

поводу нарушения сократительной деятельности матки у 9 рожениц, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у 4, без эффективности родовозбуждения после преждевременного излития околоплодных вод у 5, тяжелого гестоза у 3 и прогрессирующей внутриутробной гипоксии плода у 2. Плановое оперативное родоразрешение у 6 беременных произведено по поводу общеравномерносуженого таза II степени и крупного плода, ягодичного предлежания и относительно крупного плода у 6, миопии высокой степени у 5, истинного перенашивания и отсутствия готовности родовых путей к родам у 3.

Все оперативные родоразрешения производились по методу Joel Cohen, с ушиванием разреза на матке однорядным швом по Ревердену.

Средняя продолжительность операции составила $46,3 \pm 6,2$ мин. Средняя кровопотеря составила $694,6 \pm 62$ мл.

Все новорожденные родились живыми. Средняя масса новорожденных составила $3684,6 \pm 43$ г, средняя оценка по шкале Апгар $7,87 \pm 0,9$ баллов.

Послеоперационный период у 3 чел. осложнился эндометритом, подтвержденным гистероскопией и гистологическим исследованием биоптата, у 5 – лохиометрой и у 4 – субинволюцией. Внутриматочный лаваж с пред-

варительной вакуумэксхолеацией производился 6 родильницам. Средний послеоперационный койко-день составил $9,3 \pm 1,2$ дня.

Неблагоприятный прогноз родоразрешения женщин через естественные родовые пути в основном строился на нарушении алгоритма заживления раны на матке, увеличении БК, отсутствии физиологической динамики площади швов на матке, увеличении МИ.

Заключение

Полученные нами данные указывают на большую прогностическую ценность комплексной оценки особенностей репаративных процессов в области разреза матки при операции кесарева сечения, что позволит определить оптимальность заживления и увеличить процент женщин с рубцом на матке, родоразрешенных через естественные родовые пути.

Литература

1. Кесарево сечение в современном акушерстве / Г.М. Савельева [и др.] // Акуш. и гин. – 2007. – №2. – С. 3-8.
2. Крамарский В.А. Комплексная оценка эффективности репаративных процессов в области разреза матки после кесарева сечения / В.А. Крамарский // Российский вестник акуш. - гинек. – 2001. – Т.1. – №1. – С. 33-35.
3. Крамарский В.А. Значение исходной структуры миометрия в прогнозе послеоперационного периода после кесарева сечения / В.А. Крамарский, С.И. Кулинич, В.Н. Дудакова

// Материалы 5 Российского научного форума «Мать и дитя». – М., 2003. – С. 109-110.

4. Крамарский В.А. Способ оценки инволюции матки после операции кесарева сечения / В.А. Крамарский, С.И. Кулинич, Л.И. Машакевич // Там же. – С. 110.

5. Крамарский В.А. Математическая модель характера оценки заживления раны на матке после операции кесарева сечения / В.А. Крамарский // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии – Красноярск: ИПЦ «КАСС», 2003. – С. 246-251.

6. Крамарский В.А. Ультразвуковые критерии оценки характера репарации раны матки после кесарева сечения / В.А. Крамарский, Л.И. Машакевич, В.Н. Дудакова // Улан-Удэ: РИО ВСЖД, 2003. – С. 71-72.

7. Крамарский В.А. Морфологический индекс как прогностический критерий заживления раны на матке после кесарева сечения / В.А. Крамарский, Л.Ю. Раевская, В.Н. Дудакова // Акуш. и гин. – 2002. – №5. – С. 56-57.

8. Крамарский В.А. Современный подход к решению проблем абдоминального родоразрешения: учебное пособие для врачей / В.А. Крамарский. – Иркутск, 2004. – 40 с.

9. Краснопольский В.И. Кесарево сечение / В.И. Краснопольский. – М.: ТОО Техмит, 1997. – 285 с.

10. Кулаков В.И. Дискуссионные вопросы кесарева сечения / В.И. Кулаков, Е.А. Чернуха // Материалы 6-го Российского научного форума «Мать и дитя». – М., 2004. – С. 109-112.

11. Оценочные критерии качества заживления раны на матке после кесарева сечения / В.А. Крамарский [и др.] // Акуш. и гин. – 2003. – №3. – С. 29-31.

12. Чернуха Е.А. Кесарево сечение – настоящее и будущее / Е.А. Чернуха // Акуш. и гин. – 1997. – №5. – С. 22-28.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Е.Л. Пестерева, О.Г. Сидорова

СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ИНВАЗИВНОЙ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

УДК 618.33-007

Цель исследования. Оценить эффективность инвазивной пренатальной диагностики хромосомных болезней в РС (Я) в различных группах риска.

Материалы и методы. Исследованы образцы плодного материала у 1106 беременных женщин стандартным цитогенетическим методом. В качестве объектов исследования использованы плодные клетки (лимфоциты крови) и клетки провизорных органов (хорион, плацента).

Результаты. Наиболее информативным для инвазивной цитогенетической диагностики среди женщин любого возраста является ультразвуковой скрининг. С момента внедрения инвазивной цитогенетической диагностики в РС (Я) (1999 г.) выявление хромосомных аномалий составило в среднем 5%.

Заключение. Существующая на данный момент организация неинвазивного скрининга в РС (Я) не позволяет проводить эффективно дородовую диагностику синдрома Дауна, являющуюся одним из главных показателей работы пренатальной службы в регионе РФ. Необходимо создание пренатального центра в РС (Я), объединяющего неинвазивный и инвазивный отделы и лабораторию пренатальной цитогенетической диагностики.

Ключевые слова: хромосомные болезни, пренатальная диагностика, оптимизация инвазивной цитогенетической диагностики.

Введение. Многие наследственные болезни связаны с аномалиями хро-

ПЕСТЕРЕВА Елена Львовна – врач-лаборант-генетик ПЦ МГК РБ №1-НЦМ, м.н.с. ЯНЦ СО РАМН, e-mail: pestereval@rambler.ru; **СИДОРОВА Оксана Гаврильевна** – врач-генетик ПЦ МГК РБ №1-НЦМ, н.с. ЯНЦ СО РАМН, т. (4112)395463).

мосом и носят название “хромосомные синдромы”[2]. Основной причиной хромосомных болезней является нарушение деления половых клеток, в большинстве случаев – у здоровых родителей. Хорошо известные синдромы Дауна, Эдвардса, Патау, Тернера,

Клайнфельтера и другие проявляются в каждой популяции с определенной частотой и клинической картиной. Практически все аутосомные хромосомные аномалии и синдромы у больных, обусловленные изменениями неполовых хромосом, сопровожда-

ются нарушениями психомоторного, умственного и физического развития, а также множественными пороками развития внутренних органов.

Цитогенетическое исследование, позволяющее определить число и изменение структуры хромосом, является основным методом в постановке диагноза хромосомного синдрома или аномалии. Поскольку при многих хромосомных заболеваниях отмечается общность клинической картины из-за раннего нарушения развития плода, то основная роль в дифференциальной диагностике отводится лабораторному методу. Нередко один синдром может быть обусловлен несколькими типами мутации, имеющими различный прогноз для последующего потомства: риск повторного случая хромосомного заболевания оценивается от 1 до 100%. Исследование кариотипа позволяет также определить и генетический полиморфизм хромосомного заболевания.

Проблема наследственной и врожденной патологии продолжает оставаться актуальной. За последнее десятилетие она приобрела серьезную социально-медицинскую значимость в связи с высоким удельным весом этих заболеваний в структуре причин перинатальной и младенческой смертности, с тенденцией к росту показателя детской инвалидизации. Согласно официальной статистике в Российской Федерации, частота врожденных и наследственных заболеваний среди новорожденных детей составляет 4-5 %, при этом 0,6 % составляют хромосомные болезни. Доля наследственных врожденных заболеваний в структуре младенческой смертности достигает 35-40%. Примерно 7% мертворождений обусловлено хромосомными болезнями.

При хромосомных болезнях выраженный дисбаланс целых хромосом или их фрагментов, результатами которого являются грубые нарушения всех ферментативных процессов в организме, приводит к изменению всех этапов эмбрионального развития. Предпринимаемые лечебные и реабилитационные меры оказываются недостаточно эффективными. В силу экономических, социальных, медицинских причин в нашей стране 90 % детей с синдромом Дауна находятся на попечении у государства. Поэтому в системе здравоохранения Российской Федерации профилактика этой патологии, базирующаяся на современных достижениях медицинской генетики, акушерства, гинекологии и перинатологии, занимает важное место в сни-

жении показателей инвалидизации и смертности детей.

В декабре 2000 г. Минздравом РФ издан приказ № 457 "О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей". Принимая во внимание, что подавляющее большинство хромосомных мутаций возникают *de novo* (спорадически), то каждую беременность можно рассматривать как потенциальную ситуацию риска рождения ребенка с хромосомной болезнью. Ключевыми звеньями этой профилактической программы являются формирование среди беременных женщин групп "высокого" риска при проведении массовых безвыборочных обследований (УЗИ плода, биохимический анализ), проведение инвазивных процедур по клиническим показаниям, цитологическое исследование клеток плодного материала, прерывание беременности больным плодом, патологоанатомическая верификация пренатального диагноза и вынесение окончательного диагноза.

Одним из скрининговых неинвазивных методов обследования беременных на генетическую патологию плода является иммуноферментный анализ (ИФА) сыворотки. В настоящее время используются скрининг-тесты ИФА не только во втором (15-20 недель), но и в первом (10-13 недель) триместрах. Все маркеры биохимического скрининга являются эмбрионспецифичными, т.е. они продуцируются клетками самого плода или плаценты. Их концентрация в сыворотке крови матери меняется в зависимости от срока беременности и заболевания плода.

Ультразвуковой скрининг – основной неинвазивный метод пренатальной диагностики (ПД). УЗИ плода в скрининговые сроки в зависимости от разрешающей способности ультразвукового аппарата и опыта специалиста позволяет выявить 80-98% плодов с анатомическими пороками. Ультразвуковая пренатальная диагностика требует сложной системы организации, строгого соблюдения методик и сроков обследования.

Цитогенетический скрининг относится к селективному (выборочному) скринингу. Основной задачей цитогенетического скрининга является формирование группы риска для инвазивных исследований среди возрастных беременных женщин и семей с отягощенным генеалогическим анамнезом, включающим наличие детей (плод) с хромосомными заболеваниями и множественными пороками развития

или наличие сбалансированных хромосомных aberrаций в кариотипе у супругов.

Ни одна из скрининговых программ не является универсальной. Результат любого первичного скрининга носит вероятностный характер и сводится к расчету риска рождения ребенка с хромосомной патологией.

Материалы и методы. Для исследования были использованы методы инвазивного вмешательства (хорионбиопсия, плацентобиопсия, кордоцентез) в зависимости от срока беременности для обследования; прямой и полупрямой методы классического цитогенетического анализа в зависимости от типа плодных клеток с последующей дифференциальной окраской (QFH, GTG).

Проведено 1205 пренатальных цитогенетических исследований. Показания к инвазивной диагностике с целью кариотипирования плода определялись по результатам трех программ пренатального скрининга – цитогенетического, ультразвукового и биохимического.

Результаты исследования и обсуждение.

В период становления пренатальной диагностики в нашем регионе, в 1999 - 2003 гг., основной упор при выборе показаний к инвазивному вмешательству делался на цитогенетический скрининг, в частности на возраст беременной женщины старше 35 лет, являющийся критическим в плане риска хромосомных болезней у детей (таблица). Чувствительность данного вида скрининга на примере нашего региона оказалась невысокой: выявление хромосомных аномалий в данной группе риска всего 2%, а синдрома Дауна – 0,8% (3 случая). 7 случаев хромосомных аномалий представлены синдромами по половым хромосомам (гоносомными) и сбалансированным носительством структурной перестройки хромосом родительского происхождения. Гоносомные синдромы относятся к менее тяжелым генетическим заболеваниям. Так, по результатам цитогенетической диагностики в РС (Я) только 20% пациентов с данными синдромами обращаются в медико-генетическую консультацию с задержкой интеллектуального развития или нарушением репродуктивной функции.

Невысокая чувствительность этого скрининга потребовала применения дополнительных критериев по отбору в группы риска. Использование с 2004 г. сочетанных показаний (возраст > 35 лет, ультразвуковые маркеры) в

Результаты инвазивной цитогенетической диагностики в РС (Я) с 1999 г по 2007 г.

Тип пренатального скрининга	Показания к пренатальному кариотипированию	Численность группы		Выявлено хромосомных болезней	
		абс. число	%	абс. число	%
Ультразвуковой	УЗ-маркеры хромосомных болезней у женщин < 35 лет	486	44	28	6
Биохимический	Биохимические маркеры (АФП, ХГЧ)	25	2	1	4
Цитогенетический		569	51	29	5
	В том числе				
	Возраст родителей (> 35 лет)	389	68	10	2
	Сочетанные показания (возраст > 35 лет + УЗИ-маркеры)	117	21	11	9
	Ребенок (плод) с хромосомной болезнью	36	6	1	3
	Ребенок (плод) с МВНР	21	4	1	5
	Аномальный кариотип у супругов	6	1	6	100
Прочие	Моногенные болезни и др.	26	2	0	0
Всего		1106	100	58	5

формировании группы риска для инвазивной диагностики отразилось на повышении пренатальной диагностики патологии у родителей старшей возрастной группы – 9%. В данной группе риска цитогенетическим анализом диагностированы в большинстве случаев трисомия 21-й хромосомы (64%), в остальных – трисомия 18-й хромосомы.

Особенно возрастает риск хромосомных аномалий у плода при наличии множественных пороков развития, пороков центральной нервной системы и увеличения воротникового пространства у плода, выявляемых при ультразвуковом обследовании. Как видно из таблицы, наибольшее число патологии выявлено в группе УЗИ-маркеры хромосомных аномалий у плодов молодых женщин (до 35 лет).

При сравнении уровней ультразвукового исследования развития плода в диагностике маркеров хромосомных аномалий наблюдается преимущественное выявление этой сложной патологии специалистами функциональной диагностики пренатального кабинета лучевого отделения РБ №1-НЦМ (49%), имеющими сертификационную подготовку по ультразвуковой диагностике врожденных наследственных заболеваний.

Наибольший удельный вес пренатально диагностированных хромосомных аномалий наблюдается у носителей сбалансированных перестроек (75 %), кариотип которых отличается от нормы изменением структуры хромосом из-за нарушения расположения их фрагментов. В РС (Я) диагностировано носительство всего у 15 чел. Супружеские пары, в которых один из

партнеров является носителем сбалансированной перестройки, имеют повышенный риск зачатия ребенка с несбалансированным кариотипом вследствие образования гамет с избытком или недостатком генетического материала. Результатом такого зачатия могут быть бесплодие, обусловленное гибелью зиготы до имплантации, самопроизвольные выкидыши преимущественно на ранних стадиях внутриутробного развития или рождение ребенка с множественными пороками.

В структуре обращаемости на пренатальную диагностику эта категория пациентов незначительна. В регионах РФ этот показатель достигает 5%, а по сравнению с ними в РС (Я) он составил 0,5 %. Тем не менее в этой группе отмечается наибольший удельный вес хромосомных аномалий у плода. Из 12 исследований выявлены отклонения в кариотипе в 9 случаях, из них 3 случая (33 %) наследуемых форм хромосомной патологии у плода, 6 (67%) – родительского сбалансированного носительства хромосомных aberrаций.

В некоторых регионах РФ с помощью биохимического скрининга удается выявить 60-70% плодов с болезнью Дауна во втором триместре, а в сочетании с данными УЗИ в 11-12 недель беременности – 95-98%. В РС (Я) биохимический скрининг проводится селективно в связи с отсутствием финансирования реактивов. Проведено всего 25 инвазивных вмешательств по поводу отклонений эмбриональных белков в крови беременных женщин и выявлен только 1 случай с. Дауна.

Инвазивные исследования преимущественно осуществлялись во втором

триместре беременности – 79%, в то время как в первом – 13%. Цитогенетические исследования клеток плодного материала возможно проводить уже в первом триместре беременности, являющемся наиболее благоприятным для женщины как в медицинском, так и психологическом плане.

Подводя итог исследованию можно констатировать, что наиболее информативным из неинвазивных методов в формировании групп риска для инвазивной диагностики на данном этапе развития и финансирования пренатальной службы в РС (Я) является ультразвуковое исследование развития плода. При сравнении всех скринингов на долю ультразвукового скрининга приходится около 50% случаев установленной цитогенетическими методами патологии у плода, а в сочетании с другими факторами (возраст > 35 лет, отягощенный генеалогический анамнез) – более 70 %.

Заключение. Эффективность дородовой диагностики хромосомных болезней во многом зависит от организации неинвазивного скрининга, влияющего на формирование клинических показаний для инвазивной диагностики. В то же время клинические показания должны регламентироваться в зависимости от возможностей диагностических центров и штатного расписания на уровне конкретного региона. При организации скрининга возрастного риска целесообразно учитывать демографическую ситуацию в регионе, а также детородный потенциал женщин различных возрастных групп [1].

Существующая в нашей стране модель службы пренатальной диагностики является многокомпонентной, благодаря которой все службы разобщены не только территориально, но и административно, т.е. имеют свои основные цели и задачи. Несмотря на приказы, регламентирующие деятельность различных подразделений и уровней этой службы, эффективность ПД в целом по стране остается весьма низкой. Согласно статистическим данным, ежегодно в РФ благодаря пренатальной цитогенетической диагностике выявляется более 400 хромосомных болезней. Если учесть, что ежегодно в России рождается около 2400 детей с синдромом Дауна, то видно, что использованы не все возможности инвазивной дородовой диагностики.

Отсутствие централизации пренатальной диагностики, хроническое недофинансирование этой службы в РФ, превращение ее составляющих

в платные услуги, которые к тому же осуществляются еще и лицами, не прошедшими специальную профессиональную подготовку в области ПД наследственных болезней, ведет к низкой выявляемости самого частого генетического заболевания – синдрома Дауна. Эффективность дородовой диагностики социальнозначимого синдрома Дауна в РС(Я) составила 18%: у новорожденных детей – 98 случаев, пренатально (у плода) – 21 случай.

По опыту работы пренатальной службы зарубежных стран только комплексное обследование супругов, женщины во время беременности и ее будущего ребенка позволяет добиться максимальной эффективности ПД хромосомных болезней. Наиболее удобной является такая организация ПД, когда все звенья этой службы сосредоточены в одном центре, где женщина может пройти полное обследование, включая пренатальное медико-генетическое консультирование, неинвазивное обследование (ультразвуковое и биохимическое) и при необходимости инвазивную пренатальную цитогенетическую диагностику. Благодаря этому снимается психоэмоциональное напряжение женщины, связанное с длительным ожиданием результатов диагностики.

Реализация профилактики некорригируемой наследственной патологии зависит не только от четкой организации инфраструктуры службы ПД, но и от ответственности самой семьи за здоровье будущего ребенка. Необходимо развивать комплекс социального маркетинга, направленный на

пропаганду здорового образа жизни и генетического здоровья. По данным последнего мультицентрового исследования эффективности пренатальной службы РФ в 2005 г., 42% женщин, родивших детей с синдромом Дауна, не наблюдались по беременности или не проходили ультразвуковое обследование в диагностических центрах [3].

Необходимо также постоянно специалистам медико-генетической службы повышать уровень генетической подготовленности медицинского персонала (участковые врачи-гинекологи, акушерки) непосредственно контактирующие с будущими родителями, разъяснять о необходимости медико-генетического консультирования до беременности, а также о сроках, необходимых для проведения инвазивной диагностики во время беременности. По результатам работы кабинета пренатальной диагностики МГК, 25% беременных женщин на приеме у врача-генетика не готовы психологически к восприятию информации о возможностях пренатальной диагностики. При наличии показаний к инвазивной диагностике женщины отказывались от данного вида обследования, что впоследствии привело рождению детей с синдромом Дауна в нескольких случаях. Инвазивные исследования проводились в третьем триместре беременности из-за позднего обращения женщин в МГК (8%), в результате 12 % случаев патологии выявлено на данном сроке беременности.

Обязательным условием эффективности службы является также скоординированная работа всех ее звеньев.

Таким звеном является регулярное обсуждение на врачебных конференциях каждого клинического случая, требующего проведения инвазивной диагностики. Несмотря на кажущиеся простоту исполнения и безопасность забора плодного материала, – это оперативное вмешательство, и даже минимальный риск не должен превышать риск наличия хромосомной патологии у плода. В практике пренатального отдела МГК было зарегистрировано 6 случаев прерывания беременности после оперативного вмешательства в полость матки с диагностической целью.

Как показывает анализ мирового опыта, даже наиболее эффективная организация службы пренатальной диагностики по выявлению врожденных наследственных заболеваний не оказывает заметного влияния на величину перинатальных потерь. Вместе с тем пренатальная диагностика может реально повлиять на величину генетического груза и прежде всего на частоту хромосомных болезней у детей.

Литература

1. Баранов В.С. Цитогенетика эмбрионального развития человека: Научно-практические аспекты / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова // СПб.: Издательство Н-Л, 2007, – С. 288-374.
2. Ворсанова С.Г. Медицинская цитогенетика / С.Г. Ворсанова, Ю.Б. Юров, В.Н. Чернышев // Медпрактика. – М., 2006. – С.10.
3. Юдина Е.В. Мультицентровое исследование «Дородовая диагностика синдрома Дауна в России в 2005 году...» / Е.В. Юдина, М.В. Медведев // Пренатальная диагностика. – М.: Реальное время, 2007. – Т.6, № 4. – С.252-257.

Х.А. Куртанов, Н.Р. Максимова, С.К. Степанова, А.Л. Сухомясова ВНЕДРЕНИЕ ДНК-ДИАГНОСТИКИ ОКУЛОФАРИНГЕАЛЬНОЙ МИОДИСТРОФИИ В ПРАКТИКУ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ САХА (ЯКУТИЯ)

УДК 61:575

В практику медико-генетического консультирования республики Саха (Якутия) внедрен способ окулофарингеальной миодистрофии с помощью молекулярно-генетического исследования мутации в гене PABPN1. Данный метод быстрый в исполнении, недорогой и точный.

Ключевые слова: Окулофарингеальная миодистрофия, полимеразная цепная реакция, PABPN1.

In practice of medical-genetic consultation of Republic Sakha (Yakutia) the way of diagnostics of oculopharyngeal myodystrophy by means of molecular-genetic research of a mutation in PABPN1 gene is introduced. The given method is fast in execution, cheap and exact.

Keywords: oculopharyngeal myodystrophy, polymerase chain reaction, PABPN1.

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение новых современных методов диагностики наследственных заболеваний в практическую медицину приобрело особую актуальность в нашей республике в связи с высокой частотой наследственной патологии

(спиноцеребеллярная атаксия 1-го типа [6], миотоническая дистрофия, наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия, 3-М синдром [2], окулофарингеальная миодистрофия [2] и т.д.). В настоящее время в республике внедрены более десятка

КУРТАНОВ Харитон Алексеевич – м.н.с. ЯНЦ СО РАМН; МАКСИМОВА Надежда Романовна – гл.н.с., к.м.н. ЯНЦ СО РАМН; СТЕПАНОВА Светлана Кимовна – биолог медико-генетической консультации РБ №1-НЦМ; СУХОМЯСОВА Айталину Лукична – к.м.н., зав. медико-генетической консультации РБ №1-НЦМ.