

Главный редактор
ГИНТЕР Е.К.
академик РАН, д.б.н., профессор
Заместители главного редактора
ПУЗЫРЕВ В.П.
академик РАН, д.м.н., профессор
БАРАНОВ В.С.
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Ответственный секретарь
ИЖЕВСКАЯ В.Л.
д.м.н.

Редакционная коллегия
АРЧАКОВ А.И.
академик РАН, д.б.н., профессор
ВОЕВОДА М.И.
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
ДУРНЕВ А.Д.
чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
ИВАНОВ В.П.
д.б.н., профессор
ИЛЛАРИОШКИН С.Н.
д.м.н., профессор
КОЗЛОВА С.И.
д.м.н., профессор
КОПНИН Б.П.
д.б.н., профессор
КУЦЕВ С.И.
д.м.н.

КУЧИНСКАС В. (Kucinskas V.)
академик Литовской АН, д.б.н., профессор
ЛИМБОРСКАЯ С.А.
д.б.н., профессор
МАЦЕК М. (Macek M. Jr.)
доктор медицины и педиатрии (MD),
доктор философии по медицине и молекуляр-
ной генетике (PhD), профессор
МИХАЙЛОВА Л.К.
д.м.н., профессор
НАЗАРЕНКО Л.П.
д.м.н., профессор
НОВИКОВ П.В.
д.м.н., профессор
НОСИКОВ В.В.
д.б.н., профессор
РОГАЕВ Е.И.
д.б.н., профессор
РУБЦОВ Н.Б.
д.б.н., профессор
СВЕРДЛОВ Е.Д.
академик РАН, д.б.н., профессор
СЕРЕДЕНИН С.Б.
академик РАН, д.м.н., профессор
СМИРНОВ В.Н.
академик РАН, д.м.н., профессор
СТЕПАНОВ В.А.
д.б.н., профессор
ЧЕХОНИН В.П.
академик РАН, д.б.н., профессор
ЧУЧАЛИН А.Г.
академик РАН, д.м.н., профессор

Издатель:
ООО «Издательство «Гениус Медиа»
E-mail: genius-media@mail.ru

Адреса редакции:
115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1,
Федеральное государственное
бюджетное учреждение
Медико-генетический научный центр РАМН
Тел. (499) 612-81-07, факс: 324-07-02
E-mail: L_Tarlycheva@med-gen.ru

Внимание авторов и читателей:
Рукописи и иллюстрации не возвращаются. При
перепечатке материалов согласование с редак-
цией журнала «Медицинская генетика» обязатель-
но. За содержание рекламных публикаций ответст-
венность несет рекламодатель.

© Российское общество медицинских генетиков
© Российская академия медицинских наук
© Медико-генетический научный центр РАМН
© ООО «Издательство «Гениус Медиа»

Тираж 200 экз.

Медицинская ГЕНЕТИКА

Ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал

2014 г. Том 13. №6 (144)

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Жученко Л.А., Голошубов П.А., Андреева Е.Н.,
Калашникова Е.А., Юдина Е.В., Ижевская В.Л.

Анализ результатов раннего пренатального скрининга,
выполняющегося по национальному приоритетному проекту «Здоровье»
в субъектах Российской Федерации.

Результаты российского мультицентрового исследования

«Аудит-2014» 3

ИНФОРМАЦИЯ

Правила оформления статей

в журнале «Медицинская генетика» 55

Editor-in-Chief
GINTER E.K.
Deputy Editors-in-chief
PUZYREV V.P.
BARANOV V.S.

Executive editor
IZHEVSKAYA V.L.

Editorial Board
ARCHAKOV A.I.
VOEVODA M.I.
DURNEV A.D.
IVANOV V.P.
ILLARIOSHKIN S.N.
KOZLOVA S.I.
KOPNIN B.P.
KUTZEV S.I.
KUCINSKAS V.
LIMBORSKAYA S.A.
MACEK M. Jr.
MIKHAYLOVA L.K.
NAZARENKO L.P.
NOVIKOV P.V.
NOSIKOV V.V.
ROGAEV E.I.
RUBTZOV N.B.
SVERDLOV E.D.
SEREDENIN S.B.
SMIRNOV V.N.
STEPANOV V.A.
CHEKHONIN V.P.
CHUCHALIN A.G.

Publisher:
Genius Media Publishing Ltd
E-mail: genius-media@mail.ru

Medical GENETICS

Monthly reviewed scientific and practical journal

2014. Volume 13. №6 (144)

Content

ARTICLES

Zhuchenko L.A., Goloshubov P.A., Andreeva E.N.,
Kalashnikova E.A., Yudina E.V., Izhevskaya V.L.

Analysis of the results of early prenatal screening activities
of the national priority project «Health»
in the Russian Federation regions.

Results of Russian multicenter study

«Audit-2014»3

INFORMATION

Guidelines for Authors55

Анализ результатов раннего пренатального скрининга, выполняющегося по национальному приоритетному проекту «Здоровье» в субъектах Российской Федерации. Результаты российского мультицентрового исследования «Аудит-2014»*

Жученко Л.А.^{1,2}, Голошубов П.А.¹, Андреева Е.Н.^{1,2}, Калашникова Е.А.^{1,2}, Юдина Е.В.¹, Ижевская В.Л.³

¹ — Курс пренатальной диагностики кафедры медицинской генетики ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, e-mail: mrrcm@mail.ru

² — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», e-mail: mrrcm@mail.ru

³ — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медико-генетический научный центр» Российской академии медицинских наук,
115478, Москва, ул. Москворечье, д. 1, e-mail: izhevskaya@med-gen.ru

Медицинская и социальная значимость врождённых и наследственных болезней (ВНЗ) у детей предполагает совершенствование мероприятий их профилактики, одним из направлений которой является пренатальная диагностика (ПД). Представлены результаты аудита мероприятий новой системы ПД врождённых пороков развития (ВПР) и частых хромосомных аномалий (анеуплоидий) (ХА), поэтапно внедряемой в субъектах Российской Федерации с 2010 г. в рамках национального приоритетного проекта «Здоровье». В основу нового алгоритма раннего пренатального скрининга (РПС) в России положен международный опыт и рекомендации независимой врачебной организации Фонда Медицины Плода (FMF). В ходе выполнения проекта решены главные задачи: формирование в регионах системы диагностики экспертного уровня, организация специальной подготовки и подтверждения компетенций врачей-экспертов для выполнения ультразвуковых исследований (УЗИ) в сроках беременности 11–14 недель, использование единого программного обеспечения, позволяющего рассчитать индивидуальный риск ХА по комбинации ультразвуковых и биохимических данных и проводить внутренний и внешний аудит пренатальных измерений.

Ключевые слова: национальный приоритетный проект «Здоровье», пренатальная диагностика нарушений развития ребёнка, ранний пренатальный скрининг, программа Астрейя, ультразвуковое исследование плода, материнские сывороточные маркёры, инвазивная пренатальная диагностика, врождённые пороки развития, хромосомные аномалии

* Признательность отдельным лицам, фондам, организациям

Авторы выражают глубокую признательность Т.А. Голиковой за личное участие в принятии в 2009 г. на правительственном уровне решения о начале реформы неэффективной пренатальной диагностики в стране, открывшей перспективу для интеграции врачей России в признанные мировым профессиональным сообществом лучшие достижения перинатальной медицины, а также В.И. Широковой, О.В. Чумаковой и А.А. Ходуновой за участие в разработке алгоритма и всестороннюю поддержку мероприятий новой системы раннего пренатального обследования беременных женщин, основанной на принципах доказательной медицины.

Мы благодарим академиков РАН В.И. Краснополянского, Э.К. Айламазяна и В.П. Пузырева, руководителей учреждений ГБУЗ Московской области Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, ФГБУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАН, ГУ НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАН, на базе которых впервые были успешно апробированы методики РПС.

Выражаем благодарность академикам РАН Л.К. Мошетовой, ректору ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, и Е.К. Гинтеру, директору ФГБУ МГНЦ РАМН, заведующему кафедрой медицинской генетики ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, за оказанную всестороннюю поддержку проекта по ПД и специалистов медико-генетической службы Московской области при организации Курса пренатальной диагностики кафедры медицинской генетики по обучению врачей России новым методам ПД.

Мы искренне признательны всем врачам УЗД в регионах России, кто принял на себя ответственность быть первыми, пройдя через все ступени профессиональной подготовки для проведения массовых УЗИ в I триместре беременности на экспертном уровне пренатальной диагностики по международному стандарту, заслуживая право называться врачами-экспертами.

Благодарим руководителей и сотрудников медико-генетических консультаций и центров субъектов Российской Федерации за их вклад в развитие РПС и в проведение настоящего МЦИ, Аудит-2014.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Работа частично финансировалась из средств проекта РФФИ 13-06-00710a

Введение.**Пренатальная диагностика в Российской Федерации, её история, состояние и проблемы**

Одной из основных задач современной перинатальной медицины является своевременная диагностика ВНЗ, патологии, которая очень часто приводит к неблагоприятным перинатальным исходам. ВНЗ представляют собой группу редких болезней, большая часть которых представлена врождёнными пороками развития и хромосомными аномалиями. По данным Европейского регистра ВПР частота данной патологии у новорождённых находится в пределах 2,5–3,0%. Наиболее частые ХА, в основном трисомии, составляют суммарно 2–3 случая на 1000 рождений, а моногенные заболевания регистрируются не чаще, чем у 0,5–1,4% родившихся детей. В целом, по данным ВОЗ, частота ВНЗ среди живорождённых и мертворождённых детей не превышает 4–6% [11, 16].

Несмотря на относительно невысокую частоту встречаемости в большинстве регионов России именно эти заболевания прочно занимают второе место в структуре основных причин младенческой смертности. ВНЗ обуславливают до 7% мертворождений, а выжившие дети во многих случаях становятся инвалидами и требуют длительного и дорогостоящего лечения, особого ухода и постоянной социальной опеки. Так, по данным VIII Всероссийского Форума «Мать и дитя», у 70% детей-инвалидов в возрасте до 16 лет инвалидность является следствием перинатальных причин и часто обусловлена врождёнными факторами.

Десятки лет ВНЗ являются объектом пристального внимания специалистов пренатальной диагностики. Главной проблемой при разработке программ профилактики ВНЗ является то, что в подавляющем большинстве случаев больные дети рождаются в молодых семьях с неотягощённым анамнезом. Данное обстоятельство определяет необходимость принять за основу дородовую диагностики ВНЗ скрининговые программы массового обследования беременных. Массовому пренатальному скринингу подлежат ВПР с грубыми анатомическими дефектами, а также ХА, диагностируемые методами классического цитогенетического анализа. Если для ВПР прямым диагностическим методом является ультразвуковое исследование (УЗИ), проводимое безвыборочно всем беременным и не имеющее негативного влияния на мать или плод, то ХА могут быть диагностированы только в ходе лабораторного анализа плодного материала, полученного путём инвазивной процедуры. Поскольку риск прерывания беременности после инвазивной пренатальной диагностики (ИПД) составляет в среднем 1–3% (с учётом кордоцентезов), эти манипуляции должны проводиться только женщинам группы высокого риска, сформированной в ходе комплексного пренатального скринингового обследования.

Эффективность ПД ВНЗ в любой стране зависит от множества факторов, но, прежде всего, от системы орга-

низации пренатальной службы и качества подготовки специалистов. Как обстояли дела в целом с ПД в нашей стране на рубеже XX–XXI веков?

Можно утверждать, что официально ПД в практическом здравоохранении России появилась в начале 90-х годов (декабрь 1993 г.), когда Министерством здравоохранения Российской Федерации был издан Приказ №316 «О дальнейшем развитии медико-генетической службы Министерства здравоохранения Российской Федерации», касающийся, в том числе, порядка проведения ПД ВНЗ. В этом приказе значился комплекс методов, которые необходимо было проводить в региональных и межрегиональных медико-генетических консультациях с целью дородового обнаружения некоторых ВНЗ (ультразвуковое исследование, биохимический скрининг II триместра, инвазивные методы, пренатальное кариотипирование), но не предлагалась схема организации ПД в целом. В течение последующих семи лет страна работала в соответствии с этим приказом, но итоги, подведённые к 2000 г., были неутешительными.

В системе медико-генетической службы было обследовано не более 10% беременных. Все остальные УЗИ проводились в учреждениях акушерского профиля врачами, часто не имеющими специальной подготовки и не знающими особенностей ультразвуковых проявлений ВНЗ. Таким образом, информативный и безопасный метод ультразвуковой диагностики (УЗД) ВПР оказался в Российской Федерации неэффективным, несмотря на широкое распространение и доступность этого вида пренатального обследования в те годы.

По данным 26 из 29 специализированных центров, принявших участие в 2000 г. в российском мультицентровом исследовании (МЦИ) [11], охват беременных ультразвуковым скринингом приближался к 100%, но сроки скринингового исследования во II триместре (20–24 недели), когда анатомию плода можно оценить детально, в большинстве случаев не выдерживались. Средний показатель выявляемости ВПР составлял 55%, а по разным центрам варьировал в очень широких пределах: от 20% до 97%. Это означало, что в некоторых центрах не были диагностированы до 80% ВПР. Следует подчеркнуть, что по условиям МЦИ в анализ были включены только те виды пороков развития, которые однозначно подлежали диагностике на ультразвуковой аппаратуре среднего класса в сроках скринингового исследования во II триместре беременности.

В эти же годы Российской ассоциацией врачей УЗД в перинатологии и гинекологии были проведены исследования, посвящённые сравнению эффективности выявления ВПР в женских консультациях и в специализированных диагностических центрах. Стало очевидным, что качество пренатальных исследований в женских консультациях, в целом, ниже, чем в диагностических центрах. И это было связано с меньшим опытом врачей женских консультаций, особенностями организации их

работы, включающей совмещение данной специальности с другой врачебной нагрузкой, редкой встречаемостью ряда ВПР и сложностью интерпретации ультразвуковых данных, полученных на аппаратах с низкой разрешающей способностью, которыми в то время в основном были оснащены женские консультации. Исследования российских специалистов показали, что чувствительность эхографии в выявлении ВПР в условиях регионального центра ПД, как правило, составляет 70—90%, тогда как в женских консультациях — только 10—20% [10]. По данным ФГБУ НИИ АиГ им. Д.О. Отта (г.Санкт-Петербург), у каждой второй пациентки, направленной для дальнейшего обследования в связи с выявленным в женской консультации ВПР, пренатальный диагноз у плода был снят. В 24% случаев была установлена другая нозологическая форма патологии плода или дополнительно были выявлены другие пороки развития, и только в 26% случаев диагноз врача женской консультации оказался точным [2].

По данным международных исследований, в середине 90-х годов выявляемость ВПР у плода в учреждениях I уровня не превышала 20—30%, в акушерских стационарах — 40%, а в центрах ПД достигала 90% [18, 21].

Ещё одно МЦИ «Пренатальная диагностика пороков сердца», проведённое в 1999 г., показало, что выявляемость этой патологии в нашей стране в женских консультациях не достигала 10%, а 90% пороков сердца были диагностированы только после родов (!). В региональных центрах ПД выявляемость была больше, но в среднем не превышала 40% [7]. Такой показатель также не мог считаться удовлетворительным, поскольку пороки сердца являются основной причиной гибели детей от ВПР и одной из основных причин детской инвалидности. Таким образом, итоги работы, подведённые к 2000 г., продемонстрировали в целом низкую эффективность ПД ВПР в России.

Как же в эти годы обстояли дела с диагностикой ХА?

Как уже было сказано выше, прямой метод диагностики ХА (лабораторное исследование плодного материала, полученного в ходе инвазивного вмешательства) нельзя применять в режиме массового скрининга в связи с наличием определённого риска (1—3%) потери здоровой беременности. Это означает, что предварительно у каждой беременной необходимо оценивать наличие факторов, повышающих риск рождения ребёнка с ХА.

Традиционные факторы генетического риска хорошо известны: это возраст матери более 35 лет, рождение ребёнка с ХА или наличие в анамнезе прерывания беременности по медицинским показаниям в связи с пренатально обнаруженной ХА у плода, носительство одним из супругов хромосомной перестройки, данные биохимического скрининга, наличие у плода ультразвуковых маркёров ХА.

В конце 90-х годов беременные старше 35 лет составляли 10—12% от всех беременных, состоявших на учёте в женских консультациях. Факторы, отягощаю-

щие анамнез с генетической точки зрения (привычное невынашивание беременности, мертворождения неясного генеза, ВПР и ХА при предыдущих беременностях), встречались в 2—3% случаев от числа всех регистрируемых беременностей. Изменения, выявленные при биохимическом скрининге материнских сывороточных маркёров (МСМ) II триместра, проводившегося в то время, встречались в среднем в 5—7% случаев. Выявление ультразвуковых маркёров ХА зависело от опыта и навыков врача УЗИ и до 15% беременных после проведения УЗИ могли попасть в группу риска, при этом, у менее опытных врачей она была существенно больше. Таким образом, до 30% беременных могли быть включены в группу высокого риска по рождению ребёнка с ХА, однако в подавляющем большинстве случаев они вынашивали и рожали абсолютно здоровых детей. Действовавший подход к формированию группы риска, основанный на принципе «есть любой из известных факторов риска — показана инвазивная диагностика», был неэффективным.

В 1998 и 2000 гг., с интервалом в 2 года, в России были проведены МЦИ «Инвазивные методы исследования в акушерской практике» [12, 13]. В 1998 г. в исследовании приняли участие 12 региональных центров ПД, а в 2000 г. — уже 22 центра. В ходе второго МЦИ установлено, что с применением инвазивных методов было обследовано 3832 беременных, которым было проведено 4155 различных инвазивных диагностических вмешательств, включая получение материала при многоплодных беременностях и повторные попытки. В те годы критерием удовлетворительной работы службы ПД считалась частота выявления ХА в группе беременных, прошедших пренатальное кариотипирование, не менее 5% [6]. По данным МЦИ 1998 г., частые ХА, неблагоприятно влияющие на прогноз для жизни и здоровья ребёнка, были диагностированы у 5,1% пациенток, прошедших пренатальное кариотипирование, а по данным исследования 2000 г., этот показатель увеличился лишь до 5,7%.

Как и в исследовании 1998 г., так и в ходе МЦИ 2000 г., показания к ИПД формировались с использованием стандартных факторов риска, перечисленных выше. Тактика формирования показаний к ИПД зависела также от особенностей организации ПД в конкретном регионе, уровня подготовленности специалистов конкретного диагностического центра и многих других факторов.

Среди медицинских показаний к пренатальному кариотипированию возраст беременных был одним из самых частых поводов для ИПД (2000 г. — 25%, 1998 г. — 23%). Данные эхографии в формировании показаний к ИПД в исследовании 2000 г. составляли 31,6%, в исследовании 1998 г. — 27,7%, а на долю сочетанных факторов приходилось соответственно 15,8% (2000 г.) и 8,8% (1998 г.).

Результаты определения МСМ во II триместре беременности, как показание к пренатальному кариотипи-

рованию, в исследовании 2000 г. значительно сдали свои позиции. На их долю пришлось только 15,9% в структуре всех показаний к ИПД, тогда как в 1998 г. этот показатель составлял 28,2%.

Поскольку для практического здравоохранения основное значение имеет не столько принцип формирования группы пациенток, обследуемых методом ИПД, сколько эффективность выявления ХА, показатели выявляемости ХА среди центров — участников МЦИ 2000 г. были сопоставлены с показаниями к ИПД. В трёх центрах из 22, которые делали упор на кариотипирование по результатам эхографии, частота обнаружения ХА у плодов, прошедших пренатальное кариотипирование, варьировала в пределах 10,0—18,4%. Показатели выше среднего (5,2—8,8%) были отмечены в девяти центрах. В оставшихся центрах этот показатель составлял от 0 до 4,5%.

Данные биохимического скрининга (БХС) во II триместре беременности, как изолированное показание к ИПД, позволили диагностировать минимальное количество ХА. Среди плодов, кариотипированных по результатам БХС второго триместра показатель выявления ХА составил только 1,2%, при том, что группа беременных, прошедших небезопасную процедуру инвазивного вмешательства по результатам БХС, была существенной и в 1998 и в 2000 гг.

Как в 1998 г., так и в 2000 г. участники МЦИ использовали все виды инвазивных вмешательств. В 1998 г. на ИПД в I триместре беременности приходилось около 20% всех исследований, в 2000 г. этот показатель превысил 30%. Доля плацентоцентеза практически не изменилась, интерес к амниоцентезу заметно уменьшился, а доля кордоцентеза в структуре ИПД возросла с 22,8% до 33,8%.

Таким образом, итоги проведённых МЦИ указали на несовершенство системы ПД в стране и показали необходимость её дальнейшего развития на государственном уровне с чётким разделением полномочий между различными лечебными и диагностическими учреждениями.

В конце 2000 г. в Министерстве здравоохранения Российской Федерации был издан Приказ №457 «О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врождённых заболеваний у детей», который впервые структурировал систему организации ПД в стране. Этот приказ закрепил создание двухуровневой системы обследования (I уровень — женские консультации и II уровень — региональные медико-генетические консультации (МГК) / центры (МГЦ)). Она предусматривала проведение всех скрининговых УЗИ при беременности в учреждениях I уровня в регламентированные сроки (10—14, 20—24 и 32—34 недели беременности). БХС, также проводимый в женских консультациях, был расширен за счёт введения иммуноферментного анализа крови в I-м триместре беременности. В региональные МГК и МГЦ, т.е. на II уровень диа-

гностики, следовало направлять только тех пациенток, которые изначально относились к группе риска по возрасту или анамнезу, а также беременных, у которых в ходе эхографии или БХС (в I-м и/или во 2-м триместрах) были выявлены какие-либо отклонения. Очевидно, что основной груз по формированию среди пациенток группы риска по ВНЗ был вновь возложен на врачей женских консультаций, не имеющих достаточных знаний в области генетики и ПД ВНЗ, что, в конечном итоге, существенно не меняло прежнего организационного и методического алгоритма неэффективной системы ПД в стране.

В то же самое время ПД в мире претерпевала революционные изменения, главным из которых был перенос сроков диагностики ВНЗ на I триместр беременности и внедрение эффективных диагностических методов, включая методы контроля качества проводимых пренатальных исследований. Развитие ультразвуковой техники, появление новых методов лабораторной диагностики ВНЗ, совершенствование раннего БХС и программного обеспечения постепенно привели к формированию новой доктрины ПД ХА, суть которой заключается в расчёте индивидуального комбинированного риска рождения ребёнка с этой патологией и сопоставления его с риском осложнений после ИПД. Такой подход позволил за короткое время резко сократить количество инвазивных вмешательств, уменьшить потери здоровых плодов при этих процедурах и на порядок повысить выявляемость частых хромосомных болезней.

В 2003 г. на XIII конгрессе ISUOG (Международного общества врачей по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии) было заявлено, что чувствительность раннего комбинированного скрининга на синдром Дауна (СД) превышает 90%. Через год, на XIV конгрессе той же ассоциации, несколькими европейскими МЦИ было доказано, что в I триместре беременности возможна диагностика половины всех ВПР, подлежащих пренатальному выявлению, а правильно организованный ранний комбинированный скрининг на наиболее распространённые ХА с учётом трёх независимых факторов (возраст пациентки, уровень МСМ, данные эхографии) обладает очень высокой (85—90%) чувствительностью при низкой доле (до 3%) ложноположительных результатов [58].

Несмотря на то, что российский Приказ №457 обязывал врачей проводить ранний БХС и требовал оценку ранних ультразвуковых маркёров ХА (измерение толщины воротникового пространства), единая, стройная и эффективная система ПД ВНЗ в регионах России не складывалась. Отсутствовали унифицированная для всей страны система подготовки врачей и механизмы объективного аудита проводимых ими пренатальных исследований, как абсолютного условия для обеспечения эффективной ПД. В ходе выполнения приказа №457 не было достигнуто существенного прогресса не только в диагностике ВПР, но и в выявлении ХА.

В 2007 г. были опубликованы итоги двух всероссийских МЦИ, проведённых специалистами из ФГБУ НИИ АиГ им. Д.О. Отта (г. Санкт-Петербург) и специалистами Российской ассоциации врачей ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии и посвящённых эффективности ПД ХА. По данным первого исследования чувствительность ПД для выявления трисомии по хромосоме 21 (синдрома Дауна, СД) по 27 регионам за период 2000—2004 гг. составляла 13% (!). Показатель выявляемости частых ХА у плода в группе беременных, прошедших ИПД, оставался на прежнем низком уровне (5,9%). По данным второго исследования, с участием 20 регионов, в пренатальном периоде было диагностировано только 30% плодов с СД. При абсолютной доступности УЗИ и БХС в ранние сроки беременности, только 17,2% от диагностированных случаев были выявлены в I триместре беременности, а большая часть (75,4%) приходилась на находки во II триместре беременности [3, 15].

Таким образом, несмотря на наличие в мире разработанных эффективных методик формирования группы риска по СД в I триместре беременности и большого опыта развитых стран в этой области, наши специалисты продолжали работать по старинке, т.е., в основном, оценивая изолированные факторы риска в качестве показаний к ИПД во II триместре. Следует отметить, что 42% не диагностированных случаев приходилось на пациенток, наблюдавшихся только на I уровне и не попавших на обследование в учреждения II уровня, что ещё раз доказывало неэффективность созданной в стране системы организации и выполнения ПД.

Серьёзные проблемы с диагностикой трисомии по хромосоме 21 были обнаружены не только в малых и средних регионах, но и в мегаполисах. Анализ ситуации в городе Москва в 2006 г. показал, что только по данным БХС в группу риска попали 7% беременных от всех прошедших иммуноферментный анализ крови. Большая их часть была консультирована на II уровне ПД, при этом пренатальное кариотипирование провели только 18,3% из них. Около 82% (!) беременных, относящихся к группе риска по ХА в связи с изменёнными показателями МСМ, в ходе генетического консультирования отказалась от процедуры либо из-за страха осложнений, либо из-за недоверия к биохимическому методу [9, 14].

Среди пациенток, прошедших пренатальное кариотипирование по результатам БХС, ХА были выявлены только в 3,6% случаев, таким образом, на один случай диагностированного хромосомного заболевания пришлось 27 инвазивных процедур с нормальным результатом. Важно отметить и тот факт, что у двух (0,6%) беременных с нормальным кариотипом у плода произошло самопроизвольное прерывание через 3—7 дней после процедуры. То есть на 12 диагностированных случаев хромосомных синдромов пришлось 2 потери беременностей здоровым плодом. Сопоставление количества

выявленных по данным МСМ ХА с количеством «лишних» инвазивных процедур и с потерями нормальных беременностей ещё раз продемонстрировало неэффективность используемой схемы массового пренатального обследования в России.

Из всех беременных, прошедших скрининг в I триместре и обратившихся за консультацией в центр II уровня, только 9% пациенток пришли в сроке до 14 недель беременности. Большая часть (74%) была проконсультирована в интервале между 15-й и 19-й неделями. Интересно отметить, что оставшиеся 17% пациенток (т.е. каждая шестая из обследованных в I триместре), были направлены врачами женских консультаций на II этап только после 20-й и даже после 28-й недели беременности (!), т.е. через 2—3 мес. и более (!) после взятия анализа крови у беременной. В ходе консультаций было выяснено, что основной причиной поздних обращений в центр была несвоевременная доставка результатов анализов в женские консультации из централизованной биохимической лаборатории г.Москвы, и лишь потом — недооценка результатов скрининга лечащим врачом. Так или иначе, позднее обращение беременных за консультацией по результатам БХС привело к изменению структуры инвазивных вмешательств: на исследование в I триместре пришлось лишь 7,8%, на исследование раннего II триместра (плацентоцентез и амниоцентез) — только 2,2%, а на кордоцентез — 90% от всех проведённых процедур (из отчётных данных Центра пренатальной диагностики роддома №27 г.Москвы за 2007—2009 гг.).

Такая структура инвазивных процедур в то время была характерна и для страны в целом. Так, по данным Минздравсоцразвития России, 48% от всех инвазивных вмешательств в 2010 г. пришлось на кордоцентез, самую позднюю и сложную диагностическую инвазивную манипуляцию, 41% — на исследование ворсин плаценты (аспирация ворсин хориона — 21%, плацентоцентез — 20%) и только 11% — на амниоцентез.

Все приведённые факты убедительно свидетельствовали о том, что в первом десятилетии XXI века в России интерес к ПД ВНЗ был достаточно высоким, но отсутствие единой унифицированной и эффективной системы ПД в регионах страны влияло на основные показатели крайне негативно.

В конце 2009 г. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) решило подвести некоторые итоги ПД ВПР и ХА в стране. Оказалось, что к 2009 г. в среднем по всем регионам России на одну беременную приходилось 5 УЗИ, но, тем не менее, диагностика ВПР не улучшилась. Средний показатель выявляемости ВПР на тот момент составлял 43% (против 55% по данным МЦИ 2000 г.) с наихудшим региональным показателем 11% (против 20% по данным МЦИ 2000 г.). Следует отметить, что эти цифры были получены из российского регистра ВПР, который даже в настоящее

время ведут не все субъекты России. Этот регистр включает в себя ограниченный перечень нозологических форм ВПР, включающий пороки, однозначно подлежащие выявлению в пренатальном периоде (например, дефекты нервной трубки), и аномалии развития, не всегда доступные УЗД (например, микропия). Тем не менее, эти показатели подтверждали тот факт, что система организации ПД, закреплённая в отраслевом Приказе №457, реально не повысила эффективность дородовой диагностики ВПР.

Было констатируемо и тот факт, что диагностика ВПР в женских консультациях, на которые была возложена обязанность массового пренатального скрининга, остаётся на низком уровне. Так, по данным одного из центров ПД г. Москвы, в группе пациенток (1567 чел.) с известными исходами беременности, направленных после обследования в женских консультациях на II уровень ПД с диагнозом *порок развития плода*, в 60% диагноз был полностью снят, в 9% — не совпал, в 15% — был уточнён или совпал частично, и только в 16% был полностью подтверждён [8].

Было признано, что сложившаяся двухуровневая система ПД себя не оправдала и требовала серьёзных изменений. Именно поэтому в 2009 г. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации вынуждено было признать, что пришло время принципиально изменить существующие алгоритмы пренатального обследования беременных женщин. Главным вопросом для начала реформы стал выбор новой государственной стратегии ПД и путей для её реализации в условиях практического здравоохранения России.

Международный стандарт пренатальной диагностики ВПР и ХА в 1-м триместре беременности

К 2009 г. признанным мировым лидером по разработке, стандартизации и улучшению различных методов дородовой диагностики стал Фонд медицины плода (Fetal Medicine Foundation, FMF, Лондон). Сегодня FMF является ведущей независимой научной и врачебной благотворительной организацией, проводящей исследования в области инновационных пренатальных техноло-

гий. Специалисты FMF осуществляют постоянный тренинг, обучение и сертификацию врачей из разных стран мира [59].

Для решения задач эффективного раннего пренатального скрининга (РПС) по идентификации группы высокого риска беременных женщин по рождению детей с ХА и ВПР, а также с целью более детального анализа состояния плода при помощи специальных методов исследования FMF были проведены многочисленные МЦИ [1]. Были созданы уникальные программы расчёта индивидуального риска ХА, учитывающие, помимо возраста женщины, множество материнских факторов в комбинации с основным ультразвуковым маркёром 1-го триместра, толщиной воротникового пространства (ТВП), и МСМ (св. β -ХГЧ и ПАПП-А). За последние 10 лет система РПС получила дальнейшее развитие путём добавления в расчёт риска дополнительных ультразвуковых маркёров (оценки носовой кости, венозного протока, трикуспидальной регургитации, некоторых маркёрных ВПР), повышающих чувствительность метода (табл. 1).

В настоящее время абсолютно доказано, что ни УЗИ, ни БХС по отдельности не являются достаточными для эффективной профилактики хромосомных болезней. Лишь сочетание указанных методов позволяют существенно улучшить выявление частых ХА, уменьшить группу высокого риска и количество необоснованных инвазивных вмешательств [1].

Первой задачей, которую FMF предложил решить для формирования эффективной системы РПС беременных женщин на ХА и ВПР у плода, была подготовка и сертификация специалистов УЗД, профессиональная компетенция которых должна была подтверждаться регулярным ежегодным аудитом проведённых ими измерений. В течение длительного времени специалисты FMF проводят аудиторскую и образовательную программу для врачей всего мира, организуя конгрессы, курсы, научно-практические конференции. Огромный вклад в образование врачей имеет созданный сайт организации (www.fetalmedicine.org), на котором врачи могут бесплатно получить on-line образование по очень широкому спектру вопросов, касающихся пренатальной медицины. Это лекции по скрининговому обследованию в 1-м триместре беременности, ультразвуковому

Сводная таблица различных методик скрининга и показателей их эффективности [46]

Таблица 1

Метод скрининга	Чувствительность, %	Ложноположительные результаты, %
Возраст	30	5
Возраст + ТВП	75–80	5
Возраст + биохимические маркёры 1-го триместра	60–70	5
Возраст + биохимические маркёры 1-го триместра + ТВП	85–95	5
Возраст + биохимические маркёры 1-го триместра + ТВП + носовая кость / венозный проток / трикуспидальная регургитация	93–96	2,5

обследованию в 18—22 недели, применению доплеровского исследования, измерению длины шейки матки, эхокардиографии и другие. Очень важно, что большинство материала врач может прочесть на родном языке, выбрав его в определённой графе при регистрации на сайте.

Количество врачей в разных странах, прослушавших теоретический курс лекций по скринингу 1-го триместра беременности, является «лакмусовой» бумажкой для определения адекватности мероприятий дородовой диагностики раннего срока в той или иной стране мира, так как прохождение этого курса необходимо для дальнейшего получения сертификата компетенции врача-эксперта УЗД, определяющего его допуск к проведению ультразвуковых исследований в системе РПС. На сегодняшний день курс прослушали более 60 610 врачей из 196 стран мира, каждый день это количество растёт (рис. 1).

Основные принципы организации комбинированного РПС в 1-м триместре беременности по международным рекомендациям и стандарту FMF следующие:

1. УЗИ в 1-м триместре проводится строго в сроки 11—14 недель беременности;

2. К проведению УЗИ допускается только врач, имеющий действующий сертификат FMF и проходящий ежегодный внешний аудит. Обязательным является получение сертификата по измерению ТВП, как гарантии профессиональной компетенции в проведении фетометрии, что определяет достоверность расчёта индивидуального риска по ХА у плода. Сертификации по измерению носовой кости (НК), венозному потоку и трикуспидальной регургитации являются дополнительными рекомендованными опциями, повышающими чувствительность РПС;

3. Исследование МСМ св. β -ХГЧ и ПАПП-А проводится на анализаторах, методология которых сертифицирована FMF. Допуск к проведению РПС имеют биохимические анализаторы Brahms Kryptor, Delfia Xpress, Manual Delfia, Autodelfia, Roche;

4. Расчёт величины индивидуального риска ХА проводится с использованием единой программы, принимающей ультразвуковые измерения, проведённые врачом с подтверждённой компетенцией (сертификат FMF), и данные БХС, выполненного на анализаторе с допущенным FMF биохимическим методом. Данная программа содержит всю базу данных по мероприятиям РПС в регионе и позволяет проводить аудит на основании контроля качества всех измерений и проведённых мероприятий скрининга на ХА и ВПР в 1-м триместре беременности, в том числе оценивая эффективность системы РПС в целом. На сегодняшний день таких программ две: Astraia и ViewPoint.

Более подробно принципы проведения УЗИ плода, БХС, расчёта индивидуального риска ХА, лицензирования и сертификации врача УЗД в системе РПС по стандарту FMF изложены в Приложении.

Новая система ПД в Российской Федерации и этапы её формирования

В связи с необходимостью повышения эффективности пренатального выявления ВПР и ХА, после проведения неоднократных рабочих совещаний с участием специалистов из ведущих медицинских научных, лечебных и образовательных учреждений страны, Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации при поддержке Правительства России приняло решение о реформировании системы массового пренатального обследования беременных женщин. Данное направление было включено в приоритетный национальный проект «Здоровье» с 2010 г.

В качестве принципиальной основы ПД был выбран алгоритм, базирующийся на рекомендациях FMF, основанных на комплексе сертифицированных неинвазивных диагностических методов: ультразвуковом и биохимическом скрининге с комбинированным расчётом риска ХА и отнесением в группу риска беременных, чей риск составил 1:100 и выше. Сроками скрининга были обозначены 11—14 недель беременности, а основополагающим моментом реформы явился перевод мероприятий РПС на экспертный уровень диагностики в каждом субъекте РФ.

Постановлением Правительства Российской Федерации от 31 декабря 2009 г. №1159 «О закупке и передаче в 2010 г. оборудования и расходных материалов для реализации в субъектах Российской Федерации мероприятий по пренатальной (дородовой) диагностике нарушений развития ребёнка в учреждениях государственной и муниципальной систем здравоохранения» был утверждён перечень оборудования и расходных материалов для РПС и состав первых (пилотных) субъектов РФ, приступающих к выполнению поставленных задач. На совместном заседании Совета при Президенте Российской Федерации по реализации приоритетных национальных проектов и демографической политике и Межведомственной рабочей группы по приоритетному национальному проекту «Здоровье» и демографической политике от 17 февраля 2010 г. было принято решение поддержать формирование новой системы ПД в стране с разработкой и утверждением единой учебной программы целевого обучения всех профильных специалистов ПД для субъектов Российской Федерации.

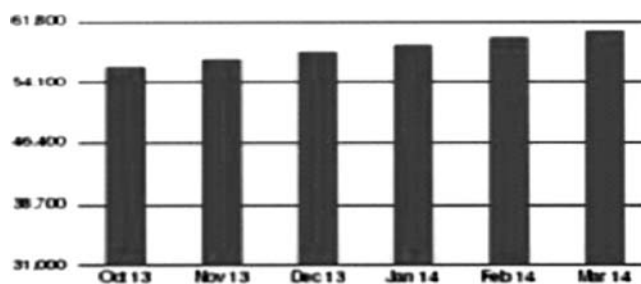


Рис. 1. Динамика количества зарегистрированных слушателей в FMF (фото с сайта www.fetalmedicine.com)

Для выполнения первоочередных мероприятий по реализации нового диагностического алгоритма ПД высший орган исполнительной власти субъекта РФ должен был определить учреждения (структурные подразделения учреждений) государственной и муниципальной систем здравоохранения в качестве экспертного уровня для проведения РПС (Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации №425н от 07.06.2010 г. «Об утверждении формы соглашения между Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации и высшим органом исполнительной власти субъекта Российской Федерации, направленных на проведение пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребёнка в учреждениях государственной и муниципальной систем здравоохранения»).

Предполагалось организовать в субъектах РФ межтерриториальные, межрайонные, окружные, краевые и другие кабинеты/центры ПД, укомплектовать их профессиональными кадрами и оснастить необходимым для проведения РПС сертифицированным оборудованием. На базе этих кабинетов/центров при соблюдении принципов информированного добровольного согласия и доступности (транспортная обеспеченность) все беременные женщины могли пройти обследование для раннего выявления ХА и ВПР у плода с высокой степенью достоверности. Высший орган исполнительной власти субъекта РФ был обязан обеспечить обучение врачей, работающих на экспертном уровне диагностики, по программе, разработанной и утверждённой Министерством здравоохранения Российской Федерации, определить порядок направления беременных из территорий субъекта в кабинеты экспертного уровня, обеспечить проведение медико-генетического консультирования, ИПД, пренатального консилиума и определение тактики ведения беременности при выявлении ВПР и ХА у плода в группе беременных высокого индивидуального риска, сформированной по результатам комплексной ранней пренатальной диагностики. Субъект РФ должен был обеспечить целевое использование оборудования и расходных материалов, в том числе приобретаемых из средств регионального бюджета реактивов для проведения БХС, осуществлять мониторинг реализации мероприятий РПС.

В 2010 г. новая система ПД нарушений развития ребёнка стартовала в трёх пилотных субъектах РФ: Московской, Ростовской и Томской областях. Результаты успешной реализации проекта в Московской и Томской областях послужили основанием для принятия Правительством Российской Федерации решения о распространении апробированного в условиях российского практического здравоохранения алгоритма FMF на другие субъекты РФ.

Позапное включение субъектов РФ в проект и организация в них новой системы ПД проводились в соответствии с Постановлениями (№1159 от 30.12.2009,

№1141 от 27.12.2010, №1066 от 21.12.2011) и Распоряжениями (№2537-р от 27.12.2012) Правительства Российской Федерации, приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации (№425н от 07.06.2010, №71н от 01.02.2011, №686н от 06.07.2011, №163н от 24.02.2012, №95н от 28.02.2013).

Распоряжением Правительства Российской Федерации от 15 октября 2012 г. №1916-р был утверждён план первоочередных мероприятий по реализации важнейших положений Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012—2017 гг., где в III разделе (пункт 36) был определен срок завершения программ по внедрению ПД нарушений развития ребёнка в субъектах Российской Федерации в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье»: декабрь 2014 г. Это означало, что к 2015 г. в стране, в целом, будет завершено формирование единой, унифицированной для всех субъектов новой системы мероприятий по ПД с переводом массового обследования беременных на экспертный уровень в сроки 1-го триместра беременности. Регламент РПС с перечнем мероприятий, а также сроков, условий и требований к его проведению в субъектах Российской Федерации, был закреплён Приказом Минздрава России от 01.11.2012 г. №572 «Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Выполнение приказа распространялось на все медицинские организации, оказывающие акушерско-гинекологическую медицинскую помощь, независимо от форм собственности.

Финансовое обеспечение мероприятий по ПД нарушений развития ребёнка в рамках приоритетного национального проекта осуществлялось путём предоставления субсидий из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации при условии их софинансирования из средств бюджета субъектов в размере не менее 5%.

Приказами Минздрава РФ, в том числе действующим на сегодня Приказом №95н от 28.02.2013 «О форме соглашения о предоставлении субсидии из федерального бюджета бюджету субъекта Российской Федерации на финансовое обеспечение мероприятий, направленных на проведение пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребёнка и перечне оборудования и расходных материалов для проведения пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребёнка», утверждался перечень оборудования и расходных материалов, закупаемых за счёт субсидии из федерального бюджета, по наименованию и количеству единиц «с учётом материально-технической базы учреждений здравоохранения субъекта Российской Федерации, в том числе имеющегося в наличии оборудования, потребности в расходных материалах, а также размера средств федерального бюджета, выделенных на эти цели». Данный перечень включал:

1. УЗИ аппарат экспертного класса с набором датчиков для внутриутробной диагностики нарушений развития ребёнка, с функциями цветового доплеровского картирования и объёмной реконструкцией изображения в режиме 3—4 D с компьютерной программой обработки данных;

2. Анализатор для определения МСМ ХА (ПАПП-А и св. β -ХГЧ) с компьютерной программой, рассчитывающей индивидуальный риск ХА по комбинации ультразвуковых и биохимических маркёров и проводящей внешний контроль качества исследований;

3. Расходные материалы для определения МСМ в крови беременных женщин;

4. Комплект оборудования для цитогенетических, молекулярно-генетических исследований.

За период 2010—2014 гг. к формированию и выполнению организационных и методических мероприятий РПС, основываясь как на международном, так уже и на отечественном опыте первых пилотных территорий, приступили 77 субъектов России (см. список). Условием для включения данных субъектов в проект по ПД были наличие медико-генетической консультации, имеющей в своей структуре отделение ПД и укомплектованной необходимыми для проведения РПС в I-м триместре беременности специалистами клинического и лабораторного профиля.

2010 г. (год вступления в проект):

- Московская область;
- Ростовская область;
- Томская область.

2011 г. (год вступления в проект):

- Республика Башкортостан;
- Республика Коми;
- Республика Мордовия;
- Республика Саха (Якутия);
- Республика Татарстан;
- Удмуртская Республика;
- Республика Хакасия;
- Чувашская Республика;
- Алтайский край;
- Краснодарский край;
- Красноярский край;
- Амурская область;
- Брянская область;
- Воронежская область;
- Калининградская область;
- Курская область;
- Ленинградская область;
- Мурманская область;
- Омская область;
- Оренбургская область;
- Самарская область;
- Свердловская область;
- Смоленская область;
- Тюменская область;
- г. Санкт-Петербург.

2012 г. (год вступления в проект):

- Республика Адыгея;
- Республика Дагестан;
- Республика Бурятия;
- Республика Марий-Эл;
- Забайкальский край;
- Камчатский край;
- Пермский край;
- Ставропольский край;
- Хабаровский край;
- Архангельская область;
- Белгородская область;
- Вологодская область;
- Ивановская область;
- Иркутская область;
- Калужская область;
- Кемеровская область;
- Кировская область;
- Курганская область;
- Нижегородская область;
- Новосибирская область;
- Пензенская область;
- Рязанская область;
- Сахалинская область;
- Тамбовская область;
- Тульская область;
- Челябинская область;
- Ярославская область.

2013 г. (год вступления в проект):

- Республика Алтай;
- Республика Калмыкия;
- Республика Карелия;
- Республика Северная Осетия—Алания;
- Республика Тыва;
- Кабардино-Балкарская Республика;
- Карачаево-Черкесская Республика;
- Приморский край;
- Астраханская область;
- Владимирская область;
- Костромская область;
- Липецкая область;
- Новгородская область;
- Саратовская область;
- Тверская область;
- г. Москва.

2014 г. (год вступления в проект):

- Республика Ингушетия;
- Чеченская Республика;
- Волгоградская область;
- Орловская область;
- Ульяновская область.

Для повышения эффективности раннего выявления ВПР и ХА в целях снижения детской смертности, заболеваемости и инвалидности от группы спорадически возникающих, летальных или клинически крайне

тяжёлых либо некорректируемых врождённых заболеваний в субъектах РФ предлагалось реализовать следующие мероприятия при соблюдении ряда условий:

1. Комплексное обследование женщин ультразвуковым и биохимическими методами в 11–14 недель беременности в учреждениях экспертного уровня при равной доступности обследования для всех беременных женщин (транспортная обеспеченность);

2. Специальную подготовку и сертификацию врачей УЗД с получением допуска к проведению УЗИ на экспертном уровне при условии регулярного внутреннего и ежегодного внешнего аудита проводимых ими измерений;

3. Использование БХС в 1-м триместре беременности с применением анализаторов, определяющих МСМ ХА методами двойной метки или высокофлюоресцентной метки;

4. Расчёт индивидуального комбинированного риска ХА у плода с использованием единой компьютерной программы, установленной в комплексе с анализатором при границе риска 1:100. Программа должна включать базу данных системы РПС, позволять рассчитывать индивидуальный риск ХА по комбинации ультразвуковых и сывороточных маркёров и проводить внешний контроль качества всех проводимых исследований;

5. Медико-генетическое консультирование беременных женщин группы высокого индивидуального риска ВПР и ХА по результатам комплексной ПД нарушений развития ребёнка;

6. Инвазивные пренатальные исследования (по показаниям) с последующим выполнением цитогенетических, молекулярно-генетических анализов полученных материалов для постановки пренатального диагноза.

В целях формирования единого подхода к выполнению комплекса мероприятий РПС у врачей и организаторов здравоохранения Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации в 2011 г. был организован курс пренатальной диагностики кафедры медицинской генетики ГБОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) Минздрава России с клинической базой в Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии (МОНИИАГ). Выбор МОНИИАГ в качестве клиниче-

ской базы для целевой подготовки специалистов из субъектов России, как и включение Московской области в национальный приоритетный проект «Здоровье» по ПД в качестве одного из первых «пилотных» субъектов, был сделан неслучайно. Ко времени начала реформирования системы ПД в России в Московской области был сформирован штат подготовленных врачей УЗД окружного (экспертного) уровня для проведения пренатальных исследований беременным женщинам из прикреплённых территорий региона. Кроме того, к 2009 г., в МОНИИАГ уже действовала генетическая лаборатория с современным оборудованием для проведения всего спектра ранней лабораторной диагностики плодного материала по выявлению частых анеуплоидий.

Ещё одним фактором в пользу принятия данного решения были результаты, полученные в первые месяцы выполнения мероприятий нового алгоритма ПД в данном крупном по численности населения субъекте Российской Федерации, которые были неоднократно доложены на всероссийских форумах и конгрессах, на региональных конференциях и рабочих совещаниях, проводимых в субъектах Российской Федерации. Обсуждение итогов реализации национального приоритетного проекта «Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребёнка» в пилотной территории Московской области было проведено на заседании научного семинара ФГБУ «МГНЦ» РАМН от 22 февраля 2012 г., где была высказана поддержка нового порядка ПД и необходимость внедрения алгоритма FMF в других регионах России.

В 2011 г. было начато обучение врачей (клинических и лабораторных генетиков, акушеров-гинекологов, врачей УЗД) и организаторов здравоохранения из регионов РФ по программе курса ПД, разработанной специалистами медико-генетического отделения МОНИИАГ с участием сотрудников кафедры медицинской генетики и отдела сертификации учебных программ ГБОУ ДПО РМАПО, утверждённой при согласовании с Минздравсоцразвития России. Всем врачам, проходившим обучение по организационным и методическим аспектам ПД, предстояло осуществить внедрение необходимых мероприятий в своих регионах с использованием адаптированной к условиям практического здравоохранения унифицированной модели и единого программного обеспечения системы РПС.

Адаптация стандарта FMF

в рамках приоритетного национального проекта по пренатальной (дородовой) диагностике нарушений развития ребёнка в субъектах РФ (на примере Московской области)

В данном разделе представлена система всех мероприятий РПС, апробированных в Московской области. На рис. 2 показана схема, демонстрирующая модель реализации РПС с одноэтапной оценкой риска ХА.



Рис. 2. Схема скринингового обследования беременных в I триместре.

При этой модели основные УЗ-маркёры исследуются у всех беременных однократно в один этап. При расчёте индивидуального риска ХА все беременные делятся на 2 группы: низкого риска (величина риска менее чем 1:101) и высокого риска (более чем 1:100).

Эта модель принята во многих странах мира, она позволяет беременной женщине пройти комбинированный скрининг 1-го триместра беременности в одно посещение в регламентированные сроки беременности (11—14 недель). Именно данная модель РПС была апробирована в 2010—2011 гг. в Московской области с численностью населения более 7 млн чел. и ежегодным числом родов до 75 тыс., и взята за основу при реализации национального приоритетного проекта «Здоровье» по ПД в Российской Федерации (рис. 2).

Исходя из транспортной доступности, в Московской области были утверждены 14 окружных кабинетов пренатальной диагностики (ОКПД) экспертного уровня

для массового пренатального обследования беременных женщин в сроки 11—14 недель беременности, и 30 врачей УЗД прошли цикл теоретической подготовки с получением сертификатов компетенции FMF и лицензии для расчёта риска в программе Астрайя. Сформированный в регионах экспертный уровень ПД для проведения РПС на ВПР и ХА ограниченным числом врачей, отличающихся от всех других специалистов УЗД не только специализацией, но и особым характером и уровнем подготовки, определил данный штат врачей УЗД в регионе как штат врачей-экспертов.

Далее нами используется термин *врач-эксперт*, определяя тем самым особую группу специалистов ПД, подготовленных в субъектах РФ для выполнения мероприятий РПС на экспертном уровне диагностики.

Приказом Министерства здравоохранения Московской области №951 «О мерах по снижению врождённых пороков развития у детей в Московской области» (от

Стандартный талон-направление в ОКПД		штрих-код																												
Данные о пациентке (заполняются в женской консультации только печатными буквами)																														
ФИО беременной: _____																														
Дата рождения: _____ число / месяц / год	Контактный тел.: _____																													
Адрес проживания: _____																														
Район: _____	Нас.пункт: _____																													
Страховая компания: _____		№ страхового полиса: _____																												
Леч. учрежд.: _____	Город: _____																													
ФИО врача: _____	Контакт. тел. врача: _____																													
АНАМНЕЗ: Этническая группа: ☐ белая; ☐ черная; ☐ азиатка; ☐ восточная азия; ☐ смешанная																														
Хромосомные аномалии предыдущего плода или ребёнка: ☐ трисомия 21; ☐ трисомия 18; ☐ трисомия 13																														
Количество родов: _____	Курение: ☐ нет; ☐ да; ☐ нет сведений																													
Сахарный диабет: ☐ отсутствует; ☐ тип 1; ☐ тип 2																														
Зачатие: ☐ естественное; ☐ стимуляция овуляции без ЭКО																														
☐ ЭКО; ☐ инсеминация спермой мужа; ☐ инсеминация донорская; ☐ GIFT; ☐ ICSI																														
если ЭКО, то укажите: ☐ обычное; ☐ замороженная яйцеклетка (возраст матери при заморозке _____ лет);																														
☐ донорская яйцеклетка; ☐ донорский эмбрион (возраст донора при взятии яйцеклеток/эмбриона _____ лет)																														
Данные об обследовании (заполняются в ОКПД)																														
УЗИ: _____	Дата: _____	Врач УЗД (ФИО): _____																												
		FMF ID: _____																												
Многоплодная беременность: ☐ да; ☐ нет		Количество плодов: _____																												
Хориальность: ☐ монохориальная; ☐ дихориальная		Амниальность: ☐ моноамниальная; ☐ диамниальная																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Плод 1</th> <th colspan="2">Плод 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>КТР: _____ мм</td> <td>ЧСС: _____ уд/мин</td> <td>КТР: _____ мм</td> <td>ЧСС: _____ уд/мин</td> </tr> <tr> <td>ТВП: _____ мм</td> <td></td> <td>ТВП: _____ мм</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Пульсация индекса венозного протока: _____</td> <td colspan="2">Пульсация индекса венозного протока: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Носовые кости: ☐ опред-ся (N); ☐ аплазия/гипоплазия</td> <td colspan="2">Носовые кости: ☐ опред-ся (N); ☐ аплазия/гипоплазия</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Трикуспидальный клапан: ☐ норма ☐ реверс</td> <td colspan="2">Трикуспидальный клапан: ☐ норма ☐ реверс</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Эхо-маркеры патологии: _____</td> <td colspan="2">Эхо-маркеры патологии: _____</td> </tr> </tbody> </table>			Плод 1		Плод 2		КТР: _____ мм	ЧСС: _____ уд/мин	КТР: _____ мм	ЧСС: _____ уд/мин	ТВП: _____ мм		ТВП: _____ мм		Пульсация индекса венозного протока: _____		Пульсация индекса венозного протока: _____		Носовые кости: ☐ опред-ся (N); ☐ аплазия/гипоплазия		Носовые кости: ☐ опред-ся (N); ☐ аплазия/гипоплазия		Трикуспидальный клапан: ☐ норма ☐ реверс		Трикуспидальный клапан: ☐ норма ☐ реверс		Эхо-маркеры патологии: _____		Эхо-маркеры патологии: _____	
Плод 1		Плод 2																												
КТР: _____ мм	ЧСС: _____ уд/мин	КТР: _____ мм	ЧСС: _____ уд/мин																											
ТВП: _____ мм		ТВП: _____ мм																												
Пульсация индекса венозного протока: _____		Пульсация индекса венозного протока: _____																												
Носовые кости: ☐ опред-ся (N); ☐ аплазия/гипоплазия		Носовые кости: ☐ опред-ся (N); ☐ аплазия/гипоплазия																												
Трикуспидальный клапан: ☐ норма ☐ реверс		Трикуспидальный клапан: ☐ норма ☐ реверс																												
Эхо-маркеры патологии: _____		Эхо-маркеры патологии: _____																												
Биохимический скрининг: _____		Дата взятия крови: _____																												
ФИО и подпись медсестры: _____		Печать кабинета ПД																												
Вес пациентки (кг): _____																														
Примечание: 1. ОКПД - окружной кабинет ПД. 2. Талон из ОКПД передается в лабораторию биохимического скрининга вместе с взятым в процедурном кабинете образцом крови беременной для внесения необходимых данных в расчет индивидуального риска и учета случаев ПД.																														

Рис. 3. Стандартный талон-направление для прохождения скрининга в ОКПД МО.

02.12.2010 г.) были регламентированы мероприятия РПС и утверждены положения: об алгоритме ПД нарушений развития ребёнка, об ОКПД и порядке направления беременных женщин, о специалисте ОКПД (враче-эксперте), а также порядок пренатального консультирования, список врачей-экспертов ОКПД, протоколы УЗИ для 1 и 2 триместров беременности, форма стандартного талона-направления в ОКПД, рекомендуемые штатные нормативы и материально-техническое оснащение ОКПД.

Начиная с 2011 г., мероприятия РПС в Московской области осуществляются в массовом порядке следующим образом. При постановке на учёт в женской консультации беременной выдаётся стандартный талон-направление для однократного посещения ОКПД экспертного уровня. Талоны-направления содержат всю информацию о беременной женщине для внесения в программу Астрайя, что необходимо для последующего расчёта индивидуального риска по ХА: данные анамнеза, УЗИ, вес, факт курения, вид зачатия и многое другое, что влияет на риск (рис. 3).

После проведения беременной женщине УЗИ врачом-экспертом ОКПД с исследованием ТВП и других маркёров ХА/ВПР, забора крови на МСМ 1-го триместра и внесения в талон дополнительных сведений из протокола УЗИ, талон-направление и пробирка с кровью транспортируются в одну из двух централизованных лабораторий области (МОНИИАГ и Московского областного перинатального центра), где осуществляется исследование ПАПП-А и св. β -ХГЧ с прямым импортом данных о концентрации МСМ в программу расчёта риска, в которую заносятся и все остальные необходимые сведения о пациентках. Информация обо всех беременных женщинах, прошедших скрининг в ОКПД Московской области, и его результатах поступает на общий компьютерный сервер в медико-генетическое отделение (МГО) МОНИИАГ. Врачами МГО, в соответствии с предварительно полученным информированным согласием беременной на проведение РПС и на сообщение его результатов по контактному (мобильному) телефону, осуществляется активный вызов беременных группы высокого риска ХА на медико-генетическое консультирование.

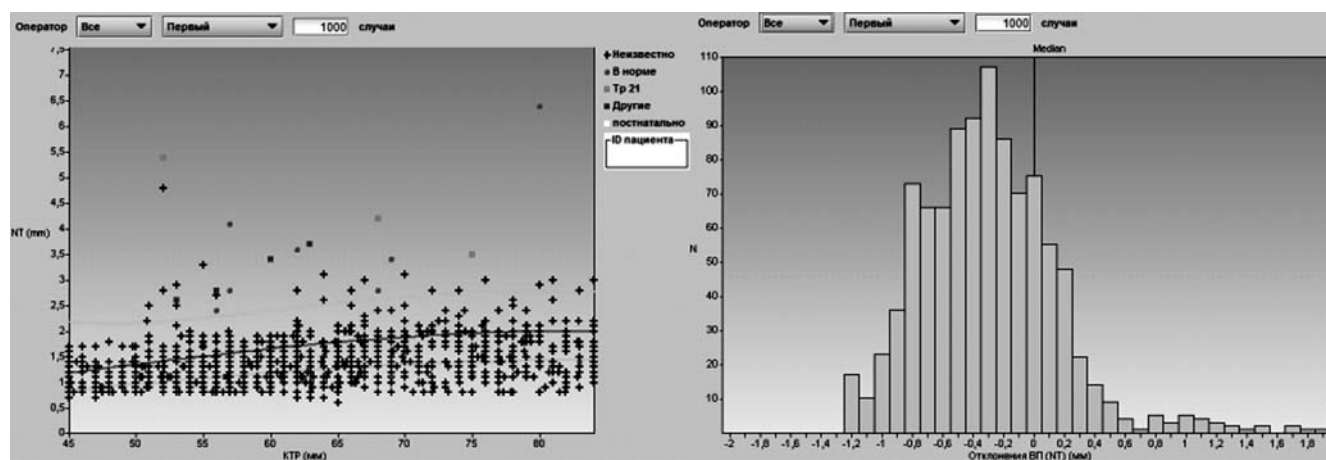


Рис. 4. Первые 1000 измерений ТВП врачами-экспертами Московской области (2011 г.).

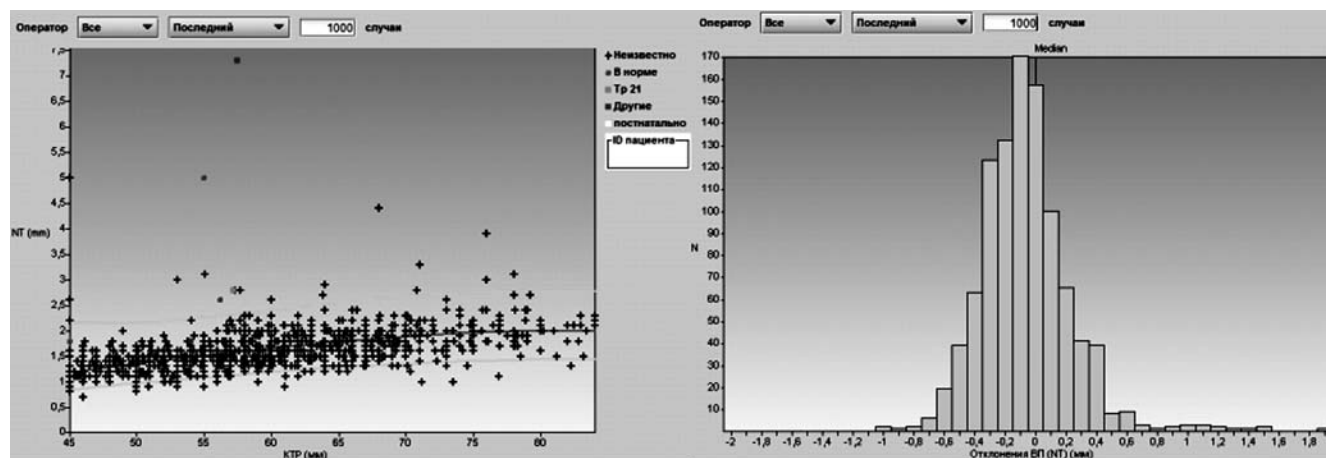


Рис. 5. Последние 1000 измерений ТВП врачами-экспертами Московской области (2011 г.).

В день обращения пациентки из группы высокого риска в МГО МОНИИАГ ей проводится дополнительное УЗИ врачом-экспертом регионального уровня с внесением дополнительных данных в программу при необходимости. По результатам данного УЗИ, 10–15% женщин могут быть исключены из группы риска, в 20% случаев риск увеличивается в связи с выявлением дополнительных маркёров ХА. При подтверждении риска ХА у плода в тот же день беременной предлагается проведение ИПД для постановки пренатального диагноза с оформлением информированного добровольного согласия/отказа от процедуры. С учётом времени на проведение всего комплекса инвазивной диагностики (аспирация ворсин хориона или амниоцентез и последующее лабораторное исследование плодного материала), на постановку окончательного пренатального диагноза с момента обращения беременной в ОКПД уходит не более 1 недели. В случае диагностики ВПР и ХА проводится пренатальный консилиум по дальнейшей тактике ведения данной беременности с учётом прогноза для жизни и здоровья будущего ребёнка, основанного на тяжести выявленной патологии.

Для оценки эффективности внедрённых мероприятий пренатального выявления ВПР и ХА специалистами МГО МОНИИАГ проводится регулярный мониторинг всех показателей и аудит пренатальных (ультразвуковых и биохимических) измерений. Осуществлять многофакторный статистический анализ всех показателей позволяет программа Астрейя, на основании базы данных которой возможен контроль над работой всех врачей-экспертов ОКПД. На сегодняшний день в ОКПД в Московской области работают 30 врачей-экспертов УЗД, все они имеют действующие сертификаты по измерению ТВП и носовой кости (НК) (100%), 60% экспертов имеет действующий сертификат по оценке венозного протока, 7% — по оценке трикуспидального клапана. В Московской области реализуется непрерывная образовательная, аудиторская программа для врачей-экспертов в целях постоянного повышения качества проводимых ими исследований, влияющих на эффективность РПС (рис. 4 и 5).

Информационно-просветительская работа среди врачей разных специальностей и населения Московской области по популяризации РПС в системе акушерского мониторинга проводится на постоянной основе.

Материалы и методы исследования

Для контроля и оценки эффективности вложения в мероприятия по ПД нарушений развития ребёнка финансовых средств Министерство здравоохранения Российской Федерации проводит регулярный мониторинг реализации мероприятий в субъектах, анализируя их результаты и эффективность путём сравнения установленных контрольных и фактически достигнутых показателей. В перечень главных контролируемых показателей

входят, прежде всего, доля беременных, охваченных РПС, от общего числа беременных, вставших на учёт по беременности в 1-м триместре, и количество приобретённого в рамках утверждённого перечня и введённого в эксплуатацию оборудования (Приказ Минздрава России от 28.02.2013 №95н). Использование во всех субъектах РФ, приступивших к внедрению новой модели ПД, единого программного обеспечения РПС (компьютерной программы Астрейя), позволяет провести независимый аудит всех реализуемых мероприятий и системы ПД в целом при условии корректного и полного заполнения всех полей программы.

Первые два аудита были проведены Минздравсоцразвития России в апреле и ноябре 2012 г. с участием 29 и 56 регионов соответственно. Их результаты были представлены на селекторном совещании в формате видеоконференции с субъектами РФ и доложены на всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные высокоразрешающие технологии в медицинской генетике: технологии массового обследования», проведённой 6–7 декабря 2012 г. в г.Москве. Первые результаты аудита показали значимое снижение числа беременных женщин группы риска по ХА и, соответственно, снижение числа необоснованных инвазивных процедур при повышении эффективности пренатального выявления ХА и ВПР. Данные проведённых исследований были опубликованы в печати [4].

В январе 2014 г. курсом пренатальной диагностики кафедры медицинской генетики при поддержке Российского общества медицинских генетиков было запланировано российское МЦИ эффективности РПС, участвовать в котором приглашались регионы, проработавшие по проекту не менее года.

В тот же период Министерством здравоохранения Российской Федерации у руководителей органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения были запрошены сведения из единого программного обеспечения системы РПС за период с момента начала работы по проекту до 31 декабря 2013 г. включительно для проведения планового аудита (письмо Минздрава России от 21.02.2014 г. №15-4/10/2-1148). Курсу пренатальной диагностики было поручено провести анализ состояния внедрённой системы РПС в 56 субъектах Российской Федерации в целях оценки эффективности проводимых мероприятий и определения путей их дальнейшего совершенствования (письмо Минздрава России от 17.03.2014 г. №15-4/896-07).

Материалы, направленные субъектами в адрес курса пренатальной диагностики для включения их в МЦИ и в адрес Минздрава России для проведения аудита, имели общий формат и источник (электронные файлы из программы Астрейя), а содержащиеся в них сведения были проанализированы по единой методике, приемлемой для получения и обработки многофакторного ста-

тистического материала. Результаты анализа в части его основных показателей были переданы в Министерство здравоохранения Российской Федерации в месячный срок. Углублённый анализ новой системы РПС в субъектах Российской Федерации проведён в рамках данного МЦИ под названием «Аудит-2014» и представлен в настоящей работе.

Данные, использованные для МЦИ.

Особенности обработки присланного субъектами РФ для аудита материала

Объекты исследования

В Аудите-2014 приняло участие 50 регионов из 56 возможных. Кроме того, в МЦИ приняли участие 2 региона, вступившие в проект только в 2013 г., но сразу приступившие к выполнению мероприятий нового алгоритма (Астраханская и Саратовская области). Вологодская и Нижегородская области, включенные в проект в 2012 г., к моменту проведения настоящего исследования к фактической работе по РПС в рекомендованном формате не приступили. Не представила необходимых для анализа данных из-за использования для пре-

натального скрининга отличного от указанных в нормативных документах оборудования Мурманская область. Республика Саха-Якутия не предоставила запрашиваемые данные в указанные сроки.

Данные, присланные из Республики Дагестан, вступившей в проект в 2012 г., содержали выборочно введенные сведения по ограниченному количеству проведенных пренатальных обследований и не могли быть использованы для анализа. Краснодарский край, участвующий в проекте с 2011 г., прислал данные из программы Астрайя, которые не содержали информации, необходимой для объективного анализа в рамках новой стратегии ПД и будут представлены в следующем выпуске журнала.

Таким образом, к анализу состояния РПС в рамках российского МЦИ были приняты электронные файлы с базами данных из 52 субъектов. Их список представлен в табл. 2.

В некоторых субъектах Российской Федерации проведение РПС разделено между несколькими городами/учреждениями, данные которых были представлены раздельно:

1. Красноярский край: города Красноярск и Норильск;

Перечень субъектов Российской Федерации, участвующих в МЦИ

Таблица 2

Республика Адыгея	Калужская область
Республика Башкортостан	Кемеровская область
Республика Бурятия	Кировская область
Республика Коми	Курганская область
Республика Марий-Эл	Курская область
Республика Мордовия	Ленинградская область
Республика Татарстан	Московская область
Республика Хакасия	Новосибирская область
Удмуртская Республика	Омская область
Чувашская Республика	Оренбургская область
Алтайский край	Пензенская область
Забайкальский край	Ростовская область
Камчатский край	Рязанская область
Красноярский край	Самарская область
Пермский край	Саратовская область
Ставропольский край	Сахалинская область
Хабаровский край	Свердловская область
Амурская область	Смоленская область
Архангельская область	Тамбовская область
Астраханская область	Томская область
Белгородская область	Тульская область
Брянская область	Тюменская область
Воронежская область	Челябинская область
Ивановская область	Ярославская область
Иркутская область	г.Санкт-Петербург
Калининградская область	Ханты-Мансийский АО — Югра

2. Кемеровская область: города Кемерово и Новокузнецк;

3. г.Санкт-Петербург: СПб. ГКУЗ Диагностический центр (медико-генетический), далее МГЦ СПб, и ФГБУ НИИ АиГ им. Д.О. Отта, далее ИАГ СПб.

Кроме того, к участию в МЦИ было приглашено работающее по алгоритму FMF негосударственное медицинское учреждение «Центр Медицины Плода» (г.Санкт-Петербург). Краткий комментарий результатов РПС в данном учреждении включен в материал следующего выпуска журнала.

Материалы

Источником информации для проведения настоящего МЦИ была база данных программы Астрайя, которая должна была быть установлена в комплекте с анализатором в каждом из регионов, участвующих в реализации национального приоритетного проекта «Здоровье» по ПД нарушений развития ребёнка. База данных программы Астрайя должна была содержать следующие сведения, необходимые для проведения анализа:

1. Данные анамнеза, УЗИ, биохимического исследования МСМ каждой беременной женщины и рассчитанный индивидуальный риск ХА;

2. Информацию о проведении генетического консультирования;

3. Информацию о проведении ИПД;

4. Результаты анализа плодного материала из генетической лаборатории;

5. Исходы беременности у пациенток из группы риска и у пациенток, прошедших РПС и родивших детей с различными ХА и/или ВПР, возможными к эквивизуализации в 1-м триместре беременности.

Для проведения комплексной оценки результатов РПС в настоящем МЦИ была необходима полная информация о результатах обследований каждой пациентки на всех его этапах. Оптимальным решением для сбора данных стал созданный запрос «!Комплексный аудит...», выгружающий построчно для каждого плода каждой пациентки все данные о проведённых обследованиях без указания какой-либо персональной информации. Помимо этого были запрошены файлы встроенного в программу Астрайя модуля аудита, позволяющего проконтролировать отдельные аспекты РПС. Таким образом, для проведения МЦИ у регионов были запрошены следующие файлы:

- файл формата Excel, сохраняющий результаты специально созданного запроса «!Комплексный аудит...». (Далее «файл XLS»). Файл является основным источником информации;

- файл в формате XPS или PDF с электронной распечаткой данных аудита 1-го триместра. (Далее «эл. распечатка»);

- файл в формате TXT, содержащий выгруженные данные модуля аудита 1-го триместра. (Далее «файл TXT»);

- анкета в электронном виде, содержащая общие сведения о регионе за период РПС по состоянию на 01.01.2014, включая данные об используемом оборудовании и методах, организационных мероприятиях, контактную информацию о региональном медико-генетическом учреждении и персональные данные специалистов, необходимые для оперативной связи в ходе проведения настоящего исследования (рис. 6).

В связи с тем, что файл XLS содержал данные всех обследований плодов пациенток, при проведении анализа использовался следующий алгоритм предварительной подготовки данных:

1. Файл с присланными данными разбивался по календарным годам, исходя из даты обследования;

2. Отмечались все пациентки, имеющие риск ХА;

3. Строки, относящиеся к одной пациентке, объединялись в одну¹;

4. Исключались пациентки, у которых не было информации о копчиково-теменном размере (КТР) плода или КТР был вне предела 45—84 мм;

5. Создавались отдельные вкладки как для пациенток, имеющих отметку о риске ХА, так и не имеющих его;

6. Проводился количественный подсчёт анализируемых показателей.

Использование данного алгоритма имело следующие особенности:

1. Пациентки, имевшие более 1 плода и риск ХА у одного из плодов при первичном или повторном обследовании, считались попавшими в группу риска;

2. Карточки пациенток в регионах, работающих больше одного года, при указании в программе различных дат проведения УЗИ и дальнейших пренатальных обследований разделялись и учитывались в разные годы при совпадении ID пациентки;

3. Пациентка, дважды забеременевшая в течение года, считалась как одна пациентка².

Следует отметить, что в отдельных регионах на момент сбора данных использовалась версия программы Астрайя 1.21.x, поэтому при внесении данных об ИПД, результатах кариотипирования, исходах беременности могло происходить удаление данных о риске ХА. При наличии информации о «высоком риске ХА» как о показании к генетическому консультированию или ИПД, пациентка относилась к группе риска.

Файл TXT и эл. распечатка использовались для сопоставления результатов, рассчитанных из файла XLS.

¹ Использовался модуль для Microsoft Excel Combine Rows Wizard; <http://www.ablebits.com/excel-combine-rows/index.php>

² В случае, если в программе Астрайя новая беременность учитывалась как новый случай беременности уже внесённой пациентки (что является правильным), а не как новая пациентка.

К сожалению, некоторые регионы не вносили всю необходимую информацию в полном объёме, поэтому анализ по всем результатам РПС мог быть проведён только для ряда из них. Некоторые данные в присланных файлах учитывались только в том случае, если могли быть интерпретированы однозначно.

Три региона (Республика Бурятия, Хабаровский край, Тамбовская область) не предоставили общие сведения о регионе, дополнительно запрашиваемые в формате анкеты, поэтому отдельные показатели для них рассчитаны не были.

При представлении результатов исследования, проведённого по описанному в настоящем материале алгоритму, авторы опирались на полученные показатели с учётом не зависящих от них возможных статистических погрешностей вследствие неполного заведения в региональные базы ряда необходимых для анализа данных. Анализ по реализации мероприятий национального приоритетного проекта «Здоровье» по пренатальной (дородовой) диагностике нарушений развития ребёнка, проведённый в целях мониторинга текущей ситуации, основан только на использовании данных, предоставленных

Анкета

Название региона			
Площадь региона, км ²			
Численность населения на 2014 год, чел			
Число беременных, вставших на учёт до 14 недель за год, человек	2011	2012	2013
Год вступления в проект			
Дата начала массового пренатального скрининга в 1 триместре в регионе			
Следующие данные указать по состоянию на 01 января 2014 года			
Проводится ли <u>повторное</u> УЗИ в региональном центре для пациенток группы высокого риска перед инвазивной процедурой?	да / нет		
Кто проводит <u>повторное</u> УЗИ в региональном центре для пациенток группы высокого риска (перечислите Фамилию и FMF ID)			
Число кабинетов ПД экспертного уровня, ед.			
Число сертифицированных FMF врачей УЗД, чел.			
Проводимые мероприятия по внутреннему аудиту системы раннего пренатального скрининга и их периодичность (например: семинары для врачей-экспертов УЗД из кабинетов ПД, ежеквартально)			
Участие в ФСВОК для внешней оценки качества лабораторных исследований (указать виды исследований)			
Контактная информация			
Адрес МГК			
Должность	ФИО, конт. тел., e-mail		
Зав. МГК			
Ведущий врач УЗД			
Зав. БХ лабораторией			
Зав. медико-генетической лабораторией			
Оборудование/методы МГК			
Тип оборудования	Модель, кол-во		
Аппараты УЗИ			
Биохимические анализаторы			
Лабораторные генетические методы исследования плодного материала			

Рис. 6. Анкета региона.

субъектами Российской Федерации, принявшими участие в МЦИ. Настоящее исследование содержит оригинальные сведения, не претендуя на научное открытие в части организации и проведения раннего пренатального скрининга, который был внедрён в Российской Федерации с учётом международных рекомендаций, разработанных независимой врачебной организацией, Фондом медицины плода, и на основе известного мирового опыта.

Результаты исследования и обсуждение

В связи с большим объёмом полученной информации материал МЦИ был разделен на две части. В первой части исследования анализ и сопоставление основных показателей субъектов РФ, отдельных городов, зон, учреждений были проведены (в основном) по результатам одного, 2013 года. Вторая часть МЦИ была направлена на анализ результатов каждого участника за весь период работы с момента начала реализации нового алгоритма РПС по 31.12.2013 включительно.

В первой части МЦИ полученные в ходе анализа показатели были сгруппированы в таблицы, представляющие систематизированный материал, характеризующий различные аспекты РПС.

Чувствительность и специфичность скрининга, как интегральные показатели, отражающие эффективность организованной в соответствии с рекомендациями FMF системы РПС в Российской Федерации, представлены в таблице в формате сопоставления на примере трисомии по хромосоме 21.

Все показатели, представленные в таблицах, отражают ситуацию по состоянию на 01.01.2014. Общие показатели, отражающие организационно-методические аспекты системы РПС представлены в табл. 3.

По состоянию на 1 января 2014 г. в 55 объектах МЦИ, включая Новокузнецк, Норильск, ИАГ СПб., было открыто 424 окружных, территориальных, межрайонных и

других кабинета ПД экспертного уровня для проведения массового РПС беременных женщин на выявление частых анеуплоидий и ВПР у плода. В этих кабинетах работают 1004 врача УЗИ, сертифицированных на выполнение ультразвукового обследования плода в сроках 11—14 недель.

Обращает на себя внимание, что в трёх регионах (Иркутской области, г. Кемерово Кемеровской области и Ленинградской области) число врачей-экспертов оказалось меньше, чем число кабинетов ПД экспертного уровня. И, наоборот, в г. Новокузнецке Кемеровской области, по данным анкеты, в одном кабинете работают 6 врачей. В связи с отсутствием анкет из Республики Бурятия, Хабаровского края, Тамбовской области, такие показатели, как число врачей-экспертов УЗИ, вид биохимических методов для исследования МСМ и метод подтверждающей диагностики были указаны по данным, внесённым пользователями субъектов в программу Астрайя.

Что касается ультразвукового оборудования, то спектр аппаратов УЗИ экспертного уровня, установленных в медико-генетические консультации в субъектах России для выполнения мероприятий РПС, достаточно широк. Для скрининга МСМ используются иммунофлуоресцентные (ИФ) методы: TRACE-технология (двойная метка) с использованием криптоата (TRACE) (анализаторы Brahms Kryptor) и технология иммунофлуоресценции (высокофлуоресцентной метки) с разделением по времени (ИФРВ) (анализаторы Delfia). Наличие методов подтверждающей диагностики указано в анкетах 50 из 53 центров, предоставивших данные. Нет данных о наличии подтверждающей диагностики в Тамбовской области и в г. Норильске Красноярского края.

Наиболее распространённым методом подтверждающей диагностики является стандартное кариотипирование, которое используется во всех регионах. Состояние подтверждающей диагностики в 55 объектах (участники исследования) отображено на рис. 7.

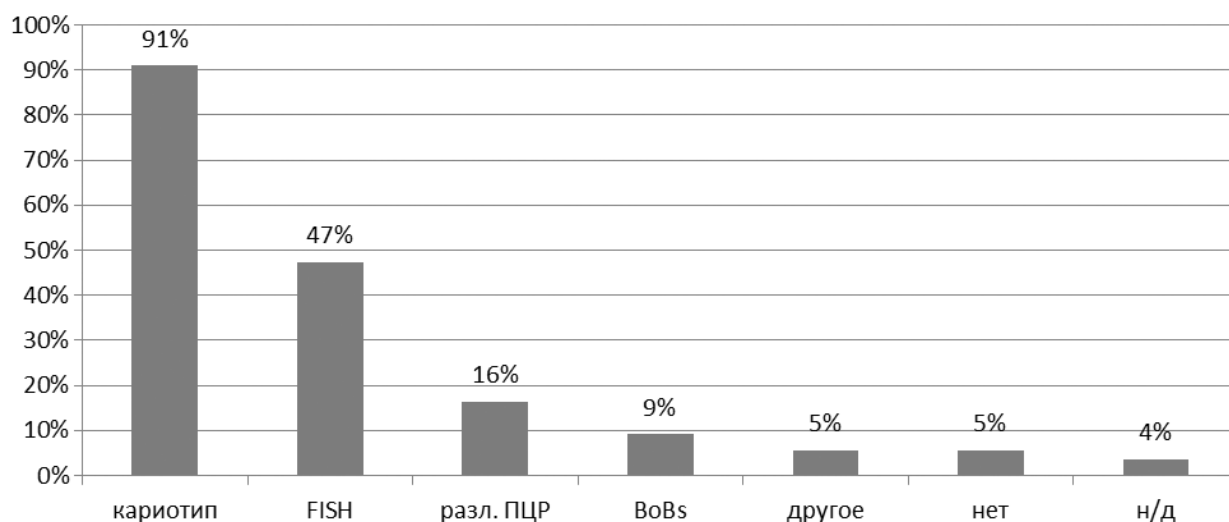


Рис. 7. Распространённость методов подтверждающей диагностики в 55 участниках исследования.

Показатели по общим аспектам мероприятий РПС в субъектах России
(отражены в соответствии с данными из анкет)

ФО	Регион	Месяц и год старта РПС	Число каб. ПД	Число врачей-экспертов	Аппараты УЗИ в МГК региона	Тип иммунофлуоресцентных методов анализа БХ маркёров	Методы подтверждающей диагностики	Участие в ФСВОК БХ	Участие в ФСВОК кариотип
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ДФО	Амурская обл.	05/2012	7	21	Voluson E8 Voluson 730 expert	ИФРВ	Кариотип, FISH	Да	Да
ДФО	Камчатский край	06/2013	5	12	Voluson E8 — 1 Medison Accuvix V10 — 1	ИФРВ	Кариотип	Нет	Нет
ДФО	Сахалинская обл.	01/2013	3	9	Voluson E6 — 1	ИФРВ	Кариотип	Нет	Да
ДФО	Хабаровский край	12/2012	н/д	16	н/д	ИФРВ	Кариотип, ПЦР ³	н/д	н/д
ПФО	Кировская обл.	04/2013	19	27	Medison A30 — 1 Acuvix V20 — 1, XQ — 1	TRACE	Кариотип	Да	Да
ПФО	Оренбургская обл.	04/2012	16	34	Voluson E8 — 1 Philips iU 22 — 1	TRACE	Кариотип, FISH, ПЦР-РТ, электрофорез	Нет	Нет
ПФО	Пензенская обл.	01/2013	5	6	Voluson E8 — 1	TRACE	BoBs, кариотип, FISH	Да	Нет
ПФО	Пермский край	08/2013	13	22	Voluson E8-2 Medison — 9 Logiq 9-2	ИФРВ	Кариотип	Да	Да
ПФО	Республика Башкортостан	01/2012	16	46	Medison Accuvix V20 — 4	TRACE	Кариотип, FISH	Да	Да
ПФО	Республика Марий Эл	08/2012	2	7	Medison Accuvix XG 2 шт.	TRACE	Кариотип, ПЦР ³	Да	Да
ПФО	Республика Мордовия	03/2012	2	6	Toshiba Applio XG Toshiba Xario MySono U5	TRACE	Кариотип, FISH	Да	Да
ПФО	Республика Татарстан	01/2012	6	29	Philips IU -22 — 1 Medison Accuvix XG — 2 Medison Accuvix V20 — 1 Medison Accuvix A30 — 1	TRACE	Кариотип	Да	Да
ПФО	Самарская обл.	01/2012	6	16	Toshiba Applio XG Voluson E6	ИФРВ	Кариотип	Нет	Нет
ПФО	Саратовская обл.	06/2013	10	26	Voluson E8 Expert — 2 шт. Accuvix XG — 2 шт.	ИФРВ	Кариотип ³	Нет	Нет
ПФО	Удмуртская Республика	04/2012	10	17	Voluson E8 — 1	TRACE	Кариотип, FISH	Да	Да
ПФО	Чувашская Республика	03/2012	14	24	Voluson E6 — 1 Medison Accuvix V20-3	TRACE	Кариотип	Нет	Нет
СЗФО	Архангельская обл.	01/2013	7	16	Voluson E6	TRACE	Кариотип	Нет	Нет
СЗФО	Калининградская обл.	01/2012	1	3	Voluson E8 — 1 шт. Voluson 730 — 1 шт. Toshiba Xario XG — 1 шт.	TRACE	Кариотип	Да	Да
СЗФО	Ленинградская обл.	01/2012	7	6	Medison SonoAce 8000 — 1 Medison SonoAce X6 — 1 Medison SonoAce X8 — 1 Medison Accuvix V20 — 3	TRACE	Кариотип	Да	Да
СЗФО	Республика Коми	01/2012	7	20	Voluson E8 Voluson 730	TRACE	Кариотип, FISH	Да	Да

³ Данные указаны исходя из сведений в Астрайе

Таблица 3 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
СЗФО	Санкт-Петербург — ИАГ	01/2012	1	2	Voluson S6	TRACE ИФРВ	КФ-ПЦР, кариотип, FISH, CGH	Да	Да
СЗФО	Санкт-Петербург — МГЦ	03/2012	49	142	Philips iU22Matrix — 1 шт. Medison Accuvix HQ — 1 шт. Mindray DC-8 — 1 шт.	TRACE	Кариотип	Да	Нет
СКФО	Ставропольский край	04/2013	9	21	Voluson E8 — 1 шт. Medison MySono U6 — 1 шт.	TRACE	Кариотип	Да	Да
СФО	Алтайский край	05/2012	7	12	Voluson E8, BT12, 13 — 5 шт., Toshiba Aplio XG — 1 шт. Acuson S2000 — 1 шт.	ИФРВ	BoBs, кариотип, FISH	Да	Да
СФО	Забайкальский край	01/2013	6	12	Voluson E8 — 1 Voluson S8-1 Accuvix V20 — 2	ИФРВ	КФ-ПЦР, кариотип, FISH	Да	Нет
СФО	Иркутская обл.	02/2013	24	23	Voluson E8 — 2 Philips HD11 — 1 Philips iU22 -1	TRACE	Кариотип, FISH	Да	Да
СФО	Кемеровская обл. — Кемерово	02/2013	7	5	Voluson E8 — 1	TRACE	Кариотип, BoBs	Да	Да
СФО	Кемеровская обл. — Новокузнецк	03/2013	1	6	Philips iU22 — 1 Hawk 21052 — 1 Medison Accuvix V20 — 3	TRACE	Кариотип	Да	Да
СФО	Красноярский край — Красноярск	01/2012	7	37	Voluson-E8 (2 шт.) Voluson-E6 (1 шт.)	ИФРВ	BoBs, кариотип, FISH	Да	Да
СФО	Красноярский край — Норильск	04/2013	1	4	Voluson S6 (1 шт.) Mindray DC-7 (1 шт.)	TRACE	н/д	Да	н/д
СФО	Новосибирская обл.	01/2013	15	27	Voluson S6 — 1 Acuson S2000-1	ИФРВ	Кариотип, FISH	Да	Да
СФО	Омская обл.	01/2013	11	25	Voluson E6	ИФРВ	Кариотип	Нет	Нет
СФО	Республика Бурятия	01/2013	н/д	4	н/д	TRACE	Кариотип ³	н/д	н/д
СФО	Республика Хакасия	04/2012	3	5	Philips iU22	ИФРВ	Кариотип, FISH	Да	Да
СФО	Томская обл.	11/2010	2	10	Voluson E8 — 2 Voluson 730 Exp — 1 Voluson 730 Pro — 1	TRACE, ИФРВ	КФ-ПЦР, кариотип, FISH, aCGH	Да	Да
УФО	Курганская обл.	05/2013	4	4	Voluson E8 Medison V20	ИФРВ	Кариотип	Да	Нет
УФО	Свердловская обл.	01/2013	17	43	Voluson E8 — 4 Voluson e — 1	ИФРВ	КФ-ПЦР, кариотип, FISH, Prenatal BoBs	Да	Да
УФО	Тюменская обл.	08/2012	8	11	Voluson E-8 — 3 Voluson E-6 — 5	ИФРВ	Кариотип, FISH	Да	Да
УФО	Ханты-Мансий- ский АО	01/2012	13	37	Voluson E8 — 1 Voluson S8 — 1 Voluson 730 expert — 1 Philips IU22 — 1	ИФРВ	Кариотип, FISH	Да	Да
УФО	Челябинская обл.	06/2012	6	52	Voluson 730 expert — 4 Voluson E6 — 4	ИФРВ	Кариотип, FISH	Да	Да
ЦФО	Белгородская обл.	09/2013	4	12	Voluson E8 — 1	TRACE	Кариотип, FISH	Нет	Да
ЦФО	Брянская обл.	04/2012	5	9	Voluson E8 — 2	ИФРВ	Кариотип	Да	Нет

Таблица 3 (окончание)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ЦФО	Воронежская обл.	01/2012	8	16	Voluson E6 — 1 Voluson S8 — 1 Logiq 5 — 1	ИФРВ	КФ-ПЦР, кариотип, FISH	Да	Да
ЦФО	Ивановская обл.	01/2013	5	9	Voluson E8	TRACE	Кариотип	Да	Нет
ЦФО	Калужская обл.	04/2013	4	4	Voluson E8 — 1	TRACE	Нет	Да	Нет
ЦФО	Курская обл.	01/2012	5	7	Voluson E8-1 Philips HD 11 XE	TRACE	Кариотип, FISH	Да	Да
ЦФО	Московская обл.	01/2011	14	30	Voluson E8 — 1 Medison Accuvix XG — 1 Medison Accuvix V20 — 1	TRACE	КФ-ПЦР, кариотип, FISH	Да	Да
ЦФО	Рязанская обл.	01/2013	3	11	Medison Accuvix A30 — 1	ИФРВ	Кариотип, FISH	Да	Да
ЦФО	Смоленская обл.	03/2012	4	12	Voluson E8 — 1	TRACE	Кариотип, FISH	Да	Да
ЦФО	Тамбовская обл.	10/2012	н/д	4	н/д	TRACE	н/д	н/д	н/д
ЦФО	Тульская обл.	03/2013	4	10	Voluson E8 — 1	TRACE	Кариотип, FISH	Да	Да
ЦФО	Ярославская обл.	10/2012	3	7	Medison Accuvix XG — 1	ИФРВ	Нет	Да	Нет
ЮФО	Астраханская обл.	10/2013	4	6	Voluson E8 — 1 Philips HD11 XE — 1 Philips HD11 — 1	ИФРВ	Кариотип	Да	Да
ЮФО	Республика Адыгея	05/2013	1	3	Medison Accuvix XG — 2	ИФРВ	Нет	Нет	Нет
ЮФО	Ростовская обл.	01/2011	13	19	Voluson E8, Voluson E6, Toshiba Aplio XG	TRACE ИФРВ	Кариотип	н/д	н/д
Все регионы		—	424	1004	—	—	—	—	—

Контроль качества лабораторных исследований

Внутрилабораторный контроль качества позволяет оценить воспроизводимость, а внешний контроль качества — правильность измерений изучаемых аналитов или результатов не количественных методов исследования. Обязательное участие лабораторий в системе внешнего контроля качества регламентировано приказами Минздрава Российской Федерации №45 (2000 г.), №220 (2003 г.) и ГОСТ 53133-2008. Однако только 41 участник МЦИ (80%) из 51, ответивших на данный вопрос, участвуют в контроле качества измерений МСМ в 1-м триместре. Имея отчёты российской федеральной системы внешней оценки качества (ФСВОК) или других национальных и международных систем, можно оценить, есть ли в лаборатории смещение результатов определения уровня аналитов в крови беременных на используемом анализаторе. В 2013 г. об участии в ФСВОК заявили 24 региона, использующие анализаторы Криптор, по отчётам ФСВОК их было только 14 (11—14 для разных годовых циклов). Объяснением такой разницы в представленных данных может быть участие некоторых лабораторий не во всех трёх ежегодных циклах, а только в 1—2, либо неправильные данные в отчётах регионов. Среди всех пользователей анализатора Дельфия, участие в ФСВОК указали 16 субъектов, отчёты ФСВОК для этих регионов не запрашивались. Только 34 (76%) из 45 лабораторий, проводящих кариотипирование, участвуют во внешнем контроле качества определения кариотипа.

Интересны сведения о проводимых организационно-методических мероприятиях в рамках регионального внутреннего аудита, направленного на оценку результатов РПС и его совершенствование. Данные о формате и периодичности аудита, внесённые в анкету субъектом, представлены в табл. 4.

Как видно из материала, представленного в таблице с сохранением оригинальной формы изложения, в 38 регионах с врачами-экспертами проводятся семинары, в 27 из них с периодичностью 1 раз в квартал. В Курганской, Свердловской областях и в МГЦ СПб. семинары проводятся 1 раз в месяц, 3 раза в год в Кировской области, 1 раз в полгода в Республике Адыгее и в Камчатском крае, 1 раз в год в Амурском крае, Воронежской области и в Республике Хакасии. Семинары для врачей-экспертов УЗД по ситуации и по мере накопления вопросов проводятся в Ханты-Мансийском АО, в Калининградской и Ярославской областях. Дополнительно в Ханты-Мансийском АО и в Калининградской области проводятся видеоконференции. В Республике Башкортостан помимо семинаров с врачами проводятся еженедельные он-лайн совещания, а в Удмуртской Республике результаты аудита рассылаются каждому врачу УЗД по электронной почте ежемесячно. В Томской области дополнительно проводится двухнедельное обучение 2 раза в год врачей УЗД из отдалённых территорий области. В Свердловской области с врачами проводится совместный разбор случаев рождений детей с синдромом Дауна и младенческой смертности от ВПР.

Таблица 4

**Организационно-методические мероприятия с врачами-экспертами УЗД,
проводимые в регионах РФ по совершенствованию РПС**

Регион	Семинары для врачей-экспертов УЗД в год	Оценка / аудит результатов в год	Другое
1	2	3	4
Амурская область	1		
Алтайский край	4		
Архангельская область		4	
Астраханская область	4		
Белгородская область	4		
Брянская область	4		
Воронежская область	1		
Забайкальский край		12	
Ивановская область		Однократно	
Иркутская область	4		
Калининградская область	По ситуации		ВКС (видеоконференции) организаторов здравоохранения.
Калужская область		6	
Камчатский край	2		
Кемеровская обл. — Кемерово	4		
Кемеровская обл. — Новокузнецк	4		
Кировская область	3		
Красноярский край — Красноярск			Еженедельно планерные совещания с использованием видеоконференций с межрайонными кабинетами ПД.
Красноярский край — Норильск			Еженедельно планерные совещания с использованием видеоконференций с межрайонными кабинетами ПД.
Курганская область	12		
Курская область	4		
Ленинградская область	4	12	
Московская область	4		
Новосибирская область	4		
Омская область			Семинары для врачей-экспертов УЗД из кабинетов ПД, у кого низкий процент аудита ежеквартально.
Оренбургская область	4		
Пензенская область	4		
Пермский край	4		
Республика Адыгея	2		
Республика Башкортостан	4		Онлайн-совещания с врачами-экспертами кабинетов ПД, еженедельно.
Республика Бурятия			Нет данных
Республика Коми	4		
Республика Марий Эл	4		
Республика Мордовия	4		
Республика Татарстан	4		
Республика Хакасия	1		
Ростовская область	4		
Рязанская область	4		
Самарская область		4	

Таблица 4 (окончание)

1	2	3	4
Санкт-Петербург — ИАГ			Постоянно действующая программа обучения по УЗ-скринингу и ИПД
Санкт-Петербург — МГЦ	12		Семинары ежемесячно для врачей экспертов УЗД из кабинетов ПД
Саратовская область			Нет данных
Сахалинская область			Тренинги на рабочем месте.
Свердловская область	12		1. Совместный разбор случаев рождения детей с синдромом Дауна, ежемесячно. 2. Разбор младенческой смертности от ВПР, ежемесячно.
Смоленская область		12	
Ставропольский край	4		
Тамбовская область			Нет данных
Томская область	4		Для врачей УЗИ-диагностики из отдалённых территорий области — двухнедельное обучение два раза в год.
Тульская область			Нет данных
Тюменская область	4		
Удмуртская Республика	4	12	
Хабаровский край			Нет данных
Ханты-Мансийский АО	По ситуации		ВКС (видеоконференции) организаторов здравоохранения.
Челябинская область	4		
Чувашская Республика	4		
Ярославская область	По ситуации		

Аудит измерений, проведённых врачами-экспертами УЗД, проводится в семи регионах, включая Республику Удмуртию, где это мероприятие отмечено как дополнительное к проводимым врачам семинарам. Ежемесячный аудит работы каждого врача-эксперта проводится в Забайкальском крае, Ленинградской и Смоленской областях, 1 раз в 2 месяца — в Калужской области, ежеквартально в Архангельской и Самарской областях. В Ивановской области за всё время работы по проекту проведён, вероятно, один внутренний аудит, а в Департаменте здравоохранения проведено одно совещание с экспертами УЗД.

В Красноярском крае, включая г. Норильск, еженедельные совещания с межрайонными кабинетами ПД проходят с использованием видеоконференций. Сахалинская область работает с экспертами путём тренинга на рабочем месте. Постоянно действующая программа обучения по УЗ-скринингу и ИПД осуществляется коллегами из ИАГ г. СПб. В Омской области семинары проводятся лишь с теми из экспертов, у кого низкие результаты аудита.

Данных из Саратовской, Тамбовской, Тульской областей, Хабаровского края, Республики Бурятии по работе с врачами-экспертами нет.

Таблица 5

Сопоставление кратности семинаров врачей экспертов УЗД с динамикой показателя измерения ТВП

Регион	Медиана загрузки врача-эксперта	% измерений ТВП больше медианы (норматив 40%–60%)		Кратность семинаров
		2012 г.	2013 г.	
Санкт-Петербург, МГЦ	264	29 ↓	34 ↓	Ежемесячно
Оренбургская область	238	22,7 ↓	22,9 ↓	Ежеквартально
Брянская область	1368	29,7 ↓	21,6 ↓	Ежеквартально
Амурская область	294	35,5 ↓	49,5	Ежегодно
Воронежская область	354	49,2	44,6	Ежегодно
		1-е полугодие 2013 г.	2-е полугодие 2013 г.	
Ивановская область	1191	22,1 ↓	21,6 ↓	Однократно

Полученные результаты свидетельствуют о масштабной организационно-методической работе, проводимой большинством региональных МГК, которая должна обеспечивать высокий уровень как индивидуального (по врачам), так и регионального аудита по ультразвуковым измерениям в системе РПС. Однако предположение о взаимосвязи кратности проводимых контролирующих и обучающих мероприятий с наиболее значимым качественным показателем аудита РПС (процент измерений ТВП больше медианы), оказалось несостоятельным.

Было проведено сопоставление кратности семинаров с врачами-экспертами УЗД в субъекте с динамикой изменений доли измерения ТВП больше медианы. В анализ были включены данные из пяти регионов, участвующих в новом алгоритме РПС в течение 2 лет, и одного региона, Ивановской области, включенного в анализ в связи с особым характером работы с экспертами (однократный аудит и одно совещание с экспертами УЗД в Департаменте здравоохранения). Данные представлены в табл. 5.

Как видно из таблицы, четкой взаимосвязи кратности контролирующих и обучающих мероприятий в субъекте с повышением качества измерений ТВП врачами-экспертами УЗД не прослеживается. Так, несмотря на ежемесячную программу проведения семинаров в МГЦ СПб., процент измерений ТВП больше медианы остаётся ниже нормативного значения 40–60%. Такие же тенденции прослеживаются в Брянской и Оренбургской областях при кратности семинаров 1 раз в квартал. И, напротив, в регионах, где мероприятия по контролю и обучению проходят 1 раз в год, отмечены стабильно хороший показатель измерения ТВП (в Воронежской области) или положительная динамика (в Амурской области).

Однократный аудит и одно совещание с врачами УЗД экспертного уровня Департаменте здравоохранения в Ивановской области не принесли никаких положительных изменений в качестве измерения ТВП. Предположение о том, что высокая нагрузка врачей УЗД (более 500 исследований в год) однозначно способствует повышению качества проводимых ими измерений, не подтверждается данными, представленными в табл. 5.

Анализ эффективности организационных мероприятий РПС

Для проведения анализа эффективности организационных мероприятий реализуемой в субъектах РФ системы РПС проведена оценка ряда основных показателей (табл. 6):

- число беременных, которые прошли РПС в установленные сроки 11–14 недель при КТР плода в диапазоне 45–84 мм;
- охват беременных РПС (процент прошедших скрининг от числа беременных, вставших на учёт до 12 недель);

- охват БХС (процент беременных, прошедших исследование биохимических сывороточных маркёров МСМ: св. β -ХГЧ и ПАПП-А от всех прошедших РПС);

- медиана нагрузки на врача-эксперта УЗД в регионе (среднее число беременных, обследованных одним специалистом);

- медиана срока посещения экспертного УЗИ в 1-м триместре (средний срок беременности при проведении РПС);

- процент беременных старше 35 лет от числа всех беременных, прошедших РПС;

- процент многоплодных беременностей от числа всех беременных, прошедших РПС;

- количество ИПД и процент ИПД от числа беременных в группе риска.

Скрининг считается массовым, если охват населения обследованием составляет 80%. Всего за 2013 г. РПС на экспертном уровне диагностики прошло 640 509 беременных при среднем охвате 60%. Данный показатель, контролируемый Министерством здравоохранения Российской Федерации для контроля эффективности проводимых мероприятий, ещё не достиг контрольного показателя в ряде регионов.

Средний охват биохимическим скринингом в комплексе РПС можно назвать удовлетворительным: он составил 96%, за исключением Алтайского края и Челябинской области, где биохимический скрининг прошло лишь 39 и 60% беременных соответственно. Данное обстоятельство не даёт возможности сказать, что в данных регионах/учреждениях имеет место комбинированный расчёт индивидуального риска ХА.

Медиана нагрузки врача УЗИ в среднем составила 732 пациентки в год, при диапазоне от 15 чел. (Камчатский край) до 2608 чел. (Республика Бурятия). Несмотря на то, что оптимальный показатель нагрузки на врача-эксперта УЗД в системе РПС не менее 500 исследований в год, в 26 регионах он оказался ниже.

Медиана срока прохождения беременной РПС в среднем составила 12+4 недели, колебания от региона к региону составляют от 12+2 до 13+0 недель. Это немаловажный показатель оценки организации РПС в субъекте, напрямую связанный с эффективностью выявления ХА и ВПР. Так, для выявления ХА оптимальным является наиболее ранний срок прохождения первого скрининга: 11 — начало 12 недели, однако диагностика аномалий развития плода, связанных с нарушением анатомического строения органов и систем, оптимальна в более поздний срок: в 12–13 недель. Исходя из этого, для оптимизации мероприятий комплексного скрининга, включающего как диагностику ХА, так и раннее выявление ВПР, медианой, оптимальной в более поздний срок посещения врача-эксперта, по данным, представленным в МЦИ, следует считать 12+2 недели.

Доля беременных старше 35 лет от прошедших РПС в среднем составила 13%, а 2,5% беременных имели более одного плода. Стоит отметить высокую долю бере-

Основные организационные показатели РПС

ФО	Регион	Число пациенток (РПС)	Охват беременных РПС	Охват БХС	Медиана нагрузки на среднего врача УЗИ	Медиана срока посещения УЗИ в 1-м триместре	% беременных старше 35 лет	% многоплодных беременных	ИГД среди пациенток группы высокого риска	
									Кол-во	% от группы риска
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Международный стандарт		>80%	→100%						
ДФО	Амурская обл.	8344	92%	100%	234	12+5	10%	2,1%	83	56%
ДФО	Камчатский край	895	23%	99%	15	12+4	15%	2,5%	0	—
ДФО	Сахалинская обл.	4050	78%	98%	304	13+0	14%	3,2%	53	33%
ДФО	Хабаровский край	12 077	н/д	98%	665	12+4	12%	2,5%	178	71%
ПФО	Кировская обл.	6020	40%	99%	206	12+5	16%	2,3%	57	53%
ПФО	Оренбургская обл.	21 499	81%	99%	238	12+4	9%	2,3%	104	43%
ПФО	Пензенская обл.	9145	78%	92%	1777	12+3	9%	1,9%	18	28%
ПФО	Пермский край	2032	6%	99%	56	12+5	11%	2,4%	17	65%
ПФО	Республика Башкортостан	40 842	75%	97%	449	12+5	11%	2,2%	425	70%
ПФО	Республика Марий Эл	8249	89%	99%	1113	12+5	11%	1,8%	97	71%
ПФО	Республика Мордовия	6279	82%	99%	1246	12+3	9%	2,5%	42	71%
ПФО	Республика Татарстан	43 075	82%	100%	1575	12+5	11%	2,2%	516	80%
ПФО	Самарская обл.	24 323	76%	99%	414	12+4	11%	2,5%	79	26%
ПФО	Саратовская обл.	2117	8%	100%	34	12+3	12%	2,4%	45	42%
ПФО	Удмуртская Республика	19 535	95%	100%	612	12+4	12%	2,1%	197	66%
ПФО	Чувашская Республика	13 954	92%	100%	498	12+4	13%	2,1%	58	62%
СЗФО	Архангельская обл.	5172	41%	100%	372	12+5	15%	2,5%	70	57%
СЗФО	Калининградская обл.	9775	94%	99%	2397	12+4	12%	2,5%	81	31%
СЗФО	Ленинградская обл.	8853	72%	99%	828	12+4	12%	2,4%	64	45%
СЗФО	Республика Коми	9525	89%	100%	328	12+4	13%	2,2%	66	65%
СЗФО	Санкт-Петербург — ИАГ	773	1%	100%	265	12+2	76%	5,9%	31	57%
СЗФО	Санкт-Петербург — МГЦ	40 949	75%	100%	264	12+4	12%	2,9%	161	33%
СКФО	Ставропольский край	4810	20%	99%	186	12+4	10%	3,0%	32	52%
СФО	Алтайский край	16 086	51%	39%	697	12+4	11%	2,5%	49	11%
СФО	Забайкальский край	7989	53%	97%	241	12+5	10%	2,1%	47	60%
СФО	Иркутская обл.	10 642	34%	99%	474	12+4	11%	1,9%	107	70%
СФО	Кемеровская обл.— Кемерово	5229	25%	93%	445	12+3	11%	2,9%	25	30%
СФО	Кемеровская обл.— Новокузнецк	9386	77%	98%	1313	12+4	10%	2,3%	32	41%
СФО	Красноярский край — Красноярск	10 169	30%	98%	101	12+3	10%	2,3%	67	28%
СФО	Красноярский край — Норильск	1848	н/д	97%	355	12+3	13%	2,3%	2	12%
СФО	Новосибирская обл.	17 758	56%	100%	133	12+3	12%	2,0%	186	51%

Таблица 6 (окончание)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
СФО	Омская обл.	14 096	48%	99%	355	12+3	11%	2,4%	80	34%
СФО	Республика Бурятия	10 548	н/д	99%	2608	12+5	12%	1,7%	110	72%
СФО	Республика Хакасия	6071	91%	96%	532	12+2	11%	1,7%	42	29%
СФО	Томская обл.	8874	77%	99%	1000	12+5	11%	2,6%	50	37%
УФО	Курганская обл.	4742	42%	88%	989	12+5	11%	2,8%	79	75%
УФО	Свердловская обл.	13 949	26%	83%	1258	12+3	38%	6,2%	500	77%
УФО	Тюменская обл.	16 521	88%	85%	1302	12+6	10%	2,7%	151	52%
УФО	Ханты-Мансийский АО	17 330	67%	100%	316	12+3	12%	2,4%	142	46%
УФО	Челябинская обл.	4436	12%	60%	263	12+5	15%	4,1%	96	48%
ЦФО	Белгородская обл.	2568	15%	98%	174	12+4	9%	2,7%	8	40%
ЦФО	Брянская обл.	9937	83%	99%	1565	12+4	9%	1,9%	108	46%
ЦФО	Воронежская обл.	19 939	87%	100%	826	12+3	10%	2,5%	149	53%
ЦФО	Ивановская обл.	9114	87%	99%	1191	12+2	12%	3,3%	33	53%
ЦФО	Калужская обл.	4890	55%	100%	959	12+4	12%	1,8%	13	18%
ЦФО	Курская обл.	9755	86%	99%	1339	12+6	9%	2,7%	97	52%
ЦФО	Московская обл.	52 230	71%	90%	1115	12+5	12%	2,5%	608	62%
ЦФО	Рязанская обл.	6680	60%	100%	713	12+4	11%	2,7%	124	72%
ЦФО	Смоленская обл.	8156	88%	100%	278	12+3	11%	2,0%	80	53%
ЦФО	Тамбовская обл.	7368	н/д	100%	2131	12+3	9%	2,2%	н/д	н/д
ЦФО	Тульская обл.	9244	58%	100%	1121	12+4	12%	2,5%	64	40%
ЦФО	Ярославская обл.	7052	53%	99%	500	12+6	12%	2,6%	23	8%
ЮФО	Астраханская обл.	1795	13%	100%	372	12+5	10%	1,7%	14	67%
ЮФО	Республика Адыгея	1712	37%	99%	865	12+4	12%	2,3%	11	33%
ЮФО	Ростовская обл.	12 102	28%	100%	679	12+3	9%	1,9%	8	4%
Все регионы		640 509	60% ⁴	96%	732	12+4	13%	2,5%	5579	48%

менных старше 35 лет и числа многоплодных беременностей в ряде регионов с невысоким охватом (50% и менее при работе в течение года), что может говорить о проведении в них селективного скрининга, ориентированного в большей части на группу лиц возрастного риска.

За анализируемый период было выполнено 5579 инвазивных процедур пациенткам группы высокого риска. В среднем на ИПД согласились 48% беременных группы высокого риска, с диапазоном от 4% (Ростовская область) до 80% (Республика Татарстан). Показатель доли женщин, отказавшихся от ИПД, не имеет рекомендуемых значений для сравнительной оценки, поскольку согласие либо отказ беременной от ИПД сугубо добровольны и могут иметь множество причин. Однако нельзя не отметить, что этот показатель может зависеть как от качества работы службы РПС, так и от доступности (включая транспортную обеспеченность) медико-генетической службы в регионе.

Анализ эффективности методических мероприятий РПС

Анализ эффективности методических мероприятий РПС проводился по следующим показателям (табл. 7):

- показатели группы риска, исходя из границы риска 1 к 100:

- количество беременных, попавших в группу риска по трисомиям хромосом 21, 18 или 13. Отдельно указано количество беременных с риском трисомии по хромосоме 21 у плода;

- процент пациенток, попавших в группу риска, от числа всех беременных, прошедших РПС. Отдельно указан процент пациенток с риском наличия плода с синдромом Дауна;

- факторы, влияющие на попадание в группу риска:

- процент значений ТВП > медианы показывает средний процент измерений ТВП всеми врачами-экспертами региона, который превышает медиану (50%) для соответствующего срока беременности. При работе врача УЗИ в системе массового скрининга данный показатель должен быть в диапазоне 40–60%;

⁴ Средний охват беременных среди всех регионов рассчитан без учёта Астраханской и Саратовской областей, которые вступили в проект только в 2013 г. Данные нескольких объектов г.Санкт-Петербурга и Красноярского края соответственно суммировались. Для двух объектов Кемеровской области все показатели рассчитывались индивидуально.

Рис. 8. Образец внесения в Астрайю голопрозэнцефалии — маркёрного ВПР.

— оценка носовой кости (НК) — один из наиболее распространённых дополнительных УЗ маркёров ХА, который значительно влияет на величину индивидуального риска;

— процент УЗ обследований⁵, в которых данный маркёр был учтён;

— процент патологии носовой кости, выявленных в результате УЗИ при РПС. контрольный диапазон данного показателя 1,2—2,6% взят из данных опубликованных международных мультицентровых исследований [32, 34, 46];

— процент измерений частоты сердечных сокращений плода (ЧСС) — процент УЗИ, где был учтён данный показатель;

• медианы МоМ биохимических маркёров св. β-ХГЧ и ПАПП-А с учётом корректировки, если она была проведена;

• корректировочный фактор медианы биохимического маркёра показывает, какой поправочный коэффициент был применён к медиане маркёра; «1» означает отсутствие корректировки.

По итогам 2013 г. в группу риска по всем регионам попали 11 097 беременных женщин, что составляет 1,73% от общего числа, прошедших РПС. Доля беременных группы риска колебалась в разных субъектах, составляя от 0,61% в Тамбовской области до 6,99% в ИАГ СПб, где обследование носит селективный характер, поскольку 76%, проходящих скрининг в данном учреждении, старше 35 лет, а процент многоплодных беременностей больше, чем в выборочной популяции и составляет 5,6%.

ТВП как главный маркёр для расчёта риска ХА измеряют во всех регионах. Средний процент больше медианы при анализе проведённых в субъектах России измерений ТВП в 2013 г. несколько меньше нижнего значения рекомендуемого диапазона и составляет 37%. При этом следует отметить, что склонность к переоценке этого маркёра не отмечена ни в одном из регионов. Так, в Камчатском крае,

доля измерений больше медианы предельно низка и составляет 10%. Низкие значения косвенно свидетельствуют об отсутствии регулярного индивидуального внутреннего аудита измерений врачами УЗД.

Второй ультразвуковой маркёр, НК, который оценивают в большинстве регионов — 53 региона из 55 (96%), измерялся в среднем у 80% пациенток, из числа прошедших РПС. Этот показатель признан удовлетворительным, учитывая то, что адаптированный алгоритм FMF для Российской Федерации предполагает, что врачом-экспертом в одно посещение будет проведена оценка не только обязательного маркёра ТВП, но и других дополнительных ультразвуковых маркёров. Хотя средний показатель патологии НК по всем регионам (1,3%) соответствует установленному нормативному диапазону (1,2%—2,6%), от региона к региону он колеблется от 0,0% (МГЦ, г.СПб.) до 7% (Сахалинская область), что может указывать на несоблюдение врачами методики оценки и учёта особенностей развития НК в 1-м триместре беременности.

Несмотря на наличие поля «ЧСС» в стандартном талоне-направлении, данный показатель измеряют у 50% и более пациенток в 39 (71%) регионах/объектах МЦИ из 55. В восьми регионах ЧСС указана менее, чем в 1% обследований, что является дефектом УЗИ в системе комбинированного РПС на экспертном уровне, так как ЧСС плода значимо влияет на расчёт рисков по трисомии хромосом 13 и 18.

Дополнительными ультразвуковыми маркёрами, влияющими на расчёт риска ХА, являются 5 маркёрных ВПР (голопрозэнцефалия, диафрагмальная грыжа, атриовентрикулярный канал, омфалоцеле, мегацистис). Данные ВПР необходимо одновременно указывать в двух полях при внесении в базу данных программы Астрайя — «Значительные пороки развития плода» — поле, которое при заполнении меняет величину риска по ХА, и «Оценка анатомии плода» — поле, которое надо заполнять для учёта и мониторинга всех выявленных ВПР в регионе (рис. 8).

⁵ Корректнее соотносить количество оценок НК и измерений ЧСС с числом обследованных плодов, а не числом УЗИ, однако для оценки охвата измерением данного маркёра можно ориентироваться и на число обследований, так как погрешность не будет превышать 3% (среднее число многоплодных беременностей <3%).

Таблица 7

Данные по методическим показателям в системе РПС

ФО	Регион	Группа риска (cut-off 1:100)				Факторы риска				Медианы MoM БХ маркёров		Корректир. фактор медианы MoM БХ маркера	
		Кол-во		В процентах от кол-ва прошедших		% ТВП > медианы	Оценка НК		% из-мерен. ЧСС	FbhCG	PAPP-A	FbhCG	PAPP-A
		Всего	Из них по Тр21	Всего	Из них по Тр21		% из-меренных	% патологий					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	Международный стандарт			1%—2%		40%—60%	→100%	1,2%—2,6%	→100%	→1	→1		
ДФО	Амурская обл.	148	134	1,77%	1,61%	50%	99%	0,3%	100%	1,171	1,012	1	1
ДФО	Камчатский край	15	11	1,68%	1,23%	10%	98%	0,3%	100%	1,063	1,239	1	1
ДФО	Сахалинская обл.	162	154	4,00%	3,80%	39%	92%	7,0%	1%	1,213	0,978	1	1
ДФО	Хабаровский край	252	231	2,09%	1,91%	34%	100%	0,7%	96%	1,142	1,091	1	1
ПФО	Кировская обл.	108	78	1,79%	1,30%	33%	100%	0,4%	100%	1,014	1,108	1	1
ПФО	Оренбургская обл.	242	193	1,13%	0,90%	23%	83%	0,6%	0%	0,978	1,189	1	1
ПФО	Пензенская обл.	65	52	0,71%	0,57%	26%	80%	0,3%	3%	1,056	1,2	1	1
ПФО	Пермский край	26	25	1,28%	1,23%	23%	98%	0,7%	51%	1,083	1,057	1	1
ПФО	Республика Башкортостан	605	524	1,48%	1,28%	38%	100%	1,0%	100%	0,939	1,038	1	0,982
ПФО	Республика Марий Эл	136	120	1,65%	1,45%	47%	98%	2,3%	99%	1,022	1,129	1	1
ПФО	Республика Мордовия	59	50	0,94%	0,80%	37%	100%	0,2%	100%	0,989	1,118	1	1
ПФО	Республика Татарстан	644	529	1,50%	1,23%	56%	100%	1,0%	100%	0,997	0,976	1	0,905
ПФО	Самарская обл.	303	258	1,25%	1,06%	22%	100%	0,8%	99%	1,263	1,025	1	1
ПФО	Саратовская обл.	106	78	5,01%	3,68%	33%	100%	2,2%	4%	1,074	1,08	1	1
ПФО	Удмуртская Республика	300	258	1,54%	1,32%	24%	100%	0,4%	95%	1,006	1,02	1	0,87
ПФО	Чувашская Республика	93	85	0,67%	0,61%	33%	100%	0,1%	1%	1,056	1,153	1	0,87
СЗФО	Архангельская обл.	122	106	2,36%	2,05%	56%	98%	1,6%	2%	1,039	1,05	1	1
СЗФО	Калининградская обл.	259	236	2,65%	2,41%	47%	99%	3,9%	100%	1,016	1,069	1	1
СЗФО	Ленинградская обл.	143	130	1,62%	1,47%	40%	100%	0,5%	0%	1,001	1,058	1	1
СЗФО	Республика Коми	101	85	1,06%	0,89%	37%	100%	0,6%	99%	1,019	1,163	1	1
СЗФО	Санкт-Петербург — ИАГ	54	49	6,99%	6,34%	23%	70%	0,8%	96%	1,046	1,183	1	1
СЗФО	Санкт-Петербург — МГЦ	489	433	1,19%	1,06%	34%	15%	0,0%	65%	1,054	1,029	1	0,909
СКФО	Ставропольский край	62	50	1,29%	1,04%	43%	100%	1,1%	75%	0,902	0,984	1	1
СФО	Алтайский край	441	392	2,74%	2,44%	43%	71%	0,7%	100%	1,133	1,073	1	1
СФО	Забайкальский край	78	66	0,98%	0,83%	35%	99%	0,2%	0%	1,069	1,23	0,925	1
СФО	Иркутская обл.	153	129	1,44%	1,21%	32%	100%	0,5%	98%	0,98	1,154	1	1

Таблица 7 (окончание)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
СФО	Кемеровская обл.— Кемерово	83	74	1,59%	1,42%	41%	87%	1,3%	98%	0,931	1,268	1	1
СФО	Кемеровская обл.— Новокузнецк	79	70	0,84%	0,75%	23%	24%	1,0%	18%	0,914	1,196	1	1
СФО	Красноярский край — Красноярск	242	213	2,38%	2,09%	44%	100%	1,2%	99%	1,211	0,995	1	1
СФО	Красноярский край — Норильск	17	15	0,92%	0,81%	21%	0%	-	96%	1	1,136	1	1
СФО	Новосибирская обл.	366	339	2,06%	1,91%	33%	91%	0,1%	1%	1,227	1,089	1	1
СФО	Омская обл.	232	215	1,65%	1,53%	41%	98%	0,2%	4%	1,167	1,128	1	1
СФО	Республика Бурятия	153	139	1,45%	1,32%	43%	94%	0,9%	99%	0,935	1,148	1	1
СФО	Республика Хакасия	147	135	2,42%	2,22%	44%	48%	0,2%	9%	1,138	1,106	1	1
СФО	Томская обл.	135	129	1,52%	1,45%	54%	100%	1,7%	100%	0,995	1,079	1	1
УФО	Курганская обл.	106	90	2,24%	1,90%	38%	89%	3,2%	100%	1,132	1,055	0,873	0,957
УФО	Свердловская обл.	648	556	4,65%	3,99%	47%	100%	3,8%	99%	1,043	1,036	0,81	1
УФО	Тюменская обл.	293	272	1,77%	1,65%	41%	90%	0,9%	78%	1,153	1,048	1	1
УФО	Ханты-Мансийский АО	308	287	1,78%	1,66%	45%	100%	3,0%	100%	1,169	1,073	1	1
УФО	Челябинская обл.	201	172	4,53%	3,88%	50%	100%	2,1%	99%	1,164	1,094	1	1
ЦФО	Белгородская обл.	20	16	0,78%	0,62%	42%	87%	0,1%	100%	1,026	1,108	1	1
ЦФО	Брянская обл.	234	170	2,35%	1,71%	22%	0%	-	0%	1,12	1,01	1	1
ЦФО	Воронежская обл.	282	266	1,41%	1,33%	45%	100%	0,6%	4%	1,164	1,083	1	1
ЦФО	Ивановская обл.	62	56	0,68%	0,61%	22%	100%	0,2%	11%	0,951	1,142	1	1
ЦФО	Калужская обл.	74	35	1,51%	0,72%	21%	1%	-	100%	0,836	1,05	1	1
ЦФО	Курская обл.	185	167	1,90%	1,71%	45%	2%	-	0%	0,999	1,036	1	1
ЦФО	Московская обл.	973	857	1,86%	1,64%	42%	100%	3,0%	76%	0,997	1,05	0,971	0,943
ЦФО	Рязанская обл.	172	156	2,57%	2,34%	35%	100%	1,5%	64%	1,268	0,918	1	1
ЦФО	Смоленская обл.	152	145	1,86%	1,78%	52%	88%	4,3%	100%	1,029	1,13	1	1
ЦФО	Тамбовская обл.	45	38	0,61%	0,52%	55%	1%	-	100%	0,933	1,306	1	1
ЦФО	Тульская обл.	160	142	1,73%	1,54%	39%	100%	4,3%	100%	1,001	1,126	1	1
ЦФО	Ярославская обл.	281	120	3,98%	1,70%	36%	100%	0,2%	69%	0,819	0,726	1	1
ЮФО	Астраханская обл.	21	15	1,17%	0,84%	13%	100%	0,4%	99%	1,307	1,018	1	1
ЮФО	Республика Адыгея	33	29	1,93%	1,69%	30%	99%	1,6%	100%	1,024	0,968	1	1
ЮФО	Ростовская обл.	227	199	1,88%	1,64%	54%	37%	1,1%	74%	1,092	1,185	1	1
Все регионы		11097	9573	1,73%	1,65%	37%	83%	1,3%	67%				

Во многих регионах не уделяют должного внимания правильному внесению данных о ВПР в программу Астрайя, забывая о том, что это не только программа расчёта риска по ХА, но и база данных по всем пациентам, прошедшим комплексные мероприятия РПС. Например, за 2013 г. ни одного случая атриовентрикулярного канала, существенно меняющего риск ХА, не было отмечено в поле «Значительные пороки развития плода» в 36 регионах (65%) из 55 участников МЦИ, при этом данный маркёр мог быть указан в поле «Оценка анатомии плода», когда величина риска программой не изменится.

Помимо перечисленных маркёров значительное влияние на расчёт риска оказывают и два других ультразвуковых параметра (пульсационный индекс в венозном протоке и кровотока на трикуспидальном клапане). Оценка кровотока в венозном протоке, включая измерение величины пульсационного индекса, пока не получила широкого распространения при УЗИ в системе РПС. Возможно, это связано с тем, что многие регионы на 31 декабря 2013 г. не имели последней версии программы Астрайя (1.23.6.1), учитывающей данный маркёр. Однако в предыдущих версиях программы можно было учесть данный маркёр в варианте ответа: норма/реверс. В 2013 г. измеряли величину пульсационного индекса только в 20 (37%) регионах из 55, охватив в среднем лишь 11% пациенток, прошедших РПС.

Что касается результатов БХС, то в регионах, приславших данные для МЦИ, за всё время проведения скрининга (2011—2013 гг.) 94,4% пациенток, прошедших РПС, имеют результаты определения уровня МСМ.

При анализе результатов БХС в России можно наблюдать систематическое завышение МоМ для св. β -ХГЧ и умеренное для ПАПП-А на аналитических системах Дельфия. Медиана совокупности значений региональных медиан МоМ за 2011—2013 гг. для св. β -ХГЧ превышала 1,0 на 15,9%, для ПАПП-А — на 5,6%. Для лабораторий, работающих с системами Криптор, за 2011—2013 гг. наблюдалось заметное превышение медиан МоМ для ПАПП-А. Отклонение медианы совокупности значений региональных медиан МоМ от 1,0 для св. β -ХГЧ составило 0,7%, для ПАПП-А — 13,0% (табл. 8).

Наряду с объективными особенностями аналитического этапа, немаловажную роль в отклонении медиан МСМ от заложенных в программу Астрайя величин,

предназначенных для расчёта МоМ, могут играть и популяционные отличия концентраций МСМ в крови беременных.

Кроме объективных причин смещения медиан МоМ МСМ, можно выявить и некоторые обобщённые субъективные причины для тех регионов, которые работали более 1 года. В табл. 9 представлены данные по снижению региональных медиан МоМ МСМ по годам. Как показывает опыт [35], уменьшение отклонения медиан МоМ от 1,0 происходит путём устранения ошибок измерения КТР (и, следовательно, более точном определении срока беременности), и недостатков преаналитического этапа (корректное внесение в талоны-направления анамнеза женщин, определение веса беременной в день сдачи крови, исключение ошибок при сборе и транспортировке крови, правильная регистрация данных пациенток в программе и др.), что напрямую связано с накоплением опыта работы региона в системе РПС.

Как видно из таблицы, не во всех регионах прослеживается улучшение средних региональных значений медиан МоМ по годам. В регионах, использующих технологию высокофлюоресцентной метки (анализатор Дельфия), отмечается приближение медиан МоМ к значению 1,0 только для св. β -ХГЧ на второй год работы по сравнению с первым годом в пяти регионах (Алтайский край, Амурская, Брянская и Челябинская области, Республика Хакасия). Практически нет изменения в Красноярской, Воронежской, Самарской и Тюменской областях. Ещё большее отклонение от единицы на второй год работы РПС было в Хабаровском крае и Ханты-Мансийском автономном округе. Крайне неудовлетворительные результаты выявлены в Ярославской области: медианы МоМ составляют 0,8 для св. β -ХГЧ и 0,7 для ПАПП-А. В регионах, использующих технологию Криптор (без коррекции медиан в программе Астрайя), медианы МоМ приближаются к значению 1,0 в девяти регионах (Калининградская, Курская, Ленинградская, Смоленская и Томская области, Республики Коми, Марий-Эл, Мордовия, ИАГ СПб.). Увеличение отклонения медиан МоМ от единицы наблюдается в Оренбургской, Тамбовской и Ростовской областях. Выбывающиеся из общей картины результаты расчёта медиан МоМ МСМ наблюдаются в Ставропольском крае, городах Кемерове и Новокузнецке (по 0,9 для св. β -ХГЧ), Калуге (0,8 для св. β -ХГЧ), Тамбовской области (1,2 для св. β -ХГЧ и 1,2-1,3 для ПАПП-А). Коррекцию медиан МСМ в соот-

Медианы совокупности региональных медиан МоМ для св. β -ХГЧ и РАПП-А всех обследованных беременных женщин 1-го триместра в регионах РФ, использующих различные аналитические системы за 2011—2013 гг.

Таблица 8

Аналитическая система	Дельфия (n = 36)		Криптор (n = 52)	
	Св. β -ХГЧ	РАПП-А	Св. β -ХГЧ	РАПП-А
Ожидаемые значения	1,0	1,0	1,0	1,0
Полученные значения	1,159	1,056	1,007	1,130

ветствии с общепринятыми стандартами посредством механизмов программы Астрайя провели за отчетный период только 6 регионов, использующих технологию анализатора Криптор: Московская область (для св. β -ХГЧ и ПАПП-А), Республики Башкортостан, Татарстан, Удмуртская и Чувашская, ИАГ СПб (только для РАРР-А) и 3 региона с технологией анализатора Дельфия (Курганская область, Свердловская область, Забайкальский край), результаты которых представлены за один год работы и в таблицу не вошли.

Таким образом, во всех регионах необходимо устранять как объективные, так и субъективные причины отклонения медиан МоМ от значений 1,0, тщательно анализируя причины этого и прослеживая последствия коррекции медиан в программе Астрайя.

Анализ эффективности подтверждающей диагностики в системе РПС

Эффективность и результаты подтверждающей диагностики оценивали по следующим показателям (табл. 10):

- количество инвазивных процедур, проведенных беременным группы высокого риска. При подсчете учитывалась только первая инвазивная процедура при возможном наличии повторных процедур у одной женщины;
- процент аспираций ворсин хориона (АВХ) среди проведенных процедур у беременных группы риска (рассчитывался как число АВХ к количеству всех процедур в данной группе);

• процент кордоцентезов (КЦ) рассчитывался по аналогии с предыдущим показателем;

• количество выявленных плодов с ХА после ИПД в группе риска, отдельно количество трисомий по хромосомам 21, 18 и 13;

• эффективность пренатальной диагностики (ЭПД), рассчитанная как соотношение выявленных ХА после ИПД к числу всех ИПД в данной группе.

Аналогичные показатели указаны для ИПД у беременных группы низкого риска.

Содержимое данной таблицы не претендует на абсолютную точность в связи с тем, что некоторые регионы указали неполные сведения. В частности, отсутствует информация о видах инвазивных процедур в Воронежской и Омской областях, о каких-либо ИПД в Тамбовской области. В материалах некоторых регионов (Алтайский край, Удмуртская республика, Хабаровский край, Челябинская область и др.) отсутствовала информация о работе с пациентками группы высокого риска.

Исходя из полученных данных показано, что всеми регионами за 2013 г. было проведено 5579 инвазивных процедур в группе беременных высокого риска. На АВХ пришлось в среднем 47% ИПД, что является не совсем удовлетворительным результатом, поскольку мероприятия РПС нацелены на раннюю диагностику патологии у плода, и подтверждающая инвазивная процедура должна быть проведена как можно раньше.

Таблица 9

Изменение медиан МоМ для св. β -ХГЧ и ПАПП-А в регионах РФ, использующих различные аналитические системы, за период 2012—2013 гг.

Аналитическая система	Дельфия (без коррекции медиан МСМ в программе Астрайя) ¹		Криптор (без коррекции медиан МСМ в программе Астрайя)		Криптор (с коррекцией медиан МСМ в программе Астрайя)	
Медианы МоМ	Св. β -ХГЧ (n = 12)	РАРР-А (n = 12)	Св. β -ХГЧ (n = 17) ²	РАРР-А (n = 12) ³	Св. β -ХГЧ (n = 1) ⁴	РАРР-А (n = 6) ⁵
Ожидаемые значения	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Полученные значения в первый год работы (2012 г.)	1,162	1,047	1,037	1,148	1,007	1,164
Полученные значения во второй год работы (2013 г.)	1,137	1,028	1,013	1,137	1,005	1,044
Разница в значениях медиан МоМ между первым и вторым годом работы	2,5%	1,9%	2,4%	1,1%	0,2%	12%

Примечание.

¹ — Алтайский край, Амурская область, Брянская область, Воронежская область, Красноярский край — Красноярск, Республика Хакасия, Самарская область, Тюменская область, Хабаровский край, ХМАО, Челябинская область, Ярославская область;

² — Калининградская область, Курская область, Ленинградская область, Оренбургская область, Республика Башкортостан, Республика Коми, Республика Марий Эл, Республика Мордовия, Республика Татарстан, Ростовская область, Санкт-Петербург — ИАГ, Санкт-Петербург — МГЦ, Смоленская область, Тамбовская область, Томская область, Удмуртская Республика, Чувашская Республика;

³ — Калининградская область, Курская область, Ленинградская область, Оренбургская область, Республика Коми, Республика Марий Эл, Республика Мордовия, Ростовская область, Санкт-Петербург — ИАГ, Смоленская область, Тамбовская область, Томская область;

⁴ — Московская область;

⁵ — Московская область, Республика Башкортостан, Республика Татарстан, Санкт-Петербург — МГЦ, Удмуртская Республика, Чувашская Республика

Таблица 10

Результаты инвазивной пренатальной диагностики в рамках РПС

ФО	Регион	ИПД среди пациенток группы риска (cut-off 1:100)								ИПД среди пациенток группы без риска						
		Кол- во	% АВХ	% КЦ	Выявлено плодов с ХА				ЭПД	Кол- во	% от ИПД высо- кого риска	Выявлено			ЭПД	
					Всего	Из них с						Всего	Из них с			
						Тр. 21	Тр. 18	Тр. 13					Др. ХА	Тр. 21		Др. ХА
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Международный стан- дарт			→100%	<2%						>15%						>15%
ДФО	Амурская обл.	83	57%	22%	22	16	2	2	2	27%	7	8%	1	0	1	14%
ДФО	Камчатский край	0	—	—	0	0	0	0	0	—	0	—	0	0	0	—
ДФО	Сахалинская обл.	53	19%	81%	8	5	2	0	1	15%	0	0%	0	0	0	—
ДФО	Хабаровский край	178	91%	0%	31	12	6	1	12	17%	17	10%	2	0	2	12%
ПФО	Кировская обл.	57	5%	16%	10	4	3	2	1	18%	33	58%	3	3	0	9%
ПФО	Оренбургская обл.	104	28%	71%	21	13	3	1	4	20%	117	113%	5	2	3	4%
ПФО	Пензенская обл.	18	78%	22%	3	3	0	0	0	17%	0	0%	0	0	0	—
ПФО	Пермский край	17	76%	24%	5	3	0	0	2	29%	11	65%	1	1	0	9%
ПФО	Республика Башкортостан	425	45%	0%	77	39	14	3	21	18%	79	19%	13	7	6	16%
ПФО	Республика Марий Эл	97	0%	2%	23	14	3	1	5	24%	18	19%	4	1	3	22%
ПФО	Республика Мордовия	42	60%	0%	6	3	1	1	1	14%	3	7%	2	0	2	67%
ПФО	Республика Татарстан	516	96%	4%	130	72	20	6	32	25%	198	38%	14	2	12	7%
ПФО	Самарская обл.	79	92%	1%	52	35	5	1	11	66%	5	6%	3	2	1	60%
ПФО	Саратовская обл.	45	0%	0%	15	7	3	4	1	33%	2	4%	1	1	0	50%
ПФО	Удмуртская Республика	197	99%	0%	52	26	10	5	11	26%	29	15%	21	4	17	72%
ПФО	Чувашская Республика	58	90%	3%	13	7	2	0	4	22%	0	0%	0	0	0	—
СЗФО	Архангельская обл.	70	44%	1%	19	8	5	1	5	27%	16	23%	1	0	1	6%
СЗФО	Калининград- ская обл.	81	0%	59%	27	10	7	3	7	33%	28	35%	5	1	4	18%
СЗФО	Ленинград- ская обл.	64	42%	0%	21	9	4	0	8	33%	14	22%	2	1	1	14%
СЗФО	Республика Коми	66	89%	8%	19	6	7	1	5	29%	14	21%	7	0	7	50%
СЗФО	Санкт-Петер- бург — ИАГ	31	94%	0%	14	7	5	2	0	45%	0	0%	0	0	0	—
СЗФО	Санкт-Петер- бург — МГЦ	161	0%	4%	28	15	4	3	6	17%	3	2%	0	0	0	0%
СКФО	Ставрополь- ский край	32	63%	9%	17	8	3	1	5	53%	4	13%	1	0	1	25%

Таблица 10 (продолжение)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
СФО	Алтайский край	49	67%	0%	49	24	6	4	15	100%	20	41%	18	3	15	90%
СФО	Забайкальский край	47	0%	0%	14	7	1	1	5	30%	1	2%	0	0	0	0%
СФО	Иркутская обл.	107	95%	5%	30	13	3	2	12	28%	76	71%	4	3	1	5%
СФО	Кемеровская обл. — Кемерово	25	76%	0%	7	5	0	1	1	28%	1	4%	1	1	0	100%
СФО	Кемеровская обл. — Новокузнецк	32	94%	3%	9	7	1	0	1	28%	4	13%	0	0	0	0%
СФО	Красноярский край — Красноярск	67	0%	9%	20	8	2	4	6	30%	9	13%	2	1	1	22%
СФО	Красноярский край — Норильск	2	50%	50%	1	1	0	0	0	50%	0	0%	0	0	0	—
СФО	Новосибирская обл.	186	8%	1%	66	41	6	1	18	35%	29	16%	8	2	6	28%
СФО	Омская обл.	80	н/д	н/д	20	7	1	2	10	25%	7	9%	2	2	0	29%
СФО	Республика Бурятия	110	62%	12%	22	10	7	2	3	20%	7	6%	1	0	1	14%
СФО	Республика Хакасия	42	57%	0%	8	4	2	0	2	19%	0	0%	0	0	0	—
СФО	Томская обл.	50	0%	10%	16	10	3	0	3	32%	71	142%	6	3	3	8%
УФО	Курганская обл.	79	0%	73%	13	6	2	0	5	16%	25	32%	1	0	1	4%
УФО	Свердловская обл.	500	99%	1%	145	79	24	9	33	29%	255	51%	16	3	13	6%
УФО	Тюменская обл.	151	0%	1%	34	15	2	2	15	23%	301	199%	29	5	24	10%
УФО	Ханты-Мансийский АО	142	67%	4%	41	21	5	2	13	29%	5	4%	5	1	4	100%
УФО	Челябинская обл.	96	0%	27%	26	13	7	1	5	27%	31	32%	2	1	1	6%
ЦФО	Белгородская обл.	8	13%	88%	2	1	0	1	0	25%	0	0%	0	0	0	—
ЦФО	Брянская обл.	108	86%	3%	20	12	4	1	3	19%	39	36%	3	1	2	8%
ЦФО	Воронежская обл.	149	н/д	н/д	49	26	8	6	9	33%	45	30%	8	0	8	18%
ЦФО	Ивановская обл.	33	0%	3%	11	8	1	0	2	33%	6	18%	1	1	0	17%
ЦФО	Калужская обл.	13	0%	0%	2	1	0	1	0	15%	4	31%	0	0	0	0%
ЦФО	Курская обл.	97	99%	0%	21	10	2	4	5	22%	5	5%	2	0	2	40%
ЦФО	Московская обл.	608	66%	0%	161	73	31	12	45	26%	27	4%	4	0	4	15%
ЦФО	Рязанская обл.	124	52%	0%	40	15	6	8	11	32%	6	5%	0	0	0	0%
ЦФО	Смоленская обл.	80	89%	10%	19	11	2	0	6	24%	49	61%	1	0	1	2%

Таблица 10 (окончание)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
ЦФО	Тамбовская обл.	н/д	н/д	н/д	0	0	0	0	0	—	0	—	0	0	0	—
ЦФО	Тульская обл.	64	56%	3%	16	5	2	1	8	25%	7	11%	2	0	2	29%
ЦФО	Ярославская обл.	23	0%	0%	13	6	2	2	3	57%	1	4%	0	0	0	0%
ЮФО	Астраханская обл.	14	93%	7%	8	5	0	0	3	57%	7	50%	1	0	1	14%
ЮФО	Республика Адыгея	11	0%	0%	1	1	0	0	0	9%	0	0%	0	0	0	—
ЮФО	Ростовская обл.	8	0%	0%	3	3	0	0	0	38%	3	38%	0	0	0	0%
Все регионы		5579	47%	12%	1500	770	239	105	386	30%	1639	30%	203	52	151	23%

В структуре всех пренатальных инвазивных процедур доля самой ранней по срокам проведения (АВХ) должна составлять не менее 60%. В большей части регионов доля КЦ (самая поздняя манипуляция в структуре всех возможных ИПД) не превышает 2%, однако в Белгородской и Сахалинской областях этот показатель составляет 88 и 81% соответственно. Доля КЦ среди различных видов ИПД в регионах-участниках МЦИ отобрана на рис. 9.

По результатам подтверждающей диагностики было выявлено 1500 случаев различных ХА, в том числе 770 плодов с трисомией по хромосоме 21. Среднее значение ЭПД, очень важного интегрального показателя всей работы РПС в регионе, составило 28% (без учёта Алтайского края, где данный показатель составил нереальные 100%, что обусловлено вводом в программу Астрайя результатов не всех проведённых инвазивных процедур, а только выявленных случаев ХА). В ряде регионов, где ЭПД превышает 50%, можно также предположить от-

сутствие данных о нормальных кариотипах плода после ИПД. Структура выявленных ХА по России за анализируемый период представлена на рис. 10.

В целом, структура выявленных ХА в Российской Федерации соответствует ожидаемой (50% в структуре должна составлять трисомия по хромосоме 21, а половину — все остальные ХА, включая трисомии по хромосомам 13, 18 и др.). Но сравнить структуру выявленных ХА в группе риска РПС в разных регионах довольно сложно. Отличия значений частот трисомий по хромосомам 21, 18, 13 от должных частот, указанных в отчёте программы Астрайя, могут быть объяснены множеством факторов. Основными представляются следующие:

- 1) малые выборки (количество ИПД и выявленных ХА);
- 2) величина и особенности формирования группы риска;
- 3) популяционные отличия в частотах ХА в регионах;
- 4) особенности диагностических методов в лабораториях;

% КЦ среди ИПД в группе риска в регионах

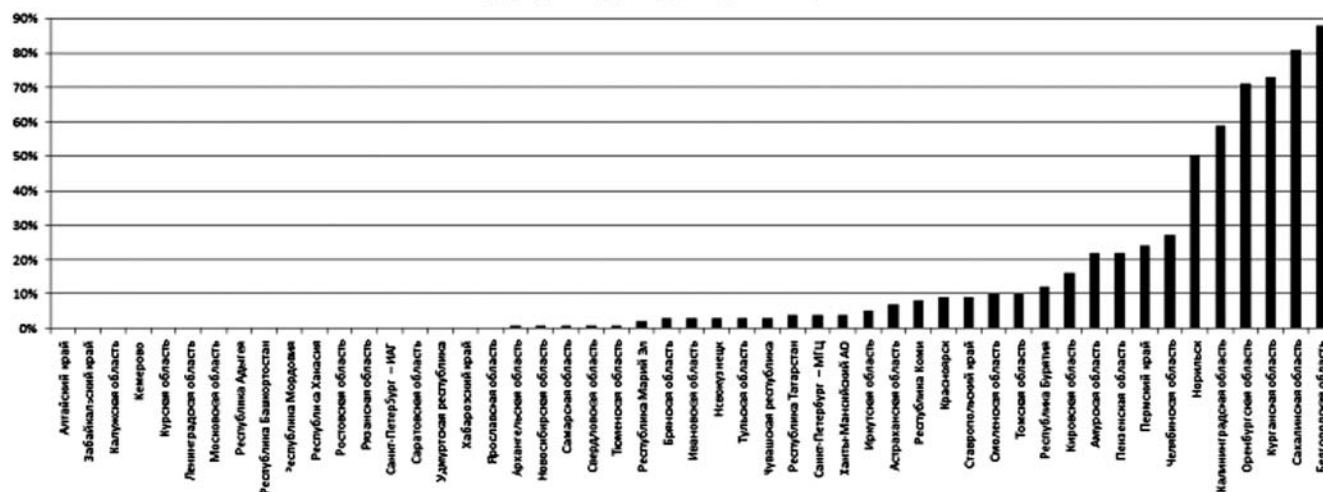


Рис. 9. Доля кордоцентров среди различных видов ИПД в регионах.

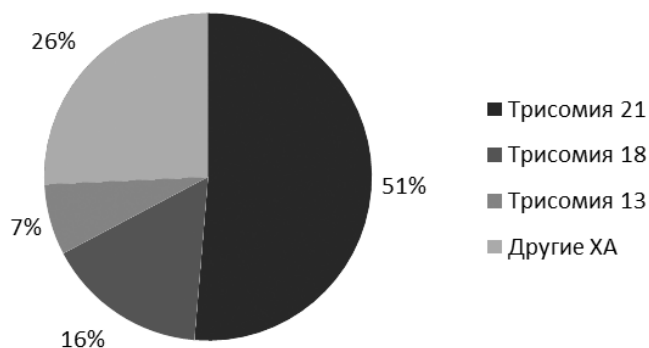


Рис. 10. Структура выявленных ХА после ИПД среди пациенток группы высокого риска.

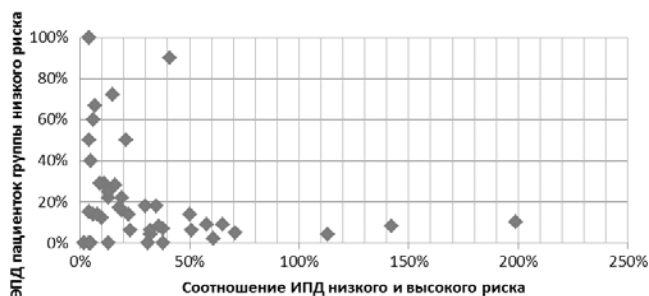


Рис. 11. Влияние процента ИПД среди беременных группы низкого риска на ЭПД в группе низкого риска.

- 5) селективная выборка обследованных (возраст и срок беременности);
- 6) селективный ввод данных.

Все эти факторы должны анализироваться для устранения недочётов и упущений при стандартизации исполнения всех мероприятий РПС в регионе.

В программе Астрайя во всех субъектах в 2013 г. было отмечено 1639 инвазивных процедур, проведённых беременным из группы низкого риска, средняя эффективность которых составила 23%. Высокая ЭПД в этой группе может быть связана со значительными различиями регионов по количеству проведённых ИПД в группе беременных с низким риском. В одних регионах было проведено малое число результативных процедур, а в других — большое число ИПД с низкой эффективностью⁶, что более соответствует ожидаемой ЭПД по результатам комбинированного скрининга вне пределов принятой границы риска 1:100. Как показано на рис. 11, регионы, в которых делают малое количество ИПД пациенткам группы низкого риска относительно числа ИПД пациенткам группы высокого риска, имеют значительно большую ЭПД, чем регионы, которые делают значительную часть ИПД (более 30%) пациенткам группы низкого риска. Таким образом, чем больше проводится ИПД в группе низкого риска, тем меньше ЭПД.

Интегральные показатели, отражающие эффективность системы организационных и методических мероприятий РПС на примере выявления трисомии 21

Для расчёта интегральных показателей была использована стандартная методика оценки. Все беременные ($a + b + c + d$), прошедшие скрининг, разделялись на 4 группы, представленные в табл. 11:

- a) беременные, попавшие в группу высокого риска и имевшие плода/ребёнка с синдромом Дауна;
- b) беременные попавшие в группу высокого риска и не имевшие плода/ребёнка с синдромом Дауна;
- c) беременные попавшие в группу низкого риска и имевшие плода/ребёнка с синдромом Дауна;
- d) беременные попавшие в группу низкого риска и не имевшие плода/ребёнка с синдромом Дауна.

Для расчёта эффективности РПС на синдром Дауна рассчитывались следующие показатели:

- фактическая чувствительность РПС на синдром Дауна (выявляемость заболевания) рассчитывается как $a/(a+c)$, представляет собой соотношение числа установленных случаев с синдромом Дауна в группе риска к числу всех случаев с. Дауна, указанных в программе Астрайя. Отражает выявляемость синдрома Дауна в регионе, основанный на внесённых в программу Астрайя данных по исходам беременностей, получаемых из регистра ВПР или других мониторинговых региональных систем слежения за рождением детей с врождённой патологией;

- специфичность РПС на синдром Дауна (процент беременных, плоды которых были правильно оценены как здоровые) рассчитывается как $d/(b+d)$, представляет собой отношение числа пациенток, не попавших в группу высокого риска и не имевших плодов/детей с синдромом Дауна к числу всех беременных, прошедших РПС и не имевших плодов/детей с синдромом Дауна, включая женщин, попавших в группу высокого риска;

- процент ложноположительных результатов (процент ЛПР) РПС на синдром Дауна рассчитывается как $b/(b+d)$, представляет собой отношение числа беременных группы риска, не имевших плодов с синдромом Дауна к числу всех пациенток, не имевших плодов с синдромом Дауна, включая женщин, попавших в группу высокого риска. ЛПР представляют собой разницу между 100% ($b+d$) минус специфичность;

- расчётная чувствительность (выявляемость) РПС на синдром Дауна — рассчитывается как отношение числа случаев с синдромом Дауна в группе риска к числу ожидаемых случаев синдрома Дауна, исходя из популяционных показателей, рассчитанных программой Астрайя, и показывает уровень выявляемости

⁶ Исключение составляет Алтайский край, где полнота представленных данных уже была поставлена под сомнение ранее.

Параметры для расчёта интегральных показателей эффективности РПС

Все беременные = a + b + c + d		Имеющие плода/ребёнка с трисомией 21	Имеющие здорового плода/ребёнка
	Всего	a + c	b + d
Скрининг-позитивные; Высокий риск	a + b	A	B
Скрининг-негативные; Низкий риск	c + d	C	D

синдрома Дауна, ориентируясь на рассчитанную популяционную частоту с учётом распределения материнского возраста;

- процент случаев синдрома Дауна к ожидаемому в популяции рассчитывается как отношение всех случаев плодов и детей с синдромом Дауна в группе высокого и низкого риска у женщин, прошедших РПС, и внесённых в базу данных программы Астрайя по результатам ИПД, а также по данным регионального мониторинга и регистра ВПР, к числу ожидаемых случаев синдрома Дауна, исходя из популяционных показателей, рассчитанных программой Астрайя. Показывает сколько процентов от ожидаемых (с учётом распределения беременных по возрасту) случаев трисомии 21 отмечено в программе Астрайя. Интерпретируется совместно с фактической и теоретической чувствительностями;

- число плодов с ХА при РПС — число всех указанных в программе Астрайя плодов с ХА, выявленных в результате ИПД, а также число постнатально выявленных детей с ХА у пациенток группы высокого риска, и их процентное отношение к числу обследованных в РПС;

- число плодов с ВПР при РПС — число всех указанных в программе Астрайя плодов с ВПР в полях «Оценка анатомии плода» и их процентное отношение к числу обследованных в РПС;

- всего плодов с патологией — сумма числа случаев плодов с ВПР, выявленных по результатам УЗИ, и числа случаев ХА, выявленных по результатам ИПД, как среди беременных группы риска, так и вне группы риска. Также рассчитано процентное соотношение плодов с патологией к числу беременных, обследованных в РПС.

Интегральные показатели представлены в табл. 12.

Необходимо отметить, что некоторые показатели должны пересматриваться по мере получения сведений об исходах беременностей, которые завершались после сбора данных для настоящего МЦИ.

По предварительным итогам работы 34 регионов, взятых в расчёт интегральных показателей РПС, средняя чувствительность РПС на трисомию по хромосоме 21 составила 80% при 99%-ной специфичности и 1% ЛПР. В целом, большая часть регионов показывает хорошие результаты, за исключением республики Мордовия, где выявляемость составила всего лишь 50% при

проведении РПС в течение 2013 г. Низкая расчётная чувствительность при массовом скрининге в течение года (охват более 80%), может свидетельствовать о низкой фактической выявляемости. Высокая расчётная чувствительность, а вместе с ней и процент указанных случаев синдрома Дауна, говорит о том, что в базу данных программы Астрайя заносятся данные только селективного, а не безвыборочного скрининга — во всех регионах свыше 110%⁷ выявляемости охват скринингом составил менее 35%. Высокая фактическая чувствительность при низких расчётной чувствительности и проценте указанных случаев, предполагает малое количество внесённых в базу данных катамнезов.

Сводная динамика показателей по годам

По итогам РПС, указанным в программе Астрайя, за период 2013 г. в 55 включенных в анализ объектах исследования, включая 52 субъекта, одну зону (г.Новокузнецк Кемеровской области), один город (г.Норильск Красноярского края) и одно учреждение (ФГБУ НИИ АиГ им. Д.О. Отта г.Санкт-Петербурга) был выявлен 3071 плод с различными ХА и ВПР, что составило 0,48% от числа беременных, прошедших РПС, в том числе 1703 плода с различными ХА и 1368 плодов с ВПР. Данный средний показатель соответствует нижней границе нормативного значения и свидетельствует в целом о первых позитивных результатах массового обследования беременных женщин на ВПР и ХА в системе РПС по алгоритму FMF, уникальному в своей завершенности, простоте воспроизводимости и контролирования, принятому за основу в Российской Федерации в рамках национального проекта. Данные о динамике показателей эффективности РПС показаны в табл. 13.

За все 3 года работы новой системы ПД прослеживается однозначно положительная динамика, как по числу обследованных, так и по количеству выявленных ВПР и ХА, которая отражена на рис. 12.

Надеемся, что вступление в 2014 г. новых регионов в проект и совершенствование работы уже вступивших позволит продолжить положительную динамику в будущем, сделав доступной современную систему РПС всем беременным женщинам России.

⁷ Погрешность в 10% выявляемости используется вместо округления ожидаемого числа случая синдрома Дауна в большую сторону

Интегральные показатели эффективности системы РПС

ФО	Регион	Чувствительность РПС на с.Дауна	Специфичность РПС на с.Дауна	% ЛПР РПС на с. Дауна	Расчётная чувствительность РПС на с.Дауна	Процент указанных случаев с.Дауна к ожидаемому в популяции	Выявлено при РПС плодов					
							с ХА		с ВПР		с ХА и ВПР	
							Кол-во	% от прош.	Кол-во	% от прош.	Кол-во	% от прош.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	Международный стандарт	85%—95%	99%	<3%		→100%						0,5%—1% ⁸
ДФО	Амурская обл.	*	*	*	99%	99%	23	0,28%	25	0,30%	48	0,58%
ДФО	Камчатский край ⁹	*	*	*	0%	0%	0	0,00%	0	—	0	—
ДФО	Сахалинская обл.	*	*	*	62%	62%	8	0,20%	4	0,10%	12	0,30%
ДФО	Хабаровский край	*	*	*	49%	49%	33	0,27%	55	0,46%	88	0,73%
ПФО	Кировская обл.	63%	99%	1%	33%	33%	13	0,22%	6	0,10%	19	0,32%
ПФО	Оренбургская обл.	58%	99%	1%	36%	58%	26	0,12%	38	0,18%	64	0,30%
ПФО	Пензенская обл.	71%	99%	1%	29%	40%	3	0,03%	18	0,20%	21	0,23%
ПФО	Пермский край	75%	99%	1%	65%	109%	6	0,30%	1	0,05%	7	0,34%
ПФО	Республика Башкортостан	85%	99%	1%	46%	46%	90	0,22%	76	0,19%	166	0,41%
ПФО	Республика Марий Эл	82%	99%	1%	80%	91%	27	0,33%	46	0,56%	73	0,88%
ПФО	Республика Мордовия	50%	99%	1%	23%	47%	8	0,13%	10	0,16%	18	0,29%
ПФО	Республика Татарстан	88%	99%	1%	81%	90%	144	0,33%	91	0,21%	235	0,55%
ПФО	Самарская обл.	85%	99%	1%	69%	77%	55	0,23%	19	0,08%	74	0,30%
ПФО	Саратовская обл.	88%	97%	3%	146%	146%	16	0,76%	19	0,90%	35	1,65%
ПФО	Удмуртская Республика	82%	99%	1%	66%	70%	73	0,37%	61	0,31%	134	0,69%
ПФО	Чувашская Республика	88%	99%	1%	22%	25%	13	0,09%	2	0,01%	15	0,11%
СЗФО	Архангельская обл.	*	*	*	61%	61%	20	0,39%	14	0,27%	34	0,66%
СЗФО	Калининградская обл.	86%	98%	2%	55%	59%	32	0,33%	31	0,32%	63	0,64%
СЗФО	Ленинградская обл.	90%	99%	1%	45%	45%	23	0,26%	17	0,19%	40	0,45%
СЗФО	Республика Коми	58%	99%	1%	18%	31%	26	0,27%	15	0,16%	41	0,43%
СЗФО	Санкт-Петербург — ИАГ	*	*	*	104%	104%	14	1,81%	0	0,00%	14	1,81%
СЗФО	Санкт-Петербург — МГЦ	*	*	*	16%	16%	28	0,07%	0	0,00%	28	0,07%
СКФО	Ставропольский край	*	*	*	79%	79%	18	0,37%	8	0,17%	26	0,54%
СФО	Алтайский край	89%	98%	2%	70%	70%	67	0,42%	24	0,15%	91	0,57%
СФО	Забайкальский край	*	*	*	43%	43%	14	0,18%	1	0,01%	15	0,19%
СФО	Иркутская обл.	83%	99%	1%	64%	64%	34	0,32%	13	0,12%	47	0,44%
СФО	Кемеровская обл. — Кемерово	83%	99%	1%	45%	45%	8	0,15%	7	0,13%	15	0,29%

⁸ Эпидемиологические данные.⁹ Камчатский край не проводил ИПД в 2013 г.

Таблица 12 (окончание)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
СФО	Кемеровская обл. — Новокузнецк	88%	99%	1%	36%	41%	9	0,10%	13	0,14%	22	0,23%
СФО	Красноярский край — Красноярск	92%	98%	2%	58%	58%	22	0,22%	17	0,17%	39	0,38%
СФО	Красноярский край — Норильск	*	*	*	23%	23%	1	0,05%	0	0,00%	1	0,05%
СФО	Новосибирская обл.	95%	98%	2%	104%	104%	74	0,42%	3	0,02%	77	0,43%
СФО	Омская обл.	82%	99%	1%	29%	29%	22	0,16%	16	0,11%	38	0,27%
СФО	Республика Бурятия	*	*	*	44%	44%	23	0,22%	7	0,07%	30	0,28%
СФО	Республика Хакасия	*	*	*	31%	31%	8	0,13%	0	0,00%	8	0,13%
СФО	Томская обл.	77%	99%	1%	55%	55%	22	0,25%	26	0,29%	48	0,54%
УФО	Курганская обл.	*	*	*	68%	68%	14	0,30%	15	0,32%	29	0,61%
УФО	Свердловская обл.	96%	97%	3%	142%	142%	161	1,15%	153	1,10%	314	2,25%
УФО	Тюменская обл.	75%	98%	2%	51%	51%	63	0,38%	39	0,24%	102	0,62%
УФО	Ханты-Мансийский АО	95%	98%	2%	53%	53%	46	0,27%	40	0,23%	86	0,50%
УФО	Челябинская обл.	93%	96%	4%	113%	113%	28	0,63%	2	0,05%	30	0,68%
ЦФО	Белгородская обл.	*	*	*	20%	20%	2	0,08%	1	0,04%	3	0,12%
ЦФО	Брянская обл.	82%	98%	2%	70%	80%	23	0,23%	6	0,06%	29	0,29%
ЦФО	Воронежская обл.	*	*	*	87%	87%	57	0,29%	47	0,24%	104	0,52%
ЦФО	Ивановская обл.	69%	99%	1%	44%	59%	12	0,13%	14	0,15%	26	0,29%
ЦФО	Калужская обл.	*	*	*	9%	9%	2	0,04%	6	0,12%	8	0,16%
ЦФО	Курская обл.	81%	98%	2%	68%	84%	23	0,24%	39	0,40%	62	0,64%
ЦФО	Московская обл.	91%	99%	1%	65%	71%	165	0,32%	228	0,44%	393	0,75%
ЦФО	Рязанская обл.	*	*	*	103%	103%	40	0,60%	21	0,31%	61	0,91%
ЦФО	Смоленская обл.	76%	98%	2%	68%	89%	20	0,25%	27	0,33%	47	0,58%
ЦФО	Тамбовская обл. ¹⁰	*	*	*	0%	0%	0	0,00%	1	0,01%	1	0,01%
ЦФО	Тульская обл.	83%	99%	1%	24%	29%	18	0,19%	12	0,13%	30	0,32%
ЦФО	Ярославская обл.	*	*	*	38%	38%	13	0,18%	18	0,26%	31	0,44%
ЮФО	Астраханская обл.	*	*	*	135%	135%	9	0,50%	6	0,33%	15	0,84%
ЮФО	Республика Адыгея	*	*	*	27%	27%	1	0,06%	2	0,12%	3	0,18%
ЮФО	Ростовская обл.	*	*	*	10%	10%	3	0,02%	8	0,07%	11	0,09%
Все регионы		—	—	—	—	—	1703	0,27%	1368	0,21%	3071	0,48%
Примечание. * — показатели, которые не могут быть достоверно рассчитаны в связи с отсутствием внесённых данных катамнеза в программу Астрайя												

¹⁰ Информация о результатах ИПД в Тамбовской области в программе Астрайя отсутствовала.

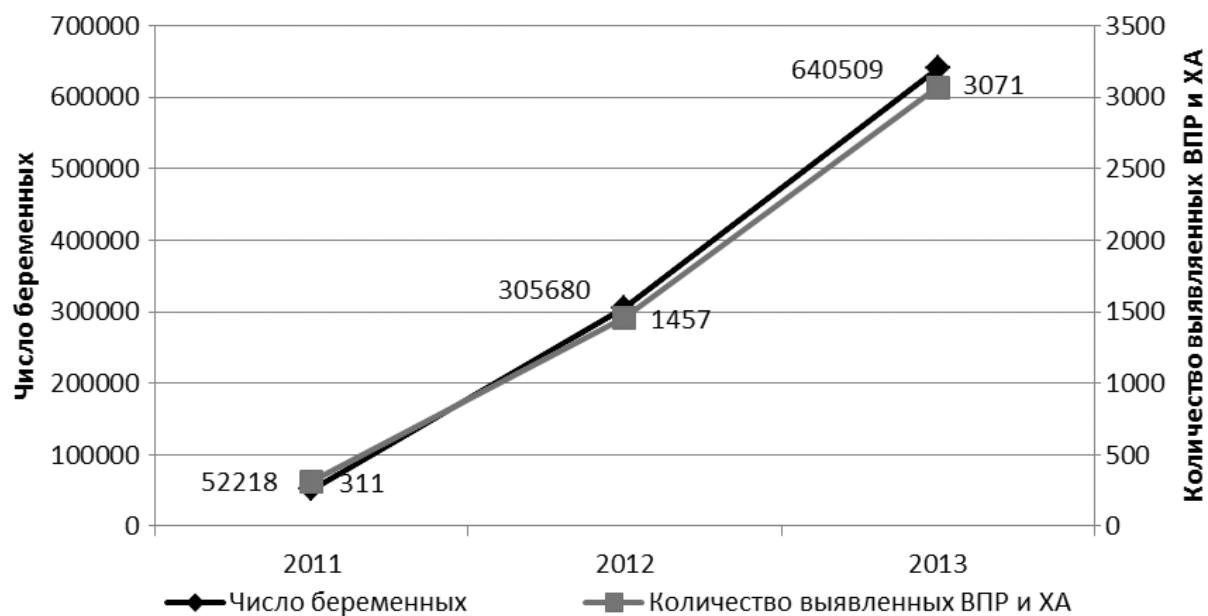


Рис. 12. Динамика числа беременных, прошедших РПС и количества выявленных ВПР и ХА в 2011–2013 гг.

Динамика основных показателей эффективности РПС за период с 2011 по 2013 гг.

Таблица 13

Год	Кол-во регионов	Кол-во обследованных	Кол-во выявленных ХА	Кол-во выявленных ВПР	Кол-во ВПР и ХА
2011	3	52 218	178	133	311
2012	30	305 680	860	597	1457
2013	55	640 509	1703	1368	3071
2011–2013	55	998 407	2741	2098	4839

Основные показатели РПС в Российской Федерации, по данным Аудита-2014 за период 2013 г.

Таблица 14

	Охват РПС, % от взятых на учёт до 12 нед.	Группа высокого риска ХА, % от прошедших РПС	% КЦ от всех ИПД	Эффективность пренатального кариотипирования в целом, %
Международный стандарт	→100%	1–2%	<2%	>15%
Среднее по РФ 2000–2004 гг.	н/д	н/д	42%*	5,9%*
Другие источники		30% (данные ЦПД, Москва, 2007–2009 гг.)	48% (отчёты в МЗРФ, 2010 г.)	
Среднее по РФ (2013 г.)	60%	1,73%	12%	30%

Примечание. н/д — нет данных; * — данные из анализа результатов мультицентрового исследования состояния пренатальной диагностики в некоторых регионах Российской Федерации (Санкт-Петербург, годы исследования — 2000–2004 гг., опубликовано в 2007 г. [4])

**Общая оценка эффективности реализации
мероприятий РПС в Российской Федерации,
по данным Аудита-2014**

В качестве первой обобщённой оценки эффективности новой системы ПД нарушений развития ребёнка, созданной в Российской Федерации в соответствии с мировой практикой, приводится таблица основных показателей РПС. Проведено их сравнение с аналогичными показателями по стандарту FMF и российскими данными по ПД, проводимой до старта приоритетного национального проекта «Здоровье» (табл. 14).

Как видно из представленных данных, новая система ПД по ряду общих показателей показала значимый прогресс в оказании пренатальной помощи. Резкое снижение численности группы высокого риска с 30% до 1,73% (международный стандарт 1—2%) уменьшило число необоснованных инвазивных вмешательств, ранее осуществляемых в России в основном небезопасным методом, КЦ, применяемым сегодня в мире в основном для задач фетальной медицины.

Доля КЦ в структуре ИПД снизилась в 4 раза. При этом с 5,9% (по результатам ПД в разные сроки беременности по данным МЦИ 2000—2004 гг.) до 30% в результате реализации новой системы РПС (данные за 2013 г.) возросла средняя эффективность пренатального выявления хромосомной патологии, определяемая как число установленных ХА к общему числу проведённых инвазивных процедур.

Заключение и выводы

В целом, в Российской Федерации в рамках национального приоритетного проекта «Здоровье» в 2014 г. завершается переход на новую систему комбинированного РПС частых ХА и ВПР у плода на экспертном уровне диагностики с учётом международного опыта и рекомендаций независимой международной врачебной организации FMF. Пренатальное УЗИ в комплексе мероприятий РПС осуществляется специально подготовленными врачами-экспертами УЗД, имеющими сертификат, подтверждающий их компетенцию по измерению маркёров хромосомной патологии у плода (ТВП, оценка НК, кровотоков в венозном протоке и на трикуспидальном клапане), и проходящими ежегодный аудит. Исследование МСМ проводится с использованием эффективных биохимических методов, имеющих допуск FMF для РПС.

Единое для страны программное обеспечение РПС является основным элементом всей системы ПД, делающим возможным проведение регулярного комплексного внутреннего и внешнего аудита с соблюдением защиты персонализированных данных пациентов. Регулярный аудит в рамках единой для всех субъектов России унифицированной программы выявляет как успехи в регионах, так и проблемы, включая организационные недостатки, влияющие на охват РПС, число кабинетов и

специалистов при известной расчётной потребности и др.

Анализ общих показателей, отражающих организационные аспекты системы РПС по состоянию на 1 января 2014 г., показал, что в подавляющем большинстве субъектов Российской Федерации, включенных в МЦИ Аудит-2014, организовано достаточное количество кабинетов ПД, укомплектованных адекватным количеством врачей, сертифицированных на выполнение УЗИ плода в сроках 11—14 недель в соответствии с международными рекомендациями.

МГК регионов оснащены ультразвуковыми аппаратами экспертного класса, полностью соответствующими требованиям к проведению УЗИ экспертного уровня. Работа пренатальных кабинетов экспертного уровня в целом организована правильно, в соответствии с предложенной к исполнению моделью РПС, поскольку в 96% регионов УЗИ и анализ крови проводятся одновременно, а средний срок обследования беременных составил 12+4 недель, что является оптимальным для проведения первого скринингового обследования. Оснащение всех биохимических лабораторий соответствует требованиям, предъявляемым к скрининговым исследованиям по международному стандарту FMF. Подтверждающая диагностика проводится в 90% регионов и представлена кариотипированием, являющимся на сегодняшний день «золотым стандартом ПД». Кроме того, более 50% регионов располагают возможностью проведения дополнительных современных методов лабораторного исследования плодного материала.

Контроль качества биохимических исследований МСМ у беременных и лабораторных исследований плодного материала (кариотип) осуществляется в большинстве субъектов России (80% и 76% соответственно) и, тем не менее, этот показатель требует строгого контроля и увеличения количества регионов, участвующих в ФСВОК до 90—95%. Участие в ФСВОК является обязательным для биохимических и цитогенетических лабораторий, в том числе работающих по программе РПС.

Таким образом, представленные данные позволяют сделать вывод о том, что в субъектах, включенных в Аудит-2014 и в данное МЦИ, к настоящему времени создана система пренатального обследования нового типа, позволяющая адекватно и эффективно реализовывать мероприятия по ПД нарушений развития ребёнка.

Анализ показателей, отражающих выполнение организационных мероприятий РПС, выявил ряд проблем, которые должны быть разрешены в ходе дальнейшей работы. Доля беременных, прошедших РПС в установленные сроки 11—14 недель, в среднем по всем регионам, участвующим в Аудите-2014, составила 60% (при миллионе обследований за 2011—2013 гг.), что пока не соответствует рекомендуемому показателю для массового скрининга (80%). Показатель охвата скринингом по ре-

гионам варьировал в широких пределах: от 1% до 95%, и это позволяет сделать вывод о том, что некоторые регионы до сих пор не смогли направить большую часть беременных на обследование в I триместре в пренатальные кабинеты экспертного уровня. Данный факт, по-видимому, можно объяснить недостаточной эффективностью информационно-просветительской работы на местах и отсутствием должного внимания к становлению РПС в субъекте со стороны руководителей в сфере здравоохранения. Организация РПС требует постоянного контроля работы врачей женских консультаций, направляющих беременных женщин в кабинеты ПД, и обязательной работы с беременными. О недостаточном уровне организации информационно-просветительской работы о ПД ВНЗ свидетельствуют и итоги медико-генетического консультирования пациенток, попавших в группу риска по результатам скрининга. В среднем только 48% пациенток с высоким риском рождения ребёнка с ХА, прошли ИПД, при этом по регионам показатель варьировал от 8% до 80%.

Оценка показателей, отражающих методические аспекты РПС, позволяет признать, что в целом система заработала и основные параметры (величина группы риска, качество оценки ТВП и НК) в среднем близки или соответствуют международным стандартам. Вместе с тем, по регионам показатели значительно варьируют, что отражает трудности, неизбежно возникающие на первых этапах работы. Более детальный анализ проблем и методических ошибок по отдельным регионам будет проведён в следующем номере журнала. Предварительно можно сделать однозначный вывод о том, что лучшие и стабильные показатели работы за прошедший период были зарегистрированы в тех субъектах Российской Федерации, где с первых дней осуществлялся тщательный и планомерный контроль за работой врачей экспертного уровня со стороны ведущих профильных специалистов и администрации, а также проводились анализ допущенных ошибок и регулярные продуктивные тренинги, семинары для врачей-экспертов УЗД.

Показатели, отражающие роль ИПД в постановке окончательного диагноза ХА в системе РПС, неоднозначны, а отсутствие полной информации по ИПД в некоторых регионах не позволяет в рамках настоящего МЦИ проанализировать все ошибки. В какой-то степени проблемы с организацией проведения ИПД можно объяснить тем, что для части регионов современные лабораторные методы исследования плодного материала в I-м триместре беременности являются новыми, до конца не освоенными и требующими особой консолидации административных и организационных ресурсов для усиления лабораторного звена в системе РПС. Остро стоят в регионах вопросы подготовки специалистов и оснащения лабораторным оборудованием для подтверждающей диагностики, которое предполагалось приобрести за счёт выделяемых из федерального бюджета финансовых средств.

Кроме того, необходимо обратить особое внимание, что ошибки специалистов в работе с программой, так же как некорректное внесение данных может исказить конечный результат. Анализ интегральных показателей, отражающих эффективность системы РПС на примере выявления трисомии по хромосоме 21, а также данные по выявляемости ВПР в ранние сроки, свидетельствуют о том, что эта часть работы, как в капле воды, отражает все проблемы РПС, включая работу с программой Астрайя. В целом средний показатель выявляемости ХА в группе прокариотипированных плодов при ИПД (30%) соответствует требованиям международного стандарта и свидетельствует о правильной общей организации РПС. Но для проведения объективного анализа всей системы РПС абсолютно необходима корректная работа с программным обеспечением и использование его не только для расчёта рисков. Полный расчёт всех показателей, позволяющих оценить эффективность мероприятий РПС в регионе, возможен только при условии ввода участвующими в мероприятиях скрининга специалистами всех данных, включая исходы беременностей в группе риска, а также рождение детей с ВПР и ХА у беременных, прошедших РПС. Отсутствие системы мониторинга и регистра ВПР в субъекте не позволит достоверно рассчитать и оценить чувствительность и специфичность РПС, поскольку медико-генетическая служба в этом случае не имеет всех данных об исходах беременностей и родов ребёнком с генетическими нарушениями. Несмотря на то, что все участники МЦИ при дополнительном запросе подтвердили наличие в субъектах системы мониторинга и регистра ВПР, полученные в ходе проведённого анализа данные позволяют предположить, что она не работает, либо её сведения не вносятся в базу данных РПС. Только планомерный сбор катамнезов с использованием сведений из регионального регистра ВПР, внесение в программу Астрайя всех случаев рождения детей с ХА и пороками развития, подлежащими диагностике в I-м триместре беременности, позволят получить реальные интегральные показатели эффективности РПС в субъекте.

Таким образом, в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» по ПД нарушений развития ребёнка в стране внедрена новая, контролируемая и управляемая современная и эффективная перинатальная технология, представляющая одно из лучших достижений последнего десятилетия в данном направлении. Для реализации реформы ПД Правительство Российской Федерации и Министерство здравоохранения приложили максимум усилий в части финансирования и методического руководства по обеспечению выполнения всех мероприятий РПС.

За 4-летний период курсом пренатальной диагностики кафедры медицинской генетики РМАПО, организованным по инициативе Минздравсоцразвития Российской Федерации в 2011 г., помимо 30 плановых циклов тематического усовершенствования, подготовлено и

проведено 2 республиканские и множество региональных/зональных конференций, выездных научно-практических семинаров и школ, мастер-классов. Сегодня Россия занимает 4-е место среди 195 стран мира по числу прошедших подготовку для выполнения пренатальных ультразвуковых исследований в 1-м триместре беременности специалистов, уступая лишь США, Великобритании и Индии, тогда как к 2010 г. мы имели всего лишь 13 врачей такого уровня.

Качественно изменились показатели выявления летальных и некорригуемых ВПР и частых ХА, в том числе синдрома Дауна, в 1-м триместре беременности, что свидетельствуют об успешном внедрении новой системы ПД в стране.

Переход на новый алгоритм ПД практически завершен, и его мероприятия закреплены действующим Приказом Минздрава России №572 от 01.11.2012 г., выполнение которого распространяется на все медицинские организации, оказывающие акушерско-гинекологическую помощь, независимо от форм собственности, на частные центры и клиники в том числе. Выбирая частное медицинское учреждение, беременная женщина должна получить всю медицинскую помощь в гарантированном объеме и надлежащего качества, что определено Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». А потому следующим этапом должно быть реформирование системы оказания пренатальной диагностической помощи в части РПС в негосударственных учреждениях.

Принципы апробированной в ходе реализации мероприятий системы РПС будут предложены Министерству здравоохранения Российской Федерации в качестве

основы для формирования клинических рекомендаций (протоколов), закрепляющих правовую основу РПС как современной и эффективной ПД.

Путь, который с 2010 г. прошли региональные мультидисциплинарные команды профессионалов во главе со специалистами медико-генетических консультаций и центров по организации в субъектах России ПД качественно нового уровня, достоин уважения, а вложенный каждым труд — признания. Впереди закрепление полученного опыта и устранение проблем и ошибок для достижения результатов, адекватных прилагаемым усилиям. Аудит РПС в отечественном здравоохранении должен стать регулярным и конструктивным, его результаты должны быть широко известны профессиональному врачебному сообществу посредством публикаций и выступлений, а также использоваться организаторами здравоохранения в субъектах Российской Федерации для принятия административных решений, направленных на поддержание и совершенствование внедренного алгоритма и всех его мероприятий.

Первый российский опыт трансфера и масштабирования новой для страны методики РПС и полученные результаты открыты для диалога со всеми заинтересованными профессиональными организациями, медицинскими сообществами и врачами в рамках соблюдения принципов согласованности мероприятий ПД с существующей в мире практикой и техническим прогрессом, что обеспечит возможность своевременно внедрять новые пренатальные скрининговые методы, включая известные сегодня в практике ряда стран мира методы неинвазивного пренатального генетического тестирования по фрагментированной внеклеточной ДНК плода в крови матери.

Принципы проведения РПС по стандарту FMF

Создатель и бессменный руководитель FMF профессор Кипрос Николаидес с конца прошлого века занимался вопросами пренатального скрининга в I-м триместре беременности и вклад его в развитие данного направления для мировой науки и практики огромен. Делая «просто видимое» — «измеряемым», К. Николаидес впервые описал факт патологического состояния шейной складки у плода, как характерного маркера ХА, стандартизировал правила измерения ТВП и многих других маркеров хромосомной патологии. FMF впервые в мире разработал стандартизацию полученных эхографических изображений плода, переводящую профессию врача, занимающегося УЗИ при беременности, «из театра теней» в мир стандартов, сертифицированных сканов и строго достоверной УЗД.

Ещё два десятка лет назад в мире врачей, осуществляющих наблюдение за беременными женщинами, существовал прочный миф о том, что все основные осложнения реализуются, либо возникают во второй половине беременности. Из этого следовали рекомендуемые сроки посещения врача: 16, 24, 28, 30, 32, 34, 36, 37, 38, 39, 40 недель. Однако, как показали многочисленные исследования перинатологов всего мира, и, в первую очередь,

учёных FMF, львиная доля всех грозных осложнений беременности, манифестирующих во второй половине, зарождается в сроки до 12 недель. Было доказано, что срок первого скринингового осмотра (11—14 недель беременности), оптимален не только для диагностики большинства летальных и инвалидизирующих ВПР и ХА, но и позволяет сформировать группы риска по развитию таких осложнений, как преэклампсия, задержка внутриутробного развития плода, преждевременные роды, вносящих огромный вклад в структуру перинатальных потерь и инвалидности [45]. К. Николаидесом было предложено «перевернуть» пирамиду наблюдения за беременной женщиной, из чего следовало, что максимум информации можно извлечь уже в сроки первого скринингового осмотра, когда сформированы предпосылки и патофизиология дальнейших патологических процессов, проявляющихся позже. По предложению К. Николаидеса, целевые осмотры должны проводиться в 12, 20, 37 и 41 неделю беременности (рис. 13).

1. Ультразвуковое исследование в системе РПС в сроке 11—14 недель беременности

Преимуществами проведения УЗИ в 11—14 недель, помимо определения точного срока беременности, являются: ранняя диагностика многих пороков развития плода, оценка маркеров ХА для формирования группы беременных высокого риска по ХА у плода, определение хориальности при многоплодной беременности в качестве важнейшего фактора, определяющего её исход, а также возможность выявить женщин группы высокого риска по развитию преэклампсии в поздние сроки беременности [5, 59].

Важнейшим ультразвуковым параметром для определения срока беременности, определяющим возможность проведения РПС, является *КТР плода*. Установлено, что для измерения ТВП КТР должен быть в пределах 45—84 мм. В норме ТВП увеличивается с увеличением КТР плода [56]. Правильное измерение КТР имеет большое значение, поскольку программой расчёта риска все нормы ультразвуковых и биохимических маркеров рассчитываются на величину КТР. Для корректного измерения КТР плод должен находиться в нейтральном положении, измерения проводятся в среднесагитальном скане (рис. 14).

Толщина воротникового пространства (ТВП) является основным и необходимым маркером для оценки индивидуального риска по хромосомной патологии. Воротниковое пространство — это скопление жидкости в подкожной клетчатке на задней поверхности шеи плода в I триместре беременности. По критериям FMF термин «ТВП» используется вне зависимости от размера, наличия перегородок,

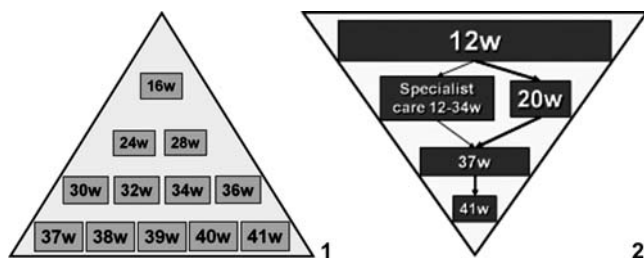


Рис. 13. Пирамиды рекомендуемых сроков осмотра беременной женщины: 1 — старая модель акушерского мониторинга; 2 — новая модель акушерского мониторинга.



Рис. 14. Корректное измерение КТР плода.

эхогенности, распространённости (термин *кистозная гигрома* для срока 11—14 недель беременности не употребляется). Частота встречаемости хромосомных или других дефектов у плода зависит от величины, а не от внешнего вида ТВП [5, 56, 59]. Во втором триместре беременности воротниковое пространство, как правило, исчезает, но в некоторых случаях преобразуется в шейный отёк или кистозную гигрому (шейную лимфангиому) с наличием или отсутствием генерализованного отёка.

Правила корректного измерения ТВП (рис. 15):

1. Адекватное увеличение: изображение должно быть таким, чтобы на экране оставалась только голова и верхняя часть грудной клетки плода;
2. Нейтральное положение головы. При разгибании головы плода величина ТВП может увеличиваться, тогда как при сгибании головы плода, измерение может быть меньше его реального значения;
3. Среднесагиттальный скан (должны визуализироваться экзогенный кончик носа, небный отросток верхней челюсти, диэнцефалон);
4. Дифференцировка эхосигналов от кожи плода и от амниона;
5. Правильная постановка калиперов: они должны быть установлены в самом широком месте воротникового пространства на внутренние границы эхопозитивных линий, представляющих собой кожу и мягкие ткани плода, окружающие позвоночник. Производится несколько измерений и берётся одно более корректное, удовлетворяющее необходимым критериям;
6. Пуповина может располагаться вокруг шеи плода в 5% случаев и приводить к ложному увеличению ТВП. В таких случаях измерение ТВП должно проводиться по обе стороны от пуповины, а для оценки риска хромосомной патологии плода используется среднее значение двух измерений.

Аномальное увеличение ТВП ассоциируется с трисомией по хромосоме 21 и другими частыми ХА, более чем с 50 пороками развития плода и генетическими синдромами, а также с внутриутробной гибелью плода. И, тем не менее, большинство случаев с увеличенным ТВП заканчивается рождением здоровых детей [5, 30, 44, 59].

Патофизиология увеличения ТВП связана с разнородной группой условий, предполагающих, что нет единого механизма, лежащего в основе накопления жидкости под кожей шеи плода. Возможные механизмы включают в себя: пороки развития, дисфункцию сердца, венозный застой в голове и шее, нарушение лимфатического дренажа, анемию, гипопроотеинемия, инфицирование плода.

Доля плодов с хромосомными дефектами увеличивается экспоненциально с увеличением ТВП: с 0,2% для тех, у кого ТВП находится между 5-й и 95-й перцентилями, до 65% при ТВП 6,5 мм и более. У 80% плодов с трисомией по хромосоме 21 ТВП будет более 95-й перцентиля. Значение ТВП плода выше при трисомии по хромосомам 18 и 13 по сравнению с трисомией по хромосоме 21 [22, 56].

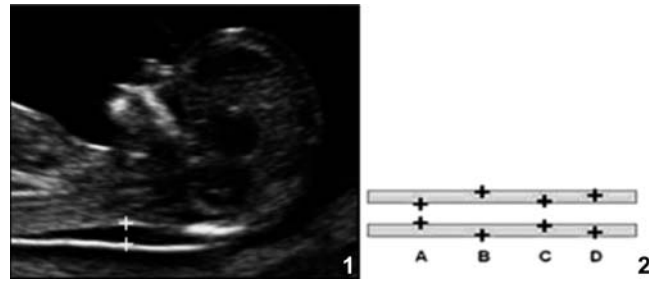


Рис. 15. Правильное измерение ТВП: 1 — среднесагиттальный скан; 2 — С — правильное положение калиперов.

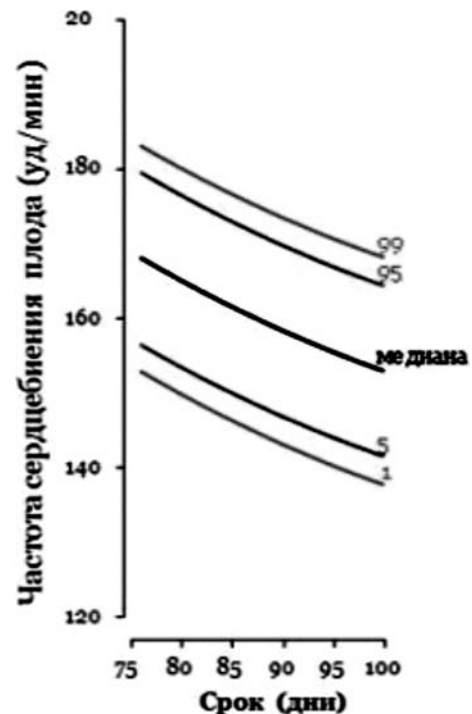


Рис. 16. ЧСС в норме с 11-й по 14-ю неделю гестации (www.fetalmedicine.org).

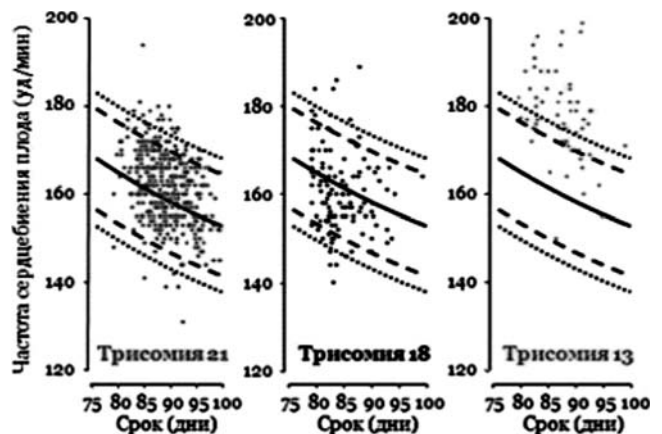


Рис. 17. Распределение ЧСС при трисомиях хромосом 21, 18, 13 с 11-й по 14-ю неделю беременности (www.fetalmedicine.org).

Частота сердечных сокращений плода (ЧСС). Измерение частоты сердцебиения плода проводится при оценке 6—10 сердечных циклов с использованием импульсного доплеровского картирования. В норме ЧСС увеличивается с 110 уд./мин в 5 недель беременности до 170 уд./мин в 10 недель, а затем постепенно снижается до 150 уд./мин в сроке 14 недель беременности (рис. 16).

При наличии ХА имеются некоторые тенденции в изменении этого параметра: при трисомии по хромосоме 21 ЧСС плода несколько увеличена и превышает 95-й перцентиль примерно в 15% случаев, при трисомии по хромосоме 18 ЧСС плода несколько снижена и не достигает 5 перцентили примерно в 15% случаев, при трисомии по хромосоме 13 ЧСС плода значительно увеличена и превышает 95 перцентиль в 85% случаев. Из этого следует, что включение ЧСС в протокол комбиниро-

ванного скрининга в I триместре вносит вклад в диагностику трисомии по хромосомам 21 и 18 и значительно увеличивает частоту выявления трисомии по хромосоме 13 (рис. 17).

Включение ЧСС плода в протокол обследования является важным фактором для дифференциальной диагностики трисомии по хромосомам 18 и 13, при которых у плодов будет также увеличиваться ТВП и снижаться концентрация св. β -ХГЧ и ПАПП-А [5, 44, 59].

Дополнительные ультразвуковые маркёры ХА

Расширение протокола осмотра с оценкой дополнительных ультразвуковых маркёров (оценка НК, кровоток в венозном протоке и на трикуспидальном клапане) улучшает чувствительность комбинированного скрининга. Однако их оценка требует дополнительного обучения врача УЗИ и получения сертификатов компетентности на проведение данного вида исследования, так как только после получения врачом доступа к конкретному виду измерений программа расчёта риска будет учитывать эти данные.

Оценка носовой кости (НК). Правила выведения правильного скана для оценки НК, такие, как: размер плода, увеличение, среднесагиттальный срез — используются идентично сканам для измерения ТВП. Таким образом, при выведении корректного скана для измерения ТВП, что является обязательным при проведении УЗИ в сроки 11—14 недель беременности, оценка НК проводится в том же самом срезе, не требуя получения дополнительных изображений. Если все критерии соблюдены, то на уровне носа плода должны быть видны три чётко различимые линии: верхняя линия представляет собой кожу, книзу от неё визуализируется более толстая и более эхогенная, чем кожа, носовая кость. Третья линия, визуализируемая впереди от носовой кости и на более высоком уровне, чем кожа, это кончик носа плода (рис. 18 и 19).

Считается, что НК нормальна, когда она по своей структуре более эхогенна, чем надлежащая кожа, и патологична (отсутствует), если она не видна, или её эхогенность такая же или меньше, чем эхогенность кожи.

В мире проводились многочисленные работы, посвящённые измерению и оценке НК в сроках 11—14 недель беременности. Некоторые авторы предлагают лишь оценивать её наличие или отсутствие (+/–) [24]. Некоторые работы, кроме оценки, посвящены правилам измерения НК, сравнивая её длину с нормативными для данного срока беременности значениями [23, 36, 52].

Эволюция оценки этого маркёра и мнение специалистов на этот счёт — сегодня одна из самых обсуждаемых проблем, не до конца решённых в скрининге 1-го триместра беременности. Безусловно, сторонники теории, что для каждой расы (азиаты, афроамериканцы и т.д.), и популяции народов (буряты, калмыки, народы Северного Кавказа) должны существовать свои процен-



Рис. 18. Нормальная носовая кость.



Рис. 19. Отсутствие носовой кости.

тельные нормативы размеров НК для каждого КТР плода, правы. Однако проведение этих исследований возможно лишь тогда, когда в рамках безвыборочного скрининга на нормальных плодах будут проведены МЦИ исследования с измерением НК.

Метод оценки НК $\pm$, когда надо сравнить экзогенность кожи и НК, является «аппаратозависимым», т.е. его результаты очень вариабельны и зависят от технических настроек ультразвукового сканера. При получении «жесткого» изображения, характерного для некоторых ультразвуковых аппаратов со специфическими заводскими настройками для осмотра плода в I-м триместре, экзогенность кожи будет всегда сопоставима (одинакова) с экзогенностью НК. Вследствие этого у врачей практического звена, не имеющих возможности работать на ультразвуковых аппаратах «премиум» класса, возникнут объективные трудности с оценкой этого важного дополнительного маркера.

В работах некоторых авторов установлено, что при трисомии по хромосоме 21 в I-м триместре беременности лишь у 25% плодов НК отсутствовала, в 36% случаев она была гипоплазирована [37]. Учитывая то, что многие работы были проведены на различных по составу группах населения, данные по частоте отсутствия НК у разных авторов различны. Так, в усреднённых данных по МЦИ FMF, в 11–14 недель НК отсутствует: у 1,2–2,6% эуплоидов [32, 34, 46], у 60% плодов с трисомией по хромосоме 21, у 50% плодов с трисомией по хромосоме 18, у 40% плодов с трисомией по хромосоме 13 [5].

Оценка НК улучшает результаты комбинированного скрининга. Частота обнаружения увеличивается с 90% до 93%. Частота ложноположительных результатов уменьшается с 3,0% до 2,5% [5, 34].

Оценка кровотока в венозном протоке. Венозный проток, являясь сосудом, соединяющим вену пуповины с нижней полой веной, играет важную роль в предпочтительном шунтировании оксигенированной крови к мозгу плода. Венозный проток оценивается в покое, при адекватном увеличении, в правильном правом вентральном сагиттальном срезе туловища плода. Существуют специфические настройки импульсного и цветового доплеровского картирования для адекватной оценки этого сосуда [5, 59] (рис. 20).

Реверсная а-волна в венозном протоке в сроке 11–14 недель обнаруживается у 4% плодов, встречаясь чаще при низком уровне ПАПП-А в сыворотке крови матери, ассоциируясь с увеличением риска по ХА, по врожденным порокам сердца у плода, с риском внутриутробной гибели плода (рис. 21).

Реверсная а-волна встречается примерно у 3% эуплоидов, у 65% плодов с трисомией 21, у 55% плодов с трисомией 18-й и трисомией 13-й хромосомы [42]. В 80% случаев реверсной а-волны исход беременностей благоприятен. Кровоток в венозном протоке целесооб-

разно исследовать во всех случаях не только преимущественно для улучшения результатов скрининга хромосомных аномалий, но также для выявления беременностей высокого риска по формированию пороков сердца и внутриутробной гибели плода. Оценка кровотока в венозном протоке (пульсационного индекса) улучшает результаты комбинированного скрининга. Частота обнаружения патологии плода увеличивается с 90% до 95%. Частота ложноположительных результатов уменьшается

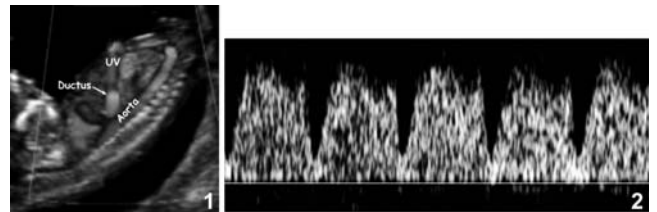


Рис. 20. Кровоток в венозном протоке: 1 — корректный скан; 2 — нормальный спектр кровотока. Положительная а-волна.

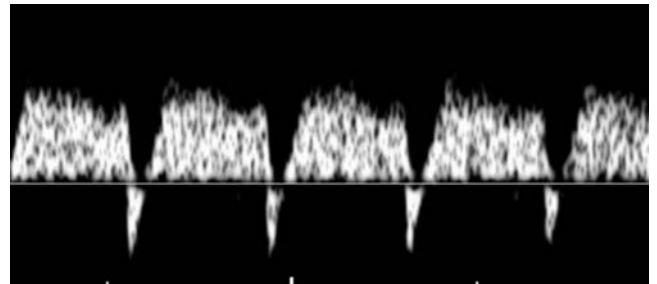


Рис. 21. Реверсная а-волна в венозном протоке.

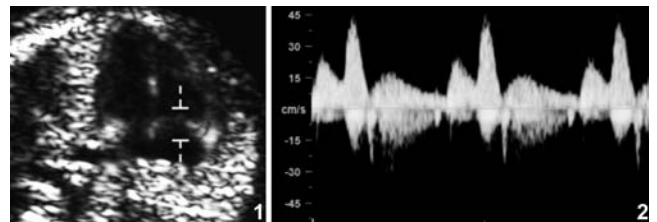


Рис. 22. Правильная оценка кровотока через трикуспидальный клапан: 1 — адекватный скан; 2 — нормальный спектр кровотока.

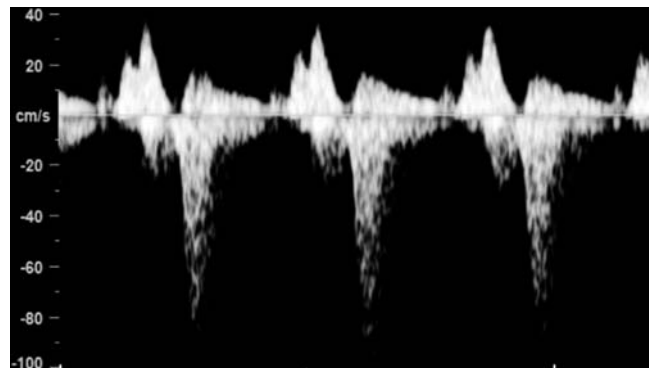


Рис. 23. Трикуспидальная регургитация.

с 3,0% до 2,5% [41]. В последних версиях программы расчета риска Астрайя для оценки венозного протока используется не констатация факта норма/реверс, а числовое значение пульсационного индекса.

Оценка трикуспидального кровотока. Трикуспидальный кровоток оценивается, когда плод находится в покое, при адекватном увеличении, скане чёткого четырёхкамерного среза сердца плода и соблюдении необходимых специфических настроек импульсного доплеровского картирования [5, 59] (рис. 22).

В 11–14 недель беременности трикуспидальная регургитация обнаруживается у 1% эуплоидов, у 55% плодов с трисомией по хромосоме 21, у 30% плодов с трисомией по хромосоме 18, и у 30% плодов с трисомией по хромосоме 13 [27] (рис. 23). Трикуспидальная регургитация чаще встречается при ХА у плода при одновременном наличии у него крупных врождённых пороков сердца [33].

Оценка трикуспидального кровотока улучшает результаты комбинированного скрининга. Частота обнаружения ХА возрастает с 90% до 95%. Частота ложноположительных результатов уменьшается с 3,0% до 2,5% [5, 59].

Скрининг маркёрных для хромосомных заболеваний пороков развития

Для ультразвуковой оценки состояния плода используют не только ТВП, состояние НК, оценку кровотока в венозном протоке и на трикуспидальном клапане, но и дополнительные ультразвуковые маркёры. Так, существуют врождённые пороки, которые являются маркёрными для хромосомных заболеваний, наличие которых значительно увеличивает индивидуальный риск по ХА. Таких пороков пять: голопрозэнцефалия (увеличивает риск по трисомии хромосомы 13), атриовентрикулярный

канал (АВК) (увеличивает риск по трисомии хромосомы 21), диафрагмальная грыжа (увеличивает риск по трисомии хромосомы 18), омфалоцеле и мегацистис увеличивают риск по трисомиям хромосом 13 и 18 (рис. 24).

Диагностика этих состояний и правильная регистрация их в программе расчёта риска позволяет оптимизировать диагностический поиск ХА в системе РПС.

Скрининг пороков развития плода. При УЗИ в 11–14 недель можно выявить широкий спектр ВПР плода. Некоторые из этих ВПР сочетаются с увеличением ТВП: врождённые пороки сердца, диафрагмальная грыжа, омфалоцеле, атрезия мочевыводительных путей, аномалия стебля тела, некоторые скелетные дисплазии, неразделившиеся двойни и др. При других пороках ТВП обычно бывает нормальной: акrania/анэнцефалия, голопрозэнцефалия, черепно-мозговые и спинно-мозговые грыжи, гастрошизис. Как уже указывалось выше, наличие голопрозэнцефалии, диафрагмальной грыжи, АВК, омфалоцеле, мегацистиса повышает индивидуальный риск по тем или иным хромосомным дефектам.

Специально подготовленный и сертифицированный на проведение РПС специалист УЗИ уже в 12 недель беременности может исключить ряд клинически значимых ВПР, в том числе некоторые врождённые пороки сердца, и дать большинству родителей благоприятный прогноз. Раннее выявление ВПР способствует определению адекватной акушерской и постнатальной тактики [59].

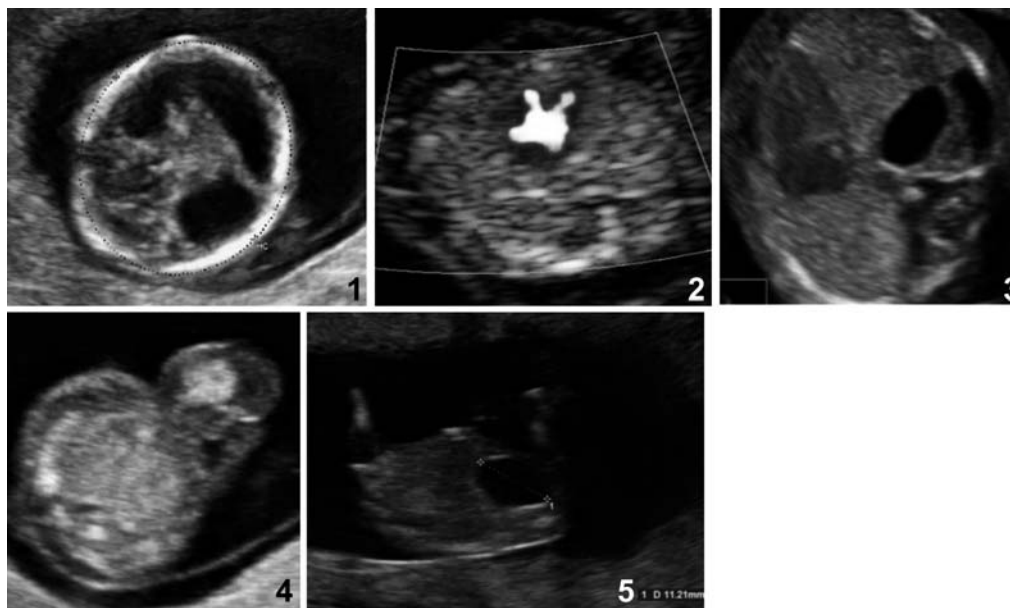


Рис. 24. Маркёрные для ХА врождённые пороки развития:

1 — голопрозэнцефалия; 2 — АВК; 3 — диафрагмальная грыжа; 4 — омфалоцеле; 5 — мегацистис.

2. Биохимический скрининг в системе РПС в сроке 11–14 недель беременности

БХС I триместра включает в себя измерение концентрации МСМ: свободной бета-единицы хорионического гонадотропина человеческого, св. β -ХГЧ, и ассоциированного с беременностью протеина плазмы А, ПАПП-А. [5, 50]. Частые хромосомные трисомии плода ассоциируются с изменением концентрации различных веществ, синтезируемых плодом или плацентой. Значения концентрации св. β -ХГЧ и ПАПП-А зависят от типа используемого аппарата и реагентов, срока беременности, веса матери, этнической принадлежности, курения, наличия сахарного диабета и применения вспомогательных репродуктивных технологий [5, 38]. Каждое измерение концентрации каждого маркера переводится в Медиану от Множеств (МоМ) для данного срока гестации, с обязательным указанием всех вышеперечисленных параметров. Недоучёт их может привести к неправильному расчёту риска. Например, у женщин негроидной расы уровень ПАПП-А примерно на 60% выше, чем у женщин европеоидной расы, и отсутствие указания этнической принадлежности пациентки может привести к значительной недооценке риска по трисомии хромосомы 21 у женщин негроидной расы. В то же время у курящих женщин и при беременности в результате ЭКО уровень ПАПП-А снижен, что может быть неправильно расценено, как увеличение риска синдрома Дауна.

Тенденции изменения биохимических маркеров при трисомии по хромосоме 21 таковы: св. β -ХГЧ выше, чем при нормальной беременности, и максимальные различия в концентрации наблюдаются в 13 недель, концентрация ПАПП-А ниже, чем при нормальной беременности, а максимальные различия в концентрации наблюдаются в 11 и даже в 9–10 недель. Однако разница в концентрации ПАПП-А при нормальной беременности и при трисомии по хромосоме 21 в 11 недель выше, чем разница в концентрации св. β -ХГЧ в 13 недель, поэ-

тому и общая эффективность БХС выше в сроке 11 недель по сравнению с 13 неделями беременности. Концентрация ПАПП-А ниже при трисомиях хромосом 18 и 13 по сравнению с трисомией по хромосоме 21. Концентрация св. β -ХГЧ при трисомии по хромосоме 21 высокая, тогда как при трисомиях по хромосомам 18 и 13 она снижается [59].

Скрининг в I триместре беременности с использованием возраста матери, ТВП, ЧСС и концентрации св. β -ХГЧ и ПАПП-А может выявить около 90% плодов с трисомией по хромосоме 21 при частоте ложноположительных результатов 3%. Использование специальных алгоритмов оценки МСМ для трисомий по хромосомам 18 и 13, в дополнение к алгоритму для трисомии по хромосоме 21, увеличивает частоту выявления синдромов Эдвардса и Патау с 75% до 95% с незначительным увеличением частоты ложноположительных результатов с 3% до 3,1% [19, 30, 31, 34, 44, 56].

Исходя из допущенных FMF биохимических методов для проведения анализа МСМ в I триместре, распространение в РФ получили следующие аналитические системы: Криптор (Brahms Kryptor (Thermo Scientific, США) и Дельфия (AutoDelfia, DelfiaXpress (Perkin Elmer, США)). При принятии за стандарт алгоритма расчётов программой Астрайя зависимости медиан МСМ от срока беременности (при беременности плодом с нормальным кариотипом), полученные средние значения МоМ (точнее, медианы МоМ) в обследованных выборках должны быть равны 1,0 или очень близки к 1,0 [26, 29, 46]. Выборкой, в которой необходимо оценивать медианы МоМ, следует считать не только совокупность обследованных беременных в регионах, но и совокупность обследованных беременных каждым специалистом УЗД (не менее 500 обследованных, в зависимости от характеристик выборки). В регионе за определённый промежуток времени можно наблюдать очень близкие к 1,0 расчётные показатели МоМ для всей выборки обследованных женщин. Однако картина медиан МоМ у разных специалистов УЗД может значительно

Таблица 15

Причины смещения медиан МоМ биохимических маркеров

Объективные (способы коррекции медиан сыровоточных материнских маркеров заложены в программе Астрайя)	Субъективные (способы коррекции — контроль качества измерения КТР каждого специалиста УЗД, преаналитических и аналитических этапов скрининга)
Популяционные отличия концентрации маркеров в крови беременных женщин [17, 25, 39, 47, 55]	Некорректное измерение КТР [35]
Индивидуальные отличия концентрации маркеров в крови (вес, курение, сахарный диабет, ЭКО, стимуляция овуляции, учёт МоМ МСМ при предыдущей беременности) [28, 38, 40, 46, 53, 54, 57]	Преаналитический и постаналитический этапы: — ошибки записей в талонах врачами ЖК или специалистами УЗ диагностики; — ошибки операторов при занесении данных анамнеза или УЗИ, датах обследования, забора крови, результатов кариотипа в программу; — ошибки сбора, обработки, доставки, хранения образцов крови; — возможная селекция выборки обследуемых пациенток.
Различия в определении концентраций сыровоточных маркеров с помощью различных аналитических систем [26, 55]	Аналитический этап (внутренний и внешний контроль качества количественных лабораторных исследований)

отличаться от 1,0 (по аналогии с отклонением измерений ТВП у каждого окружного специалиста УЗИ и в регионе, в целом).

Необходимо отметить значительное влияние типа аналитической системы на измерение МСМ. Аналитическая система — это совокупность прибора с программным обеспечением, реагентами, калибраторами и расходными материалами, а также персоналом, задействованным в данной работе (медицинские и немедицинские специальности). В условиях РПС к аналитической системе необходимо отнести и программы расчёта МоМ МСМ и риска ХА, в целом.

Следует подчеркнуть, что систематическое завышение расчётов МоМ для ПАПП-А ведёт к снижению выявляемости синдрома Дауна у плода, а завышение МоМ для св. β -ХГЧ к снижению выявляемости синдромов Эдвардса, Патау и триплоидии. Коррекция региональных медиан МСМ легко выполняется путём установления корректирующих коэффициентов, но сдвиг (коррекция) медиан МСМ требует осторожного и взвешенного отношения. Прежде, чем воспользоваться возможностью введения поправочных коэффициентов, корректирующих отклонения медиан МСМ от заложенных в программе по объективным причинам, следует проанализировать и устранить субъективные причины смещения медиан. В табл. 15 представлены объективные и субъективные причины отклонения показателей медиан МоМ от единицы и способы их коррекции. В различных регионах России могут встретиться ошибки преаналитического, аналитического и постаналитического этапов комплексного скрининга, которые могут быть проанализированы только при постоянном взаимодействии профессионалов разного профиля. Так, сравнение показателей медиан МоМ в группе пациенток каждого специалиста УЗИ в регионе между собой и с суммарным значением медианы МоМ региона позволяет заподозрить неправильное измерение КТР, либо нарушение преаналитического этапа. Сравнение разных лабораторий или результатов с разных анализаторов внутри региона, а также внешний контроль качества позволяют выявить отклонения аналитического этапа.

Таким образом, показатель медианы МоМ необходимо использовать как инструмент аудита работы всех специалистов, участвующих в массовом скрининге.

В оценке контроля качества систем клинической лабораторной диагностики считается, что около 70% ошибок в исследованиях приходится на преаналитический этап, 10—15% ошибок на аналитический этап и 10—15% — на постаналитический этап работы, потому необходимо тщательно анализировать и устранять как объективные, так и субъективные причины смещения медиан МоМ МСМ от значения 1,0.

3. Расчёт индивидуального риска хромосомной патологии по результатам РПС в сроке 11—14 недель беременности

У каждой беременной женщины есть риск родить ребёнка с хромосомной патологией. Базовый или исходный риск определяется возрастом беременной женщины и сроком беременности. Риск трисомий по хромосомам 21, 18, 13 увеличивается с возрастом матери и снижается со сроком беременности, так как около 30% плодов с болезнью Дауна и до 80% плодов с трисомией по хромосомам 18 и 13 погибают с 12-й по 40-ю неделю беременности. Исходя из этого факта, популяционная частота синдрома Дауна, составляющая в среднем 1:700 к сроку родов, в сроки 11—14 недель беременности будет существенно выше, составляя около 1:500 [5, 20].

В структуре всех ХА у плода при ИПД группы риска скрининга в 11—14 недель до 50% занимает трисомия по хромосоме 21, 50% приходится на все остальные ХА. В той же группе риска трисомия по хромосоме 18 должна встречаться примерно в 3 раза реже (~17%), а трисомия по хромосоме 13 примерно в 7 раз реже (~7%), чем трисомия по хромосоме 21 [48, 49, 51]. Среди оставшихся 25—30% ХА примерно 10% приходится на синдром Шерешевского—Тернера, 5% — на триплоидии и около 10% — на долю всех остальных хромосомных aberrаций (несбалансированных ХА, трисомий по другим аутосомам, анеуплоидий по половым хромосомам).

Индивидуальный риск рассчитывается путём умножения базового риска на величину отношений правдоподобия скрининговых тестов. Величина отношения правдоподобия для конкретного ультразвукового или биохимического маркера равна отношению частоты встречаемости данного маркера у плодов при хромосомной патологии (выраженной в процентах) к таковой при нормальном кариотипе плода.

Каждый раз, при проведении нового скринингового теста, величина базового риска конкретной пациентки умножается на величину отношения правдоподобия этого теста, в результате чего устанавливается индивидуальный риск хромосомной патологии плода. Именно на этом принципе основан расчёт индивидуального риска по хромосомной патологии компьютерной программой, когда для каждого значения ТВП, или, например, пульсационного индекса в венозном протоке, известна величина отношения правдоподобия (коэффициент), на что и будет умножен базовый риск конкретной беременной женщины для получения величины индивидуального риска. Эти величины определены путём проведения многочисленных МЦИ в разных странах в многотысячных выборках различной расовой и этнической принадлежности.

Очевидно, что чем больше маркёров будет оценено (оценка НК, кровотока в венозном протоке и на трикуспидальном клапане), тем специфичнее и чувствительнее будет величина индивидуального риска.

Важнейшее значение для высокой эффективности работы РПС имеет выбор компьютерной программы

расчёта индивидуального риска. Использование для расчёта индивидуального риска ХА у плода для каждой пациентки, прошедшей РПС, программы, позволяющей проводить аудит пренатальных измерений, коренным образом отличает её от множества других программ, существующих в мире. На сегодняшний день алгоритм расчёта риска FMF содержат две компьютерные программы: Astraia (Астрайя) и ViewPoint. И в той и в другой программах для расчёта индивидуального риска ХА используются элементы статистического подсчёта и анализа, основанные на многочисленных исследованиях, проводимых под эгидой FMF. В Российской Федерации в системе РПС используется сертифицированная программа Астрайя, переведённая в 2009 г. на русский язык.

Как известно, мероприятия скрининга I триместра направлены на выявление наиболее частых хромосомных трисомий, встречающихся в популяции: по хромосомам 21, 18, 13. Именно на эти ХА рассчитывается риск компьютерной программой. Закономерен вопрос о том, каким образом удаётся выявить и некоторые другие ХА: синдром Тернера (моносомия X), триплоидию и несбалансированные ХА.

При синдроме Тернера величина ТВП будет аномально увеличенной (более 10 мм) и плоды с подобным увеличением ТВП попадают в группу риска по всем частым хромосомным трисомиям. При синдроме триплоидии различные по происхождению триплоиды (материнского и отцовского происхождения) будут вести себя по-разному. Плоды с триплоидией материнского происхождения (дигиники) при нормальных данных ТВП и НК будут иметь крайне низкие концентрации биохимических маркёров, как св. β -ХГЧ, так и ПАПП-А, и могут попасть в группу риска по трисомии хромосом 18 и 13, для которых характерен низкий уровень данных биохимических маркёров. Плоды с триплоидией отцовского происхождения (диандрики) будут иметь аномально высокую концентрацию св. β -ХГЧ при нормальном содержании ПАПП-А и могут попадать в группу риска по трисомии хромосомы 21, которая характеризуется, в том числе, повышением уровня св. β -ХГЧ. Не все беременности плодами с несбалансированными ХА или другими трисомиями, кроме трисомий по хромосомам 21, 18 и 13, оказываются в группе риска, а только часть из них, в основном в связи с увеличением ТВП или различными отклонениями МСМ.

***Некоторые особенности
проведения раннего пренатального скрининга
и расчёта риска при многоплодной беременности***

Двойни составляют примерно 2% от всех беременностей, две трети из них являются двуяйцевыми (дизиготными), а треть — однайцевыми (монозиготными). У каждого плода из дизиготной двойни имеются своя собственная плацента и амниотический мешок. При монозиготных двойнях может быть общая плацента (моно-

хориальная двойня), общая амниотическая полость (моноамниотическая двойня) или даже общие органы (сросшиеся или сиамские близнецы). Треть монозиготных двоен являются дихориальными (ДХ), а две трети монохориальными (МХ). Следовательно, все МХ двойни являются монозиготными, а 6 из семи ДХ двоен являются дизиготными. При ДХ двойнях межэмбриональная перегородка состоит из центральных слоев хорионической ткани, которые находятся между двумя слоями амниона, тогда как при МХ двойнях хорионический слой отсутствует. При ДХ двойнях имеется характерный треугольный выступ плацентарной ткани в основании мембраны (лямбда — признак).

При всех МХ двойнях в плаценте существуют сосудистые анастомозы, которые связывают фето-плацентарные системы кровообращения близнецов, несбалансированный кровоток через которые приводит к развитию фето-фетального трансфузионного синдрома и селективной задержке развития одного из плодов.

При МХ двойне риск ХА у обоих плодов будет одинаковым даже при дискордантности плодов по ТВП, так как плоды генетически конкордантны. При ДХ дизиготной двойне индивидуальный риск у каждого плода будет различным, так как эти плоды генетически различны.

Эффективный скрининг ХА при двойнях достигается комбинацией возраста матери, ультразвуковых маркёров и уровней свободной св. β -ХГЧ и ПАПП-А с обязательным указанием хориальности, как основного фактора при расчёте риска ХА. При тройнях и четвернях применяется оценка индивидуального риска без учёта биохимического скрининга, только по анамнестическим данным и ультразвуковым маркёрам [5, 59].

4. Лицензирование и сертификация специалистов ультразвуковой диагностики для проведения раннего пренатального скрининга в сроке 11—14 недель беременности

Несмотря на все преимущества УЗИ в 11—14 недель беременности необходимо, чтобы проводящий исследова-



Рис. 25. Вид экзаменационного листа после проверки одного из снимков экспертом FMF.



FMF Certificate of competence Measurement of nuchal translucency

To view the list of sonographers who have obtained the Certificate of competence in measurement of nuchal translucency please select by country:

Russian Federation

Alexander Akhmadshchin
Murad Esetov
Dmitrii Guriev
Nataliya Potapova
Valeriy Zakharov

Alexander Blinov
Violetta Gryachshenko
Lakomskaya Helen
Igor Shults

Elena Emelyaneko
Olga Gundareva
Michail Khitrov
Sergey Shumakov

Рис. 26. Врачи РФ на сайте FMF (май 2009 г.).

ние специалист имел соответствующие знания о диагностических признаках и прошел адекватный тренинг по выполнению УЗИ и получению измерений высокого качества. Кроме того, данный специалист должен быть осведомлен о тактике ведения беременности при обнаружении тех или иных патологических состояний. Результаты работы специалиста УЗИ в качестве эксперта по выполнению УЗИ в I триместре беременности должны подвергаться постоянному контролю качества, основанному на распределении полученных им измерений и аудите изображений. Критерием квалификации специалистов УЗИ по рекомендациям FMF служит получение и ежегодное подтверждение ими сертификата компетенции [1, 59].

Первым шагом в данном направлении является регистрация специалиста на сайте FMF (www.fetalmedicine.org) и прослушивание теоретического курса лекций по I триместру беременности. Вторым важным шагом для получения сертификата компетенции FMF является отправка специалистом по электронной почте полученных им трёх снимков правильного измерения ТВП для сдачи экзамена у экспертов Фонда. Пересылаемые снимки не должны содержать информацию о пациенте и должны соответствовать всем стандартам и критериям правильной оценки ТВП. По каждому из этих параметров экзаменатор тестирует присланные специалистом снимки (рис. 25).

При выявлении ошибок на снимках экзаменатор в текстовом файле даёт разъяснения и советы, как этих ошибок можно избежать в дальнейшем.

Сертификация по НК, венозному потоку и трикуспидальному клапану проходит в подобном формате, однако, перед отсылкой своих снимков для экзаменационной оценки того или иного маркера, врач должен пройти специализированный практический тест. Все эти ступени проводятся FMF в режиме on-line бесплатно, а лицензии, как подтверждение профессиональной компетенции врача УЗИ на участие в РПС, выдаются на один год, после чего их нужно подтверждать аналогичным образом: вновь отправить 3 снимка измерения того или

иного маркера. Для прохождения внешнего аудита необходимо импортировать специальный текстовый файл своих измерений ТВП из программы Астрейя и отправить его экспертам FMF.

После получения сертификата/лицензии на измерение ТВП и других маркеры ХА, врач получает индивидуальный допуск к программе расчёта риска, где его идентификационный номер (цифровой пяти- или шестизначный код) будет служить так называемым ключом для расчёта цифр индивидуального риска у беременной в компьютерной программе. Программное обеспечение FMF по расчёту риска можно бесплатно получить на своей личной странице эксперта. Алгоритм получения сертификата компетенции абсолютно не сложен и не вызывает особых затруднений у врача из любой страны мира.

В 2009 г., перед началом глобального реформирования системы ПД в России, лишь 13 отечественных врачей имели сертификат FMF (рис. 26), тогда как врачи около 200 стран мира были интегрированы в современную систему пренатальной диагностики, базирующуюся на доказательной медицине.

Список литературы

1. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Кашеева Т.К. и др. Современные алгоритмы и новые возможности пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний: Методические рекомендации. — СПб., 2013. — С. 23—46.
2. Баранов В.С. Генетический мониторинг социально значимых наследственных болезней в Санкт-Петербурге // Мутагены и канцерогены в окружающей среде. — СПб.: РАН, 1998. — С. 13—22.
3. Вахарловский В.Г., Верлинская Д.К., Воронин Д.В. и др. Анализ результатов мультицентрового исследования состояния пренатальной диагностики в некоторых регионах Российской Федерации // Журнал акушерства и женских болезней. — 2007. — Т. 56. — Вып. 1. — С. 46—55.
4. Жученко Л.А., Андреева Е.Н., Калашникова Е.А., Лагуева Ф.К., Огарян К.К., Одегова Н.О., Степнова С.В., Юдина Е.В. Основные итоги и современное состояние программы

комбинированного пренатального скрининга I триместра в Российской Федерации // Журнал акушерства и женских болезней. — 2013. — Т. LXII. — С. 20—25.

5. Кипрос Николаидес Ультразвуковое исследование в 11-13+6 недель беременности / Пер. с англ. Михайлов А., Некрасова Е. — СПб.: ИД «Петрополис», 2007. — 142 с.

6. Кузнецова Т.В., Баранов В.С., Киселева Н.В. и др. Пренатальная диагностика хромосомных болезней у плода: десятилетний опыт // Вестник Российской Ассоциации акушеров-гинекологов. — 1997. — №3. — С. 95—99.

7. Медведев М.В. Как улучшить пренатальную диагностику пороков сердца? Итоги мультицентрового анализа в субъектах Российской Федерации // Ультразвук. Диагн. акуш., гинек., педиатр. — 2000. — Т. 8, №2. — С. 84—88.

8. Медведев М.В., Юдина Е.В. Актуальные вопросы патологии родов, плода и новорожденного: Пособие для врачей. — МЗ РФ, 2003. — С. 46—60.

9. Сельцовский В.А., Курцер М.А., Гнетецкая В.А. Московская городская программа пренатального скрининга: итоги первого года // Акуш. Гинек. — 2008. — №2. — С. 3—7.

10. Фокин А.П., Абрамова Л.В., Гаусс Е.Г. и др. О состоянии пренатального ультразвукового скрининга в Кемеровской области // Материалы I Конференции специалистов пренатальной диагностики Сибири. — 2004.

11. Юдина Е.В., Медведев М.В. Основы пренатальной диагностики. — М.: РАВУЗДПГ, Реальное Время, 2002. — 184 с.

12. Юдина Е.В., Сыпченко Е.В., Тихонова Н.М., Варламова О.Л. и др. Инвазивные методы исследования в акушерской практике: итоги первого Российского мультицентрового исследования // Пренатальн. Диагн. — 2002. — Т. 1, №1. — С. 11—16.

13. Юдина Е.В., Сыпченко Е.В., Медведев М.В. и др. Инвазивные методы исследования в акушерской практике: итоги второго Российского мультицентрового исследования // Пренатальн. Диагн. — 2002. — Т. 1, №2. — С. 91—96.

14. Юдина Е.В. Первые итоги биохимического скрининга в условиях мегаполиса Пренатальн. Диагн. — 2007. — Т. 6, №2. — С. 156—160.

15. Юдина Е.В., Медведев М.В. Мультицентровое исследование «Дородовая диагностика синдрома Дауна в России в 2005 году» // Пренатальн. Диагн. — 2007. — Т. 6, №4. — С. 252—257.

16. Юдина Е.В., Золотухина Т.В., Шилова Н.В., Козлова Ю.О. Ультразвуковые исследования и инвазивные методы в пренатальной диагностике хромосомных аномалий // Наследственные болезни: Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 798—831.

17. Ball S., Wright D., Sode D., Lachmann R., Nicolaides K.H. Temporal effect of Afro-Caribbean race on serum pregnancy-associated plasma protein-a at 9—13 weeks' gestation in screening for aneuploidies // Fetal Diagn. Ther. — 2012. — 31(3). — P. 162—169.

18. Bernaschek G., Stuempflen I., Deutinger J. The influence of the experience of the investigator on the rate of sonographic diagnosis of fetal malformations in Vienna // Prenat. Diagn. — 1996. — Vol. 16, №9. — P. 807—811.

19. Bindra R., Health V., Liao A.W. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11—14 weeks: a prospective study of 15030 pregnancies // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 20. — P. 219—225.

20. Bray I.C., Wright D.E. Estimating the spontaneous loss of Down syndrome fetuses between the times of chorionic villus sampling, amniocentesis and livebirth // Prenat. Diagn. — 1998. — 18. — P. 1045—1054.

21. Bucher H., Schmidt J. Does routine ultrasound scanning improve outcome in pregnancy? Meta-analysis of various outcome measures // Brit. Med. J. — 1993. — Vol. 307. — P. 13—20.

22. Chasen S.T., Sharma G., Kalish R.B., Chervenak F.A. First-trimester screening for aneuploidy with fetal nuchal translucency in a United States population // Ultrasound in Obstetrics Gynecology. — Vol. 22. — Issue 2. — P. 149—151.

23. Cicero S., Bindra R., Rembouskos G., Tripsanas C., Nicolaides K.H. Fetal nasal bone length in chromosomally normal and abnormal fetuses at 11—14 weeks of gestation // J. Matern. Fetal Neonatal Med. — 2002. — 11. — P. 400—402.

24. Cicero S., Curcio P., Papageorghiou A., Sonek J., Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11—14 weeks of gestation: an observational study // Lancet. — 2001. — 358. — P. 1665—1667.

25. Cowans N.J., Spencer K. Effect of gestational age on first trimester maternal serum prenatal screening correction factors for ethnicity and IVF conception // Prenat. Diagn. — 2013. — Jan. — 33(1). — P. 56—60.

26. Cuckle H. Improved parameters for risk estimation in Down's syndrome screening // Prenat. Diagn. — 1995. — Vol. 15. — P. 1057—1065.

27. Falcon O., Faiola S., Huggon I., Allan L., Nicolaides K.H. Fetal tricuspid regurgitation at the 11+0 to 13+6-week scan: association with chromosomal defects and reproducibility of the method // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2006. — 27. — P. 609—612.

28. Kagan K.O., Frisova V., Nicolaides K.H., Spencer K. Dose dependency between cigarette consumption and reduced maternal serum PAPP-A levels at 11-13+6 weeks of gestation // Prenat. Diagn. — 2007. — Sep. — 27(9). — P. 849—853.

29. Kagan K.O., Wright D., Valencia C. et al. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free β -hCG and pregnancy-associated plasma protein-A // Human reproduction. — 2008a. — Vol. 23, №9. — P. 1968—1975.

30. Kagan K.O., Wright D., Baker A., Sahota D., Nicolaides K.H. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 31. — P. 618—624.

31. Kagan K.O., Wright D., Spencer K., Molina F.S., Nicolaides K.H. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2008. — 31. — P. 493—502.

32. Kagan K.O., Cicero S., Staboulidou I., Wright D., Nicolaides K.H. Fetal nasal bone in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11—13 weeks of gestation // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2009. — 33. — P. 259—264.

33. Kagan K.O., Valencia C., Livanos P., Wright D., Nicolaides K.H. Tricuspid regurgitation in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11+0 to 13+6 weeks of gestation // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2009. — 33. — P. 18—22.

34. Kagan K.O., Staboulidou I., Cruz J., Wright D., Nicolaides K.H. Two-stage first-trimester screening for trisomy 21 by ultrasound assessment and biochemical testing // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2010. — Nov. — Vol. 36. — Issue 5. — P. 542—547.

35. Kagan K.O., Hoopmann M., Baker A. et al. Impact of bias in crown-rump length measurement at first-trimester screening for trisomy 21 // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2012. — Aug. — 40(2). — P. 135—139.

36. Kanellopoulos C., Katsetos D.L. Economides Examination of fetal nasal bone and repeatability of measurement in early pregnancy V // Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. — Vol. 22. — Issue 2. — P. 131—13418.

37. Keeling J.W., Hansen B.F., Kjaer I. Pattern of malformations in the axial skeleton in human trisomy 21 fetuses // Am. J. Med. Genet. — 1997. — 68. — P. 466—471.

38. Kevin Spencer, Renu Bindra, Kypros H. Nicolaides Weight correction of maternal serum PAPP-A and free β -hCG MoM when

screening for trisomy 21 in the 1st trimester of pregnancy // *Prenat. Diagn.* — 2003. — 23. — P. 851–855.

39. Krantz D.A., Hallahan T.W., Macri V.J. et al. Maternal weight and ethnic adjustment within a first-trimester Down syndrome and trisomy 18 screening program // *Prenat. Diagn.* — 2005. — Aug. — 25(8). — P. 635–640.

40. Madsen H.N., Ekelund C.K., Topping N. et al. Impact of type 1 diabetes and glycemic control on fetal aneuploidy biochemical markers // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2012. — Jan. — 91(1). — P. 57–61.

41. Maiz N., Kagan K.O., Milovanovic Z., Celik E., Nicolaides K.H. Learning curve for Doppler assessment of ductus venosus flow at 11 to 13+6 weeks // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2008. — 31. — P. 503–506.

42. Maiz N., Valencia C., Kagan K.O., Wright D., Nicolaides K.H. Ductus venosus Doppler in screening for trisomies 21, 18 and 13 and Turner syndrome at 11–13 weeks of gestation // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2009. — 33. — P. 512–517.

43. Nicolaides K.H. The 11–13+6 weeks scan. Fetal Medicine Foundation. — London, 2004. — P. 112.

44. Nicolaides K.H., Spencer K. Multicenter study of first trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of potential impact of individual risk-oriented two-stage first trimester screening // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2005. — Vol. 25, №3. — P. 221–226.

45. Nicolaides K.N. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment // *Prenatal diagnosis.* — 2011. — 31. — P. 3–6.

46. Nicolaides K.N., Screening for fetal aneuploidies at 11–13 weeks // *Prenatal diagnosis.* — 2011. — 31. — P. 7–15.

47. Sahota D.S., Leung T.Y., Fung T.Y. et al. Medians and correction factors for biochemical and ultrasound markers in Chinese women undergoing first-trimester screening for trisomy 21 // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2009. — 33(4). — P. 387–393.

48. Snijders R.J.M., Holzgreve W., Cuckle H., Nicolaides K.H. Maternal age-specific risks for trisomies at 9–14 weeks' gestation // *Prenat. Diagn.* — 1994. — 14. — P. 543–552.

49. Snijders R.J.M., Sebire N.J., Cuckle H., Nicolaides K.H. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects // *Fetal Diagn. Ther.* — 1995. — 10. — P. 356–367.

50. Snijders R.J., Noble P., Sebire N., Souka A., Nicolaides K.H. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group // *Lancet.* — 1998. — 352. — P. 343–346.

51. Snijders R.J.M., Sundberg K., Holzgreve W., Henry G., Nicolaides K.H. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21 // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 1999. — 13. — P. 167–170.

52. Sonek J.D., McKenna D., Webb D., Croom C., Nicolaides K. Nasal bone length throughout gestation: normal ranges based on 3537 fetal ultrasound measurements // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* — 2003. — Feb. — Vol. 21. — Issue 2. — P. 152–155.

53. Spencer K., Bindra R., Cacho A.M., Nicolaides K.H. The impact of correcting for smoking status when screening for chromosomal anomalies using maternal serum biochemistry and fetal nuchal translucency thickness in the first trimester of pregnancy // *Prenat. Diagn.* — 2004. — Mar. — 24(3). — P. 169–173.

54. Spencer K., Cowans N.J., Spencer C.E., Achillea N. A re-evaluation of the influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy // *Prenat. Diagn.* — 2010. — Oct. — 30(10). — P. 937–940.

55. Vranken G., Reynolds T., Van Nueten J. Medians for second-trimester maternal serum markers: geographical differences and variation caused by median multiples-of-median equations // *J. Clin. Pathol.* — 2006. — Jun. — 59(6). — P. 639–644.

56. Wright D., Kagan K.O., Molina F.S., Gazzoni A., Nicolaides K.H. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2008. — 31. — P. 376–383.

57. Wright D., Syngelaki A., Birdir C., Bedei I., Nicolaides K.H. First-trimester screening for trisomy 21 with adjustment for biochemical results of previous pregnancies // *Fetal Diagn. Ther.* — 2011. — 30(3). — P. 194–202.

58. 14th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 24, №3.

59. <http://www.fetalmedicine.org/the-11-13-weeks-scan>.

Analysis of the results of early prenatal screening activities of the national priority project «Health» in the Russian Federation regions. Results of Russian multicenter study «Audit-2014»

Zhuchenko L.A.^{1,2}, Golosubov P.A.¹, Andreeva E.N.^{1,2}, Kalashnikova E.A.^{1,2}, Yudina E.V.¹, Izhevskaya V.L.³

¹ — Prenatal Diagnostic Course, Department of Medical Genetic, GBOU DPO RMAPO, Moscow, e-mail: mrrcm@mail.ru

² — GBUZ MR «Moscow Regional Research Institute obstetrics and gynecology», Moscow, e-mail: mrrcm@mail.ru

³ — FGBU «Research Centre for Medical Genetics» RAMS, Moscow, e-mail: izhevskaya@med-gen.ru

Medical and social importance of congenital and hereditary diseases requires improving preventive measures such as prenatal diagnosis (PD). Results of the audit of the new PD system of congenital malformations and frequent chromosomal abnormalities (CA), which was gradually introduced in the regions of the Russian Federation since 2010 as a part of the national priority project «Health», are presented. International experience and the recommendation of an independent medical organization Fetal Medicine Foundation, UK (FMF) formed the basis of a new algorithm of early prenatal screening in Russia. During the work on the project major problems were solved: the creation of regional systems of expert-level diagnostics, special training and validation of competences of expert doctors to perform ultrasound examinations in 11–14 weeks gestation, the use of a single software that allows to calculate the individual risk of CA by a combination of ultrasound and biochemical data and to carry out internal and external audits of all prenatal measurements.

Key words: National Priority Project «Health», prenatal diagnosis, early prenatal screening, Astraia software, maternal serum markers, invasive prenatal diagnosis, congenital disorder, chromosomal abnormalities

Правила оформления статей в журнале «Медицинская генетика»

Настоящие правила являются приложением к договору публичной оферты, размещённому на сайте www.med-gen.ru, в разделе «Журнал «Медицинская генетика».

«Медицинская генетика» — ежемесячный рецензируемый научно-практический журнал, публикующий результаты исследований отечественных и зарубежных учёных по современным проблемам генетики человека и медицинской генетики. К публикации принимаются ранее не опубликованные работы по профилю журнала: теоретические и обзорные статьи, результаты завершённых оригинальных исследований, краткие сообщения, описания клинических случаев, рецензии на книги, комментарии читателей к ранее опубликованным статьям и письма к редактору, информация о научных мероприятиях. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершённых исследований, а также статьи, посвящённые исследованиям, выполненным с нарушением этических норм и правил и норм гуманного обращения с биообъектами. Решение о публикации принимается редколлегией журнала после рецензирования рукописи с учётом научной значимости и актуальности представленных материалов. При рассмотрении полученных авторских материалов редакционная коллегия руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (www.ICMJE.org). Статьи, отклонённые редакционной коллегией, повторно не принимаются и не рассматриваются.

Статья должна быть написана на русском языке, представлена в одном печатном экземпляре в формате любой версии текстового редактора Microsoft Word for Windows и прислана в электронном виде на e-mail редакции. Статья должна сопровождаться направлением (сопроводительным письмом) от учреждения, где была выполнена научная работа, в котором должны быть отражены:

- информация о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;
- заявление о финансовых или других взаимоотношениях, которые могут привести к «конфликту интересов»;
- заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, все требования к авторству соблюдены и все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- заявление, что рукопись не содержит сведений, не подлежащих к опубликованию в открытой печати;
- указание на наличие письменных информированных согласий от пациентов на участие в исследовании и/или на публикацию информации о них, включая фотографии;

- указание на одобрение исследования локальным или центральным этическим комитетом.

В конце статьи должны быть подписи всех авторов и полностью указаны фамилия, имя, отчество, полный почтовый адрес, номер телефона, адрес электронной почты автора, осуществляющего связь с редакцией. Материалы, не отвечающие этим требованиям, не принимаются.

Печатать следует на одной стороне листа формата А4 через 2 интервала, шрифтом Times Roman, 12 пунктов без переносов и выравнивания по правому краю. Все поля страницы должны быть не менее 25 мм. Нумерация страниц, включая первую, приводится внизу по центру. Общий объём рукописи, включая аннотации на русском и английском языках, список литературы, таблицы, рисунки и подписи под рисунками, не должен превышать для оригинальных статей 16 страниц, для обзорных и теоретических — 32 страницы, для кратких сообщений — 8 страниц. Число таблиц и число рисунков не должно быть более пяти, за исключением особых случаев, одобренных редколлегией журнала. Размеры рисунков и таблиц не должны превышать одной страницы формата А4. Статьи большего объёма могут быть опубликованы в исключительных случаях по решению редакционной коллегии.

Структура статьи:

1. Название статьи, напечатанное строчными буквами без разрядки и выделения;
2. Фамилия(и) и инициалы автора(ов);
3. Место работы автора(ов): полное название учреждения (аббревиатуры недопустимы), город, почтовый адрес с индексом, адрес электронной почты (отметить арабскими цифрами соответствие авторов учреждениям, в которых они работают);
4. Аннотация (объёмом не более 0,5 стр.);
5. Ключевые слова (не более 5);
6. Экспериментальные оригинальные статьи должны иметь разделы: введение, материалы и методы, результаты, обсуждение. Два последних раздела могут быть объединены;
7. Теоретические и обзорные статьи могут иметь иные подразделы.
8. Краткие сообщения печатаются без подразделения на части.

9. В завершении рукописи в обязательном порядке должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку исследованию (в виде грантов, дарения или предоставления оборудования, реактивов, расходных материалов, лекарств или всего этого вместе), а также принявшие другое финансовое или личное участие, которое может привести к конфликту интересов, или декларируется отсутствие у авторов конфликта интересов.

10. В конце текста статьи могут быть выражены признательность отдельным лицам и (или) научным или иным фондам и организациям, оказавшим помощь в выполнении работы;

11. После текста статьи приводится список литературы;

12. Каждая таблица печатается на отдельной странице;

13. На отдельной странице приводятся подписи к рисункам, с указанием названия статьи и авторов;

14. По-английски на отдельной странице печатаются название статьи, фамилия (фамилии) и инициалы автора (авторов), название учреждения, его адрес, включая адрес электронной почты, перевод аннотации статьи (не более 0,5 стр.), ключевые слова (не более 5).

Названия разделов печатаются заглавными буквами на отдельной строке. Подзаголовки внутри разделов также печатаются на отдельной строке. На левом поле по тексту статьи указываются места расположения рисунков и таблиц. Сложные математические формулы печатаются на отдельной строке (следует использовать редактор формул, встроенный в текстовый редактор Word). Формулы нумеруются справа в круглых скобках в случае ссылок на них по ходу текста статьи

Данные рисунков не должны повторять материалы таблиц. Рисунки должны быть чёткими с минимальным количеством обозначений. Детали на рисунках обозначаются арабскими цифрами, либо русскими буквами, которые расшифровываются в подписочных подписях. В подписях к микрофотографиям необходимо указать метод окраски, если препарат окрашен, и увеличение.

Электронная версия рисунков, схем, фотографий должна быть представлена в точечных форматах tiff, jpeg или gif (300–600 dpi) или в векторных форматах Adobe Illustrator (ai, eps), Corel Draw (cdr). Файлы с иллюстрациями должны быть названы таким образом, чтобы было понятно, к какой статье они принадлежат, и каким по порядку является рисунок.

Цитируемая литература (не более 25 для оригинальных работ и не более 50 для обзорных статей) приводится в алфавитном порядке (вначале на русском языке). **Не допускаются ссылки на неопубликованные работы, материалы конференций, диссертации (можно указывать в качестве источника автореферат диссертации).** В тексте номер ссылки заключён в квадратные скобки и соответствует нумерации в списке литературы.

Ссылка на публикацию в периодическом издании должна содержать фамилии и инициалы авторов, название статьи, название журнала, год, том, номер и страницы.

Примеры оформления ссылок:

Сурин В.Л. Лабораторная диагностика острой перемежающейся порфирии // *Генетика*. — 2001. — Т. 2, №5. — С. 690—697.

Gu X.K. The porphyrias: recent advances // *Clin. Chem.* — 1986. — Vol. 32, №3. — P. 1255—1265.

В случае цитирования книг, монографий ссылка содержит фамилию и инициалы автора, название, место издания, название издательства, год издания, число страниц. Пример оформления ссылки:

Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). — СПб.: Невский Диалект, 2000. — 271 с.

Ссылка на материалы авторефератов диссертаций:

Котлукова Н.П. Кардиоваскулярная патология у новорожденных и детей раннего возраста: Автореф. дисс. на соискание учёной степени д.м.н. — М., 2001. — 57 с.

Рецензирование статьи осуществляется в соответствии с утверждёнными правилами, с которыми можно ознакомиться на сайте www.med-gen.ru.

Редакция оставляет за собой право редактировать текст при обнаружении технических или смысловых дефектов, либо возвращать статью автору для исправления.

Датой поступления статьи считается день получения редакцией окончательного текста.

Отклонённые статьи не возвращаются.

Авторский гонорар не выплачивается.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

В случае обнаружения ошибок или описок в ранее опубликованных статьях журнал публикует в одном из последующих номеров на отдельной странице перечень ошибок и описок с цитированием оригинального текста статьи и со ссылкой на статью. При этом в оглавление номера включается раздел «Исправления». В случае выявления недостоверных данных в уже опубликованной статье редакция журнала публикует опровержение. Опровержение (как и редакторское мнение) помещается в журнале на отдельной странице и включается в оглавление. В тексте опровержения редактор приводит доказательства недостоверности данных, опубликованных в статье, и приводит все необходимые цитаты.

Статьи следует направлять по адресу:

115478, Москва, ул.Москворечье, 1,
Медико-генетический научный центр РАМН,
редакция журнала «Медицинская генетика».

Электронный вариант статьи следует направлять на электронный адрес редакции L_Tarlycheva@med-gen.ru.