

## СОЦИАЛЬНЫЙ ФАКТОР В ПРОВЕДЕНИИ МАССОВОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НЕИНВАЗИВНЫМИ МЕТОДАМИ

### SOCIAL FACTOR IN CONDUCTING MASS DNA SCREENING BY NONINVASIVE METHODS

A. Tsekhomsky  
A. Voronov

*Summary.* Mass prenatal screening conducted using non-invasive methods has become increasingly popular in recent years due to the high accuracy and harmlessness of the methods of conducting. Mass screening makes it relatively easy to diagnose fetal development pathologies in a wide range and at the earliest stages. At the same time, non-invasive methods do not require intervention in the natural course of pregnancy, making all procedures quick and painless. Noninvasive screening methods are usually understood as ultrasound examination of fetal structures at different stages of its development. However, contrary to the general opinion, research in this area has moved far ahead. And now there are screening strategies that allow to determine a number of pathologies with high accuracy (up to 97%), such as trisomies in all pairs of chromosomes, deletion rearrangements, etc. Despite the proven effectiveness of such methods for detecting genetic abnormalities and their safety, painlessness, there are still cases of pregnant women refusing to perform such procedures, which is associated with a low level of public awareness. The aim of the work is to determine the level of competence of the general public about the safety of non-invasive methods of mass prenatal screening, as well as to develop recommendations for its increase.

*Keywords:* mass prenatal screening, awareness, literacy, noninvasive.

**Цехомский Александр Вячеславович**  
Кубанский государственный медицинский университет  
aastartov12@mail.ru

**Воронов Александр Владиславович**  
Кубанский государственный медицинский университет  
voloonter.rf@mail.ru

*Аннотация.* Массовый пренатальный скрининг, проводящийся с использованием неинвазивных методов становится все более популярен в последние годы из-за высокой точности и безвредности способов проведения. Массовый скрининг позволяет относительно просто диагностировать патологии развития плода в широком диапазоне и на самых ранних стадиях. При этом неинвазивные способы не требуют вмешательства в естественный ход беременности, делая все процедуры быстрыми и безболезненными. Под неинвазивными методами скрининга как правило понимают ультразвуковое исследование структур плода на разных стадиях его развития. Однако, вопреки общему мнению, исследования в этой области шагнули далеко вперед. И сейчас существуют стратегии скрининга, позволяющие с высокой точностью (до 97%) определить ряд патологий, такие как трисомии во всех парах хромосом, делеционные перестройки и т.д. Несмотря на доказанную эффективность таких методик выявления генетических аномалий и их безопасность, безболезненность, до сих пор имеют место случаи отказа беременных женщин от проведения подобных процедур, что связано с низким уровнем осведомленности населения. Целью работы ставится определение уровня компетентности широких слоев обывателей о безопасности неинвазивных методик массового пренатального скрининга, а также разработка рекомендаций по его увеличению.

*Ключевые слова:* массовый пренатальный скрининг, осведомленность, грамотность, неинвазивный.

Способы неинвазивного скрининга. Говоря о методах неинвазивного пренатального скрининга, проводящихся без нарушения целостности хориона, плаценты и других структур зародышевого мешка, можно разделить их на три большие группы: физические, биохимические и генетические. К физическим методам в первую очередь относится, прежде всего, ультразвуковое исследование плода (УЗИ). Плановое ультразвуковое исследование производится три раза за все время беременности: на 11–14 неделе, на 18–21 неделе и на 30–34 неделе. Считается [1], что проще всего обнаружить патологию развития плода во втором триместре ( $\leq 23$  недели беременности). Исходя из данных масштабных исследований, как то,

которое было проведено университетом Сассари, в Италии, чувствительность метода ультразвуковой диагностики составляет около 55%. В исследовании приняли участие 42 256 беременных женщин в период с 1981 по 2004 год. Безусловно, метод УЗИ обладает высокой специфичностью (более 99%), однако, по нашему мнению, точность выявления всего в половине случаев от общего числа не позволяет считать его применение единственно правильным в диагностике и массовом выявлении врожденных пороков развития. УЗИ имеет свои положительные и отрицательные стороны. Из положительных можно отметить дешевизну оборудования и простоту в обучении персонала (среднее время подготовки кадров занимает не более нескольких ме-

сцев). Из отрицательных сторон, опять же, недостаточная точность результатов и вариабельность их интерпретации. По этой причине перейдем к следующей группе методов неинвазивного скрининга — биохимическим. Биохимический способ диагностики снижал уважение среди акушерской практики, т.к. отличается относительной простотой в проведении. Для анализа не требуется дорогостоящее оборудование, подготовка специалистов занимает, как и в случае с УЗИ, немного времени, в то время как его результаты имеют достаточно высокую, по сравнению с ультразвуковым исследованием, точностью (до 80%) Во время беременности ткани плаценты и плода вырабатывают ряд биологически активных веществ, по уровню содержания которых можно диагностировать некоторые пороки развития. Методика проведения тестирования подразумевает двойное исследование. Первое проводится в первом триместре по двум показателям: содержание свободной  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и связанного с беременностью плазменного протеина А (РАРР-А). ХГЧ — гликопротеин, состоящий имеющий в своем составе 237 аминокислоты и молекулярную массу 36 700 дальтон. Продукция ХГЧ осуществляется специальным эпителием высоко-васкулярных ворсинок эмбриона плаценты — синцитиотрофобластом, который внедряется в стенку матки для налаживания циркуляции кислорода, питательных веществ и метаболитов между организмами матери и плода. ХГЧ попадает в кровь матери одновременно с имплантацией эмбриона в эндометрий матки, примерно через 6–7 дней после оплодотворения. Состоит ХГЧ из двух субъединиц: неспецифической альфа субъединицы и специфической бета субъединицы. Бета субъединица обеспечивает ХГЧ его свойства и обуславливает выполнение им его основных функций, а именно: улучшение трофики плаценты, адаптация женского организма к стрессу (беременности), препятствие атрезии желтого тела, адаптация организма к нахождению в нем генетически инородного тела (плода) и многие другие. Пониженное содержание ХГЧ может свидетельствовать о ряде аномалий развития и нарушений в течении беременности. Например, уровень ХГЧ понижается при внематочной беременности или неразвившейся беременности. При падении уровня ХГЧ более, чем на 50% существует большой риск самопроизвольного аборта. Также возможны такие патологии как плацентарная недостаточность или задержка развития плода. Высокое содержание хорионического гонадотропина человека в крови матери может свидетельствовать о хромосомных мутациях. Теперь поговорим о втором гормоне, анализ которого производится в первом триместре — РАРР-А (Pregnancy-associated Plasma Protein-A). Связанный с беременностью плазменный протеин А — гликопротеин. Синтезируется клетками трофобласта. Состоит также из 2-х субъединиц, соединенных с помо-

щью дисульфидных мостиков. На данный момент считается, что РАРР-А — наиболее точный маркер наличия синдрома Дауна, который можно определить в первом триместре. Что касается биохимического анализа второго триместра, то здесь существует четыре отслеживаемых показателя: общий ХГЧ, свободный эстриол, ингибин А и АФП. В нашем исследовании уже шла речь о ХГЧ, поэтому теперь мы кратко охарактеризуем свободный эстриол. Эстриол — это стероидный гормон, имеющий фетоплацентарное происхождение и синтезируемый из 16-альфа-дегидроэпиандростерона-сульфата плацентой, начиная с первой недели беременности. Его концентрация неуклонно растет с увеличением срока. Основная функция эстриола — улучшение гемодинамики сосудов матки. Снижение уровня эстриола может быть предпосылкой к развитию у плода таких аномалий, как синдром Дауна или синдром Смита-Лемли-Опитца. Следующий гормон, уровень которого измеряется во втором триместре — альфа-фетопротеин. АФП также является гликопротеином, имеет молекулярную массу 70 000 дальтон и состоит из одной полипептидной цепи длиной в 590 аминокислот. АФП на 40% идентичен альбумину человека. Синтезируется он в том же синцитиотрофобласте и желточном мешке, а также в печени плода с 11–12 недели. Путем трансплацентарной диффузии АФП поступает в кровь матери. Повышение его уровня свидетельствует об открытых дефектах нервной трубки, пороках развития легких (кистах), гастошизисе, выходе органов брюшной полости в результате омфалоцеле, диафрагмальных грыжах и многих других пороках развития. Далее рассмотрим последний показатель, на который обращают внимание во время биохимического исследования второго триместра — ингибин А. Ингибин — гормон, относящийся к гетеродимерной группе. Как и предыдущие гормоны состоит из альфа- и бета-субъединиц. Однако, последняя существует в двух вариациях — А и В. Секретируется ингибин яичниками у женщин, и клетками Сертоли у лиц мужского пола. Функция ингибина — регуляция секреции фолликулостимулирующего гормона. Отклонения в нормальном уровне ингибина А — один из диагностических признаков синдрома Дауна.

Теперь, когда мы сказали об основных показателях, рассматриваемых в первом и втором триместре беременности, объясним с чем связано довольно большое количество ложноположительных результатов, получаемых в ходе исследования. Первая причина — многоплодная беременность. При наличии более, чем одного плода, биохимические показатели могут стать непредсказуемыми, и результаты анализа можно интерпретировать сколь угодно вариативно. Поэтому биохимический скрининг при многоплодной беременности часто дает ложные результаты. Вторая причина — состояние здоровья самой беременной. При некоторых заболева-

Знаете ли вы, что такое неинвазивный пренатальный скрининг?

Копировать

123 ответа

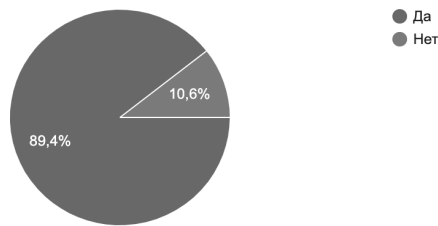


Рис. 1. Осведомленность респондентов о существовании пренатального неинвазивного скрининга.

Как вы относитесь к проведению неинвазивного пренатального скрининга?

Копировать

123 ответа

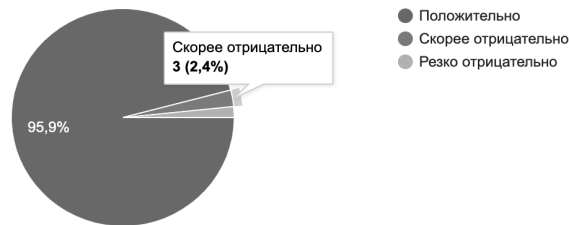


Рис. 2. Мнение опрошенных о пренатальном скрининге.

ниях биохимические показатели могут сильно варьироваться, что влечет за собой неправильное их истолкование. Третья причина, по нашему мнению, кроется в мозаичности большинства случаев генетических аномалий. Даже 10% мутантных клеток плода могут вызывать у него тяжелые отклонения в развитии, при этом результаты биохимического скрининга будут вполне удовлетворительными. Исходя из обозначенных выше причин, биохимический метод диагностики аномалий нельзя считать единственно правильным. Его следует применять с обязательным подтверждением диагноза на УЗИ. Последний способ скрининга, который будет рассмотрен в данной статье — исследование свободной ДНК плода в крови матери. Приблизительно начиная с 9 недели беременности количество фетальной фракции в крови матери становится достаточным для полномасштабного исследования генома плода. При этом исследование длится всего несколько дней и не требует значительных финансовых затрат (средняя стоимость исследования — около 100 долларов). Однако, для него требуются высококвалифицированные кадры и дорогостоящее оборудование, которое очень редко используется в отечественных лабораториях. По этой причине более половины анализов отсылается за рубеж. Несмотря на это, анализ свободной ДНК плода остается самым высокоспецифичным и чувстви-

тельным методом пренатального неинвазивного скрининга (точность до 99%).

Исследование уровня осведомленности широких слоев населения о безопасности и эффективности массового ДНК скрининга неинвазивными методами. В опросе приняли участие более 120 человек разных возрастных групп. Как показали результаты, большинство людей так или иначе слышали о существовании неинвазивного пренатального скрининга:

Однако, не все из них положительно относятся к проведению такого рода процедур. Вероятно, это является следствием существования большого количества мифов и вреда таких способов скрининга, как УЗИ. Распространен слух о том, что ультразвуковое исследование наносит вред плоду.

Около 1,6% опрошенных отметили, что относятся к таким процедурам резко отрицательно (желтый цвет на диаграмме). Из респондентов 11,4% заявили, что не хотели бы больше знать о пренатальном скрининге.

Рекомендации по увеличению уровня осведомленности. Результаты социологического опроса показали удовлетворительный уровень осведомленности насе-

Было бы ли вам полезно узнать что-то новое о методах неинвазивного пренатального скрининга?

Копировать

123 ответа

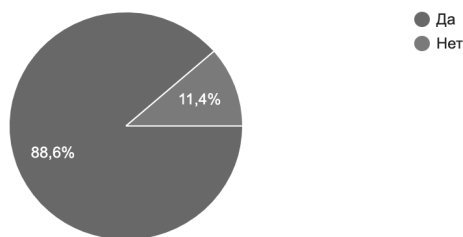


Рис. 3. Мнение опрошенных об информации о пренатальном скрининге. Еще 8,1% респондентов не доверяют результатам неинвазивного скрининга.

Было бы ли вам полезно узнать что-то новое о методах неинвазивного пренатального скрининга?

Копировать

123 ответа

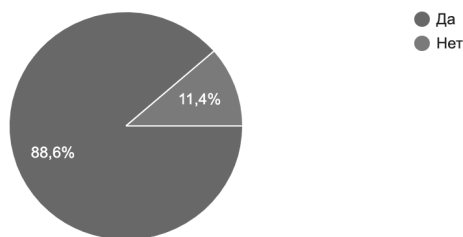


Рис. 4. Мнение опрошенных о доверии результатам пренатального скрининга.

ления. Однако, наше внимание не могли не привлечь резко отрицательные ответы, которые дали участники опроса. Такое отношение свидетельствует о закоренелости и распространенности мифов на счет вреда и неэффективности неинвазивного пренатального скрининга. Мы предлагаем следующие пути повышения компетентности лиц, которым предстоит беременности или которые уже находятся в положении. Первый путь — пропаганда в специализированных учреждениях.т.е. женских консультациях и родильных домах, перинатальных центрах. Второй путь — проведение

большого количества исследований, доказывающих эффективность и безопасность пренатального неинвазивного скрининга. Большое количество исследований позволит сформировать доказательную базу. Третий путь — разработка законодательной базы в сфере обязательного назначения скрининга в массовых масштабах. Этот путь позволит практически полностью исключить случаи отказа от проведения подобных процедур, и сочетании с предыдущими предложенными может быть достаточно эффективен для развеивания мифов среди целевой аудитории.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Giovanni Maria Fadda, Giampiero Capobianco, Antonio Balata, Pietro Litta, Guido Ambrosini, Donato D'Antona, Erich Cosmi, Salvatore Dessole, Routine second trimester ultrasound screening for prenatal detection of fetal malformations in Sassari University Hospital, Italy: 23 years of experience in 42,256 pregnancies, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 144, Issue 2, 2009, Pages 110–114, ISSN0301 2115, <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.02.045>.
2. Shemoon Marleen, Chamalika Dias, Rebecca MacGregor, John Allotey, Joseph Aquilina, Asma Khalil, Shakila Thangaratnam, Biochemical predictors of preterm birth in twin pregnancies: A systematic review involving 6077 twin pregnancies, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 250, 2020, Pages 130–142, ISSN0301–2115, <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.04.015>.

3. Alan E. Donnenfeld, Katherine V. Icke, Carol Pargas, Christine Dowman, Biochemical screening for aneuploidy in ovum donor pregnancies, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 187, Issue 5, 2002, Pages 1222–1225, ISSN0002–9378, <https://doi.org/10.1067/mob.2002.126986>.
4. Биохимические методы пренатальной скрининг-диагностики / А.А. Виолентий, В.А. Коренюк, Е.А. Сосновский [и др.]. — Текст: непосредственный // Молодой ученый. — 2018. — № 16 (202). — С. 17–19. — URL: <https://moluch.ru/archive/202/49615/> (дата обращения: 16.09.2022)
5. Routine second trimester ultrasound screening for prenatal detection of fetal malformations in Sassari University Hospital, Italy: 23 years of experience in 42,256 pregnancies, Fadda, Giovanni Maria et al., *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 144, Issue 2, 110–114
6. McNay M. Clinical considerations in screening for foetal abnormalities. *British Medical Socetsv Ultrasound Bulletin*. 1991; No 63:23.
7. Crawford DC, Chita SK, Allan LD. Prenatal diagnosis of congenital heart disease: factors affecting obstetric management and survival. *AmJ7 Obstet Gynecol* 1988;159:352–6.
8. Thomson P. Where risks exist expectant mothers want tests. *The Times* 1991 Dec 2:15.
9. Saari-Kemppainen A, Karjalainen O, Ylöstalo P, Heinonen OP. Ultrasound screening and perinatal mortality: controlled trial of systematic one-stage screening in pregnancy. *The Helsinki Ultrasound Trial. Lancet* 1990 Aug;336(8712):387–91. PMID:1974940 DOI:10.1016/0140–6736(90)91941–3 [Pubmed]
10. Aryal S. Pattern of congenital anomalies at birth: a hospital based study in Nepal. 14th World Congress in Fetal Medicine.
11. Weisz B, Pajkrt E, Jauniaux E. Early detection of fetal structural abnormalities. *Reprod Biomed Online* 2005;10(4):541–553. DOI:10.1016/s1472–6483(10)60832–2
12. Magriples U, Copel JA. Accurate detection of anomalies by routine ultrasonography in an indigent clinic population. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(4):978–81. DOI:10.1016/s0002–9378(98)70201–7

© Цехомский Александр Вячеславович (aastartov12@mail.ru), Воронов Александр Владиславович (voloonter.rf@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Кубанский Государственный Медицинский Университет