

## **Заявление ISUOG о воздействии ультразвука в первом триместре беременности и расстройствах аутистического спектра.**

*Translation by: Dr. Roza Bataeva*

*Reviewed by: Dr. Fred Ushakov*

Недавно были опубликованы результаты исследования, полагающего, что разнородность расстройств аутистического спектра (РАС) является результатом воздействия ультразвука во время диагностического исследования на ранних сроках беременности [1]. Комитет по безопасности ISUOG рассмотрел данную статью и другие публикации по данной эпидемиологической тематике и не нашел научно доказанной связи между воздействием ультразвуком в первом или втором триместрах беременности и расстройствами аутистического спектра (РАС).

### **Результаты исследований**

РАС являются психомоторными расстройствами, в основном, генетической природы, но существуют доказательства, указывающие на то, что факторы внешней среды также могут играть в этом роль, и что процесс, ведущий к происхождению РАС, инициируется уже во время жизни плода [2]. Зарегистрированные показатели распространенности РАС растут, но, скорее всего, этот рост, отражает больше осведомленность об аутистических расстройствах, чем действительный рост их частоты. [3].

Существует определенная иерархия в исследованиях, которые применяются для интерпретации эпидемиологических данных, основанная на изучении дизайна и качества методов исследования. Наибольшую значимость должны иметь рандомизированные контрольные испытания. Когортные исследования, исследования по методу «случай – контроль» и исследования по данным наблюдений, такие как серия случаев и перекрестные исследования, должны рассматриваться с менее значимой (в убывающем порядке) оценкой.

Webb et al.[1], сообщил о серии случаев у 1749 детей с РАС в возрасте 4-18 лет. Степень тяжести РАС была охарактеризована посредством оценки когнитивных способностей, социальных возможностей и повторяющегося стереотипного поведения. Генетическая предрасположенность была охарактеризована наличием вариаций числа копий генов (CNV, copy number variations), связанных с РАС. Проводилось или нет ультразвуковое исследование в первом триместре определялось по опросам родителей. Информация о деталях ультразвукового (УЗ) воздействия, такая как показания для сканирования, тип ультразвукового исследования (трансабдоминальный или трансвагинальный), продолжительность УЗ воздействия, имелось ли воздействие во время других триместров беременности (а не только первого) или информация о методах визуализации, предоставлена не была. Авторы сравнили 84 подвергнутых воздействию и 41 не подвергнутых воздействию детей с РАС и вариациями числа копий генов (CNV), и подвыборку из 73 с воздействием и 38 без воздействия мальчиков с РАС и CNV. Они сделали вывод, что сочетание УЗИ в 1-м триместре и

наличие вариации числа копий генов (CNV) у детей мужского пола с РАС коррелирует с наиболее неблагоприятными когнитивными исходами и усилением повторяющегося стереотипного поведения.

В исследовании «случай-контроля», проведенном в Kaiser Permanente, California, USA, Crether et al. [4], было идентифицировано 362 плода (из одноплодных беременностей), рожденных с 1995 по 1999 год с диагнозом РАС. 393 плода в контрольной группе без признаков РАС были выбраны рандомизированно из той же базы данных и выборка соответствовала случаям по полу, госпиталю и году рождения. Данные по воздействию ультразвуком были использованы из перспективно зарегистрированных антенатальных заключений и включали гестационный возраст плода при воздействии ультразвуком и число проведенных ультразвуковых исследований. Вид ультразвукового аппарата и уровень его мощности не были известны. Случаи, где проводились импульсно-волновые доплеровские исследования, были исключены. Это исследование не выявило связи между антенатальным ультразвуковым воздействием и РАС. Это было верно даже при конкретных обследованиях в каждом триместре и увеличении числа ультразвуковых исследований.

Stoch et al 5. использовали существующее рандомизированное контрольное исследование для выявления связи между неоднократными ультразвуковыми исследованиями и аутистическим фенотипом. Из 2834 одноплодных беременностей 1415 были выбраны рандомизированно для проведения ультразвуковой визуализации и исследований в режиме непрерывно-волнового доплеровского картирования 5 раз на протяжении беременности и 1419 для однократного ультразвукового сканирования на сроке 18 недель с повторными УЗИ только по клиническим показаниям. В последующем наблюдении, у 1181 пациентов (42% от всех наблюдаемых детей) в возрасте 19-20 лет не было выявлено разницы в частоте РАС между этими двумя группами, не было также отличий в уровне проявления аутичных черт характера в раннем взрослом возрасте. Авторы сделали заключение, что нет четкой связи между частотой ультразвуковых исследований и сроками беременности, на которых они проводятся, и аутистическим фенотипом.

Hoglund et al.[1], провели долгосрочное наблюдение 14 726 детей, рожденных у женщин, которым был проведено УЗИ плода на сроке 12 недель (12-14 недель) и 14 596 детей, рожденных у женщин, которые прошли УЗИ на сроке 18 недель (15-20 недель), в рандомизированном контрольном исследовании, проведенном в 1999-2003 г. Информация о диагностике РАС была взята из базы данных шведской социального страхового агентства выплачивающего пособия по уходу за детьми с РАС. Подтверждение методики исследования было проведено на 200 детях с РАС пока все дети, включенные в исследование, не были идентифицированы слепым методом. Исследование продемонстрировало, что воздействие ультразвуком в 12 недель беременности не вызвало больше случаев РАС, чем воздействие ультразвуком в 18 недель беременности. Общее число детей с РАС в данном исследовании оказалось не больше, чем текущий коэффициент распространенности РАС в Швеции.

### **Объяснение доказательств**

Комитет Безопасности ISUOG внимательно рассмотрел данные исследований (доказательства), оценив их рейтинг. Исследование Webb и др.[1], было оценено как исследование низкого уровня ввиду некоторых факторов, явившихся причиной высокого риска необъективности проведенного анализа: это

была серия случаев без контрольной группы; информация о воздействии ультразвуком была получена по памяти родителей спустя 4-18 лет после окончания беременности; было проведено многократное тестирование без поправки уровня статистической значимости; возможные сопутствующие факторы не были учтены; информация о таком важном факторе, определяющем исход беременности, как показания для УЗИ, не была указана. Учитывая высокий риск необъективности, сделанные выводы были неоправданными и предвзятыми, когда в лучшем случае, показанную связь надо интерпретировать осторожно, в соответствии с критериями причинности Хилла [7].

Исследование Grether и др.[4] было оценено как исследование среднего уровня, являющееся анализом «случай-контроля» с достаточно большим числом детей, и предварительно зарегистрированной информацией о воздействии ультразвуком.

Исследования, проведенные Stoch и др.[5] и Hoglund Carlsson и др. [6] были оценены как исследования высокого качества, так как в них сообщены данные долгосрочных наблюдений большого числа детей, взятых из рандомизированных контрольных испытаний.

### **Заключение**

На основании полученных данных, Комитет Безопасности ISUOG сделал выводы, что между ультразвуковым воздействием в первом или втором триместрах беременности и РАС или степенью РАС нет никакой научно доказанной связи. Ультразвуковое исследование является безопасным методом исследования во время беременности, если оно проводится обученными и сертифицированными специалистами по медицинским показаниям с учетом принципа (ALARA) «настолько низко, насколько возможно» [8]. Поскольку в режиме доплера передаются относительно высокие интенсивности, ISUOG (и другие ультразвуковые организации) рекомендуют не применять рутинно на ранних сроках импульсный доплер (спектральный, энергетический и цветное доплеровское картирование) [9]. Проводя ультразвуковое исследование с использованием доплера в первом триместре термальный индекс должен быть не больше  $\leq 1$  и время воздействия как можно коротким.

ISUOG Комитет Биоэффектов и Безопасности

K.A.Salvesen, C.Lees, J.Abramowicz, C.Brezinka, G.ter Haar, K.Marsal, R.Sande, C.Shaw

### **REFERENCES**

1. Webb SJ, Garrison MM, Bernier R, McClintic AM, King BH, Mourad PD. Severity of ASD symptoms and their correlation with the presence of copy number variations and exposure to first trimester ultrasound. *Autism Res* 2016. DOI: 10.1002/aur.1690 [Epub ahead of print].
2. Casanova MF, El-Baz A, Vanbogaert E, Narahari P, Switala A. A topographic study of minicolumnar core width by lamina comparison between autistic subjects and controls: possible minicolumnar disruption due to an anatomical element in common to multiple laminae. *Brain Pathol* 2010; **20**: 451–458.
3. Lundström S, Reichenberg A, Anckarsäter H, Lichtenstein P, Gillberg C. Autism phenotype versus registered diagnosis in Swedish children: prevalence trends over 10 years in general population samples. *BMJ* 2015; **350**: h1961.

4. Grether JK, Li SX, Yoshida CK, Croen LA. Antenatal ultrasound and risk of autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2010; **40**: 238.
5. Stoch YK, Williams CJ, Granich J, Hunt AM, Landau LI, Newnham JP, Whitehouse AJO. Are prenatal ultrasound scans associated with the autism phenotype? Follow-up of a randomised controlled trial. *J Autism Dev Disord* 2012; **42**: 2693–2701.
6. Höglund Carlsson L, Saltvedt S, Anderlid BM, Westerlund J, Gillberg C, Westgren M, Fernell E. Prenatal ultrasound and childhood autism: long-term follow-up after a randomized controlled trial of first- vs second-trimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 285–288.
7. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc Royal Soc Med* 1965; **58**: 295–300. PMC 1898525. PMID 14283879.
8. Bioeffects and Safety Committee, Salvesen KÅ, Lees C, Abramowicz J, Brezinka C, Ter Haar G, Marsal K. ISUOG-WFUMB statement on the non-medical use of ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **38**: 608.
9. Salvesen K, Lees C, Abramowicz J, Brezinka C, Ter Haar G, Marsal K. ISUOG statement on the safe use of Doppler in the 11 to 13+6- week fetal ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 628.

Автор перевода на русский язык: Р.С. Батаева

Редактор перевода на русский язык: Р.С. Батаева, Ф.Ушаков