

— ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ —

УДК 618.2-07(571.56)

*А.Н. Ноговицына, А.Л. Сухомясова, Л.В. Готовцева, А.Н. Григорьева,
Н.И. Дуглас, Т.Ю. Павлова*

ЭТАПЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ПЛОДА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

В статье представлена история развития пренатальной диагностики в Республике Саха (Якутия) – от кабинета до медико-генетической консультации, в состав которой входят различные лаборатории, занимающиеся пренатальной диагностикой плода. Современные медицинские технологии позволяют проводить оценку состояния плода на протяжении всей беременности, с первых дней – от оплодотворения яйцеклетки до момента рождения плода. Описана организация ультразвуковых исследований плода: трехкратное скрининговое исследование, инвазивные методы, такие, как амниоцентез, хорионбиопсия или плацентобиопсия, кордоцентез. Показана эффективность нового алгоритма комбинированного скрининга беременных. Отмечена роль медико-генетических исследований в проведении мероприятий пренатальной диагностики по раннему выявлению врожденных пороков развития, хромосомной патологии, моногенных наследственных болезней, представлены их результаты.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, врожденные пороки развития, ультразвуковая диагностика, моногенные болезни, инвазивные методы, медико-генетическое консультирование, беременность, плод, женская консультация, маркеры хромосомных аномалий.

НОГОВИЦЫНА Анна Николаевна – к.м.н., врач-генетик высшей квалификационной категории РБ № 1 – НЦМ. E-mail: nogovan@yandex.ru, 8-924-663-53-94

NOGOVITSYNA Anna Nikolaevna – MD, a physician-geneticist higher qualification. Category RB № 1 – NCM. E-mail: nogovan@yandex.ru, 8-924-663-53-94

СУХОМЯСОВА Айталина Лукична – к.м.н., зав. лабораторией МГК РБ № 1 – НЦМ.

E-mail: aitalias@yandex.ru, 8-924-167-39-46

SUHOMYASOVA Aytalina Lukichna – PhD, Head lab. MGK RB № 1 – NCM.

E-mail: aitalias@yandex.ru, 8-924-167-39-46

ГОТОВЦЕВА Люция Васильевна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, врач УЗД МГК РБ № 1 – НЦМ.

E-mail: Lutcia@list.ru, 8-924-366-58-82

GOTOVCEVA Lucia Vasilievna – MD, obstetrician-gynecologist, the doctor SPL CIM RB № 1 – NCM.

E-mail: Lutcia@list.ru, 8-924-366-58-82

ГРИГОРЬЕВА Антонина Николаевна – заместитель министра здравоохранения Республики Саха (Якутия). E-mail: adm@adm.sakha.gov.ru, 8(4112) 43-50-55, 43-55-57

GRIGORYEVA Antonina Nikolaevna – Deputy Minister of Health of the Republic of Sakha (Yakutia).

E-mail: adm@adm.sakha.gov.ru, 8 (4112) 43-50-55, 43-55-57

ДУГЛАС Наталья Ивановна – д.м.н., факультет последипломного обучения врачей Медицинского института СВФУ им. М.К. Аммосова, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, г. Якутск, ул. Ойунского, 27, E-mail: nduglas@yandex.ru, тел. 8-924-662-67-22

DOUGLAS Natalia Ivanovna – MD Faculty of postgraduate training of doctors Medical Institute NEFU, Head Department of Obstetrics and Gynecology, Yakutsk, Oiunsky st., 27.

E-mail: nduglas@yandex.ru, tel. 8-924-662-67-22

ПАВЛОВА Татьяна Юрьевна – к.м.н., главный акушер-гинеколог Министерства здравоохранения Республики Саха (Якутия). E-mail: tatyanaupavl@mail.ru, 8-924-872-71-64

PAVLOVA Tatiana Yurievna – MD chief obstetrician-gynecologist of the Ministry of Health of the Republic of Sakha (Yakutia). E-mail: tatyanaupavl@mail.ru, 8-924-872-71-64

*A.N. Nogovitsyna, A.L. Suhomyasova, L.V. Gotovceva,
A.N. Grigoryeva, N.I. Douglas; T.Yu. Pavlova*

The stages of prenatal diagnostics of innate teratosiss of fruit are in Republic of Sakha (Yakutia)

The article presents the history of prenatal diagnosis in the Republic of Sakha (Yakutia), from the cabinet to the medical and genetic counseling, which includes various laboratories engaged in prenatal diagnosis of the fetus. Modern medical technology can assess the status of the fetus during pregnancy, with the first days of fertilization until the birth of the fetus. Organized fetal ultrasound – a triple screening study, invasive techniques such as amniocentesis, horionbiopsiya or platsentobiopsiya, cordocentesis. The efficiency of the new algorithm combined screening pregnant. The role of medical and genetic research in activities of prenatal diagnostics for the early detection of congenital malformations, chromosomal aberrations, monogenic hereditary diseases, presented their results

Keywords: prenatal diagnostics, innate teratosiss, ultrasonic diagnostics, monogene illnesses, invasion methods, medical and genetic counseling, pregnancy, fruit, womanish consultation, markers of chromosomal anomalies

Введение

В настоящее время большое внимание уделяется антенатальному периоду развития плода. Своевременная диагностика нарушений жизнедеятельности плода и правильная профилактика являются важными факторами снижения перинатальной смертности и осложнений неонатального периода. Пренатальная (дородовая) диагностика – одно из самых молодых и бурно развивающихся направлений современной репродуктивной медицины. Представляя собой процесс обнаружения или исключения различных заболеваний у находящегося в матке плода, пренатальная диагностика и базирующееся на ее результатах медико-генетическое консультирование отвечают на жизненно важные для каждого будущего родителя вопросы: болен плод или нет? Как может повлиять обнаруженная болезнь на качество жизни будущего ребенка? Возможно ли эффективное лечение болезни после рождения малыша? Ответы на эти вопросы позволяют семье осознанно и своевременно решить вопрос о дальнейшей судьбе беременности и тем самым смягчить психическую травму, вызываемую рождением малыша с неизлечимой инвалидизирующей патологией.

Современная пренатальная диагностика использует самые различные технологии, обладающие разными возможностями и степенью надежности. Развитие современных медицинских технологий позволяет проводить оценку состояния плода на протяжении всей беременности, с первых дней от оплодотворения яйцеклетки до момента рождения плода. В зависимости от анамнестических данных, характера течения беременности и ее срока, результатов осмотра беременной женщины, планируется использование различных целесообразных методов исследования состояния плода.

Содержание работы

Пренатальная (дородовая) диагностика врожденных пороков развития плода начала проводиться в Якутии в 1980-х гг. с развитием ультразвуковых исследований. Первым специалистом в республике по пренатальной ультразвуковой диагностике пороков развития плода стала О.А. Москвина. На ультразвуковые исследования направлялись беременные преимущественно по акушерским показаниям, а массовый скрининг беременных на врожденные пороки развития плода в то время не проводился. В этот период в России в г. Санкт-Петербурге (Ленинграде) и в г. Москве начались попытки введения скрининга беременных с участием генетиков, с использованием инвазивных методов диагностики с целью выявления врожденных пороков развития плода.

Становление медико-генетической консультации. В 1989 г. в составе городской клинической больницы им С. Орджоникидзе был открыт медико-генетический кабинет со штатом из 10 специалистов, где консультирование беременных с генетическими проблемами в предыдущих

беременностях впервые стали проводить врачи-генетики, а с 1992 г. – Слепцова Наталья Иннокентьевна, акушер-гинеколог, которая прошла специализацию по медицинской генетике и проработала в течение 1,5 лет в Государственном институте усовершенствования в г. Москве. В 1994 г. штат медико-генетического кабинета расширен на 3 единицы: генетик, врач ультразвуковой диагностики (УЗД), врач-лаборант, выделен новый УЗ-аппарат «Шимадзу». Врачом УЗД была принята Наталья Ивановна Дуглас, которая прошла специализацию по УЗИ плода на местной базе при городской больнице (рис. 1). При этом была поставлена задача приобрести опыт оценки состояния плода и наличия врожденных пороков развития; наладить поток беременных женщин на УЗИ плода.



Рис. 1. Первый специалист УЗД по мальформациям плода медико-генетической консультации Детской республиканской больницы Дуглас Наталья Ивановна

УЗИ стали охватываться беременные во всех женских консультациях г. Якутска, кроме поликлиники № 1. Проводилась подготовка специалистов, но существовала проблема с их закреплением. В связи с этим было решено: 1) по согласованию с поликлиникой № 1 г. Якутска наладить поток беременных с 18 недель на УЗИ плода; 2) проводить УЗИ беременных, состоящих на учете в медико-генетическом кабинете. Благодаря усилиям Н.И. Дуглас, был решен вопрос с охватом УЗИ беременных, что способствовало своевременному выявлению врожденных пороков у плодов. Так, одним из первых примеров сложных пороков развития плода стало выявление у возрастной беременной на 18-й неделе сиамских близнецов.

Таким образом, медико-генетическая консультация включилась в работу акушерско-гинекологического звена здравоохранения республики по раннему выявлению врожденных пороков развития плода с целью проведения профилактических мероприятий.

С введением в эксплуатацию Национального центра медицины (НЦМ) медико-генетическая консультация была включена в его структуру, проводилась подготовка кадров, эксперты получили задание планировать и внедрять современные мировые технологии медико-генетического консультирования, в том числе инвазивную пренатальную диагностику, диагностику врожденных пороков развития плода и молекулярную диагностику моногенных болезней. В 1997 г. открылся Центр охраны материнства и детства (ЦОМид), и штаты медико-генетической консультации были расширены до 38 единиц в связи с созданием новых структур: кабинета пренатальной диагностики с дневным стационаром, отдела молекулярной диагностики лаборатории. Инвазивные методы пренатальной диагностики и молекулярная диагностика моногенных болезней в то время проводились только в федеральных центрах медицинской генетики (г. Москва, г. Санкт-Петербург, г. Томск), платно для всех приезжих. До открытия ЦОМид

беременных женщин с высоким генетическим риском моногенной патологии плода направляли в г. Москву, поскольку их обследование в региональных медико-генетических консультациях, в т.ч. в нашей республике, даже не предписывалось приказом МЗ РФ. При налаживании методики инвазивной пренатальной диагностики (биопсия ворсин хориона, плацентобиопсия, кордоцентез) нашим специалистам помогал директор Клинико-диагностического центра НЦМ Баранов Владимир Алексеевич, прекрасно владевший инвазивной диагностикой при заболеваниях других органов. С внедрением инвазивных методов начали выявлять на ранних сроках беременности хромосомные и моногенные болезни. В отделе пренатальной диагностики медико-генетической консультации в разные годы проработали О.Г. Сидорова, Ф.А. Павлов, З.С. Васильева, которые проводили консультирование беременных, УЗИ плода и инвазивные исследования.

Законодательно-правовое регулирование отношений между пациентом и медицинским работником. Так как медико-генетическое консультирование больных с наследственной и врожденной патологией, биохимические, молекулярные, цитогенетические методы исследования, дородовая диагностика плода, элиминация плода с врожденной и наследственной патологией являлись новыми мероприятиями в практическом здравоохранении для населения республики, особенно для семей,отягощенных моногенной патологией, было необходимо законодательно-правовое регулирование отношений пациента с медицинскими работниками, а также государственные гарантии. Депутатами Ил Тумэна при участии заведующей медико-генетической консультации разработан и принят Закон РС (Я) «О профилактике некоторых наследственных заболеваний и врожденных пороков развития у человека» от 18.04.2000 г. № 174-П (в ред. от 19.05.2005 г. № 483-III). Разработан и издан приказ Министерства здравоохранения РС (Я) № 01-8/4-112 от 28.03.2001 г. «О развитии медико-генетической службы в РС (Я)», на основании которого открыты медико-генетические кабинеты в Вилюйской и Нерюнгринской ЦРБ. Для акушеров-гинекологов республики в программу сертификационных курсов включены вопросы профилактики врожденной и наследственной патологии.

Совершенствование пренатальной диагностики врожденной и наследственной патологии. С целью снижения младенческой смертности и инвалидности издан приказ МЗ РС (Я) № 663 от 29.12.2006 г. «О совершенствовании пренатальной и постнатальной диагностики врожденной и наследственной патологии в РС (Я)». Внедрен обязательный 3-кратный ультразвуковой скрининг беременных, проводится подтверждающая пренатальная диагностика с применением специальных лабораторных методов.

В дальнейшем на основании распоряжения Президента РС (Я) от 16.12.2009 г. № 597-РП «О мерах по дальнейшему снижению младенческой смертности в РС (Я)» издан приказ МЗ РС (Я) от 15.06.2010 г. № 01-8/4-615 «О расширении штатов медико-генетической консультации РБ № 1 – НЦМ». Штат медико-генетической консультации расширен на 12 ед., создано отделение пренатальной диагностики с УЗ-аппаратом экспертного класса, обучены специалисты УЗД по диагностике мальформации плода. Ранее все ультразвуковые исследования плода проводились в отделении ультразвуковой диагностики КДЦ по квотам, выделенным для направления из медико-генетической консультации (всего 2 беременные в день), что было совершенно недостаточно для потока женщин с врожденными пороками плода из г. Якутска и всех районов республики.

В первое время совместителями были специалисты с сертификатами из отдела молекулярной генетики Якутского научного центра комплексных медицинских проблем СО РАМН, которые в течение многих лет проводили данную работу (консультировали больных, проводили лабораторные и другие исследования), т.к. медико-генетическая консультация (МГК) из-за увеличения потока больных нуждалась в дополнительных специалистах по медико-генетическому консультированию. В дальнейшем дополнительно подготовлены специалисты для МГК.

Пренатальная диагностика по новому алгоритму. С 2011 г. Республика Саха (Якутия) включена в список субъектов по реализации пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребенка в рамках ПНП «Здоровье» в Российской Федерации. Основным условием стало наличие медико-генетической консультации в регионе и организация следующих мероприятий:

- комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг на сывороточные маркеры беременным в сроки 11-13 недель/6 дней из всех учреждений здравоохранения;

- обучение специалистов по пренатальной УЗД;
- формирование группы высокого риска беременных из ЛПУ и направление в медико-генетическую консультацию;
- медико-генетическое консультирование беременных;
- уточняющая диагностика патологии плода с помощью инвазивных, лабораторных методов диагностики.

После открытия ЦОМид медико-генетическая консультация впервые получила значительное финансирование для приобретения нового медицинского и лабораторного оборудования, подготовки специалистов, оснащения расходными материалами в рамках Приоритетного национального проекта «Здоровье» и программы модернизации здравоохранения (рис. 2 и 3).



Рис. 2. Автоматический биохимический анализатор для проведения исследований биохимических маркеров в пренатальной диагностике: врачи-лаборанты проводят анализы



Рис. 3. Пренатальную ультразвуковую диагностику с применением 3-4D-технологий проводит Евгения Викторовна Андреева

Из медицинских организаций республики доставляется кровь из вены беременной в сроки 11-13/6 недель в биохимическую лабораторию медико-генетической консультации, где после измерения биохимических параметров (ПАПП-А и свободный бета-ХГЧ) производится комбинированный расчет индивидуального риска (данные УЗИ плода, возраст, вес, рост беременной) на частые трисомии хромосомы 21 (синдром Дауна), хромосомы 18 (синдром Эдвардса), хромосомы 13 (синдром Патау).

В медико-генетической консультации ПНЦ ГБУ РС (Я) «РБ № 1 - НЦМ» в рамках Национального проекта в декабре 2011 г. поставлен биохимический анализатор KRYPTOR (BRANMS, Германия), выполняющий определение уровней РАРР-А и свободной β -ХГЧ в сыворотке крови беременной. Все операции полностью автоматизированы. Специализированное программное обеспечение «Астрайя» (акушерско-гинекологическая база данных) позволяет рассчитать комбинированный риск аномалий развития плода трисомии 21 (синдром Дауна), трисомии 18 (синдром Эдвардса), трисомии 13 (синдром Патау) с учетом биохимических показателей, определяемых в двойном тесте первого триместра и результатов УЗИ, сделанного в сроки 11-13/6 недель беременности. Такой тест называется комбинированным с ТВП двойным тестом первого триместра беременности или тройным тестом первого триместра беременности. Результаты расчета рисков, полученные с помощью комбинированного двойного теста, гораздо точнее, чем расчеты риска только на основании биохимических показателей или только на основании УЗИ.

Программное обеспечение «Астрайя» основано на алгоритмах, разработанных Fetal Medicine Foundation (FMF) и Фондом медицины плода (г. Лондон). Программа учитывает квалификацию специалистов ультразвуковой диагностики на основе сертификата FMF, позволяет вести аудит всех показателей, а также ведет базу данных по исследованиям. Учет квалификации специалистов УЗИ теоретически исключает ложное попадание беременной в группу высокого риска, что влечет за собой необходимость проведения в этом случае необоснованной, экономически затратной, имеющей 1-2 % осложнений инвазивной диагностической манипуляции.

В лаборатории пренатальной диагностики МГК за 2012-2013 гг. обследовано по программе комбинированного скрининга 16 397 беременных (6 726 беременных в 2012 г. и 9 671 беременная в 2013 г.). Из них 8 582 (52,3 %) направлены из районов и 7 815 (47,6 %) – из г. Якутска. 2 985 (18,2 %) беременных в возрасте старше 35 лет и 582 (3,5 %) женщины в возрасте старше 39 лет. В группу высокого риска (значение риска 1 на 100 или больше) вошли 411 (2,5 %) беременных (величина группы высокого риска при качественном показателе скрининга составляет 1,3-2,0 %). Из них 257 (51,3 %) женщин в возрасте старше 35 лет.

В аудите участвовало 668 (4,0 %) беременных с увеличением воротникового пространства больше 95 перцентиля (при эффективном скрининге должно быть 2-5 % измерений ТВП больше 95 перцентиля и 45-50 % измерений ТВП больше медианы).

Изменения биохимических показателей материнской сыворотки отмечалось у 1131 (6,9 %) беременной (табл. 1).

Таблица 1

Показатели биохимических маркеров у беременных, обследованных в МГК за 2012-2013 гг.

	5-я перцентиль	Медиана	95-я перцентиль	
Свободная бета- субъединица ХГ (МоМ)	0,288	0,839	2,362	3,6 % выше 95th
РАРР-А (МоМ)	0,381	1,075	2,916	7,2 % ниже 5th

Эффективность скрининга определяется его чувствительностью (уровнем выявления) и специфичностью (уровнем ложноположительных (ЛПР) и ложно-отрицательных результатов). В связи с тем, что от уровня ЛПР зависит количество необходимых инвазивных процедур, этот показатель не менее важен, чем выявляемость в оценке эффективности скрининга.

Инвазивная диагностика в МГК в рамках комбинированного скрининга за два года проведена 200 беременным (табл. 2). Надо отметить, что с внедрением комбинированного пренатального скрининга увеличилось количество инвазивных процедур в I триместре беременности (соответственно хорионбиопсий), уменьшилось количество кордоцентеза. Всего выявлено хромосомной патологии 48 (24,0 %), в том числе синдром Дауна – 21, синдром Эдвардса – 12, синдром Патау – 2, синдром Шерешевского-Тернера – 3, другие хромосомные аномалии – 10. Из них у женщин в возрасте 35 лет и старше выявлено 22 (46,0 %) случая хромосомной патологии, в том числе синдрома Дауна – 11 (50,0 %). При выявленных хромосомных аномалиях у 32 (67,0 %) беременных отмечалось увеличение воротникового пространства больше 95 перцентилиа, изменение биохимических показателей материнской сыворотки у 20 (42,0 %) беременных (табл. 2).

Таблица 2

Показатели пренатальной диагностики по комбинированному скринингу РС (Я) за 2012-2013 гг.

	2012	2013	Всего
Обследовано беременных биохимическим скринингом	6726	9671	16397
Выявлено с высоким риском	156	198	354
Проведено инвазивных процедур	77	123	200
Выявлено хромосомной патологии, всего	17	31	48
Из них:			
- Синдром Дауна	8	13	21
- Синдром Эдвардса	6	6	12
- Синдром Патау	1	1	2
- Синдром Шерешевского-Тернера	2	1	3
- Другие хромосомные аномалии	-	10	10
Выявляемость хромосомных аномалий	22,0 %	25,2 %	24,0 %

Выявляемость хромосомной патологии по РС (Я) из числа прошедших диагностику инвазивными методами составила по комбинированному скринингу – 24,0 % (эффективность должна быть не менее 15,0 %). Ложноотрицательные результаты у 8 (0,05 %) беременных, из них у 4 по поводу возраста, ВПР и ЭГМХА (эхографические маркеры хромосомных аномалий) во II триместре беременности проведено пренатальное кариотипирование, выявлены хромосомные аномалии (2 – синдрома Дауна, 1 – синдром Эдвардса, 1 – маркерная хромосома).

Необходимость качественного комбинированного скрининга связана со специфичностью нашей республики: большая проблема у арктических улусов заключается в связи с отдаленностью от столицы республики и населенных пунктов от районных центров, сложной транспортной схемой, недостаточной кадровой базой. Данные, полученные в результате комбинированного пренатального скрининга, обосновывают необходимость не только накопления собственных результатов для определения нормального уровня маркеров в крови беременных обследуемой популяции, но и корректировки МоМ (multiples of median) с учетом региональных особенностей, так как в программном обеспечении «Астрайя» учитывается этническая принадлежность беременной, от которой зависит конечный расчет риска. Это предполагает обязательное составление в каждой лаборатории таблицы измерений показателей на определенной неделе беременности для расчета собственных значений медианы. Региональные значения медианы должны служить основой для расчета индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией.

Обучение и внешний аудит по программе FMF позволяет унифицировать методологию УЗИ и оценивать достоверность результатов фетометрии, выполняемой соответствующими специалистами. Это в конечном итоге определяет точность расчета индивидуального риска врожденных нарушений развития у ребенка.

Актуальными задачами являются дальнейшее изучение прогностического значения оценки толщины воротникового пространства плода как пренатального эхографического маркера врожденных и наследственных заболеваний и разработка алгоритма комплексного обследования плодов с расширенным воротниковым пространством в различные сроки беременности.

Показатели по пренатальной диагностике в медико-генетической консультации. За последние 10 лет общее число посещений в МГК составило 79 335 человек (67 155 семей), из которых 37220 (47,0 %) – посещения сельских жителей. Динамика посещений за 10 лет (2004-2013 гг.) представлена на рис. 4.

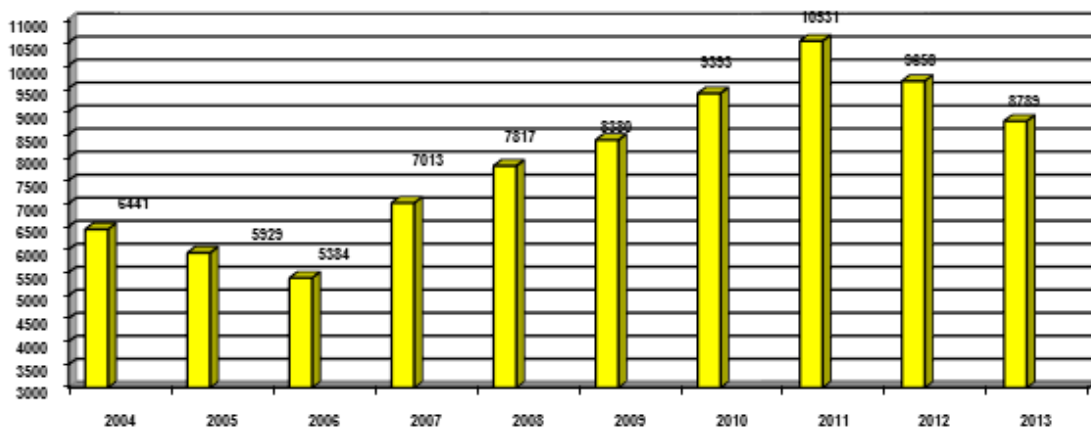


Рис. 4. Динамика посещений в МГК за период 2004-2013 гг.

В 1748 (2,6 %) случаях консультации проводились во время выездов в районы накопления наследственной патологии (активное консультирование семей, отягощенных моногенной наследственной патологией).

Из числа консультированных в МГК 37 286 пациентов за 2004-2013 гг. 14 418 (38,7 %) составляют беременные женщины, обратившиеся в МГК с целью пренатальной диагностики (табл. 3). Частыми причинами направления беременных являются выявление врожденных пороков развития плода, ультразвуковых маркеров хромосомных аномалий, врожденная и наследственная патология в семье.

Количество инвазивных исследований в Республике Саха (Якутия) возрастает с каждым годом в связи с повышением раннего охвата беременных пренатальной диагностикой (табл. 4), с внедрением комбинированного пренатального скрининга, при котором в группу высокого риска также входят беременные с изменением биохимических показателей материнской сыворотки без ультразвуковых маркеров, увеличением количества возрастных беременных.

Таблица 3

Количество консультированных в МГК пациентов

Годы	Количество пациентов	Из них	
		Дети	Беременные
2004	3025	864	1000
2005	3185	848	1033
2006	2720	798	1001
2007	3304	842	989
2008	3754	686	1156
2009	3883	856	1470
2010	4226	771	1811
2011	5181	697	1953
2012	3826	713	1895
2013	4182	638	2110
Всего	37286	7713	14418
Доля, %		20,7 %	38,7 %

Пренатальные инвазивные исследования в МГК за 2005-2013 гг.

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Количество беременных	49	118	111	123	141	180	257	235	270
г. Якутск	24 (49 %)	48 (41 %)	56 (51 %)	64 (52 %)	80 (57 %)	83 (46 %)	145 (56 %)	111 (47,2 %)	125 (46,3 %)
Районы (улусы)	25 (51 %)	70 (59 %)	55 (49 %)	59 (48 %)	61 (43 %)	97 (54 %)	112 (43 %)	124 (52,8 %)	145 (53,7 %)
Возраст до 35 лет	35 (71 %)	81 (69 %)	82 (74 %)	78 (63 %)	106 (75 %)	131 (73 %)	178 (69 %)	147 (65 %)	163 (60 %)
Возраст старше 35 лет	14 (29 %)	37 (31 %)	31 (26 %)	45 (37 %)	35 (25 %)	24 (13 %)	79 (31 %)	79 (35 %)	111 (41 %)
- из них старше 39 лет	11 (79 %)	28 (76 %)	19 (61 %)	28 (62 %)	16 (46 %)	25 (14 %)	53 (21 %)	43 (54 %)	64 (57 %)
Количество инвазивных исследований	49	118	111	144	155	184	257	226	274

В табл. 5 представлены показания для проведения инвазивных методов пренатальной диагностики (ИПД) в МГК. Основными показаниями для ИПД в последние годы являются сочетание биохимических и ультразвуковых маркеров (рис. 5).



Рис. 5. Забор материала для диагностики плода на хромосомную патологию проводят акушеры-гинекологи МГК Люция Васильевна Готовцева и Евгения Викторовна Андреева

Эффективность инвазивной диагностики в выявлении хромосомных аномалий плода во все годы ее проведения в республике превышала нижнюю границу показателя (5 %) экономической эффективности инвазивной цитогенетической диагностики (табл. 5). Наибольшие показатели отмечались в 2009 г. – 13,0 % и в 2013 г. – 15,9 %. Кроме того, в 2013 г. при кариотипировании абортусов выявлена патология в 56,5 %.

С 2005 по 2013 г. в МГК диагностированы хромосомные аномалии у 151 плода (табл. 5), а с 1999 г., с момента организации инвазивной цитогенетической диагностики в РС (Я) – 182 случая. Удельный вес частой генетической патологии – синдрома Дауна в структуре патологии в пренатальном периоде составил 71 % (21 случай) в 2013 г. (в 2012 г. – 44,0 % (11 случаев), в 2011 г. – 47,0 % (8 случаев), в 2010 г. – 10,0 %, в 2009 г. – 61,0 %, в 2008 г. – 40,0 %). Отмечается высокий уровень диагностики синдрома Эдвардса. Эффективность профилактики хромосомных аномалий в последние годы повышается (табл. 6).

Таблица 5

Показания для инвазивной цитогенетической диагностики в РС (Я)

	2009	2010	2011	2012	2013
<i>Показания:</i>					
Сочетанные (УЗИ, возраст)	30 (21 %)	27 (15 %)	48 (20 %)	18 (8 %)	16 (6 %)
Биохимические маркеры и УЗИ	5 (4 %)	10 (6 %)	2 (0,8 %)	77 (35 %)	53 (20 %)
УЗ-маркеры	85 (60 %)	102 (57 %)	101 (42 %)	48 (22 %)	45 (17 %)
Возраст старше 35 лет	5 (4 %)	31 (17 %)	24 (10 %)	12 (6 %)	9 (3,3 %)
Носительство сбалансированных перестроек	3 (2 %)	5 (3 %)	3 (1,2 %)	2 (0,9 %)	4 (1,5 %)
Биохимические маркеры	2 (1,5 %)	6 (3,4 %)	8 (3,3 %)	14 (6,4 %)	83 (31 %)
Врожденные пороки развития плода	30 (22 %)	13 (7 %)	46 (19 %)	46 (21 %)	40 (15 %)
Прочие	9 (6 %)	7 (4 %)	7 (2,9 %)	14 (6 %)	16 (6 %)
<i>Выявлено патологии по показаниям:</i>					
УЗ-маркеры	8 (9 %)	9	10 (59 %)	2 (10 %)	11 (30 %)
Возраст старше 35 лет и биохимические маркеры	0	0	0	0	4 (11 %)
Сочетанные (УЗИ, возраст)	8 (27 %)	1	5 (29)	1 (5 %)	6 (16 %)
Биохимические и УЗ-маркеры (у женщин <35 лет)	1 (20 %)	0	2 (11,8 %)	9 (45 %)	5 (14 %)
Носительство сбалансированных перестроек	1 (33 %)	1	1 (5,8 %)	1 (5 %)	2 (5 %)
Биохимические и УЗ-маркеры (у женщин > 35 лет)	-	-	-	8 (40 %)	9 (24 %)

Эффективность профилактики ВПР в 2013 г. значительно повысилась при хромосомной патологии (79,6 %), в том числе синдрома Дауна (71 %), также при ВПР костно-мышечной, сердечнососудистой систем, множественных пороках развития (рис. 6).

Таблица 6

Эффективность профилактики хромосомной патологии в РС (Я)

	Прервано с хромосомной патологией по срокам								Родились с хромосомной патологией	Всего с хромосомной патологией
	До 14 недель		До 22 недель		После 22 недель		Всего			
	Кол-во	% эффективности	Кол-во	% эффективности	Кол-во	% эффективности	Кол-во	% эффективности		
2010	2	7,7	1	3,8	3	11,5	6	23,1	20	26
2011	6	21,4	3	10,7	4	14,3	13	46,4	15	28
2012	15	41,7	4	11,1	2	5,6	21	58,3	15	36
2013	24	44,4	13	24,1	6	11,1	43	79,6	11	54

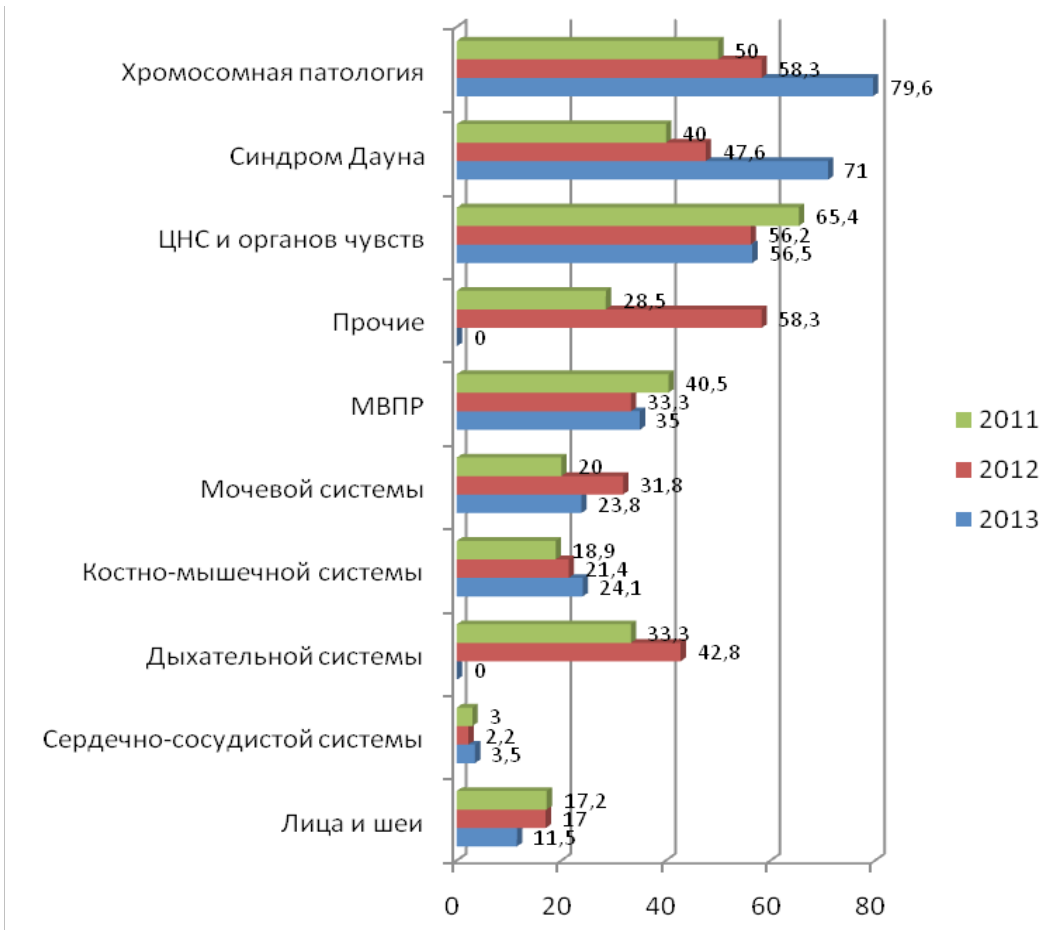


Рис. 6. Эффективность профилактики ВПР по системам за 2011-2013 гг., %

Пренатальная диагностика моногенных наследственных болезней. В МГК РС (Я) проводилась в отягощенных по моногенным заболеваниям семьях. Правильность клинического диагноза предполагает правильность оценки риска рождения больного ребенка. Для аутосомно-рецессивных заболеваний он составляет 25 %, для аутосомно-доминантных – 50 %, для болезней, сцепленных с полом – 50 % для мальчиков.

Сложность при оценке риска представляют болезни «экспансии», к числу которых относятся спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа, миотоническая дистрофия 1-го типа и др. Особого внимания заслуживают заболевания, для которых велика вероятность гонадного мозаицизма (т.е. мутантные клетки присутствуют только в некоторых клеточных клонах гонад и не определяются в соматических клетках), как, например, при миодистрофии Дюшенна. Следует также учитывать, что для некоторых болезней (гемофилия А, миодистрофия Дюшенна) высока частота спонтанных мутаций, поэтому до решения вопроса о пренатальной диагностике в таких семьях особенно важно решить вопрос о наличии гетерозиготного носительства мутаций соответствующих генов у матери.

Пренатальная ДНК-диагностика 3М-синдрома проводится при выявлении носительства мутации гена у супружеской пары и при ультразвуковых маркерах, характерных для данного синдрома. Ультразвуковые маркеры 3М-синдрома могут уже выявляться с I триместра беременности одним или множеством эхографических маркеров: увеличением воротникового пространства, укорочением трубчатых костей на 3-4 недели, узкой грудной клеткой, гипоплазией носовой кости, выступающей пяткой, запавшей переносицей и др.

В табл. 7 представлены результаты пренатальной ДНК-диагностики моногенных болезней.

Таблица 7

Пренатальная ДНК-диагностика моногенных болезней в РС (Я) за период 2000-2013 гг.

Заболевание	Количество ДНК-тестов на плодном материале	Выявлена мутация
Спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа	46	21
Миотоническая дистрофия 1-го типа	28	14
Невральная амиотрофия Шарко-Мари-Тута 1А типа	3	3
Мышечная дистрофия Дюшенна/Беккера	6	-
Атаксия Фридрейха	2	-
Гемофилия А	3	2
Три М-синдром	40	11
СМА Верднига-Гоффмана	8	1
Всего:	136	52

В табл. 8 представлены основные показатели пренатальной диагностики в РС (Я) за последние 5 лет (с 2009-2013 гг.). В республике инвазивные методы пренатальной диагностики проводятся с 1999 г., за последние 5 лет проведена диагностика инвазивными методами 1 121 беременной.

Таблица 8

Основные показатели пренатальной диагностики в МГК с 2009 по 2013 гг.

Показатели	2009	2010	2011	2012	2013	Всего
Инвазивных процедур всего, из них:	164	184	258	241	274	1121
- амниоцентез	2	3	5	5	2	17 (1,5 %)
- хорионбиопсия	42	38	89	99	121	389 (34,7 %)
- плацентобиопсия	101	114	104	88	120	527 (47,1 %)
- кордоцентез	19	29	60	48	31	187 (16,7 %)
Исследований плодного материала	174	187	258	240	290	1149
в т.ч. цитогенетических	155	168	234	226	274	1057
в т.ч. молекулярно-генетических	19	19	25	27	16	106
Выявлено отклонений	23	13	23	29	47	135
в т.ч. хромосомных aberrаций	18	10	17	22	43	110
в т.ч. с моногенной патологией	5	3	6	7	4	25
Направлено на прерывание	101	109	100	101	97	508
- с хромосомной патологией	18	10	17	22	43	110
- моногенным заболеванием	4	3	6	7	4	24
-по нежизнеспособным/ труднокорректируемым ВПР	66	45	64	67	50	292

Заключение

Для дальнейшего совершенствования пренатальной диагностики в Республике Саха (Якутия) необходимо повысить охват беременных женщин скринингом до 80 %, улучшить качество комбинированного скрининга, качество измерений ультразвуковых показателей, разработать региональные фетометрические стандарты. В свете новых требований для более точного проведения пренатального скрининга необходима подготовка врачей ультразвуковой диагностики для получения международных сертификатов. Для решения вопроса о прогнозе состояния плода, тактике ведения беременности необходимо внедрить молекулярно-генетические методы анализа кариотипа плода.