

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ДАУНА

### MODERN VIEW ON THE METHODS OF PRENATAL DIAGNOSIS OF DOWN SYNDROME

**A. Voronov  
T. Egorova**

*Summary.* Down syndrome is a severe pathology characterized by multiple malformations. The severity of defects can vary widely depending on the form of the syndrome and the number of mutant cells. Congenital defects in Down syndrome include: tetrad of Fallot (stenosis of the output part of the right ventricle, ventricular septal defect, aortic dextraposition and hypertrophy of the right ventricle), defects in the development of the neural tube, leading to mental retardation, and, in many cases, mental retardation, defects of the organs of vision and hearing, thyroid dysfunction and others. All these defects develop for the reason that the genome of a fetus with Down syndrome contains a trisomy of 21 pairs of chromosomes — instead of two, there are three chromosomes in 21 pairs. Thus, the genome in Down syndrome has the form 47XX or 47XY. In addition, a translocation form of the syndrome is possible, in which the long arm of chromosome 21 is attached to another (most often the 14th) chromosome. Then the genotype of the fetus can be written as 45 XX (14; 21) or 45 XY (14; 21). In this case, there are features of the course and diagnosis of the syndrome. If we talk about epidemiology, before the introduction of prenatal screening into obstetric practice, the frequency of birth of children with the syndrome was 1 case per 700 births. Now diagnostic methods have stepped far forward and many parents prefer to terminate a pregnancy in a situation when it turns out that the fetus has a genetic deviation. This practice has made it possible to reduce the birth rate of children with the syndrome to 1 case per 1100 births (according to WHO). In this article, modern diagnostic methods, their positive and negative sides, accuracy and specificity will be considered, as well as a methodology for their complex use is proposed.

*Keywords:* screening, pregnancy, research, prenatal, down syndrome.

**Воронов Александр Владиславович**  
Кубанский Государственный Медицинский  
Университет  
voloonter.rf@mail.ru

**Егорова Татьяна Сергеевна**  
Кубанский Государственный Медицинский  
Университет  
taianaegorova@icloud.com

*Аннотация.* Синдром Дауна — тяжелая патология, характеризующаяся множественными пороками развития. Степень выраженности пороков может варьировать в широких пределах в зависимости от формы синдрома и количества мутантных клеток. К врожденным порокам при синдроме Дауна относятся: тетрада Фалло (стеноз выходной части правого желудочка, дефект межжелудочковой перегородки, дэкстрапозиция аорты и гипертрофия правого желудочка), дефекты развития нервной трубки, приводящие к задержке психического развития, и, во многих случаях, к умственной отсталости, дефекты органов зрения и слуха, нарушение функций щитовидной железы и другие. Все перечисленные пороки развиваются по той причине, что геном плода с синдромом Дауна содержит трисомию по 21 паре хромосом — вместо двух в 21 паре присутствует три хромосомы. Таким образом геном при синдроме Дауна имеет вид 47XX или 47XY. Кроме того, возможна транслокационная форма синдрома, при которой длинное плечо 21 хромосомы прикрепляется к другой (чаще всего 14-ой) хромосоме. Тогда генотип плода можно написать как 45 XX (14; 21) или 45 XY (14; 21). В таком случае имеют место быть особенности течения и диагностики синдрома. Если говорить об эпидемиологии, то до введения в акушерскую практику пренатального скрининга частота рождения детей с синдромом составляла 1 случай на 700 родов. Сейчас же методы диагностики шагнули далеко вперед, и многие родители предпочитают прервать беременность в ситуации, когда выясняется, что у плода есть генетическое отклонение. Такая практика позволила снизить частоту рождаемости детей с синдромом до 1 случая на 1100 родов (по данным ВОЗ). В данной статье будут рассмотрены современные методы диагностики, их положительные и отрицательные стороны, точность и специфичность, а также предложена методика по их комплексному использованию.

*Ключевые слова:* скрининг, беременность, исследование, пренатальный, синдром Дауна.

**И**нвазивные способы диагностики синдрома Дауна. Как мы уже сказали ранее, около 1 случая на 1100 родов приходится на рождение ребенка с синдромом Дауна. Официально считается, что это самый часто встречающийся комплекс патологий, с которым рождаются дети в мире. Поэтому пренатальная диагностика синдрома является прерогативой в акушерской практике последних десятилетий.

Первым этапом в пренатальной диагностике стало использование инвазивных методов, в процессе которых происходит прокол и/или другое повреждение плацентарных структур или плода без нанесения существенного вреда, нарушения трофических или метаболических функций и прерывания беременности. Ранняя диагностика синдром привела к увеличению числа аборт на 67% — 92% [4] в США и странах Ев-

ропейского союза. В настоящее время в современной практике применяются следующие способы инвазивной диагностики синдрома Дауна: биопсия хориона, биопсия плаценты, амниоцентез (получение амниотической жидкости), биопсия тканей плода и кордоцентез (взятие и дальнейшее изучение крови плода). Рассмотрим подробнее методику проведения каждой процедуры. Хорион — это внезародышевая оболочка. С начала первого триместра беременности начинает свою трансформацию непосредственно в плаценту. Хорион выполняет важные для нормального протекания беременности функции, т.е. отделение плода от стенки матки, его защита от патогенной микрофлоры и токсичных веществ, а также для нормального обмена веществ между организмом матери и плодом. Первоначально хорион развивается из клеток плода, поэтому он генетически идентичен им. Из этого следует, что взятие материала из ворсинок хориона позволяет выносить суждения о генотипе зародыша. По результатам биопсии ворсинок хориона можно судить о наличии более чем 3800 генетических патологий заболеваний, в том числе синдрома Дауна. Точность процедуры составляет 96%, а погрешность имеет место быть в случаях, когда вместе с тканями хориона в биоптат попадают клетки эндометрия матки. Сама процедура для ребенка безопасна и не вызывает прерывание беременности, хотя имеет ряд противопоказаний, поэтому должна назначаться исключительно квалифицированным специалистом или врачебной комиссией. Процедуры проводятся на ранних сроках — 10–13 неделя беременности. Если провести биопсию раньше, существует высокий шанс выкидыша или мертворождения. Подготовка к исследованию включает комплекс мероприятий, такие как мазок на микрофлору влагалища, анализ крови и мочи, ультразвуковую диагностику. Также УЗИ применяется для контроля положения пункционной иглы на всем протяжении процедуры. Перед процедуры женщине рекомендуют выпить несколько стаканов воды, т.к. это приводит к наполнению мочевого пузыря и сдавливанию матки, а соответственно, улучшению визуализации. Игла вводится через переднюю брюшную стенку параллельно тканям хориона, после чего происходит прокол и забор тканей. Из возможных осложнений биопсии следует выделить выкидыш, кровотечения влагалища, ретрохориальную гематому, и отличается по своей сути от таковой в случае с хорионом. Отличаются лишь сроки проведения. Следующий способ инвазивной пренатальной диагностики — взятие амниотической жидкости. Амниоцентез проводится на 14–18 неделе беременности и осуществляется под контролем технологии 3D УЗИ. Игла вводится трансабдоминально (через переднюю брюшную стенку), но также возможны варианты противопоказаний, при которых процедуру проводят через влагалище, либо

транскервикально. Амниотическая жидкость содержит шелушенный эпидермис плода, гормоны, антигены и другие биологически значимые составляющие, по которым проводится генетическая и биохимическая экспертиза. Диагностика таким способом имеет точность близкую к 100% и обеспечивает максимально точное выявление врожденных пороков развития, в том числе и синдрома Дауна. Кордоцентез, в свою очередь, отличается от вышеобозначенных исследований тем, что в качестве анализируемого материала берутся не зародышевые оболочки, а кровь из пуповины. В классическом варианте прокол делается, опять же, через переднюю брюшную стенку. Как и описанные перед этим исследования, кордоцентез проводится под контролем УЗИ. Оптимальным сроком для проведения кордоцентеза считается 22–25 неделя беременности (в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 457 от 28 декабря 2000 года).

Все методы инвазивной пренатальной диагностики имеют высокую точность и специфичность, однако, хотя их применения по определению не должно вызывать прерывание беременности, все же существует некоторый риск возникновения нежелательных осложнений, поэтому используются такие методы диагностики в исключительных случаях и только после решения врачебной комиссии.

Неинвазивные способы диагностики синдрома Дауна. В отличие инвазивных методов диагностики неинвазивные не требуют повреждения зародышевых структур и используют материал, полученный из организма матери, либо производятся вообще без забора материала. К неинвазивным способам пренатальной диагностики относятся ультразвуковая диагностика, кардиотокография, биохимический анализ и секвенирование внеклеточной ДНК плода. Как и в случае с инвазивными методами, дадим краткую характеристику каждому. Самый простой и безопасный способ диагностики врожденных пороков — УЗИ. Обследование проводится в два этапа — на 11–13 и 16–18 неделях беременности. Возможно определение наличия синдрома и в первом триместре, но тогда точность диагностики составляет лишь 50%. Во втором триместре, когда аборт уже невозможен, точность диагностики может достигать 90%. Ни один маркер не имеет 100% специфичности для данного синдрома, поэтому диагностика имеет высокую вероятность ложноположительного результата. Признаками синдрома Дауна при ультразвуковой диагностике могут служить: толщина воротникового пространства (75% специфичности), отсутствие носовой кости (около 60% специфичности), пороки сердца (тетрада Фалло), укороченный размер плечевых и бедренных костей, гиперэхогенность кишечника, костозность сосудистого сплетения, атрезия

двенадцатиперстной кишки. При увеличении воротникового пространства в нем скапливается избыточное количество жидкости. При превышении толщины более чем 3 мм врач УЗИ-диагностики может предположить наличие генетических отклонений (трисомии по 21 и по 18 паре хромосом). Помимо перечисленных признаков у плода с синдромом Дауна может быть обнаружена гипоплазия мозжечка (для этого синдрома характерны дефекты развития нервной трубки), а также уменьшение лобной доли. Сочетание этих признаков также дает высокую вероятность диагностики синдрома Дауна, хотя не является полностью достоверным. Во втором триместре при помощи УЗИ можно обнаружить такие маркеры синдрома, как гиперплазия почечных лоханок, расширение воротникового пространства более, чем на 5 мм и кисты сосудистого плектения головного мозга.

Более простым и надежным способом диагностики синдрома является биохимический анализ крови. Такой способ диагностики имеет высокую специфичность и точность уже в первом триместре беременности (до 80%). В первом триместре специалист обратит внимание в первую очередь на два показателя в крови матери: содержание связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А) и на концентрацию свободной бета-субъединицы ХГЧ. Двухкратное превышение концентрации ХГЧ в крови матери является одним из маркеров трисомии по 21 хромосоме. В то же время РАРР-А считается более достоверным признаком синдрома Дауна в первом триместре. Во втором триместре также отслеживают концентрацию хорионического гонадотропина человека, ингибин А, АФП и свободный эстриол. Снижение уровня эстриола и повышение в купе с этим уровня АФП являются предпосылками к развитию рассматриваемого синдрома, также как и отклонения в значениях концентрации ингибина А. Напомним, что пусть биохимический анализ и имеет высокую по сравнению с УЗИ (80% по сравнению с 60% соответственно), но погрешность в 20% не позволяет использовать исключительно этот метод. Ложноположительные результаты могут быть обусловлены многоплодной беременностью или ошибками в работе эндокринной системы.

Самым точным по праву может считаться один из самых недавно открытых скрининговых способов выявления синдрома Дауна и других генетических аномалий — секвенирование внеклеточной ДНК9 (free-cell DNA). Методика проведения исследования проста. В качестве исследуемого материала используется венозная кровь. Отбор производят на 9–10 неделе срока, когда количество внеклеточной ДНК плода в крови матери достигает пороговой концентрации. Затем из крови выделяется так называемая фетальная фракция — анализируемый материал. Далее производится секвенирование генома и определения наличия аномалий. По результатам исследования выдается заключение о наличии генетических дефектов с точностью до 99%. Стоимость процедуры составляет меньше 100 долларов США, а сроки проведения — не больше 2-х недель. Однако они часто растягиваются за счет того, что в Российской Федерации очень мало лабораторий с надлежащим оборудованием и штатом специалистов, в связи с чем материал на анализ приходится отправлять за рубеж. Несмотря на это данный метод пренатальной диагностики остается самым перспективным в настоящее время.

Комплексная диагностика. По-нашему мнению, ни один из перечисленных до этого не может претендовать на исключительное право стать единственно верным при диагностике синдрома Дауна в пренатальном периоде. Только комплексное исследование может практически полностью исключить ложноположительные и ложноотрицательные результаты. Метод секвенирование внеклеточной ДНК хоть и имеет точность близкую к 100%, но на данный момент в отечественных лабораториях существует острая нехватка высокоточного оборудования и квалифицированных специалистов из области геномики. Комбинированное использование методов УЗИ, биохимического исследования и кардиотокографии (исследование ритмов сердца плода) может в перспективе дать впечатляющие результаты с высокой степенью точности и специфичности. Следует отметить, что в наших планах продолжить исследования в этой области, которые в будущем будут включать данные большого количества данных о проведении скрининга женщинам на разных сроках беременности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Elias S, Price J, Dockter M, Wachtel S, Tharapel A, Simpson not shown). JL, Klinger KW (1992) First trimester prenatal diagnosis of These data help to resolve some of the inconsistencies trisomy 21 in fetal cells from maternal blood. Lancet 340:1033
2. Hawes CS, Suskin HA, Petropoulos A, Latham SE, Mueller fetal cells in maternal blood has occurred in laboratories UW (1994) A morphologic study of trophoblast isolated working with samples from women carrying aneuploid from peripheral blood of pregnant women. Am J Obstet pregnancies (Elias et al. 1992; Ga`nshirt-Ahlert et al. Gynecol 170:1297–1300
3. Reading JP, Huffman JL, Wu JC, Palmer FT, Harton GL, Sisson ME, Keyvanfar K, et al (1995) Nucleated erythrocytes in maternal blood: quantity and quality of fetal cells in enriched populations. Mol Hum Reprod 10:2510–2515

4. Manseld C, Hopfer S, Marteau TM. Termination rates after prenatal diagnosis of Down syndrome, spina bida, anencephaly, and Turner and Klinefelter syndromes: A systematic literature review. European Concerted Action: DADA (Decision-making After the Diagnosis of a fetal Abnormality). Prenatal Diagnosis. Sep 1999;19(9):808–812. PMID10521836. DOI: 10.1002/(sici)1097-0223(199909)19:9<808::aid-pd637>3.0.co;2-b
5. Sullivan LM, D'Agostino RB (1992) Robustness of the t test serum screening for Down's syndrome. Prenat Diagn 15: applied to data distorted from normality by floor effects. J 1227–1240] Dent Res 71:1938–1943
6. Wessman M, Ylinen K, Knuutila S (1992) Fetal granulocytes Takabayashi H, Kuwabara S, Ukita T, Ikawa K, Yamafuji K, in maternal venous blood detected by in situ hybridization. Igarashi T (1995) Development of non-invasive fetal DNA Prenat Diagn 12:993–1000
7. Nicolaides KH, Snijders RJ, Gosden CM, Berry C, Campbell S. Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. Lancet. 1992;340(8821):704–707
8. Achiron R, Tadmor O. Screening for fetal anomalies during the first trimester of pregnancy: Transvaginal versus transabdominal sonography. Ultrasound Obstet Gynecol. 1991 May 1;1(3):186–191
9. Sladkevicius P, Saltvedt S, Almström H, Kublickas M, Grunewald C, Valentin L. Ultrasound dating at 12–14 weeks of gestation. A prospective cross-validation of established dating formulae in in-vitro fertilized pregnancies. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2005;26:504–511
10. Snijders RJ, Thom EA, Zachary JM, et al. First-trimester trisomy screening: Nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2002;19(4):353–359
11. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: Results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first-trimester screening. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2005;25:221–226
12. Viora E, Masturzo B, Errante G, Sciarone A, Bastonero S, Campogrande M. Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses. Prenatal Diagnosis. 2003a;23:784–787

© Воронов Александр Владиславович (volonter.rf@mail.ru), Егорова Татьяна Сергеевна (taianaegorova@icloud.com).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Кубанский Государственный Медицинский Университет