



УДК 618.33-007-072.7(574.13)

МРНТИ 76.29.48

Г.М. ЖАРМАХАНОВА¹, А.Н. БЕКНИЯЗОВА¹, А.Р. ГАРИФOLЛИН¹, А.Н. ЕНСЕП¹,
Л.М. СЫРЛЫБАЕВА¹, В.И. КОНОНЕЦ¹, Г.М. АЙТКАЛИЕВА², Н.А. МУСРЕПОВА²,
С.М. ЕСЕНАМАНОВА²

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ХРОМОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ АКТЮБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

¹Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан²Центр охраны плода Областного Перинатального Центра г. Актобе, Актобе, Казахстан

Жармаханова Г.М. – <https://orcid.org/0000-0003-1618-6041>
Бекниязова А.Н. – <https://orcid.org/0009-0007-8941-5446>
Гарифоллин А.Р. – <https://orcid.org/0009-0001-9417-4081>
Енсепп А.Н. – <https://orcid.org/0009-0001-9394-1445>
Сырлыбаева Л.М. – <https://orcid.org/0000-0002-6926-8668>
Кононец В.И. – <https://orcid.org/0000-0002-4666-6794>
Айткалиева Г.М. – <https://orcid.org/0000-0002-8301-7486>
Мусрепова Н.А. – <https://orcid.org/0009-0006-5576-1220>
Есенаманова С.М. – <https://orcid.org/0000-0003-1087-0774>

Библиографиялық сілтеме:

Жармаханова ГМ, Бекниязова АН, Гарифоллин АР, Енсепп АН, Сырлыбаева ЛМ, Кононец ВИ, Айткалиева ГМ, Мусрепова НА, Есенаманова СМ. Ақтөбе облысындағы жүкті әйелдердегі ұрықтың хромосомалық ауытқуларының пренатальды диагностикасы. *Gylym aliansy*. 2024;1(4):201-209

Citation:

Zharmakhanova G. Bekniyazova A. Garifollin A. Yensep A. Syrlybayeva L. Kononets V. Aitkaliyeva G. Musrepova N. Yesenamanova S. Prenatal Diagnosis of Chromosomal Abnormalities in Fetuses of Pregnant Women in the Aktope Region. *Gylym aliansy*. 2024;1(4):201-209

Библиографическая ссылка:

Жармаханова ГМ, Бекниязова АН, Гарифоллин АР, Енсепп АН, Сырлыбаева ЛМ, Кононец ВИ, Айткалиева ГМ, Мусрепова НА, Есенаманова СМ. Пренатальная диагностика хромосомных аномалий плода у беременных Актыбинской области. *Gylym aliansy*. 2024;1(4):201-209

Ақтөбе облысындағы жүкті әйелдердегі ұрықтың хромосомалық ауытқуларының пренатальды диагностикасы

Г.М. Жармаханова¹, А.Н. Бекниязова¹, А.Р. Гарифоллин¹, А.Н. Енсепп¹,
Л.М. Сырлыбаева¹, В.И. Кононец¹, Г.М. Айткалиева², Н.А. Мусрепова²,
С.М. Есенаманова²

¹Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан медицина университеті, Ақтөбе, Қазақстан

²Облыстық перинаталдық орталықтың ұрықты қорғау орталығы, Ақтөбе, Қазақстан

Зерттеудің мақсаты. Ақтөбе облысында жүкті әйелдерде ұрықтың хромосомалық патологиясын анықтаудағы инвазивті пренаталдық диагностикалық әдістердің тиімділігін бағалау.

Зерттеу әдістері. Ақтөбе қаласының облыстық перинаталдық орталығының 2021-2023 жылдарға арналған ретроспективті деректеріне талдау жасалды: 43584 жүкті әйелдің бірінші триместріндегі пренаталдық скрининг нәтижелеріне талдау жүргізілді, бұл жүктіліктің 12 аптасына дейін жүктілікке тіркелгендердің 82,5%-ын құрады. Хромосомалық бұзылыстары бар балалардың жеке тәуекелін есептеу үшін Life Cycle компьютерлік бағдарламасы пайдаланылды. Нәтижесінде 3343 (7,7%) жүкті әйелден тәуекел тобы қалыптасты; Ұрықта хромосомалық аномалиялардың болуына негізделген жоғары тәуекел тобына жататын әйелдердегі жүктіліктің ағымы мен нәтижелеріне талдау жасалды. Жүкті әйелдердің келісімімен қауіп тобындағы 845 (25,3%) пациентке инвазивті пренаталдық диагностика жүргізілді; келесі инвазиялық манипуляциялар қолданылды: хорион биопсиясы – 41 (4,8%), плацентоцентез – 198 (23,4%), амниоцентез – 323 (38,2%), кордоцентез – 283 (33,5%).

Зерттеу нәтижелері: цитогенетикалық және молекулалық-генетикалық әдістерді қолдана отырып, ұрықтың хромосомалық ауытқулары 82 (10,2%) жағдайда расталды: Даун синдромы – 60 (69,7%), Эдвардс синдромы – 15 (17,4%), Патау синдромы – 3 (3,5%), Тернер. синдромы – 4 (4,6%), 4 (4,6%) – басқа хромосомалық ауытқулар. Инвазиялық пренатальды тестілеуден бас тартқан 2498 жоғары тәуекел тобына жататын әйелдердің 39 (1,6%) жүктіліктің қолайсыз нәтижелерін бастан өткерді.

Қорытынды: Постнатальды диагностикаланған хромосомалық бұзылыстарды ретроспективті талдау екінші триместрдің (эхографиялық және биохимиялық) маркерлерін уақтылы қосымша бағалау қажеттілігін анықтады. Пренатальды



Жармаханова Г.М.
e-mail: gmzh@list.ru

Келін түсті/
Received/
Поступила:
27.06.2024

Басылымға қабылданды/
Accepted/
Принята к публикации:
04.09.2024

© 2024 The Authors
Published by Marat Ospanov
West Kazakhstan Medical University

диагностикалық технологияны сақтау отбасына жүктілікті ұзарту туралы шешім қабылдау құқығын бере отырып, хромосомалық ауытқуларды уақтылы анықтауға ықпал етеді.

Негізгі сөздер: биохимиялық скрининг, пренатальды диагностика, инвазивті пренатальды диагностика, хромосомалық ауытқулар

Prenatal Diagnosis of Chromosomal Abnormalities in Fetuses of Pregnant Women in the Aktobe Region

G. Zharmakhanova¹, A. Bekniyazova¹, A. Garifollin¹, A. Yensep¹, L. Syrlybayeva¹, V. Kononets¹, G. Aitkaliyeva², N. Musrepova², S. Yesenamanova²

¹Marat Ospanov West Kazakhstan Medical University, Aktobe, Kazakhstan

²Center for Fetal Protection of the Aktobe Regional Perinatal Center, Aktobe, Kazakhstan

Purpose: to assess the effectiveness of invasive prenatal diagnostic methods in detecting chromosomal abnormalities in fetuses of pregnant women in the Aktobe region.

Methods: A retrospective analysis was conducted using data from the Aktobe Regional Perinatal Center in 2023, which included prenatal screening results from the first trimester of 43,584 pregnant women. This represented 82.5% of those registered for prenatal care before 12 weeks of gestation. The Life Cycle computer program was used to calculate the individual risk of chromosomal abnormalities, identifying a high-risk group of 3,343 women (7.7%). Their pregnancy courses and outcomes were subsequently analyzed. After obtaining informed consent, invasive prenatal diagnostic procedures were performed on 845 women (25.3%) in this group, including chorionic villus sampling (4.8%), placentocentesis (23.4%), amniocentesis (38.2%), and cordocentesis (33.5%).

Results: Cytogenetic and molecular genetic studies confirmed fetal chromosomal abnormalities in 82 cases (10.2%) among those who underwent invasive procedures. The following syndromes were identified: Down syndrome (69.7%), Edwards syndrome (17.4%), Patau syndrome (3.5%), Turner syndrome (4.6%), and structural rearrangements (4.6%). Among the 2,498 women at high risk who declined invasive diagnostics, adverse pregnancy outcomes were observed in 39 cases (1.6%).

Conclusion: The retrospective analysis underscores the importance of timely assessment of second-trimester markers, including echographic and biochemical indicators, for early detection of chromosomal abnormalities. Adherence to prenatal diagnostic protocols facilitates timely identification of chromosomal abnormalities, allowing families to make informed decisions about pregnancy continuation.

Keywords: biochemical screening, prenatal diagnosis, invasive prenatal diagnosis, chromosomal abnormalities

Пренатальная диагностика хромосомных аномалий плода у беременных Актюбинской области

Г.М. Жармаханова¹, А.Н. Бекниязова¹, А.Р. Гарифоллин¹, А.Н. Енсен¹, Л.М. Сырлыбаева¹, В.И. Кононец¹, Г.М. Айткалиева², Н.А. Мусрепова², С.М. Есенаманова²

¹Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Казахстан

²Центр охраны плода Областного Перинатального Центра г. Актобе, Актобе, Казахстан

Цель исследования. Оценка эффективности инвазивной пренатальной диагностики в выявлении хромосомных нарушений плода у беременных женщин Актюбинской области.

Методы исследования. Проанализированы ретроспективные данные областного перинатального центра г. Актобе за 2021-2023 гг., результаты пренатального скрининга первого триместра 43584 беременных, что составило 82,5% от числа вставших на учет по беременности до 12 недель беременности. Использована компьютерная программа «Life Cycle» для расчета индивидуального риска рождения детей с хромосомными нарушениями. В результате была сформирована группа риска из 3343 (7,7%) беременных женщин. Проведен анализ течения и исходов беременностей у женщин группы высокого риска по наличию хромосомных аномалий у плода. С согласия беременных была проведена инвазивная пренатальная диагностика у 845 (25,3%) пациенток группы риска; были применены следующие инвазивные манипуляции: биопсия хориона 41

(4,8%), плацентоцентез 198 (23,4%), амниоцентез 323 (38,2%), кордоцентез 283 (33,5%).

Результаты исследования. Цитогенетическими и молекулярно-генетическими исследованиями в 82 (10,2%) случаях были подтверждены хромосомные нарушения плода: синдром Дауна – 60 (69,7%), синдром Эдвардса – 15 (17,4%), синдром Патау – 3 (3,5%), синдром Тернера – 4 (4,6%), 4 (4,6%) другие хромосомные аномалии – 4 (4,6%). У 39 (1,6%) из 2498 женщин группы высокого риска, отказавшихся от инвазивной пренатальной диагностики, наблюдались неблагоприятные исходы беременности.

Выводы. Ветроспективный анализ постнатально диагностированных хромосомных нарушений выявил необходимость своевременной дополнительной оценки маркеров II триместра (эхографических и биохимических). Соблюдение технологии пренатальной диагностики способствует своевременному выявлению хромосомных аномалий, предоставляя при этом семье право решать вопрос о пролонгировании беременности.

Ключевые слова: биохимический скрининг, пренатальная диагностика, инвазивная пренатальная диагностика, хромосомные аномалии

Введение

В соответствии с Государственной программой развития здравоохранения «Саламатты Қазақстан» одним из приоритетных направлений развития здравоохранения является профилактика и ранняя дородовая диагностика наследственных заболеваний для снижения детской заболеваемости, смертности и инвалидности от генетических нарушений. По данным «Национального генетического Регистра Республики Казахстан», ежегодно в Республике Казахстан (РК) рождается 3500-4500 детей с врожденными пороками развития (ВПР), из них с хромосомной патологией – 350, множественными ВПР – 270, дефектами нервной трубки – 130. Ежегодно в программе генетического скрининга беременных на стадии внутриутробного развития плода выявляется 140-150 с хромосомной патологией [1]. От своевременной пренатальной диагностики, профилактики рождения детей с летальными пороками развития и хромосомными болезнями зависят показатели перинатальной и младенческой смертности.

Хромосомные аномалии плода являются основными причинами самопроизвольного прерывания беременности, мертворождений, детской заболеваемости и инвалидности, младенческой смертности [2, 3]. Исследованиями ученых из Китая показано, что частота анеуплоидии эмбриона может быть эквивалентной при привычном и спорадическом невынашивании беременности [4, 5]. Хромосомные аномалии подразделяют на две основные группы: численные и структурные нарушения хромосом. Наиболее частым численным вариантом хромосомных аномалий является трисомия (45,0%), за ней следуют моносомия X (9,6%) и триплоидия (8,6%). Структурные аномалии (3,4%) составляют лишь небольшую часть хромосомных аномалий плода [6-8].

В связи с тем, что рождение ребенка с хромосомными аномалиями создает наряду с психоэмоциональными проблемами социально-экономические потери в семье и обществе, существенна значимость пренатальной диагностики хромосомных нарушений плода [9, 10].

Для профилактики рождения детей с хромосом-

ными нарушениями разработана скрининговая программа на основе пренатальной диагностики. Методы пренатальной диагностики делятся на скрининговые и диагностические. Вторая классификация методов пренатальной диагностики в зависимости от применяемых методов:

Непрямые методы пренатальной диагностики, при которых обследуют беременную женщину, а не сам развивающийся плод. К непрямым методам относятся акушерско-гинекологические, медико-генетические, серологические, бактериологические, биохимические скринирующие тесты.

Прямые методы пренатальной диагностики, при которых объектом исследования является плод. К прямым методам относятся:

Неинвазивные методы, при которых производят забор крови матери, но выделяют клетки плода. Неинвазивная пренатальная диагностика включает трехкратное ультразвуковое исследование (УЗИ), определение уровня материнских сывороточных маркеров (МСМ) и последующий компьютерный анализ полученных данных в I и II триместрах беременности. Неинвазивные методы назначаются всем беременным женщинам для определения группы риска по хромосомным аномалиям.

Инвазивные методы, основанные на оперативном вмешательстве (биопсия хориона, плацентоцентез, амниоцентез, кордоцентез, биопсия тканей плода).

Инвазивная пренатальная диагностика (ИПД) – методы диагностики хромосомной и моногенной патологии у плода, которые осуществляются путем внутриматочного прокола с забором материала плодового происхождения для последующего цитогенетического, молекулярно-цитогенетического или молекулярно-генетического анализа. Принимая во внимание определенный уровень осложнений, инвазивные манипуляции с целью кариотипирования полученного материала проводят при наличии абсолютных показаний путем формирования среди беременных женщин групп высокого риска по хромосомным патологиям плода. Показаниями (основаны на международных стандартах ВОЗ) к проведению инвазивной пренатальной диагностики являются: обнаружение

ультразвуковых маркеров хромосомной патологии, выявление анатомических аномалий развития плода при проведении ультразвукового скрининга; выявление высокого индивидуального генетического риска хромосомной патологии плода (1:150 и выше) по результатам проведения комбинированного теста 1-го триместра; возраст женщины старше 37 лет; наличие в анамнезе случаев прерывания беременности по генетическим показаниям, рождения ребенка с хромосомной патологией; наличие семейного носительства хромосомной патологии; наличие в анамнезе не менее 2-х самопроизвольных выкидышей на ранних сроках беременности [11, 12].

В Республике Казахстан концепция пренатальной диагностики наследственной патологии внедрена с 2010 года. Новый формат пренатальной диагностики хромосомной патологии и пороков развития ориентирован на современную и эффективную методологию биохимического скрининга на материнские сывороточные маркеры и экспертную ультразвуковую диагностику.

Цель исследования. Оценка эффективности инвазивных методов пренатальной диагностики в выявлении хромосомных патологий плода у беременных женщин Актюбинской области.

Материалы и методы

Проведено описательное поперечное ретроспективное исследование, в ходе которого были проанализированы данные медицинской документации, базы данных медико-генетической службы Областного перинатального центра, результатов пренатального скрининга женщин Актюбинской области за период 2021–2023 гг. В Центре охраны плода медико-генетической службы при Актюбинском Областном Перинатальном центре (ОПЦ) оценены показатели эффективности пренатальной диагностики в выявлении хромосомных аномалий плода у беременных женщин за три года.

Проведен подробный анализ пренатальных факторов риска развития хромосомной патологии согласно общепринятым подходам к проведению пренатальной диагностики [13–15]. За данный период в области было взято на учет по беременности до 12 недель 52816 женщин. Пренатальный комбинированный скрининг первого триместра (в сроке 10 недель, 0 дней – 13 недель, 6 дней) за анализируемый период проведен 43584 беременным женщинам. Всем пациенткам было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) плода, определение в крови концентрации материнских сывороточных маркеров (МСМ): свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человека (β -ХГЧ), ассоциированного с беременностью белка плазмы А (pregnancy associated plasma protein РАРР-А). Забор, маркировку и доставку образца крови беременных женщин в медицинские организации, осуществляющих анализ МСМ и расчет комбинированного риска, осуществляли по алгоритму забора, маркировки, доставки образца крови беременной

женщины согласно приложению 3 к “Стандарту организации оказания акушерско-гинекологической помощи в Республике Казахстан» [11]. Биохимический анализ сывороточных маркеров проводился в лабораториях ОПЦ и Клинико-диагностической лаборатории ОЛИМП с использованием современных высокоточных платформ Cobas E8000 компании Roche. Нельзя не отметить, что данная компания прошла аттестацию Fetal Medicine Foundation (FMF, Международный фонд медицины плода, Великобритания) и аккредитована для проведения тестов пренатального скрининга. По результатам пренатального комбинированного скрининга проводился расчёт индивидуального генетического риска хромосомной аномалии плода, основанный на измерении ультразвуковых маркеров хромосомной патологии и определения МСМ первого триместра, при этом была использована сертифицированная компьютерная программа «Life Cycle». Пороговой границей риска для хромосомных аномалий плода считалась 1:150 и выше. На основании результатов МСМ была сформирована группа высокого риска по хромосомным аномалиям. Всем состоявшимся на учете по беременности женщинам в установленные сроки было выполнено ультразвуковое исследование плода врачами, прошедшими повышение квалификации по проведению ультразвукового скрининга беременных. Все врачи ультразвуковой диагностики ОПЦ аккредитованы, имеют международные сертификаты Фонда медицины плода FMF (Fetal Medicine Foundation, Великобритания). В ходе ультразвукового скрининга, согласно протоколу, проводилась оценка следующих маркеров хромосомных аномалий: толщина воротникового пространства (ТВП), длина носовой кости плода, кровотоков в венозном и трикуспидальном проктоках. Все маркеры хромосомных аномалий имеют свои референсные значения, для оценки которых использовались процентильные значения того или иного маркера.

Обследование во втором триместре включало определение МСМ («тройной тест» в сроке 16-20 недель: альфа-фетопrotein, хорионический гонадотропин человека, неконъюгированный эстриол) и УЗИ скрининг (в сроке 20-22 недель беременности). При обследовании женщин группы риска учитывали данные анамнеза необходимые для расчета индивидуального риска, такие как возраст, курение, паритет, способ зачатия, выявленные в предыдущие беременности хромосомные нарушения, установленное семейное носительство хромосомных аномалий или генных мутаций, наличие или отсутствие сахарного диабета. Таким образом, на основании дополнительных данных анамнеза и результатов комбинированного пренатального скрининга была сформирована группа беременных женщин, направленных на второй уровень пренатального скрининга и которым была показана инвазивная пренатальная диагностика. После консультации генетика уточняющая инвазивная пренатальная диагностика проводилась только после ознакомления и заполнения официального информи-

рованного согласия пациенток группы риска; с учетом срока беременности использовались следующие виды инвазивных манипуляций: хорионбиопсия, плацентобиопсия, амниоцентез и кордоцентез. Место проведения ИПД - Центр охраны плода медико-генетической службы ОПЦ г. Актобе. Материал для проведения молекулярно-цитогенетического (FISH) и молекулярно-генетического исследования плодового материала: клетки цитотрофобласта ворсин хориона, плаценты, лимфоциты пуповинной крови, амниоциты. При выявлении хромосомных и генетических заболеваний проводился пренатальный консилиум в составе врача ультразвуковой диагностики, заведующего медико-генетической консультацией, заведующего отделением неонатологии, специалистов по профилю выявленной патологии, юриста для принятия решения: 1) рекомендовать, направить на прерывание беременности, 2) при пролонгировании беременности рекомендации на родоразрешение и реабилитацию новорожденного.

Статистическая обработка данных проведена с использованием биоинформационной системы STATA. Расчет и анализ качественных показателей проводили, используя абсолютное число и долю данных значений (отношение числа обследованных беременных женщин с изучаемым признаком к общему числу пациенток). У всех женщин был известен исход беременности.

Результаты исследования

В медико-генетической службе ОПЦ оценены показатели выявления хромосомных нарушений по

результатам пренатальной диагностики с учетом различных факторов риска у беременных женщин Актыбинской области за период с 2021 по 2023 гг. За данный период в области при первичном приеме акушер-гинеколога было взято на учет по беременности до 12 недель 52816 женщин. Пренатальный комбинированный скрининг (ПКС) первого триместра за анализируемый период проведен 43584 беременным женщинам, охват (процент от общего числа вставших на учет) составил 82,5% (таблица 1).

По результатам ПКС первого триместра и расчета индивидуального генетического риска, в группу высокого риска по хромосомным нарушениям (на основании МСМ) включено 1396 (3,2%) беременных: в 2021 году – 445 (2,99%), в 2022 году – 433 (3,1%), в 2023 г. – 518 (3,6%). Пренатальный скрининг второго семестра был проведен 45195 беременным женщинам (89,5%). С учетом результатов ультразвукового, биохимического скрининга и различных факторов за три года ИПД была проведена 3343 беременным женщинам: в 2021 году – 1317 (8,84%), в 2022 году – 950 (6,7%), в 2023 году – 1076 (7,4%). Медико-генетическое консультирование проведено всем пациенткам группы риска. В 2021 году количество женщин, отказавшихся от проведения ИПД в 2021, 2022 и 2023 гг. составило 1056, 748 и 694, соответственно. Таким образом, ИПД была проведена в 2021 году – 261 (19,8%) пациенткам, в 2022 году – 202 (21,3%) и в 2023 году – 382 (35,5%). Удельный вес проведенной ИПД в сроке до 19 недель беременности составил 565 инвазивных манипуляций (66,8%); целевой показатель не менее 60%. Всего за

Таблица 1. Анализ пренатального комбинированного скрининга и инвазивной пренатальной диагностики в Актыбинской области за 2021-2023 гг.

Показатель	2021г. кол-во (%)	2022г. кол-во (%)	2023г. кол-во (%)
Встало на учет по беременности до 12 недель	17445	17543	17828
Охват беременных женщин ПКС 1-го триместра	14902 (85,4)	14174 (80,8)	14508 (81,4)
Группа риска по МСМ	445 (2,99)	433 (3,1)	518 (3,6)
Охват беременных женщин пренатальным скринингом второго триместра	14952 (94,3%)	15039 (99,1%)	15204 (75,2%)
Показана ИПД	1317 (8,84)	950 (6,7)	1076 (7,42)
Отказ от ИПД	1056 (80,2)	748 (78,7)	694 (64,5)
Проведена ИПД	261 (19,8)	202 (21,3)	382 (35,5)
Удельный вес проведенной ИПД в сроке до 19 недель	144 (54,5)	120 (58,3)	301 (78,8)
Выявлено ХА	35 (13,41)	21 (10,4)	30 (7,85)
По показаниям ИПД прервано беременностей	32	19	21
Методы ИПД:			
Хорионбиопсия	19	4	18
Плацентобиопсия	47	30	121
Амниоцентез	75	86	162
Кордоцентез	120	82	81

три анализируемых года инвазивные манипуляции проведены 845 (25,3%) пациенткам с их согласия; из них в 87 (10,3%) случаях – хорионбиопсия, в 198 (23,4%) – плацентобиопсия, в 283 (33,5%) – кордоцентез и в 323 (38,2%) – амниоцентез. Необходимо отметить, что в 2021 году среди методов ИПД преобладающим был кордоцентез 45,9%; в 2022 и 2023 гг. среди инвазивных манипуляций преобладал амниоцентез 42,6% и 42,4%, соответственно. Кариотипирование плодового материала, полученного при проведении ИПД позволило выявить 86 случаев хромосомных аномалий (ХА) за три года: 35 (13,4%) в 2021 году, 21 (10,4%) в 2022 году и 30 (7,8%) в 2023 году (таблица 2).

Рассчитана эффективность пренатального диагностики в Актюбинской области за 2021, 2022 и 2023 гг., определяемая как доля лиц, у которых выявлены хромосомные нарушения плода по результатам ИПД, от общего числа пациенток, которым проводились инвазивные манипуляции, составляющая 13,8%, 10,4% и 7,8%, соответственно. По результатам пренатального кариотипирования нормальный хромосомный набор плода получен в 759 (89,8%) случаях. За анализируемый период количество беременных женщин, которым с их информированного согласия было проведено прерывание беременности по медицинским показаниям (выявленная хромосомная патология) составило 58 (таблица 3): в 2021 году – 32, в 2022 году – 19 и в 2023 году – 21, количество пролонгированных беременностей (то есть отказавшихся от прерывания беременности) – 14 (3, 2 и 9 в 2021, 2022 и 2023 гг., соответственно).

Возраст беременных женщин, у которых была выявлена ХА методом ИПД составил $35,05 \pm 6,33$ года. При этом в 11,6% случаев возраст матери на момент проведения инвазивных манипуляций был 19-25 лет (в среднем $23,30 \pm 1,34$ года), в 30,2% случаев – 26-34 года (в среднем $30,65 \pm 2,5$ года). При этом каждая вторая женщина (58,1%) была старше 35 лет (средний возраст $39,68 \pm 2,38$ года).

Проанализированы исходы беременностей у пациенток (39), отказавшихся от ИМПД. У 35 (89,7%)

родились дети с ХА. В 2 (5,1%) наблюдениях проведено искусственное прерывание беременности во II триместре по медицинским показаниям в связи с анатомическими дефектами развития плода. У 1 (2,6%) женщины произошло самопроизвольное прерывание беременности на сроке 20 недель. В 1 (2,6%) случае – неонатальная смерть ребенка в 1 неделю жизни.

Таблица 3. Анализ исходов беременностей с хромосомными аномалиями, выявленными при инвазивной пренатальной диагностике

год	Выявлено хромосомных аномалий	Прервано беременностей	Пролонгировано
2021	35	32	3
2022	21	19	2
2023	30	21	9

Проанализированы исходы беременностей у пациенток с выявленными хромосомными нарушениями у плода (таблица 3). У 72 (83,7%) пациенток с их согласия в соответствии с результатами ИПД по медицинским показаниям было проведено прерывание беременности. В 14 наблюдениях был проведен анализ пролонгированной беременности. Из них у 11 (78,6%) женщин родились дети с пренатально-выявленной патологией кариотипа. У 3 (21,4%) женщины родились здоровые дети по результатам постнатального кариотипирования (46, XX); при проведении ИПД у этих женщин были выявлены мозаичные формы по 18 и 21 хромосомам.

Проведенный ретроспективный анализ показал, что большинство детей с постнатально установленными хромосомными нарушениями имели синдром Дауна (47, XX+21, 47, XY+21), реже выявлялись синдром Эдвардса (47, XX+18, 47, XY+18), единичные случаи с синдромом Патау, Тернера, Клайнфельтера и структурные нарушения хромосом. Всего за 3 года в Актюбинской области родилось 78 детей с ХА: 26 — в 2021 г., 21 — в 2022 г. и 31 — в 2023 г. (таблица 4). Ретроспективный анализ случаев рождения детей с ХА показал, что:

Таблица 2. Анализ хромосомных нарушений, выявленных при ИПД с 2021 по 2023 гг.

ХА	2021	2022	2023	2021-2023
Синдром Дауна	11	9	15	35
Синдром Эдвардса	10	7	5	22
Синдром Патау	2	1	1	4
Синдром Клайнфельтера	2	-	2	4
Синдром Шерешевского-Тернера	3	1	1	5
Мозаичные формы по 13, 18 и 21 хромосомам	5	2	4	11
Транслокации, дупликации, инверсии	2	1	2	5
Итого с ХА	35	21	30	86
Средний возраст женщины	38,4	36,9	37,8	37,7

- 39 (50%) женщин имели высокий индивидуальный риск хромосомной патологии по результатам МСМ и УЗИ-маркеров, но данные пациентки отказались от рекомендованного цитогенетического исследования плода, то есть от проведения ИПД;
- 20 женщин (25,6%) отказались от консультации врача-генетика и не прошли скрининг;
- у 5 (6,7%) беременных женщин при проведении ИПД была выявлена хромосомная патология и было рекомендовано прерывание беременности, но они отказались прерывать беременность;
- в 6 (7,7%) случаях отмечалась поздняя явка женщины (упущены сроки проведения скрининга);
- у 8 (10,3%) беременных женщин были скрининг негативные показатели (в связи с чем они не были включены в группу риска и не было оснований для проведения ИПД)

Возраст женщин, родивших детей с постнатально установленными хромосомными аномалиями, составил $36,41 \pm 5,95$ года. Также установлено, что в 6,8% случаев возраст матери на момент рождения ребенка был 19-25 лет (в среднем $21,60 \pm 1,95$ года), в 21,6% случаев – 26-34 года (в среднем $30,69 \pm 2,68$ года). При этом 71,6% женщин были старше 35 лет (средний возраст $39,53 \pm 2,49$ года).

В структуре обнаруженных хромосомных патологий у плодов лидирует синдром Дауна (40,7%), трисомия по 18 паре хромосом выявлена у 22 плодов,

мозаичные формы по 13, 18 и 21 хромосомам – у 11 плодов, другие хромосомные аномалии представлены в единичных случаях (таблица 5).

Обсуждение результатов

Проведение массового пренатального скрининга с использованием автоматизированного расчета индивидуального риска хромосомных нарушений с помощью программы «Life Cycle» позволяет выявить женщин с высоким и средним риском хромосомной аномалии плода, с обязательным последующим дообследованием с применением ИПД [13]. В настоящее время всеобщие усилия медицинских генетиков, акушеров-гинекологов, врачей общей практики направлены на как можно более полное своевременное выявление в первом триместре плодов с хромосомными нарушениями. Использование скрининга первого триместра в сочетании с дополнительными УЗИ-маркерами такими как длина носовой кости, кровотоков в венозном протоке и кровотоков через трикуспидальный клапан, до 95% увеличивает уровень обнаружения трисомии по 21 хромосоме и вдвое снижает частоту ложноположительных результатов [16, 17]. Нельзя не отметить, что данные дополнительные УЗИ-маркеры представляют собой дихотомические переменные, которые могут сильно влиять на риск; в связи с чем использовать их необходимо только опытным специалистам. Также для оценки пренатального риска

Таблица 4. Анализ исходов беременностей, завершившихся рождением детей с хромосомными аномалиями

	2021	2022	2023
Отказ от медико-генетической консультации	3	6	11
Поздняя явка (поздний срок взятия на учет по беременности)	3	3	-
Отказ от проведения ИПД	14	7	18
Отказ от прерывания беременности	3	1	1
Не направлена к генетику	3	4	1
	26	21	31

Таблица 5. Структура хромосомных аномалий (ХА) в Актыбинской области за 2021-2023 гг.

	Пренатально выявленные хромосомные аномалии плодов кол-во, %	Хромосомные аномалии новорожденных кол-во, %	Всего хромосомных аномалий кол-во, %
Синдром Дауна	35 (40,7%)	72	107
Синдром Эдвардса	22 (25,6%)	2	24
Синдром Патау	4 (4,6%)	-	4
Синдром Клайнфельтера	4 (4,6%)	1	5
Синдром Шерешевского-Тернера	5 (5,8%)	-	5
Мозаичные формы по 13, 18 и 21 хромосомам	11 (12,8%)	1	12
Транслокации, дупликации, инверсии	5 (5,8%)	1	6
Итого	86	77	163

хромосомной патологии у плода в основном используются эхографические и биохимические маркеры II триместра [15].

В нашем ретроспективном исследовании, уже по факту постнатально выявленных хромосомных нарушений, отмечено, что половина женщин данной группы (50%) отказалась от проведения инвазивных манипуляций, 25,6% женщин не проходили скрининг, отказавшись от медико-генетического консультирования, у 7,7% пациенток из-за поздней явки не был проведен пренатальный скрининг первого триместра. Таким образом, в группе с постнатально диагностированными у детей хромосомными нарушениями наибольшей эффективностью обладают маркеры (эхографические, биохимические) второго триместра. Также в группе с постнатально выявленными хромосомными нарушениями каждой второй пациентке (50%) было рекомендовано проведение ИПД для последующего цитогенетического исследования кариотипа плода, но женщины категорически отказались. Анализ показал, что у 8 (10,3%) женщин отсутствовали биохимические и эхографические маркеры ХА, вследствие чего пренатальная консультация врача-генетика не проводилась.

По наблюдениям специалистов выявлена зависимость решения женщин от определенных установок консультирующего медицинского генетика [18, 19]. При проведении медико-генетического консультирования по поводу высокого риска хромосомной патологии у плода коммуникация врача-генетика и пациентки требует определенной формы представления информации, в зависимости от моральных, социальных, а также религиозных установок пациентки, при сохранении определенной нейтральности врача.

Следует отметить, что перспективным неинвазивным методом более точного определения пренатального риска хромосомной патологии является неинвазивный пренатальный тест (например тест Панорама), позволяющий уменьшить количество инвазивных процедур и повысить эффективность пренатальной диагностики хромосомных аномалий.

Заключение

Соблюдение сроков проведения пренатального скрининга с использованием автоматизированного расчета индивидуального риска хромосомной аномалии способствует своевременному формированию группы риска, проведению необходимых инвазивных методов диагностики и дальнейшей тактики ведения беременной женщины. Ретроспективный анализ постнатально диагностированных хромосомных нарушений выявил необходимость своевременной дополнительной оценки маркеров II триместра (эхографических и биохимических), а также не директивность консультирования врачей-генетиков. Совершенствование методов пренатальной диагностики хромосомных патологий – один из главных резервов снижения случаев рождения детей с хромосомными аномалиями и смертности от данной патологии. Соблюдение технологии пренатальной диагностики способствует своевременному выявлению хромосомных аномалий, предоставляя при этом семье право решать вопрос о пролонгировании беременности.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки.

Список литературы:

1. Дорожная карта по организации пренатального скрининга в Республике Казахстан https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31214706.
2. Lei D, Zhang XY, Zheng PS. Recurrent pregnancy loss: fewer chromosomal abnormalities in products of conception? a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(3):559-572. doi: 10.1007/s10815-022-02414-2.
3. van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822:1951–9. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.07.001.
4. Dai R, Xi Q, Wang R, Zhang H, Jiang Y, Li L, Liu R. Chromosomal copy number variations in products of conception from spontaneous abortion by next-generation sequencing technology. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(47):e18041. doi: 10.1097/MD.00000000000018041.
5. Fan L, Wu J, Wu Y, Shi X, Xin X, Li S, Zeng W, Deng D, Feng L, Chen S, Xiao J. Analysis of Chromosomal Copy Number in First-Trimester Pregnancy Loss Using Next-Generation Sequencing. *Front Genet.* 2020;11:545856. doi: 10.3389/fgene.2020.545856.
6. Hardy K, Hardy PJ, Jacobs PA, Lewallen K, Hassold TJ. Temporal changes in chromosome abnormalities in human spontaneous abortions: results of 40 years of analysis. *Am J Med Genet A.* 2016;170:2671–2680. doi: 10.1002/ajmg.a.37795.
7. Soler AMC, Mademont-Soler I, Margarit E, Borrell A, Borobio V, Muñoz M, Sánchez A. Overview of chromosome abnormalities in first trimester miscarriages: a series of 1,011 consecutive chorionic villi sample karyotypes. *Cytogenet Genome Res.* 2017;152:81–89. doi: 10.1159/000477707.

Spisok literatury:

1. Dorozhnaya karta po organizacii prenatal'nogo skringa v Respublike Kazakhstan https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31214706. [in Russian]
2. Lei D, Zhang XY, Zheng PS. Recurrent pregnancy loss: fewer chromosomal abnormalities in products of conception? a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(3):559-572. doi: 10.1007/s10815-022-02414-2.
3. van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822:1951–9. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.07.001.
4. Dai R, Xi Q, Wang R, Zhang H, Jiang Y, Li L, Liu R. Chromosomal copy number variations in products of conception from spontaneous abortion by next-generation sequencing technology. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(47):e18041. doi: 10.1097/MD.00000000000018041.
5. Fan L, Wu J, Wu Y, Shi X, Xin X, Li S, Zeng W, Deng D, Feng L, Chen S, Xiao J. Analysis of Chromosomal Copy Number in First-Trimester Pregnancy Loss Using Next-Generation Sequencing. *Front Genet.* 2020;11:545856. doi: 10.3389/fgene.2020.545856.
6. Hardy K, Hardy PJ, Jacobs PA, Lewallen K, Hassold TJ. Temporal changes in chromosome abnormalities in human spontaneous abortions: results of 40 years of analysis. *Am J Med Genet A.* 2016;170:2671–2680. doi: 10.1002/ajmg.a.37795.
7. Soler AMC, Mademont-Soler I, Margarit E, Borrell A, Borobio V, Muñoz M, Sánchez A. Overview of chromosome abnormalities in first trimester miscarriages: a series of 1,011 consecutive chorionic villi sample karyotypes. *Cytogenet Genome Res.* 2017;152:81–89. doi: 10.1159/000477707.

8. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 226. *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):859-867. doi: 10.1097/AOG.0000000000004107.
9. Вафин АЮ, Игнашина ЕГ. Ранняя диагностика врожденной патологии как значимый резерв снижения заболеваемости и смертности населения (опыт Республики Татарстан). *Вестник современной клинической медицины.* 2016;9(2):104-109. doi: 10.20969/VSKM.2016.9(2).104-109.
10. Дударева ЮА, Шипилов АА. Оценка эффективности пренатальной диагностики у женщин с постнатально диагностированными хромосомными аберрациями у детей. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(1):42-45. doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-42-45.
11. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 августа 2021 года № ҚР ДСМ-92. «Об утверждении стандарта организации оказания акушерско-гинекологической помощи в Республике Казахстан» <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100024131>
12. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, et al. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:714-720. doi: 10.1002/uog.17283.
13. Abuseva AV, Teregulova LE, Vafina ZI, et al. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in fetuses included in the medium and low risk based on the results of the combined first-trimester prenatal screening using FMF. *Practical medicine.* 2014;3(79):112-117.
14. Zhuchenko LA, Andreeva EN, Goloshubov PA, et al. Prenatal markers for common chromosomal syndromes. Estimation of prognostic value. *Russian Bulletin of Obstetrics-Gynecologist.* 2016;6:47-53. doi: 10.17116/rosakush201616647-53.
15. Medvedev MV, Altynnik NA. and participants in a multicenter study. Multicenter study "Prenatal diagnosis of Down syndrome in Russia in 2005-2015." II. Echographic markers *Prenatal diagnosis.* 2018;17(3):203-210.
16. Abele H, Wagner P, Sonek J, et al. First trimester ultrasound screening for Down syndrome based on maternal age, fetal nuchal translucency and different combinations of the additional markers nasal bone, tricuspid and ductus venosus flow. *Prenat Diagn.* 2015;35:1182-1186. doi: 10.1002/pd.4664.
17. Kagan KO, Sonek J, Kozlowski P. Antenatal screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet.* 2022;305(4):825-835. doi: 10.1007/s00404-022-06477-5.
18. Zhuchenko LA, Goloshubov PA, Izhevskaya VL. Analysis of the causes of rejection of pregnant women at risk of chromosomal abnormalities in the fetus from invasive prenatal diagnosis. *Medical Genetics.* 2017;16(9):10-15.
19. Dudareva YuA, Shipilov AA. Efficacy of prenatal diagnostic in mothers of children with chromosomal aberrations diagnosed postnatally. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(1):42-45. doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-42-45.
8. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin Summary, Number 226. *Obstet Gynecol.* 2020;136(4):859-867. doi: 10.1097/AOG.0000000000004107.
9. Vafin AYU, Ignashina EG. Rannyyaya diagnostika vrozhdennoy patologii kak znachimyy rezerv snizheniya zaboлеваemosti i smertnosti naseleniya (opyt Respubliki Tatarstan). *Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny.* 2016;9(2):104-109. doi: 10.20969/VSKM.2016.9(2).104-109. [in Russian]
10. Dudareva YUA, SHipilov AA. Ocenka effektivnosti prenatal'noy diagnostiki u zhenshchin s postnatal'no diagnostirovannymi hromosomnymi aberrაციями u detej. *RMZH. Mat' i ditya.* 2021;4(1):42-45. doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-42-45. [in Russian]
11. Priказ Ministra zdравooohraneniya Respubliki Kazahstan ot 26 avgusta 2021 goda № ҚР DSM-92. «Ob utverzhenii standarta organizatsii okazaniya akushersko-ginekologicheskoy pomoshchi v Respublike Kazahstan» <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100024131>. [in Russian]
12. Santorum M, Wright D, Syngelaki A, et al. Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:714-720. doi: 10.1002/uog.17283.
13. Abuseva AV, Teregulova LE, Vafina ZI. et al. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in fetuses included in the medium and low risk based on the results of the combined first-trimester prenatal screening using FMF. *Practical medicine.* 2014;3(79):112-117.
14. Zhuchenko LA, Andreeva EN, Goloshubov PA. et al. Prenatal markers for common chromosomal syndromes. Estimation of prognostic value. *Russian Bulletin of Obstetrics-Gynecologist.* 2016;6:47-53. doi: 10.17116/rosakush201616647-53.
15. Medvedev MV, Altynnik NA. Multicenter study "Prenatal diagnosis of Down syndrome in Russia in 2005-2015." II. *Echographic markers Prenatal diagnosis.* 2018;17(3):203-210.
16. Abele H, Wagner P, Sonek J, et al. First trimester ultrasound screening for Down syndrome based on maternal age, fetal nuchal translucency and different combinations of the additional markers nasal bone, tricuspid and ductus venosus flow. *Prenat Diagn.* 2015;35:1182-1186. doi: 10.1002/pd.4664.
17. Kagan KO, Sonek J, Kozlowski P. Antenatal screening for chromosomal abnormalities. *Arch Gynecol Obstet.* 2022 Apr;305(4):825-835. doi: 10.1007/s00404-022-06477-5.
18. Zhuchenko LA, Goloshubov PA, Izhevskaya VL. Analysis of the cause-sof rejection of pregnant women at risk of chromosomal abnormalities in the fetus from invasive prenatal diagnosis. *Medical Genetics.* 2017;16(9):10-15.
19. Dudareva YuA, Shipilov AA. Efficacy of prenatal diagnostic in mothers of children with chromosomal aberrations diagnosed postnatally. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(1):42-45. doi: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-42-45.