый риск 1:2281, индивидуальный риск 1:18084;

Трисомия 13 базовый риск 1:7144, индивидуальный риск 1:20000;

Задержка роста плода до 37 недель 1:254;

Самопроизвольные роды до 34 недель 1:4299.

Учитывая рассчитанный индивидуальный риск хромосомных аномалий по результатам комбинированного пренатального скрининга первого триместра в диапазоне 1:101–1:2500, проводился неинвазивный пренатальный тест (НИПТ).

Заключение теста на свободную ДНК плода в крови матери в 13,2 недель: высокий риск по трисомии 7, пол мужской.

При анализе клеток амниотической жидкости методом FISH: nuc ish (7PTEL03,7QTEL20) x3[4]/7(PTEL03,7QTEL20)x2[25]. При ish с использованием субтеломерных ДНК-зондов на короткое и длинное плечо хромосомы 7 обнаружен мозаицизм: в 4 клетках – три копии локусов 7PTEL03, 7QTEL20 хромосомы 7, в 25 клетках – две копии локусов 7PTEL, 7QTEL20 хромосомы 7.

При цитогенетическом исследовании культивированных клеток амниотической жидкости: кариотип плода mos47,XY,+7[3]/46,XY[22] мозаицизм по 7 хромосоме.

Исход: прерывание беременности в 20 недель по медицинским показаниям.

Протокол патологоанатомического вскрытия плода: аутолиз внутренних органов. Недоношенность: экстремально низкая масса тела – 350,0 граммов. Гипоплазия плаценты (ППК-0,31, норма – 0,40). Хромосомная патология плода mos47,XY,+7[3]/46,XY[22], мозаицизм по 7 хромосоме.

Наблюдение 2.

Беременная Б., 32 года, первая беременность.

При проведении УЗИ в 11+4 недель беременности: ЧСС плода 171 уд/мин., КТР – 49 мм, ТВП – 1,30 мм. Маточная артерия слева 1,490, справа 2,430, сред. 1,960, эквивалентно 1,121 МоМ. Оценка анатомии плода на момент осмотра: мозг, сердце, желудок, позвоночник, конечности, передняя брюшная стенка, мочевого пузыря, почки – патологий не выявлено. Хорион низко по задней стенке, околоплодных вод обычное количество.

Биохимический анализ: PerkinElmer AutoDelfia Свободная бета-субъединица ХГЧ – 19,20 МЕ/л, эквивалентно 0,370 МоМ; РАРР-А – 0,684 МЕ/л, эквивалентно 0,377 МоМ.

Результаты расчета рисков:

Трисомия 21 базовый риск 1:481, индивидуальный риск 1:7071;

Трисомия 18 базовый риск 1:1089, индивидуальный риск 1:769;

Трисомия 13 базовый риск 1:3438, индивидуальный риск 1:3262;

Задержка роста плода до 37 недель 1:78;

Самопроизвольные роды до 34 недель 1:301.

Учитывая рассчитанный индивидуальный риск хромосомных аномалий по результатам комбинированного пренатального скрининга первого триместра в диапазоне 1:101–1:2500, проводился неинвазивный пренатальный тест (НИПТ).

Заключение теста на свободную ДНК плода в крови матери в 15,4 недель: высокий риск по трисомии 13, пол мужской.

Результаты УЗИ в 21,3 недель: беременность 20–21 неделя. МВРП плода: ЦНС (мальформация Арнольда-Киари, Spina Bifida в крестцовом отделе), ПР лица (расщелина губы и альвеолярного отростка слева), ПР МВС (поликистоз почек, инфантильный тип), ПР ОДА (постаксиальная полидактилия обеих стоп), маркеры ХА (подкожный отек шейной складки, ЕАП).

Результаты амниоцентеза в 20,2 недель: 47,XY,+13, мужской кариотип с трисомией по 13 хромосоме.

Исход: прерывание беременности по медицинским показаниям.

Результаты патологоанатомического вскрытия: множественные врожденные пороки развития: левосторонняя расщелина верхней губы, альвеолярного отростка и неба, постаксиальная полидактилия стоп, воронкообразная деформация задней черепной ямки, внутренняя гидроцефалия, микроцефалия, гипоплазия мозжечка, агенезия мозолистого тела, микрокардия, двухсторонний гидронефроз, агенезия правой пупочной артерии, плод мужского пола массой 416 граммов, рост 24 см, хромосомная патология плода.

Наблюдение 3.

Беременная В., 41 год, первая беременность.

При проведении УЗИ в 12+1 недель беременности: ЧСС плода 157 уд/мин., КТР – 58 мм, ТВП – 1,8 мм. Маточная артерия сред. 1,525, эквивалентно 0,91 МоМ. Оценка анатомии плода на момент осмотра: мозг, сердце, желудок, позвоночник, конечности, передняя брюшная стенка, мочевого пузыря, почки – патологий не выявлено. Хорион низко по задней стенке, околоплодных вод обычное количество.

Биохимический анализ: AutoDelfia Свободная бета-субъединица ХГЧ – 80,1 МЕ/л, эквивалентно 1,703 МоМ; РАРР-А – 0,543 МЕ/л, эквивалентно 0,231 МоМ.

Результаты расчета рисков:

Трисомия 21 базовый риск 1:90, индивидуальный риск 1:4;

Трисомия 18 базовый риск 1:213, индивидуальный риск 1:103;

Трисомия 13 базовый риск 1:671, индивидуальный риск 1:41.

При перерасчете рисков в 13+0 недель беременности: ЧСС плода 158 уд/мин., КТР – 67,1 мм, ТВП – 1,4 мм. Маточная артерия сред. 1,490,

эквивалентно 0,936 МоМ. Оценка анатомии плода на момент осмотра: мозг, сердце, желудок, позвоночник, конечности, передняя брюшная стенка, мочевого пузыря, почки – патологий не выявлено. Хорион низко по задней стенке, околоплодных вод обычное количество.

Б/х AutoDelfia Свободная бета-субъединица ХГЧ – 80,1 МЕ/л, эквивалентно 1,646 МоМ; PAPP-A – 0,543 МЕ/л, эквивалентно 0,251 МоМ.

Результаты расчета рисков:

Трисомия 21 базовый риск 1:92, индивидуальный риск 1:104;

Трисомия 18 базовый риск 1:228, индивидуальный риск 1:2460;

Трисомия 13 базовый риск 1:714, индивидуальный риск 1:849.

Учитывая рассчитанный индивидуальный риск хромосомных аномалий по результатам комбинированного пренатального скрининга первого триместра в диапазоне 1:101-1:2500, проводился неинвазивный пренатальный тест (НИПТ).

Заключение теста на свободную ДНК плода в крови матери в 15,4 недели: удвоение 18 хромосомы (dub18p11.32-p11.21).

По данным УЗИ в 19,0 недель беременности: ВПР ЦНС агенезия червя и полушарий мозжечка. Мальформация Денди-Уокера.

Результаты амниоцентеза: 47,XX,+mar, дополнительная маркерная хромосома, пол женский.

Исход: прерывание беременности по медицинским показаниям.

Результаты патологоанатомического вскрытия: плод женского пола с экстремально низкой массой тела (420 граммов), мальформация Денди-Уокера, хромосомная патология плода.

Обсуждение

Стандартным подходом к пренатальной диагностике хромосомных аномалий плода является проведение комбинированного скрининга первого триместра беременности. При выявлении высоких рисков развития хромосомных аномалий плода проводится инвазивная пренатальная диагностика для определения кариотипа плода и решения вопроса о пролонгировании или прерывании беременности. Однако к настоящему времени описано много случаев ложноположительных и ложноотрицательных случаев диагностики. С целью увеличения чувствительности и своевременного выявления хромосомных аномалий плода требуется внедрение более чувствительных методов диагностики. НИПТ по крови матери является современным вариантом скрининга хромосомных аномалий у плода, чувствительность НИПТ по выявлению наиболее частых типов анеуплоидии достигает 96–99% при серьезном снижении числа ложно-

положительных результатов. Преимуществом НИПТ является оценка непосредственно фетоплацентарной ДНК.

Наиболее перспективным в направлении пренатальной диагностики неинвазивным пренатальным методом скрининга анеуплоидий является диагностика для промежуточной группы пациенток по результатам комбинированного пренатального скрининга первого триместра. Это группа пациенток, у которых патология плода может быть обнаружена только благодаря НИПТ.

В описанных случаях полученные данные свидетельствуют об успешном сочетании раннего пренатального скрининга с НИПТ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding: the study had no sponsorship.

Список литературы

1. Баранов, В. С. Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы / В. С. Баранов, Т. В. Кузнецова, Т. К. Кашеева, Т. Э. Иващенко. – СПб.: Н-Л, 2017. – С. 471.
2. Жученко, Л. А. Реализация мероприятий Национального проекта «Пренатальная (дороговая) диагностика нарушений развития ребенка» в Московской области / Л. А. Жученко, Е. Н. Андреева, Е. Ю. Воскобоева и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – № 3. – С. 6-12.
3. Сухих, Г. Т. Неинвазивный пренатальный ДНК-скрининг анеуплоидий плода по крови матери методом высокопроизводительного секвенирования. Клинические рекомендации. / Г. Т. Сухих, Д. Ю. Трофимов, И. Ю. Барков и др. // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 6. – С. 1-22. doi: 10.18565/aig.2016.6.recomendations
4. Пантюх, К. С. Неинвазивная пренатальная диагностика анеуплоидий плода, основанная на секвенировании внеклеточной ДНК крови беременной женщины / К. С. Пантюх, Е. С. Шубина // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 8. – С. 5-11.
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”».
6. Клинические рекомендации (протокол) «Нормальная беременность», утвержденные МЗ РФ от 20 февраля 2020 года №15-4/368-07.
7. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 14.06.2013 №600 «О совершенствовании

организации пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития плода/ребенка».

8. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 13.03.2020 № 199 «Об организации проведения неинвазивного пренатального теста в городе Москве».

9. Vestergaard, E. M. On the road to replacing invasive testing with cell-based NIPT: Five clinical cases with aneuploidies, microduplication, unbalanced structural rearrangement, or mosaicism. / E. M. Vestergaard, R. Singh, P. Schelde [et al.] // *Prenat. Diagn.* – 2017. – Т. 37 – № 11. – С. 1120-1124. doi: 10.1002/pd.5150.

References

1. Baranov VS, Kuznetsova TV, Kashcheeva TK, Ivashchenko TE. *Prenatal'naya diagnostika nasledstvennykh boleznej. Sostoyanie i perspektivy*. [Prenatal diagnosis of hereditary diseases. State and prospects] Sankt-Petersburg, N-L, 2017, 471 p. (In Russ.).

2. Zhuchenko LA, Andreeva, EN, Voskoboeva ELu, Davydova ON, Kalashnikova EA, Kokarovtseva SN, Lagkueva FK, Odegova NO, Serkova NA, Stepnova SV, Sudakova EV, Tsvetkova TG Implementation of measures of the national project "Prenatal diagnosis of developmental abnormalities in the baby" in the Moscow Region. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2013;13(4):6-12 (In Russ.).

3. Sukhikh GT. Neinvazivnyj prenatal'nyj DNK-skrining aneuploidij ploda po krvi materi metodom vysokoproizvoditel'nogo sekvenirovaniya. *Klinicheskie rekomendacii* [Non-invasive prenatal DNA screening of fetal aneuploidies on mother's blood by high-throughput sequencing. Clinical guidelines]. *Obstetrics and gynecology*. 2016;6:1-22. (In Russ.). doi: 10.18565/aig.2016.6.recomendations

4. Pantyukh KS, Shubina ES. Blood extracellular DNA sequencing-based noninvasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidies in a pregnant woman. *Obstetrics and gynecology*. 2015;8:5-11 (In Russ.).

5. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 20.10.2020 No. 1130n "On approval of the procedure for providing medical care in the profile" obstetrics and gynecology" (In Russ.).

6. Clinical recommendations (protocol) "Normal pregnancy" approved by the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 20, 2020 No.15-4/368-07 (In Russ.).

7. Order of the Moscow Healthcare Department dated 14.06.2013 No. 600 "On improving the organization of prenatal (prenatal) diagnosis of fetal/child development disorders" (In Russ.).

8. Order of the Moscow Healthcare Department dated 13.03.2020 No. 199 "On the organization of a non-invasive prenatal test in the city of Moscow" (In Russ.).

9. Vestergaard EM, Singh R, Schelde P et al. On the road to replacing invasive testing with cell-based NIPT: Five clinical cases with aneuploidies, microduplication, unbalanced structural rearrangement, or mosaicism. *Prenat. Diagn.* 2017;37(11):1120-1124. doi: 10.1002/pd.5150.

Информация об авторах:

Оленев Антон Сергеевич – кандидат медицинских наук, заведующий филиалом Городской клинической больницы № 24 Департамента здравоохранения города Москвы «Перинатальный центр», главный внештатный специалист Департамента здравоохранения города Москвы по акушерству и гинекологии, <https://orcid.org/0000-0001-9632-6731>.

Сонголова Екатерина Николаевна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи Городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, <https://orcid.org/0000-0003-4366-2306>.

Якшибаева Альфина Авхатовна – биолог Городской клинической больницы № 67 им. Л. А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы.

Information about authors:

Anton S. Olenov – Candidat of Medical Sci., Head of the "Perinatal Center" – the branch of State Budgetary Institution of Healthcare "City Clinical Hospital No. 24 of Moscow Healthcare Department", Head of the Moscow City Health Department for Obstetrics and Gynecology, <https://orcid.org/0000-0001-9632-6731>.

Ekaterina N. Songolova – Candidat of Medical Sci., Deputy Chief Physician for Obstetric and Gynecological Care at the Vorohobov's City Clinical Hospital № 67 of Moscow Healthcare Department, <https://orcid.org/0000-0003-4366-2306>.

Alfina A. Yakshibaeva – biologist Vorohobov's City Clinical Hospital № 67 of Moscow Healthcare Department.

Для корреспонденции:

Оленев Антон Сергеевич

Correspondence to:

Anton S. Olenov

OlenevAS@zdrav.mos.ru