

ренция по электромеханике и электротехнологии. - Крым, 1996. - С. 3.

Malyshev V.S. Computer diagnosis of bronchopulmonary diseases in pediatrics / V.S. Malyshev // 2nd International conference on electrical engineering and electrotechnology. - Crimea, 1996. - P. 3.

4. Рзянкина М.Ф. Особенности девиантного поведения современных подростков / М.Ф. Рзянкина, В.М. Лучанинова // Дальневосточный медицинский журнал. - 2005. - №2. - С.53-55.

Rzyankina M.F. Features of deviant behavior of teenagers / M.F. Rzyankina, V.M. Luchaninova

// Far East Medical Journal. - 2005. - № 2. - P. 53-55.

5. Denscombe M. Uncertain identities and health-risking behavior: the case of young people and smoking in late modernity / Denscombe M. // British Journal of Sociology. - 2010. - Vol. 52. - P. 157-177.

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ. ПРОФИЛАКТИКА

К.К. Павлова, Е.В. Тапыев, А.А. Петрова, Л.В. Готовцева, А.Л. Сухомясова, А.Н. Ноговицына

КОМБИНИРОВАННЫЙ ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ В РАМКАХ ПРИОРИТЕТНОГО НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «ЗДОРОВЬЕ» ЗА 2012 ГОД В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

УДК 618.33-007(575.224.232)

Приводятся результаты пренатального скрининга в I триместре беременности женщин в Якутии в рамках приоритетного нацпроекта «Здоровье». Полученные данные подтверждают, что определение биохимических маркеров и ультразвуковое исследование в I триместре беременности эффективны для формирования группы риска хромосомных аномалий и отвечают требованиям раннего выявления патологии плода.

Ключевые слова: беременность, сывороточные маркеры, УЗИ плода, инвазивные процедуры, хромосомные аномалии.

Results of the biochemical screening of the I trimester pregnancy in Yakutia women within the Health national project in Yakutia are given. The obtained data confirm high efficiency of definition of biochemical markers and ultrasonography in the I trimester of pregnancy of formation of group of risk of chromosomal anomalies and they meet the requirements of early identification of pathology of a fetus.

Keywords: pregnancy, serum markers, ultrasonography of a fetus, invasive procedures, chromosomal anomalies.

Введение. Проблема наследственной и врожденной патологии, прежде всего врожденных пороков развития (ВПР) и хромосомных болезней, продолжает оставаться актуальной. Существенно увеличилось количество ВПР в структуре причин перинатальной и младенческой заболеваемости и смертности. Хромосомные синдромы имеют большой удельный вес в структуре врожденных заболеваний. Наиболее актуальной является профилактика синдрома Дауна как наиболее частой хромосомной патологии. Показатели детской инвалидизации, в большинстве случаев обусловленной врожденной и наследственной патологией, имеют тенденцию к росту [2].

Комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг в настоящее время рассматривается как обязательный метод дородовой диагностики, направленной на выявление женщин групп высокого риска рождения детей

с хромосомными болезнями и пороками развития [4]. В 2010 г. в приоритетный национальный проект «Здоровье» включен новый раздел «Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка» с финансовым обеспечением за счет средств федерального бюджета, который был реализован в Московской, Ростовской и Томской областях. В этой связи в Республике Саха (Якутия) в 2011 г. также был 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.

По данным литературы, комбинированный ультразвуковой и биохимический скрининг в I триместре беременности позволяет выявить 85% плодов с хромосомной патологией [3]. Биохимический скрининг включает определение уровней сывороточных маркеров в крови матери – РАРР-А (ассоциированный с беременностью плазменный протеин А) и свободного β-ХГЧ (свободная β-субъединица хорионического

гонадотропина). РАРР-А – гликопротеин, синтезируемый трофобластом на протяжении всей беременности. В сочетании с другими биологическими и клиническими данными пониженные значения РАРР-А имеют прогностическое значение для обнаружения определенных хромосомных аномалий плода. Свободный β-ХГЧ – гликопротеин, продуцируемый трофобластом плаценты. На раннем сроке беременности свободный β-ХГЧ стимулирует функцию желтого тела для синтеза и секреции плацентарных стероидов, эстрогена и прогестерона. Уровень свободного β-ХГЧ быстро повышается в первые две недели после зачатия, достигает максимума на 9-й неделе и постепенно снижается в течение II и III триместров беременности. Исследование свободного β-ХГЧ используется для скрининга синдрома Дауна.

Материалы и методы исследования. Для иммунофлуоресцентного анализа уровней сывороточных маркеров использовались сыворотки женщин в I триместре беременности в сроки с 11-й до 13-й недели 6 дней включительно. Образцы сыворотки сопровождалась направлением, заполняемым перед взятием крови. В направлении содержались следующие данные пациентки: демографические данные; информация о заборе крови; анамнез; вес беременной, измеренный в день сдачи

Медико-генетическая консультация РБ №1-НЦМ МЗ РС(Я): **ПАВЛОВА Кюнна Константиновна** – к.м.н., врач лаборант, kunna_pavlova@mail.ru; **ТАПЫЕВ Евгений Викторович** – врач лаборант, t-evgeniy@list.ru; **ПЕТРОВА Айталина Александровна** – врач лаборант; **ГОТОВЦЕВА Люция Васильевна** – к.м.н., врач акушер-гинеколог, врач УЗИ; **СУХОМЯСОВА Айталина Лукична** – к.м.н., зав. МГК, зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН; **НОГОВИЦЫНА Анна Николаевна** – к.м.н., врач генетик.

**Количество обследованных
беременных по комбинированному
скринингу за 2012 г.**

Направитель	Биохимические маркеры PAPP-A и свободный β -ХГЧ
Абыйский	6
Алданский	186
Аллаиховский	6
Амгинский	166
Анабарский	23
Булунский	42
Вилуйский	204
Верхневилуйский	158
Верхоянский	45
Верхнеколымский	12
Горный	85
Жиганский	42
Кобайский	22
Ленский	208
Мегино-Кангаласский	129
Мирнинский	339
Момский	0
Намский	232
Нижнеколымский	4
Нерюнгринский	529
Нюрбинский	221
Оленекский	0
Олекминский	47
Оймяконский	0
Сунтарский	146
Среднеколымский	19
Таттинский	113
Томпонский	19
Хангаласский	162
Чурапчинский	215
Усть-Алданский	156
Усть-Майский	2
Усть-Янский	4
Эвено-Бытантайский	0
Всего, улусы	3542
Г/О ПНЦ РБ №1 НЦМ	31
КРЧ ПНЦ РБ №1 НЦМ	15
МГК ПНЦ РБ №1 НЦМ	410
Ж/К ПНЦ РБ №1 НЦМ	41
Поликлиника №1	645
ЯГБ №2	212
ЯГБ №3	573
ЯГБ №4	287
ЯГБ №5	326
Поликлиника №5	204
ФГБУЗ ДВОМЦ ФМБА	112
Больница ЯНЦ СО РАН	73
ФКУЗ МСЧ МВД	87
Прочие клиники	168
Всего, г. Якутск	3184

крови; данные УЗИ плода: копчиково-тазовой размер (КТР), толщина воротничкового пространства (ТВП), наличие и размер носовой косточки, частота сердечных сокращений (ЧСС), дополнительно венозный проток, трикуспидальная регургитация.

В медико-генетической консультации ПНЦ ГБУ РС (Я) РБ № 1-НЦМ в рамках нацпроекта в декабре 2011 г. был поставлен биохимический анализатор KRYPTOR (BRANMS, Германия), выполняющий определение уровней PAPP-A и свободного β -ХГЧ в сыворотке беременной. Система основана на технологии TRACE, в которой измеряется сигнал, испускаемый с временной задержкой иммунным комплексом. Все операции полностью автоматизированы. Технология TRACE отличается высокой точностью и специфичностью.

Специализированное программное обеспечение «Astraia» (акушерско-гинекологическая база данных) позволяет рассчитать комбинированный риск аномалий развития плода (синдром Дауна (трисомия 21), Эдвардса (трисомия 18), Патау (трисомия 13)) с учетом биохимических показателей, определяемых в двойном тесте I триместра, и результатов УЗИ, сделанного в сроки 11-13,6 недель беременности. Такой тест называется комбинированным с ТВП двойным тестом I триместра беременности или тройным тестом I 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 (ПО) «Astraia» основано на алгоритмах, разработанных Fetal Medicine Foundation (FMF) и Фондом медицины плода (г. Лондон). ПО учитывает квалификацию специалистов ультразвуковой диагностики на основе сертификата FMF, позволяет вести аудит всех показателей, а также 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.

Первый уровень пренатального скрининга начинается с ультразвукового исследования и забора крови. Получение биоматериала для первого уровня скрининга выполняется с помощью вакуумных пробирок для отделения сыворотки системы Vacutainer или аналогичных. Затем биоматериал вместе с сопроводительной документацией транспортируется в медико-генетическую лабораторию, где производится определение уровня сывороточных

маркеров и расчет комбинированного риска хромосомных аномалий.

На первом этапе расчета риска значения концентрации PAPP-A и свободного β -ХГЧ переводятся в так называемые MoM (multiple of median), характеризующие степень отклонения того или иного показателя от медианы. На следующем этапе расчета производится поправка MoM на различные факторы (масса тела женщины, этническая принадлежность, наличие некоторых заболеваний, курение, многоплодная беременность и т.д.). В результате получают так называемые скорректированные MoM. На третьем этапе расчета скорректированные MoM используются для расчета рисков. Это позволяет сформировать группу риска и с наибольшей точностью определять индивидуальный риск. Группы беременных высокого генетического риска направляются на комплексное обследование в медико-генетическую консультацию ПНЦ РБ №1-НЦМ. В МГК беременным проводятся пренатальное медико-генетическое консультирование, уточняющая диагностика с использованием ультразвукового исследования, инвазивной пренатальной диагностики (амниоцентез, плацентоцентез, хорионбиопсия, кордоцентез), цитогенетические исследования, молекулярно-генетическая диагностика.

Результаты и обсуждение. В лаборатории пренатальной диагностики МГК за 2012 г. обследовано по программе комбинированного скрининга 6726 беременных, из них 3542 (52,7%) направлены из районов и 3184 (43,3%) – из г. Якутска. 1069 (15,9 %) беременных были в возрасте старше 35 лет, 246 (3,7%) – старше 39 лет. 70 беременных имели двойни. В группу высокого риска вошли 153 (2,3%) беременных. Из них 68 (44,4%) женщин в возрасте старше 35 лет.

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

Было проведено 77 инвазивных процедур. По результатам кариотипирования было выявлено 17 плодов с хромосомной патологией, включая синдромы Дауна (8), Эдвардса (6), Шерешевского-Тернера (2), Патау (1).

Таким образом, выявление патологии составило 22 %. У всех были отмечены ультразвуковые маркеры: увеличение ТВП, гипоплазия или отсутствие носовой кости.

Ложно-отрицательный результат наблюдался у одной беременной из г. Якутска в сроке 12 недель, результаты УЗИ и биохимического скрининга были в норме. Во II триместре выявлены эхографические маркеры хромосомной аномалии плода, беременная отказалась от инвазивной диагностики, ребенок родился с регулярной формой синдрома Дауна.

Во всех случаях наличия синдрома Эдвардса у плода уровень маркеров в крови матери был снижен и составил в среднем 0,35 МоМ для PAPP-A и 0,21 МоМ для свободного β -ХГЧ. Следует отметить, что 9 (53 %) женщин из 17 с хромосомной патологией плода были в возрастной категории старше 35 лет. У женщин, у которых были выявлены плоды с синдромом Шерешевского-Тернера, возраст составил 21 и 22 года.

В 2012 г. из 15 женщин, родивших детей с хромосомной патологией, 14 не проходили комбинированный пренатальный скрининг (по две женщины из г. Якутска, Нерюнгри и Алданского улуса, по одной – из Таттинского, Вилюйского, Намского, Чурапчинского, Олекминского, Усть-Алданского, Эвено-Бытантайского улусов). Из этих 14 родивших женщин 8 были в возрасте 35-46 лет. Необходимо отметить высокую частоту хромосомной патологии в южных районах Якутии (Нерюнгринский, Алданский улусы) в последние годы, которая составила почти 1: 200 родов (в среднем по России 1: 600 родов).

Важно отметить, что комбинированный скрининг в I триместре эффективно выявляет не только хромосомную патологию, но и группу высокого риска по врожденным порокам развития плода. Так, по нашим результатам, при нормальном кариотипе плодов у 2 плодов был выявлен врожденный порок сердца и у 1 – врожденный порок развития лица.

На уровне муниципальных лечебных учреждений были выявлены следующие проблемы:

– недостаточный охват ультразвуковым исследованием в требуемые сроки с последующим забором крови;

– кадровая база (врачи УЗД) недостаточна для бесперебойной работы национального проекта с учетом территориальных особенностей;

– неточности в оценке ТВП и КТР (измерение ТВП – техника должна быть стандартизированной);

– несоблюдение методики забора крови у беременных;

– ошибки в обработке биоматериала;

– трудности организации «холодовой цепи» при транспортировке сыворотки крови в лабораторию пренатальной диагностики МГК.

Показатели охвата беременных скрининговым исследованием основных биомаркеров приведены в таблице. В 2012 г. в скрининге не участвовали Момский, Оленекский, Оймяконский и Эвено-Бытантайский районы, крайне низкий охват наблюдался в Абыйском, Аллаиховском, Нижнеколымском, Усть-Майском, Усть-Янском улусах, что показывает большие проблемы в проведении пренатального скрининга в арктических улусах в связи с удаленностью, сложной транспортной схемой, недостаточной кадровой базой.

Таким образом, наши данные 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 «Astraia» учитывается этническая принадлежность беременной, от которой зависит конечный расчет риска. В I триместре доказана строгая корреляция между сроком беременности и уровнем каждого маркера [1], поэтому необходимо составление в каждой лаборатории таблицы измерений показателей на определенной неделе беременности для расчета собственных значений медианы.

Заключение. Для повышения эффективности пренатального скрининга необходимы:

1) правильная организация процессов обследования на местах при наличии квалифицированных специалистов;

2) оснащение кабинетов ультразвуковой диагностики аппаратурой высокого и экспертного уровня;

3) обучение специалистов УЗД и получение ими сертификата FMF,

что позволит им унифицировать методологию УЗИ и даст возможность считать достоверными результаты фетометрии, выполняемой данными специалистами; это в конечном итоге определяет точность расчета индивидуального риска врожденных нарушений развития у ребенка;

4) учет региональных значений медианы при расчете индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией;

5) охват скринингом не менее 80% беременных, вставших на учет по беременности до 13 недель.

Полученные результаты подтверждают высокую эффективность определения биохимических маркеров в I триместре беременности. Для выработки собственной стратегии обследования беременных необходимо дальнейший комплексный анализ. Однако уже ясно, что пренатальный скрининг в I триместре беременности является эффективным методом формирования группы риска хромосомных аномалий и отвечает требованиям раннего выявления патологии плода.

Литература

1. Алгоритм комбинированного скрининга хромосомной патологии плода в 1 триместре беременности. Опыт работы за 5 лет / Е.С. Некрасова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2007. - Т. LVI, вып. 1. - С. 28-34.

Algorithm of the combined screening of chromosomal pathology of a fetus in 1 trimester of pregnancy. Experience for 5 Years / E.S. Nekrasova et al.] // Magazine of obstetrics and female illnesses. - 2007. - T. LVI, ex. 1. - Page 28-34.

2. Исследование эффективности пренатального скрининга в первом триместре беременности / Л.В. Гутникова [и др.] // Валеология. - 2009. - № 3. - С. 28-34.

Research of efficiency of prenatal screening in the first trimester of pregnancy / L.V. Gutnikova [et al.] // Valueology. - 2009. - No. 3. - P. 28-34.

3. Кашеева Т.К. Первый опыт комбинированного биохимического и ультразвукового скрининга в 1-м триместре беременности / Т.К. Кашеева, Е.С. Некрасова // Лабораторная диагностика. - 2004. - Т. 3. - С. 24-25.

Kascheyeva T.K. The first experience of the a combined biochemical and ultrasonic screening in the 1st trimester of pregnancy / V.S. Kascheyeva, E.S. Nekrasov // Laboratory diagnostics. - 2004. - T.3. - P.24-25.

4. Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы и перспективы / В.С. Баранов [и др.] // Методическое пособие. - СПб.: изд-во Н-Л, 2002. - 63 с.

Prenatal diagnostics in obstetrics: current state, methods and prospect / V.S. Baranov [et al.] // Methodical grant. - SPb. : N-I publishing house, 2002. - 63 p.