

МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ, ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616-007-07+618.33-07

Л.В. Готовцева, А.Л. Сухомясова, Т.Ю. Павлова,
К.К. Павлова, Е.В. Тапьев, А.А. Петрова, М.В. Максимова,
Т.Д. Павлова, А.В. Алексеева

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

Проведен анализ эффективности пренатальной диагностики в медико-генетической консультации Перинатального центра ГБУ РС (Я) «Республиканская больница №1-Национальный центр медицины» за 2005-2013 гг. и влияния комбинированного пренатального скрининга на выявление хромосомных аномалий плода. Полученные данные подтверждают повышение эффективности выявления хромосомных аномалий плода после внедрения комбинированного пренатального скрининга.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, инвазивная диагностика, комбинированный скрининг, хромосомные аномалии.

The analysis of efficiency of prenatal diagnostics in the Perinatal Center «Republican Hospital № 1 - National Medical Center» medical genetic consultation for 2005-2013 and the combined effect of prenatal screening for chromosomal abnormalities of the fetus are presented in the article. These data confirm an increase of efficiency in identifying chromosomal abnormalities after the introduction of the combined prenatal screening.

Keywords: prenatal diagnostics, invasive diagnostics, combined prenatal screening, chromosomal abnormalities.

Введение. Пренатальная диагностика врожденных и наследственных болезней – это комплексная отрасль медицины, которая использует ультразвуковое исследование, инвазивную диагностику (хорионбиопсию, амнио- и кордоцентез, биопсию мышц и кожи плода) и лабораторные методы (цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические). Пренатальная диагностика имеет исключительно важное значение при медико-генетическом консультировании, поскольку она позволяет перейти от вероятного к однозначному прогнозированию здоровья ребенка в семьях с генетическими осложнениями. В настоящее время возможна диагностика практически всех хромосомных синдромов и наследственных болезней, биохимический дефект при которых установлен достоверно [1].

Снижение перинатальной заболеваемости и смертности является одной из основных задач в системе охраны материнства и детства, в структуре которых ведущее место занимают врожденные и наследственные заболева-

ния. С наследственными дефектами, имеющими, как правило, тяжелое течение, появляются на свет до 2,5% новорожденных.

Одной из самых распространенных форм врожденной и наследственной патологии являются хромосомные аномалии, частота которых среди новорожденных достигает 7-8:1000. Грубые хромосомные дефекты, имеющие абсолютно неблагоприятный прогноз для жизни и здоровья, регистрируются в 2-3 случаях на 1000 новорожденных. До 70-80% хромосомных дефектов возникает в молодых и ничем не отягощенных семьях в результате новых мутаций. Это исключает возможность проведения эффективной профилактики хромосомных заболеваний и требует усовершенствования подходов к их ранней пренатальной диагностике. Среди беременных старшего (35 и более лет) возраста, а также в группе генетического риска (отягощенный семейный, акушерский и соматический анамнез), частота встречаемости хромосомных аномалий у плодов выше общепопуляционной и может достигать 4-5% [2].

В системе мероприятий пренатальной диагностики одно из важнейших мест принадлежит инвазивным методам получения плодного материала. В большинстве случаев инвазивная пренатальная диагностика проводится для исключения хромосомных и моногенных болезней плода. Группы для инвазивной пренатальной диагностики формируются по результатам комбинированного пренатального скрининга, наличия эхографических маркеров у плода, а также по результатам медико-генетического консультирования.

Эффективным методом пренатального выявления эхографических

маркеров хромосомных аномалий у плода является ультразвуковая диагностика. Вероятность выявления аномалий хромосом у плода значительно повышается при наличии нескольких эхографических маркеров. Сочетание эхографических маркеров хромосомных аномалий с другими факторами риска (особенно с фактором возраста) является абсолютным показанием к дородовому определению кариотипа плода в связи с наиболее высоким риском выявления хромосомных аномалий.

Масштабная организация пренатального скрининга в Республике Саха (Якутия) была начата в конце 2011 г. В рамках приоритетного национального проекта «Здоровье» «Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка» начат массовый комбинированный скрининг беременных в сроки 11-13 недель 6 дней. Согласно приказу МЗ РС (Я) № 01-8/4-196а от 01.03.2011 г. «О проведении пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребенка на территории Республики Саха (Якутия)», пренатальному скринингу подлежат все беременные женщины, проживающие на территории республики, обратившиеся за медицинским наблюдением в учреждения здравоохранения.

Цель исследования – анализ эффективности пренатальной диагностики в Республике Саха (Я) и влияния комбинированного пренатального скрининга на выявление хромосомных аномалий плода.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования стали результаты инвазивной диагностики за 2005–2013 г. у 1484 беременных и комбинированного скрининга за 2012–2013 г. у 16397 беременных с по-

Сотрудники МГК РБ №1 НЦМ и ЯНЦ КМП СО РАМН: **ГОТОВЦЕВА** Люция Васильевна – к.м.н., врач акушер-гинеколог, с.н.с., lutcia@list.ru; **СУХОМЯСОВА** Айталиа Лукична – к.м.н., зав. МГК, зав. лаб., гл. внештат. генетик МЗ РС(Я), **ПАВЛОВА** Татьяна Юрьевна – к.м.н., н.с., гл. акушер-гинеколог МЗ РС (Я), **ПАВЛОВА** Кюнна Константиновна – к.м.н., врач-лаборант, с.н.с., **ТАПЬЕВ** Евгений Викторович – врач-лаборант, м.н.с., **ПЕТРОВА** Айталиа Александровна – врач-лаборант, **МАКСИМОВА** Марина Васильевна – врач-цитогенетик, **ПАВЛОВА** Туяра Дорофеевна – врач цитогенетик, **АЛЕКСЕЕВА** Анисья Васильевна – врач цитогенетик.

мощью анализатора KRYPTOR и программного обеспечения «Астрайя».

Биохимический анализатор KRYPTOR (BRANMS, Германия) выполняет определение уровней PAPP-A 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.

Результаты и обсуждение. Количество инвазивных исследований в Республике Саха (Якутия) возрастает с каждым годом в связи с повышением раннего охвата беременных пренатальной диагностикой (табл.1), с внедрением комбинированного пренатального скрининга, при котором в группу высокого риска входят беременные с изменением биохимических показателей материнской сыворотки без ультразвуковых маркеров, увеличением количества возрастных беременных.

Основными показаниями для инвазивной пренатальной диагностики в последние годы является сочетание биохимических и ультразвуковых маркеров (табл. 2).

Эффективность инвазивной диа-

гностики в выявлении хромосомных аномалий плода (табл.3) во все годы ее проведения превышала нижнюю границу показателя (5%) экономической эффективности инвазивной цитогенетической диагностики, наибольшие показатели отмечались в 2009 (13%) и 2013 г. (15,9%). Осложнения инвазивной диагностики не превышали 1–2% с начала их проведения.

С 2005 по 2013 г. в МГК диагностированы хромосомные аномалии у 151 плода, а с 1999 г. с момента организации инвазивной цитогенетической диагностики в РС (Я), – у 182.

Удельный вес частой генетической патологии – синдрома Дауна, в структуре патологии в пренатальном периоде составил в 2013 г. 71 % – 21 случай (в 2012 – 44% (11), в 2011 – 47 (8), 2010

Таблица 1

Пренатальные инвазивные исследования в МГК за 2005-2013 гг., абс. число (%)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Количество беременных, которым проведена инвазивная диагностика	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	236	274

Таблица 2

Показания для инвазивной цитогенетической диагностики в РС (Я), абс. число (%)

	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)	4 (2,2)	2 (0,8)	63 (29)	53 (20)
УЗ-маркеры	55 (40)	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)
ВПР	30 (22)	13(7)	46 (19)	46 (21)	40 (15)
Прочие	7 (5)	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 35лет 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)

Таблица 3

Эффективность инвазивной диагностики в выявлении хромосомных аномалий плода, абс. число (%)

Выявлено патологии у плода	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Всего	6 (12)	12 (10)	9 (8)	14 (11)	18 (13)	10 (5,5)	17 (6,6)	22 (9,7)	43 (15,9)
г. Якутск	3 (50)	5 (42)	3 (33)	8 (57)	11 (61)	9 (90)	11 (65)	13 (59,1)	31 (60,8)
Районы (улусы)	3 (50)	7 (58)	6 (67)	6 (43)	7 (39)	1 (10)	6 (35)	9 (40,9)	20 (39,2)
У беременных до 35 лет	5 (83)	10 (83)	6 (67)	9 (64)	11 (61)	9 (90)	10 (59)	11 (50)	24 (47,1)
У беременных старше 35 лет	1 (17)	2 (17)	3 (33)	5 (36)	7 (39)	1 (10)	7 (41)	11 (50)	27 (52,9)

– 10, в 2009 – 61, 2008 – 40%). Отмечается высокий уровень диагностики с. Эдвардса.

Эффективность профилактики ВПР в 2013 г. значительно повысилась при выявлении хромосомной патологии (79,6%), в том числе синдрома Дауна, умеренно при костно-мышечной патологии, МВГР, ВПС. На данном этапе снизилось прерывание беременности по врожденным порокам развития плода, при которых успешно проводится хирургическая коррекция плода в условиях Перинатального центра РБ №1-НЦМ.

В табл. 4 представлены основные показатели пренатальной диагностики в РС (Я) за последние 5 лет (2009-2013 гг.). В республике инвазивные методы пренатальной диагностики применяются с 1999 г., за последние 5 лет проведена диагностика инвазивными методами 1121 беременной.

В лаборатории пренатальной диагностики МГК за 2012-2013 гг. по программе комбинированного скрининга обследовано 16397 беременных (6726 в 2012 г. и 9671 в 2013 г.). Из них 8582 женщины (52,3%) направлены из районов и 7815 (47,6%) – из г. Якутска. 2985 (18,2%) беременных в возрасте старше 35 лет и 582 (3,5%) – старше 39 лет. В группу высокого риска (значение риска 1 на 100 или больше) вошли 411 (2,5%) беременных (при качественном показателе скрининга – 1,3-2%). Из них 257 (51,3%) женщин в возрасте старше 35 лет.

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

Изменения биохимических показателей материнской сыворотки отмечались у 1131 (6,9%) беременной (табл.5).

Эффективность скрининга определяется его чувствительностью (уровнем выявления) и специфичностью (уровнем ложно-положительных 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.6). Надо отметить, что с внедрением комбинированного пренатально-

Таблица 4

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

Показатель	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%)
Исследование плодного материала	174	187	258	240	290	1149
В т.ч. цитогенетическое	155	168	234	226	274	1057
В т.ч. молекулярно-генетическое	19	19	25	27	16	106
Выявлено отклонений	23	13	23	29	47	135
В т.ч. хромосомных аберраций	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

Таблица 5

Биохимические маркеры у беременных, обследованных в МГК в 2012-2013 гг.

Показатель	5-я %о	Медиана	95-я %о	
Свободная бета-субъединица ХГ (МоМ)	0,288	0,839	2,362	3,6% выше 95-й %о
PAPP-A (МоМ)	0,381	1,075	2,916	7,2% ниже 5-й %о

Таблица 6

Пренатальная диагностика по комбинированному скринингу в РС (Я) за 2012-2013 гг.

	2012	2013	Всего
Обследовано беременных	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

го скрининга увеличилось количество инвазивных процедур в I триместре беременности (соответственно хорионбиопсий), уменьшилось количество кордоцентеза. Всего выявлено 48 случаев (24%) хромосомной патологии, 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%) случая хромосомной патологии, в том числе синдрома Дауна – 11 (50%). При выявленных хромосомных аномалиях у 32 (67%) беременных отмечалось увеличение воротникового пространства больше 95-й процентиля, изменение биохимических показателей материн-

ской сыворотки – у 20 (42%) беременных.

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

Качество проведения комбинированного скрининга зависит от специфичности нашей республики: боль-

шие проблемы у арктических улусов связаны с удаленностью от столицы республики и населенных пунктов от районных центров, со 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 с учетом региональных особенностей, так как в программном обеспечении «Астрайя» учитывается этническая принадлежность беременной, от которой зависит конечный расчет риска. Это делает необходимым 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 дает возможность считать достоверными результаты фетометрии, выполняемой данными специалистами. Это в конечном итоге определяет точность расчета индиви-

дуального риска врожденных нарушений развития у ребенка.

Заключение. Актуальной задачей 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. Необходимо решение вопроса о внедрении в труднодоступных районах республики молекулярного пренатального скрининга для диагностики анеуплоидий по 5 хромосомам (X, Y, 21, 13, 18) методом ПЦР.

С целью улучшения эффективности пренатальной диагностики следует выработать региональные фетометрические показатели для целенаправленного формирования группы риска для инвазивной цитогенетической диагностики, внедрить новые молекулярно-генетические методы анализа кариотипа плода для решения вопроса о прогнозе для плода, тактике ведения беременности. Надлежит улучшить качественные показатели комбинированного пренатального скрининга в целом, что включает: а) охват населения скринингом не менее 80%; б) повышение параметров качества измерений ультразвуковых показателей, для чего

необходимо постоянное обучение врачей пренатальной диагностики, максимальная сертификация врачей по FMF (международные сертификаты по УЗИ) для более точного проведения пренатального скрининга по международным стандартам диагностики, продолжать оснащение ЛПУ в г. Якутске и в районных центрах улусов республики ультразвуковыми аппаратами высокого и экспертного класса; в) разработку региональных значений медианы биохимических маркеров для точного расчета индивидуального риска врожденных нарушений у ребенка.

Литература

1. Современные алгоритмы и новые возможности пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний: методич. рекомендации / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова, Т.К. Кашеева [и др.]; под ред. В.С. Баранова и Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2013. – 156 с.

The modern algorithms and new possibilities of prenatal diagnostics of hereditary and congenital diseases: methodological recommendations / V.S. Baranov, Kuznetsova T.V., Kashcheeva T.K. [et al.]; ed. V.S. Baranov, E.K. Ailamazyan. - SPb.: Publishing House N-L, 2013. - p. 156.

2. Юдина Е.В. Ультразвуковая пренатальная диагностика хромосомных аномалий во втором триместре беременности: дисс. д-ра мед. наук / Е.В. Юдина. – М., 2003.

Yudina E.V. Ultrasound prenatal diagnostics of chromosomal abnormalities in the second trimester of pregnancy: MD diss. thesis / E.V. Yudina. – M., 2003.

УДК 616-079.3

К.К. Павлова, Е.В. Тапыев, А.А. Петрова, В.А. Захарова,
С.К. Степанова, Н.Р. Максимова, А.Н. Ноговицына,
А.Л. Сухомясова

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ НА МУКОВИСЦИДОЗ В РЕСПУБЛИКЕ САХА ЯКУТИЯ

Неонатальный скрининг на муковисцидоз предполагает раннюю пресимптоматическую диагностику заболевания у новорожденных. Целью исследования было определение эффективности неонатального скрининга на муковисцидоз в Республике Саха (Якутия). В работе представлены результаты неонатального скрининга, потовой пробы и молекулярно-генетического исследования образцов ДНК новорожденных с гипертрипсиногемией (уровень иммунореактивного трипсина при первом тестировании – ИРТ > 70 нг/мл) и пациентов с наиболее частыми мутациями гена *CFTR*.

Ключевые слова: муковисцидоз, неонатальный скрининг, потовая проба, ген *CFTR*, ДНК-диагностика.

ФГБУ ЯНЦ КМП СО РАМН: ПАВЛОВА Кюнна Константиновна – к.м.н., с.н.с., kunna_pavlova@mail.ru, ТАПЫЕВ Евгений Викторович – м.н.с., ЗАХАРОВА Валентина Аркадьевна – м.н.с., СТЕПАНОВА Светлана Кимовна – с.н.с., МАКСИМОВА Надежда Романовна – д.м.н., зав.лаб., НОГОВИЦЫНА Анна Николаевна – к.м.н., с.н.с., СУХОМЯСОВА Айталиа Лукича – к.м.н., зав.лаб.: ПЕТРОВА Айталиа Александровна – врач-лаборант МГК РБ №1-НЦМ.

Neonatal screening for cystic fibrosis involves early presymptomatic diagnosis of the disease in newborns. The aim of the study was to determine the effectiveness of neonatal screening for cystic fibrosis in the Republic Sakha (Yakutia). The results of neonatal screening, sweat samples and molecular genetic testing of DNA samples from the newborns with hypertrypsinogenemia (level of immunoreactive trypsin in the first test – IRT>70 ng/ml) and patients with the most common gene mutation *CFTR*.

Keywords: cystic fibrosis, newborn screening, sweat test, gene *CFTR*, DNA-diagnostics.

Введение. Муковисцидоз (Cystic Fibrosis) – наиболее частая наследственная полиорганная патология, характеризующаяся выраженной генетической гетерогенностью и клиническим

полиморфизмом. Это моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена *MBTP (CFTR)* (муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости), характеризующееся пора-