Прибушеня О.В.^{1,2} ✉, Головатая Е.И.^{1,2}, Наумчик И.В.¹

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Современный взгляд на синдром Дауна и итоги пренатального скрининга в Республике Беларусь

Вклад авторов: концепция, дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Прибушеня О.В.; сбор материала – Головатая Е.И.; редактирование – Наумчик И.В.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Подана: 22.10.2021

Принята: 31.01.2022

Контакты: pribushenya@yandex.ru

Резюме

Представлен анализ частоты синдрома Дауна у новорожденных и среди всех зарегистрированных в белорусском регистре случаев врожденных пороков развития за период с 1990 по 2020 г. В целом динамика частоты синдрома Дауна среди живорожденных за период 2006–2020 гг. остается устойчивой 0,45–0,6‰, что связано с внедрением пренатального скрининга на выявление синдрома Дауна. При этом частота всех зарегистрированных случаев неуклонно росла и за последние 15 лет увеличилась почти в 2 раза, что связано с увеличением возраста матерей. В 2020 г. комбинированный скрининг выполнен в 71% случаев среди всех беременных в Республике Беларусь. Чувствительность скрининга составила 86%, в группе высокого риска – 3,3%. Беременные старше 35 лет составили 17%. Всего в рамках пренатального обследования за год выявлено 330 случаев хромосомных болезней, из них синдром Дауна – 158. Эффективность инвазивных пренатальных процедур составила 1:12 по хромосомным болезням и 1:24 по синдрому Дауна. При анализе причин рождения детей с синдромом Дауна установлено, что 24 (46%) женщины отказались от обследования (от проведения скрининга и/или от проведения инвазивной пренатальной диагностики), 6 – не состояли на учете, 4 – отказались от прерывания беременности по медико-генетическим показаниям при установленном диагнозе синдрома Дауна, а 18 (35%) – не попали в группу высокого риска. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев беременные женщины отказались от обследования или от прерывания беременности с уже установленным диагнозом.

Ключевые слова: синдром Дауна, хромосомная болезнь, пренатальный скрининг, инвазивная пренатальная диагностика, частота

Pribushenya A.^{1,2} ✉, Golovataya E.^{1,2}, Naumchik I.¹

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child", Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Current View on Down Syndrome and the Results of Prenatal Screening in the Republic of Belarus

Authors' contribution: research concept and design, material collection, processing, writing text – Pribushenya O.; editing, material collection – Golovataya E.; editing text – Naumchik I.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Submitted: 22.10.2021

Accepted: 31.01.2022

Contacts: pribushenya@yandex.ru

Abstract

We present analysis of the frequencies of Down syndrome in newborns and among all cases of congenital malformations registered in the Belarusian register for the period from 1990 to 2020. In general, the dynamics of DS frequencies among live births for the period 2006–2020. remains stable 0.45–0.6‰, which is associated with the introduction of prenatal screening to detect Down syndrome. At the same time, the frequency of all registered cases has been steadily increasing and has almost doubled over the past 15 years, which is associated with an increase in the age of mothers. In 2020, combined screening was performed for 71% of all pregnant women in the Republic of Belarus. The screening sensitivity was 86%, with the high-risk group being 3.3%. Pregnant women over 35 years old accounted for 17%. In total, 330 cases of chromosomal diseases were identified within the framework of prenatal examination per year, of which Down's syndrome – 158. The effectiveness of invasive prenatal procedures was 1:12 for chromosomal diseases and 1:24 for Down's syndrome. When analyzing the reasons for the birth of children with Down syndrome, it was found that 24 (46%) women refused to be examined (from screening and/or from conducting invasive prenatal diagnostics), 6 – were not registered, 4 – refused to terminate their pregnancy due to medical genetic indications with established Down syndrome and 18 (35%) did not fall into the high-risk group. Thus, in the overwhelming majority of cases, a pregnant woman refused to be examined or to terminate a pregnancy with an already established diagnosis.

Keywords: Down syndrome, chromosomal disease, prenatal screening, invasive prenatal diagnosis, prevalence

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром Дауна (СД) – наиболее частая форма трисомии хромосом человека, выделенная в самостоятельную нозологическую единицу английским врачом John Langdon Down в 1866 г. под названием «монголоидная идиотия».

Частота СД колеблется от 1 до 2 случаев на 1000 новорожденных, в основном в зависимости от демографических характеристик исследуемой популяции. В Республике Беларусь ежегодно регистрируется около 200 случаев СД у детей и плодов, и

частота среди всех зарегистрированных составляет 1:400–500 и 1:1730–2050 среди новорожденных [1].

СД – комплекс множественных врожденных пороков развития (МВПР), характеризующийся черепно-лицевыми дисморфиями, аномалиями сердечно-сосудистой системы и др. СД относится к группе нелетальных состояний, что делает актуальным профилактические мероприятия по предотвращению рождения детей с этой патологией. Пренатальный диагноз устанавливается путем комплекса исследований, основные из которых пренатальный комбинированный скрининг, тотальные ультразвуковые (УЗИ) и селективные цитогенетические исследования. Биохимические и ультразвуковые исследования позволяют только заподозрить хромосомную болезнь (ХБ), то есть выделить беременных группы высокого риска. Постановка диагноза возможна при проведении инвазивной пренатальной диагностики.

СД может быть диагностирован при цитогенетическом анализе клеток биоптата ворсин хориона (БВХ) и клеток амниотической жидкости в группах высокого риска. Существует два цитогенетических варианта СД: трисомный и транслокационный, соотношение между ними составляет примерно 93:6. В 0,9% случаев встречаются мозаичные формы. Фенотипические проявления всех форм синдрома одинаковы.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературы выполнялся в поисковых системах PubMed с использованием ключевых слов «синдром Дауна», «трисомия 21».

УЗИ проводилось в сроке 10–13 недель на сканерах Voluson 730(GE) с использованием трансабдоминального конвексного (5 МГц) и трансвагинального (7 МГц) датчиков.

Цитогенетические и биохимические анализы выполнялись генетической лабораторией Республиканского научно-практического центра (РНПЦ) «Мать и дитя» (Минск) и областными медико-генетическими центрами. Для расчета комбинированного риска первого триметра нами использовалась оригинальная компьютерная программа, написанная в конце 90-х гг. при участии Cuckle H.S. [2]. С 2015 г. расчет риска в областных медико-генетических центрах выполнялся с использованием программ «Life Cicle», за исключением Гродненской области, использующей программу Astraia. Учитывались следующие параметры: возраст беременной, толщина воротникового пространства (ТВП), альфа-фетопротеин (АФП), β -цепь хорионического гонадотропина (β -ХГ), ассоциированный с беременностью белок А (РАРР-А). За границу риска по СД (cut off) в Беларуси принимается риск 1:360, что соответствует риску рождения ребенка с СД у женщины 35 лет. Оценка риска проводилась при КТР 38–80 мм (по таблицам Hadllok). Забор крови для биохимических исследований выполнялся в день УЗИ при КТР 38–70,4 мм. Риск рассчитывался в течение последующих 24 часов, и при попадании пациентки в группу риска она вызывалась для медико-генетического консультирования (МГК), в ходе которого предлагалось провести инвазивную пренатальную диагностику [2, 3].

Кариотипирование клеток амниотической жидкости проводилось методом стандартного кариотипирования с помощью дифференциального окрашивания (GTG-banding). Кариотип записывался в соответствии с правилами международной номенклатуры [4].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Популяционные скринирующие программы в Республике Беларусь проводятся с 1990 г., и подходы к скринингу, в том числе смещение скрининга в первый триместр, значительно изменили популяционную частоту СД в нашей стране. Данная стратегия пренатального скрининга типична для многих стран Европы и Северной Америки [5].

По данным Белорусского национального регистра ВПР, популяционная частота СД среди новорожденных в г. Минске в 1980-х гг. составляла 1:830 (рис. 1). В 1990–1996 гг. при проведении биохимического скрининга второго триместра (АФП+ХГ) популяционная частота СД была 1:1030. При проведении скрининга первого триместра с компьютерным расчетом риска по результатам измерения ТВП и возраста беременной в период с 2000 по 2006 г. популяционная частота СД снизилась до 1:1190. При проведении комбинированного скрининга первого триместра популяционная частота СД среди новорожденных стала 1:2500 в 2009 г., в то время как частота выявления СД (рожденные + прерванные) составила 1:455 (рис. 1). За счет изменения подходов к формированию групп риска по хромосомным болезням (ХБ) частота пренатального выявления СД ко всем зарегистрированным случаям увеличилась на 33% за указанный период.

В последнее десятилетие ситуация по организации пренатальной диагностики СД претерпела значительные изменения на всей территории Республики Беларусь.

Пренатальная диагностика ХБ выполняется медико-генетической службой республики в составе областных подразделений. РНПЦ «Мать и дитя» проводит исследования для Минска и Минской области, а также городской родильный дом № 2 г. Минска выполняет комбинированный скрининг для закрепленного региона обслуживания. Внедрение комбинированного скрининга первого триместра на территории всей республики началось в 2014 г., проходило поэтапно, что было связано с административно-организационными особенностями в регионах и привело к постепенному увеличению охвата беременных всей страны (рис. 2).

Рис. 1. Влияние пренатального скрининга на частоту СД в г. Минске с 1980 по 2009 г.
Fig. 1. Influence of prenatal screening on the incidence of DS in Minsk from 1980 to 2009

Рис. 2. Доля беременных, обследованных по программе комбинированного скрининга в Республике Беларусь (n=60 610)

Fig. 2. The proportion of pregnant women examined under the combined screening program in Belarus (n=60 610)

Как видно из рис. 2, в 2020 г. комбинированный скрининг выполнен 71% всех беременных в стране. Для оставшихся 29% проведен скрининг на выявление групп риска по ХБ с учетом ультразвуковых маркеров и возраста беременной женщины. Комбинированный скрининг на административном уровне в настоящее время не организован для пациенток Минской области (рис. 3).

Мы провели анализ результатов комбинированного скрининга 2020 г. Беременные в возрасте 35 лет и старше составили 17%. Группа высокого риска оказалась 3,3% (n=2015). Всего в группе риска выявлено 216 случаев ХБ у плода, из них СД – 86 наблюдений. Всего в группе исследования (n=60 610) зарегистрировано 99 случаев СД. В целом чувствительность скрининга составила 86% и различалась в регионах республики (рис. 3).

Рис. 3. Чувствительность комбинированного скрининга на выявление группы высокого риска по СД в регионах Республики Беларусь

Fig. 3. Sensitivity of combined screening to identify a high-risk group for DS in the regions of the Republic of Belarus

Как видно из рис. 3, самая высокая чувствительность комбинированного скрининга была в Гомельской области и составила 93%, самая низкая – 71% в Гродненской области. Между тем следует отметить, что во всех регионах, выполнявших комбинированный скрининг, достигнуты сравнимые с описанными в литературе результаты [6].

Всего за 2020 г. выполнено 3805 инвазивных процедур (амниоцентез и БВХ), что составляет 4,6% от завершивших беременность. Из них 286 (7,5%) процедур выполнено в первом триместре беременности. Показания к проведению инвазивной пренатальной диагностики представлены на рис. 4.

Как видно из рис. 4, помимо комбинированного скрининга, по-прежнему часто, в 38% случаев, инвазивная процедура выполняется при возрасте беременной старше 35 лет. Врожденные пороки развития (ВПР) стали показанием для инвазивной пренатальной диагностики в 7% случаев. Выявлено 330 случаев ХБ, из них СД – 158. Эффективность процедур составила 1:12 по ХБ и 1:24 по СД.

Всего в 2020 г. в Белорусском регистре ВПР учтено 206 случаев СД, из них прервано 154, что составляет 74%. Родились 52 ребенка с СД. При анализе причин рождения детей с СД установлено, что 24 (46%) женщины отказались от обследования (от проведения скрининга и/или от проведения инвазивной пренатальной диагностики), 6 – не состояли на учете, 4 – отказались от прерывания беременности по медико-генетическим показаниям при установленном СД, 18 (35%) – не попали в группу высокого риска (рис. 5). Таким образом, в подавляющем большинстве случаев беременные женщины отказались от обследования или от прерывания беременности с уже установленным диагнозом. Можно говорить, что все эти случаи были условно предотвратимы. Возможно, при повышении качества, кратности и продолжительности медико-генетического консультирования, а также консультирования и осмотров врачом – акушером-гинекологом по месту жительства семьи приняли бы иное репродуктивное решение.

Рис. 4. Структура показаний для проведения инвазивной пренатальной диагностики в 2020 г. в Республике Беларусь

Fig. 4. Structure of indications for invasive prenatal diagnostics in 2020 in the Republic of Belarus

Рис. 5. Структура причин рождения детей с СД в Республике Беларусь в 2020 г.

Fig. 5. The structure of the reasons for the birth of children with DS in the Republic of Belarus in 2020

С учетом условно предотвратимых 26 случаев СД эффективность скрининга в рамках всей страны могла составить 84%, даже при отсутствии полного охвата беременных комбинированным скринингом. Мы считаем, что в работе с этой группой пациентов первичная беседа, проведенная врачом – акушером-гинекологом при постановке на учет, имеет принципиальное значение. Поскольку известно, что супружеские пары, которые хотят узнать о возможном заболевании плода, чаще используют полученную информацию для принятия репродуктивного решения, чем пары, которые направлены, но не всегда точно осведомлены о цели генетического обследования и консультирования. Большинство обратившихся за консультацией и имеющих низкий риск рождения больного потомства испытывают облегчение, услышав, что реальный риск намного меньше, чем ожидали.

В целом динамика частоты СД среди живорожденных за период 2006–2020 гг. остается устойчивой – 0,45–0,6‰, что согласуется с проведенными в Европе и Америке исследованиями. При этом частота всех зарегистрированных случаев неуклонно росла и за 15 лет увеличилась почти в 2 раза (рис. 6). На наш взгляд, это связано как с увеличением возраста матери, так и с улучшением пренатальной диагностики в нашей стране за указанный период. По этим показателям мы не отличаемся от стран Западной Европы. Провести оценку распространенности СД среди населения Республики Беларусь не представляется возможным в связи с отсутствием у нас информации об общей численности, половом и возрастном составе, заболеваемости, смертности у данной группы людей. Поэтому этот вопрос нуждается в дальнейшем исследовании и анализе.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным регистра EUROCAT, охватывающего 6,1 миллиона рождений в период с 1990 по 2009 г., общая частота СД на 10 000 рождений составила 22,0 (95% ДИ 21,7–22,4) и имела тенденцию к увеличению, что объясняется ростом среднего возраста

Рис. 6. Динамика частоты СД среди новорожденных и всех зарегистрированных за период 2005–2020 гг. в Республике Беларусь
Fig. 6. Dynamics of DS frequencies among newborns and all registered for the period 2005–2020 in the Republic of Belarus

матери и продолжительностью жизни людей с СД. Частота живорождений с СД составила 11,2 (95% ДИ 10,9–11,5) и оказалась стабильной в динамике времени, однако в зависимости от страны различалась в три раза. Все более широкое распространение с 1990 г. практики пренатального скрининга на выявление ХБ и прерывание беременности по медико-генетическим показаниям компенсировало увеличение возраста матери, что и привело к относительно стабильной распространенности трисомии 21 в европейской популяции. Успешная пренатальная диагностика ХБ в первом и втором триместрах беременности приводит к регистрации случаев СД, которые прежде были бы утеряны в связи с невынашиванием беременности, так как завершились бы самопроизвольным абортom. Было высказано предположение, что это, а также увеличение среднего возраста матери могут частично объяснить увеличение общего числа диагностированных случаев трисомии 21. Подобная тенденция подтверждается анализом частоты СД в нашей стране за последние 15 лет (рис. 6). Это также согласуется с результатами проведенных в Америке и Азии исследований, сообщающих о том, что частота трисомии 21 среди живорожденных не меняется в динамике времени, в то время как общая частота увеличивается в независимости от региона исследования. Например, в США в 1950 г. зарегистрировано ~50 000 человек с СД, что составляет 3,3:10 000 человек, а в 2013 г. ~212 000 (6,7:10 000 человек), и такое увеличение связано как с ростом населения, так и с повышением выживаемости детей с СД (рис. 7) [7].

При анализе распространенности СД среди населения стран Европы по состоянию на 2015 г. выявлено, что она составляет 4,9:10 000 человек. При этом в странах Восточной Европы – 3,3:10 000 человек, Западной Европы – 6,0:10 000. Однако все специалисты сходятся во мнении, что точная глобальная оценка не может быть выполнена до тех пор, пока в разных странах не будут созданы унифицированные регистры рождений людей с СД и не будет накоплено и доступно для анализа больше данных о выживаемости и заболеваемости пациентов с трисомией 21.

Gert de Graaf et al., 2021, в период с 2011 по 2015 г. в Европе провели оценку живорожденных детей с СД. Оказалось, что в среднем это 8031 человек в год, а с учетом прерывания беременности по генетическим показаниям количество новорожденных было бы около 17 331 ежегодно. По оценкам, снижение распространенности живорождений составило в среднем 54% и колебалось от 0% на Мальте до 83% в Испании. По данным авторов, по состоянию на 2015 г. в Европе проживает 417 000 человек с СД; без факультативного прерывания беременности плодов с СД было бы около 572 000 человек, что соответствует темпам сокращения населения на 27% [8]. Такая статистика может быть важным барометром тенденций пренатального тестирования СД в регионах, что позволит рационально распределять ресурсы внутри стран.

СД встречается во всех популяциях, но различия в возрасте матери при зачатии между странами и этническими группами влияют на количество живорождений. Доля рождений от матерей старшего возраста (старше 35 лет) в реестрах EUROCAT неуклонно увеличивалась с 13% в 1990 г. до 19% в 2009 г. [9].

Высказанные ранее выводы о частотах СД подтверждаются и последними публикациями, охватывающими период 25–35 лет. Так, исследования, проводимые с 1990-х гг. и продолжающиеся по настоящее время в регионах Англии и Уэльса, Словении, Австралии и странах – участницах EUROCAT, показали, что увеличение возраста матери уравнивается использованием пренатального скрининга, что привело к стабильному или незначительному снижению распространенности СД у живорожденных. Так, в Южной Европе частота СД среди живорожденных за период 1980–2015 гг. сократилась почти вдвое. Напротив, в Нидерландах частота живорождений несколько увеличилась в период 1980–2000 гг., а затем начиная с 2005 г. снизилась. В США рост распространенности СД среди живорожденных начался в 1980-х гг. и стабилизировался после 2005 г. (рис. 7) [7].

Об открытии связи между дополнительной хромосомой 21 и фенотипом СД впервые было сообщено в 1959 г., что стало важной вехой в развитии пренатальной диагностики и медицинской генетики. Мышиные модели для изучения СД были впервые разработаны в 1990 г., а полная нуклеотидная последовательность длинного плеча HSA21 определена многонациональным консорциумом исследователей и

Рис. 7. Частота и возрастное распределение СД в США [7]

Fig. 7. Frequency and age distribution of DS in the USA [7]

опубликована в 2000 г. За последующие годы был достигнут существенный прогресс в понимании молекулярной патофизиологии различных фенотипических проявлений СД, которые в настоящее время считаются нарушением регуляции экспрессии генов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Республике Беларусь внедрены и широко используются методы скрининга для пренатального выявления СД, что позволило добиться чувствительности выявления СД 74% на территории всей страны. Как и во всех странах западной Европы увеличивается средний возраст матерей, что приводит к увеличению частоты всех зарегистрированных случаев СД при устойчивой распространенности среди живорожденных на уровне 0,45–0,6‰. Улучшается диагностика, лечение и качество жизни людей с СД. Однако остаются нерешенными многие научные и практические вопросы, включая понимание точного биологического механизма каждого фенотипического компонента СД; возможность применения современных подходов к лечению заболевания в целом и отдельных симптомов, включая когнитивную дисфункцию, интеграцию людей с СД в общество. Научные вопросы в исследовании СД являются чрезвычайно сложными, проводятся на животных моделях и направлены на выявление эффектов трехкратного повторения >200 протеинкодирующих генов на HSA21, не говоря уже о трехкратном повторении некодирующих генов и последующих косвенных эффектах этих изменений, что в будущем позволит разработать эффективное лечение СД.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Available at: <http://minzdrav.gov.by/ru/static/numbers>.
2. Tsukerman GL, Gusina NB, Cuckle HS: Maternal serum screening for down syndrome in the first trimester: Experience from belarus. *Prenatal diagnosis* 1999;19:499–504.
3. Tsukerman G, Pribushenya O, Krapiva G: First trimester screening of fetal structural anomalies in a general obstetric population: 12 International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy: Abstracts of the conf. *Budapest (Hungary)*, 2004, pp. 71.
4. Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M (eds): *Isn* 2013. An international system for human cytogenetics nomenclature, Basel, Karger, 2013, pp. 130.
5. Canick J. Prenatal screening for trisomy 21: Recent advances and guidelines. *Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM / FESCC* 2012;50:1003–1008.
6. S Kate Alldred, Yemisi Takwoingi, Boliang Guo, Mary Pennant, Jonathan J Deeks, James P Neilson, Alfirevic Z: First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;Mar 15;3(3):CD012600.
7. Stylianos E Antonarakis, Brian G Skotko, Michael S Rafii, Andre Strydom, Sarah E Pape, Diana W Bianchi, Stephanie L Sherman, Reeves RH: Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2020;Feb 6;6(1):9.
8. Gert de Graaf, Frank Buckley, Skotko BG: Estimation of the number of people with down syndrome in europe. *Eur J Hum Genet* 202;Mar;29(3):402–410.
9. Maria Loane, Joan K Morris, Marie-Claude Addor, Larraitx Arriola, Judith Budd, Berenice Doray, Ester Garne, Miriam Gatt, Martin Haessler, Babak Khoshnood, Kari Klungsoyr Melve, Anna Latos-Bielenska, Bob McDonnell, Carmel Mullaney, Mary O'Mahony, Annette Queißer-Wahrendorf, Judith Rankin, Anke Rissmann, Catherine Rounding, Joaquin Salvador, David Tucker, Diana Wellesley, Lyubov Yevtushok, Dolk H: Twenty-year trends in the prevalence of down syndrome and other trisomies in europe: Impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2013;Jan; 21(1):27–33.