

УДК616-007-053.1+616-056.7]-07-084(571.63)

*С.В. Воронин, Ф.Ф. Антоненко*

## **ИТОГИ СОЗДАНИЯ КОМПЛЕКСНОЙ СИСТЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ**

Владивостокский государственный медицинский университет,  
ДВ филиал НЦ медицинской экологии ВСНЦ СО РАМН (г. Владивосток),  
Краевой клинический центр охраны материнства и детства (г. Владивосток)

*Ключевые слова: медицинская генетика, пренатальная диагностика.*

Учитывая сложившуюся в Российской Федерации неблагоприятную демографическую ситуацию, для которой характерны снижение рождаемости, высокие уровни заболеваемости, инвалидности и смертности, нерегулируемые государством миграционные потоки, вопросы профилактики здоровья населения, особенно детского, являются приоритетными для здравоохранения [10].

Согласно данным большинства исследователей, влияние наследственных заболеваний на популяционное здоровье доходит до 30% [2, 12]. Моногенные наследственные заболевания и синдромы являются одной из причин детской инвалидности. Взятые в отдельности моногенные синдромы редки, но в сумме их частота столь значительна, что представляет серьезную проблему для здравоохранения [11]. При анализе причин детской инвалидности и структуры наследственной патологии между ними отмечается высокое сходство. Частота хромосомных болезней среди новорожденных составляет около 0,5%. Данная патология занимает в структуре детской инвалидности более значительное место, чем это принято считать. Это стало особенно ясно с внедрением новых методов исследования хромосом (например, FISH-диагностики) [3, 13]. Установлено, что хромосомные аномалии обнаруживаются у 13,5% умственно отсталых детей [6, 14]. Среди причин возникновения множественных врожденных пороков развития хромосомная патология занимает до 60%, а при изолированных пороках — до 6%. По данным экспертов ООН и Всемирной организации здравоохранения, число инвалидов в мире составляет 10–15%. Низкая частота этой патологии в России и бывшем СССР (от 1 до 3%) связана с жесткими критериями определения инвалидности. Ведущими причинами детской инвалидности являются врожденная и наследственная патология, хромосомные болезни, болезни внутриутробного и перинатального периодов [8]. Врожденные пороки развития (ВПР) и наследственные заболевания (НЗ) занимают второе место

среди причин детской и младенческой инвалидности и смертности. Доказано, что основные причины детской инвалидности связаны с неудовлетворительным состоянием здоровья женщин репродуктивного возраста и воздействием неблагоприятных факторов в пренатальный период [5]. До 40% ранней младенческой смертности и детской инвалидности обусловлены наследственностью. Около 30% коек в педиатрических стационарах оказывают медицинскую помощь больным с наследственной патологией [9].

Учитывая широкую распространенность и тяжесть клинических проявлений ВПР и НЗ, создание комплексной системы их профилактики и ранней диагностики является одной из приоритетных задач здравоохранения [4, 6, 7, 11]. Внедрение ее в практическое здравоохранение дает значительные медицинские и социальные эффекты [1, 14]. В настоящее время в Приморском крае разработана и внедрена комплексная многоуровневая система профилактики ВПР и НЗ, которая проводится на трех этапах: прегравидарном, пренатальном и постнатальном.

Нами был проведен анализ реализации основных мероприятий в данной области в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) 19 городов и поселков Приморского края.

Первый этап — прегравидарный — осуществляется на 1-м уровне акушерско-гинекологической службой, на 2-м — центрами планирования семьи и репродукции (Владивосток, Уссурийск) и краевой медико-генетической консультацией (КМГК), на 3-м — федеральными учреждениями (медико-генетический научный центр РАМН, НИИ медицинской генетики г. Томска). На прегравидарном этапе проводится обследование и, если необходимо, лечение супружеской пары, подготовка к зачатию.

При анализе собственного материала были выявлены типичные ошибки ведения супружеских пар. На первом месте по распространенности стояла недооценка врачами необходимости обследования не только женщины, но и ее супруга, на втором — неумение интерпретировать лабораторные показатели, на третьем — недостаточное знание возможностей существующей лабораторной и клинической базы. В ряде случаев решение вопросов профилактики, а также создания беременности вызывало затруднения на 1-м уровне прегравидарного этапа, в связи с чем супружеская пара передавалась на 2-й уровень. Большой проблемой являлось бесплодие супружеских пар, доля которого, по данным статистических исследований, в Российской Федерации среди фертильного (по возрасту) населения составляет до 20%. Большой части из них было возможно оказание медицинской помощи на 1-м этапе. В ЛПУ всех указанных территорий края полностью или частично отсутствовала преемственность в работе акушерско-гинекологической и педиатрической служб. Так, информация о 50% детей, родившихся с ВПР и НЗ, не была передана врачу акушеру-гинекологу, а соответственно,

женщина при последующих беременностях могла быть не отнесена к группе повышенного риска и не направлена в КМГК для планирования беременности. Согласно полученным данным, менее 35% супружеских пар, нуждавшихся в коррекции состояния здоровья, получили необходимую медицинскую помощь на 1-м этапе. Только около 20% супружеских пар проводили мероприятия, способствующие снижению риска развития у ребенка ВПР и НЗ. В связи с этим беременность наступала у женщин, которые имели инфекции, передающиеся половым путем, вирусные, соматические и другие заболевания. Соответственно, они попадали в группу повышенного риска по рождению ребенка с ВПР и НЗ и требовали более высокого уровня диагностики и в ряде случаев лечения на втором (пренатальном) этапе.

Внедрение только общедоступных мероприятий первого этапа (не требующих значительных финансовых затрат от семьи), таких как прием витаминов (в первую очередь фолиевой кислоты), а также отказ от употребления наркосодержащих веществ, алкоголя и др., иммунизация от краснухи, выбор негормонального метода контрацепции перед зачатием, ограничение контакта с тератогенными веществами, позволяют снизить риск ВПР плода до 30%.

На 2-м уровне первого этапа оказывается в первую очередь квалифицированная и специализированная медицинская помощь, включающая высокотехнологические методы диагностики и лечения. Составляется и реализуется план ведения супружеской пары до наступления беременности. В 25–30% случаев возможно возвращение пары для реализации плана на 1-й уровень. Ежегодно в КМГК по поводу прогноза дальнейшего деторождения консультируется до 1000 пациентов. Около 50% из них — это пациенты из районов края. Для ретроспективного консультирования обращается 90–95%, для проспективного — 5–10% семей. Необходимость в цитогенетической диагностике возникает в 30–35% случаев, и ежегодно проводится до 400 исследований кариотипа, которые в 5% случаев выявляли нарушения. Примерно 40% пациентов требуются обследования на наследственные болезни обмена веществ. Среди этого контингента выявлялось до 10–15% лабораторных изменений. В КМГК идет оборудование лаборатории молекулярных методов диагностики. В 2006 г. планируется начать исследования на часто встречающиеся наследственные заболевания и гены наследственной предрасположенности. До настоящего времени до 5% пациентов рекомендовалось выполнение таких исследований в федеральных центрах медицинской генетики.

На 3-м уровне прегравидарного этапа проводится молекулярно-генетическое обследование пациентов (и членов их семей), имеющих наследственные заболевания, сложные хромосомные aberrации, или родственников с такой патологией. При выявлении патологических генов определяется риск рождения больного ребенка и дается информация о возмож-

ности диагностики данной патологии на ранних стадиях беременности в КМГК. Число обследованных пациентов пока еще не доходит до 1% от числа семей, состоящих на диспансерном учете.

Второй этап — пренатальный — реализуется ЛПУ акушерско-гинекологической службы (1-й уровень), КМГК (2-й уровень) и федеральными учреждениями: медико-генетический научный центр РАМН, НИИ медицинской генетики в Томске и др. (3-й уровень). На 1-м уровне проводится бактерио- и серологическое обследование беременной, скрининг сывороточных маркеров, ультразвуковое исследование плода, назначаются витамины (в первую очередь фолиевая кислота), отбираются и направляются в КМГК беременные с высоким риском рождения детей с ВПР и НЗ и другие мероприятия. На 2-м уровне также проводится медико-генетическое консультирование беременных группы высокого риска по рождению ребенка с ВПР и НЗ, ультразвуковое исследование плода, инвазивная пренатальная диагностика, на 3-м выполняются молекулярно-генетические методы исследования плода с привлечением телемедицинских технологий (для сложных случаев ВПР).

Было установлено, что при реализации мероприятий на 1-м уровне пренатального этапа имеется ряд проблем. Даже во Владивостоке в соответствии со стандартами обследовалось менее 60% женщин, при этом только 70% беременных группы высокой степени риска направлялись в КМГК. Охват обследованиями на других территориях края колебался от 50 (г. Находка) до 20% (п. Кавалерово). Основной проблемой территорий является затрудненность исследований сывороточных маркеров патологии плода у беременной. В настоящее время в КМГК в сроке 9–13 недель проводятся определение протеина, ассоциированного с плацентой (также по желанию возможно обследование на свободный хорионический гонадотропин), в 16–20 недель — а-фетопротеина, хорионического гонадотропина, неконъюгированного эстриола. В северных территориях Приморья доля беременных, которым проводились данные анализы, составляла от 3 до 10%. Согласно приказам ДЗ АПК, исследования на протеин, ассоциированный с плацентой, а-фетопротеин и хорионический гонадотропин должны выполняться в КМГК. В ряде случаев, особенно в крупных городах, врачами акушерами-гинекологами государственных ЛПУ женщины направлялись в лаборатории, не определенные нормативными документами ДЗАПК для данной деятельности. За 2004–2005 гг. по стандарту на сывороточные маркеры было обследовано всего 10% беременных, у которых выявлено 4 плода с хромосомной патологией (подтвержденной цитогенетически). В то же время (согласно данным КМГК) анализы, выполненные в лабораториях других ЛПУ, выявили одного пациента с хромосомной аномалией и не были диагностированы 7 случаев болезни Дауна. Основными причинами такой ситуации являются отдаленность ряда территорий (невозможность приезда

беременной для сдачи анализов во Владивосток), плохая материальная обеспеченность семей, низкая ответственность и медицинская грамотность части врачей акушеров-гинекологов (до 40% врачей не умеют или затрудняются проводить интерпретацию анализов).

Ультразвуковое исследование плода должно проводиться не менее чем втрое в сроках 10–14, 20–24 и 32–34 недели беременности. В 2004–2005 гг. более чем 90% беременных проведено ультразвуковое исследование плода (более чем 70% — неоднократно). В соответствии со стандартами в крупных городах обследовано около 70%, в поселках же — всего 35–40%. Больше 50% случаев патологии плода этим методом выявлено не было. Основными причинами недиагностированных ВПР являлись низкая квалификация врача ультразвуковой диагностики, устаревшее оборудование, нерегламентируемые сроки обследования. Кроме этого обращает на себя внимание отсутствие на пяти территориях края стандартизированного протокола ультразвукового исследования плода.

Бактерио- и серологическое обследование проводится беременным в городах до 80% в полном объеме, в поселках его уровень колеблется от 20 до 70%. Причины такого низкого охвата такие же, как и при исследовании сывороточных маркеров. Кроме этого в 15–20% случаев их результаты были неверно интерпретированы врачами, не были назначены необходимое дообследование и консультации специалистов.

В КМГК должны направляться беременные из группы высокого риска по рождению ребенка с ВПР и НЗ, с наличием сывороточных маркеров патологии плода. Сюда же относятся женщины в возрасте 35 лет и старше, женщины, возраст мужа которых 45 лет и старше, а также лица, имеющие в семье носительство сбалансированной перестройки хромосом или семейную отягощенность известным моногенным заболеванием. В эту группу входят беременные, у которых при ультразвуковом исследовании выявлены ВПР или ультразвуковые маркеры хромосомной патологии плода, а также женщины, перенесшие на ранних стадиях беременности острое воспалительное или инфекционное заболевание. Необходимо учитывать и проведение на ранних стадиях развития плода лечебных или реабилитационных мероприятий, обладающих тератогенным эффектом, наличие в анамнезе рождения ребенка с наследственной или врожденной патологией.

На 2-м уровне пренатального этапа в КМГК проводится медико-генетическое консультирование, исследование сывороточных маркеров патологии плода, ультразвуковое исследование, инвазивные пренатальные манипуляции. Ежегодно в КМГК обращалось для консультации более 1500 беременных, не направлены акушерами-гинекологами были не менее 1000 женщин, кроме этого не смогли пройти медико-генетическое консультирование в связи отсутствием средств на дорогу около 300 и отказались от консультации до 200 пациентов. При этом до 60% женщин из группы риска рождения ребенка по возрасту одного из супругов на-

правлены в КМГК не были. Почти у 40% направленных мероприятия пренатальной диагностики в ЛПУ по месту жительства либо не проводились, либо проводились не в полном объеме или в нерегламентируемые сроки. Это негативно сказалось на выполнении задач медико-генетического консультирования, в том числе и на отборе группы беременных с повышенным риском хромосомной патологии плода для инвазивной пренатальной диагностики. Проведено более 3000 исследований протеина, ассоциированного с плацентой, а-фетопротеина и хорионического гонадотропина, выявлено 181 изменение. Было выполнено около 1500 ультразвуковых исследований плода второго уровня, во время которых выявлено 67 ВПР. Примерно 650 женщинам была предложена инвазивная пренатальная диагностика.

Инвазивная пренатальная диагностика осуществляется в Приморском крае с 1998 г. Применяются биопсия хориона, плацентоцентез, кордоцентез. Ежегодно проводится более 300 процедур. На долю биопсий хориона приходится только 30% исследований, что говорит о позднем направлении пациентов в КМГК. Инвазивная пренатальная диагностика только за 2002–2005 гг. позволила предотвратить рождение 42 детей с хромосомной патологией. Несмотря на существующую нормативную базу, регламентирующую потоки пациентов, в настоящее время эта диагностика выполняется менее чем 40% беременных, которым она показана. Больше всего беременных, не прошедших инвазивную пренатальную диагностику, было среди возрастных супружеских пар и пациентов, прошедших и/или не прошедших сывороточный скрининг на патологию плода не в соответствии со стандартами.

К другим мероприятиям, проводимым на пренатальном уровне, относятся внутриутробные лечебные инвазивные вмешательства: амниоцентез, пункция жидкостных образований плода (киста яичника, асцит живота, гидроторакс, гидроперикард), которых проводилось до 30 в год. Исследования на резус-фактор плода и наличие вирусных и других инфекций позволяют акушеру-гинекологу с 21-й недели решать вопрос о дальнейшей тактике ведения беременности.

На 3-м уровне в федеральных центрах выполняются молекулярно-генетические исследования биологического материала после инвазивных пренатальных процедур (на некоторые моногенные заболевания и в случаях сложных хромосомных перестроек у плода). Было сделано 6 таких исследований. Также проводятся телемедицинские консультации по сложным случаям ВПР (например, в научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН).

Третий этап — постнатальный — также реализуется на трех уровнях. 1-й — ЛПУ всех профилей, в которых проводится отбор пациентов для медико-генетической консультации. Данный отбор происходил недостаточно эффективно и своевременно. До 40% пациентов обращались к генетику в выраженной стадии заболевания. В случае болезни Дауна, которая

должна быть диагностирована сразу после рождения, в КМГК имеется 9 наблюдений обращения родителей с детьми в возрасте от 10 до 15 лет. Начиная с 1995 г. на территории Приморского края реализуется программа массового обследования новорожденных на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз. Уровень обследования в год введения скрининга составил 46,8%, в 1995-2000 гг. - менее 70% (при нормативе 95%). В 2005 г. он дошел до 96% (при нормативе 99%). В соответствии с этим ряд детей с врожденным гипотиреозом и фенилкетонурией не был выявлен, и не было начато своевременное лечение.

2-й уровень постнатального этапа реализуется КМГК, где ежегодно консультируется до 800 пациентов с подозрением на наследственное заболевание или **ВПР**. Проводится биохимическое обследование новорожденных на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз. Дети с фенилкетонурией ставились на диспансерный учет, регулярно проходили обследование, получали лечебное питание. В настоящее время по этой категории в возрасте до 12 лет на учете состоит 21 ребенок. Начиная с 2004 г. возникли сложности с обеспечением группы больных старше года безбелковыми гидролизатами (которое ранее проводил МЗ РФ), что приводит к нарушению лечения и нарушению состояния здоровья детей. Также с 2004 г. имеется проблема с обеспечением реагентами для скрининга врожденного гипотиреоза, которые поставяет МЗ СР РФ с задержками до 4-5 месяцев, что приводит к несвоевременному обследованию новорожденных и позднему началу лечения.

3-й уровень постнатального этапа — федеральные центры медицинской генетики, в которых проводятся молекулярно-генетические исследования у пациентов с моногенной патологией и сложными хромосомными абберациями.

Создание комплексной системы профилактики и ранней диагностики **ВПР** и **НЗ** имеет не только медико-социальный, но и экономический аспект. Например, стоимость содержания одного пациента с болезнью Дауна составляет до 300 000 рублей в год, а продолжительность его жизни, по данным разных авторов, от 26 до 45 лет, т.е. рождение ребенка с этим заболеванием наносит экономический ущерб на сумму порядка 10 млн рублей.

Таким образом, в настоящее время в Приморском крае имеется вся необходимая нормативная база, трехуровневая комплексная система профилактики и ранней диагностики врожденных пороков развития и наследственных заболеваний, позволяющая предотвращать зачатие ребенка с **ВПР** или **НЗ**, с высокой степенью достоверности диагностировать эту патологию внутриутробно, а в ряде случаев проводить пренатальную коррекцию; своевременно выявлять и начинать ранее лечение пациентов с фенилкетонурией, врожденным гипотиреозом, другими наследственными заболеваниями и **ВПР**. Для повышения эффективности работы системы требуется в первую очередь повы-

шение квалификации и ответственности врачей ЛПУ, решение вопросов о преемственности в работе служб, а также полное и своевременное государственное финансирование мероприятий программ профилактики и ранней диагностики врожденных пороков развития и наследственных заболеваний.

#### Литература

1. Барашнев Ю.И. // *Рос. вест. перинат. педиатр.* — 2002. - Т. 1. - С. 6-11.
2. *Борьба с наследственными болезнями : Доклад научной группы ВОЗ.* — М.: Медицина, 1997. — № 865.
3. Бочков Н.П. *Клиническая генетика.* — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
4. Головатая Е.И. // *Достижения мед. науки Белоруссии : сб. трудов.* - 2004. - Т. 9. - С. 21.
5. Доскин В.А. // *Рос. вест. перинатологии и педиатрии.* - 1998. - №4. - С. 54-57.
6. Зелинская Д.И. // *Рос. педиатр. журн.* — 2001. — Т. 2. - С. 4-7.
7. Козлова С.И. // *Медико-генетическое консультирование в профилактике наследственных болезней : сб. тез. докладов.* - М., 1997. - С.59-63.
8. Козлова С.И. Осипова Р.И. // *Материалы конгресса педиатров России.* — М., 1995. — С. 226—227.
9. Кузнецова, В.Г. Вахарловский, В.С. Баранов и др. // *Пренатальная диагностика в акушерстве: современное состояние, методы, перспективы.* — СПб. : Издательство Н-Л, 2002.
10. Новиков П.В. // *Акушерство и гинекология.* — 2006. — №2-С. 3-7.
11. Шапарова О.В., Корсунский А.А., Баклаенко Н.Г., Поспелова Л.В. // *Рос. вест. перинат. педиатр.* — 2002. - Т. 2. - С. 5-9.
12. Forfar J.O. // *Forfar and Arniel's textbook of pediatrics.* — Edinburgh : Churchill Livingstone, 1992. - P. 24-27.
13. Pai S.G. *Handbook of Chromosomal Syndromes.* — Bargaoncar-Hoboken: Wiley-Liss, 2003
14. Rimoin D.L. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics.* — London, N.-Y., Toronto : Churchill Livingstone, 2002.

Поступила в редакцию 22.05.06.

#### THE RESULTS OF CREATION OF COMPLEX SYSTEM OF PROPHYLAXIS AND EARLY DIAGNOSTICS OF CONGENITAL ANOMALIES AND HEREDITARY DISEASES IN PRIMORYE

S. V. Voronin, F.F. Antonenko

Vladivostok State Medical University, Far-Eastern Branch of the Scientific Center of Medical Ecology Russian Scientific Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Science, Regional Center of Mother and Child (Vladivostok)

*Summary* — In Primorsky Region the complex multilevel system of diagnostics and prophylaxis of congenital anomalies and hereditary diseases is introduced and it is carried out at three stages: before pregnancy, prenatal and postnatal. All stages are realized by three levels: the first — treatment-and-prophylactic facilities of the region, the second — regional medico-genetic consultation and the centers of planning of family and a reproduction, the third — federal centers.

*Pacific Medical Journal, 2006, No. 4, p. 85-88.*