

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОМОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПЛОДА И ИХ ПРОФИЛАКТИКА (НА ПРИМЕРЕ СИНДРОМА ДАУНА)

Мамед-заде Г.Т.

НИИ акушерства и гинекологии, Баку,

e-mail: gulnaramz@gmail.com

В статье представлены результаты мониторинга синдрома Дауна, проведенного в Азербайджане за период 2000–2005 гг. Отмечена необходимость проведения комплексного использования ультразвукового и биохимического скрининга в I и во II триместрах беременности с целью эффективной профилактики хромосомных болезней и, в частности, синдрома Дауна. Разработанный алгоритм пренатальной диагностики синдрома Дауна позволяет снизить частоту врожденной и генетической патологии в популяции и может быть рекомендован для широкого использования.

Ключевые слова: синдром Дауна, ультразвуковое исследование, биохимический скрининг, пренатальная диагностика

Врожденные пороки развития, хромосомные и наследственные заболевания занимают второе место среди причин детской и младенческой инвалидности и смертности. Не менее 10% всех зачатий в человеческой популяции сопровождаются аномалиями развития, среди которых 0,5% – хромосомные заболевания, 0,7% – молекулярная патология, 1,8% – полигенные наследственные заболевания и остальные 7% – наследственные предрасположения [2, 3].

Хромосомные синдромы имеют большой удельный вес в структуре врожденных наследственных заболеваний, и наиболее актуальной является диагностика и профилактика синдрома Дауна, как наиболее частой хромосомной патологии, приводящей к грубой задержке психомоторного развития и высокой летальности в перинатальном периоде [5, 6, 7, 10]. В настоящее время эффективным методом формирования групп высокого риска для пренатальной диагностики хромосомных болезней является комплексный ультразвуковой и биохимический скрининг [6, 9, 10].

Целью данной работы явилось изучение медико-социальных факторов, предрасполагающих к развитию синдрома Дауна, и

мер по его профилактике по данным мониторинга врожденных пороков развития, проводимого в Азербайджане за период с 2000 по 2005 год.

Материал и методы исследования

Распространенность хромосомных болезней плода изучалась по городу Баку и районам Азербайджана за период с 2000 по 2005 г. Сбор данных осуществлялся на базе НИИ акушерства и гинекологии МЗ Азербайджанской Республики, где функционирует региональный регистр врожденных пороков развития по единым принципам Международной системы мониторинга EUROCAT. В анализ были включены все зарегистрированные в региональном регистре случаи хромосомных болезней у живорожденных, мертворожденных и умерших детей.

Регистрация полученных клиническо-анамнестических данных осуществлялась в разработанной нами карте скринингового анкетирования. Карта содержит детальный перечень данных возможных медико-социальных факторов риска формирования врожденных пороков развития (общие данные, семейный анамнез, акушерский анам-

нез матери, особенности течения настоящей беременности, результаты дополнительных исследований).

Популяционная частота хромосомных болезней рассчитывалась на 1000 рождений как отношение числа живорожденных и мертворожденных детей и плодов с данной патологией к общему числу живо- и мертворожденных.

Результаты и обсуждение

Мониторинг врожденных пороков развития проводится в Азербайджане с 2000 года, однако до сих пор отсутствуют региональные данные о частоте синдрома Дауна, оценка эффективности пренатальной диагностики. Между тем частота синдрома Дауна является наиболее информативным показателем состояния генофонда популяции республики, эффективности пренатального скрининга врожденных пороков развития и проводимых профилактических мероприятий по снижению рождаемости детей с пороками развития и младенческой смертности.

В рамках территориального мониторинга за 2000–2005 годы были получены сведения о 214 тыс. новорожденных, а также 2964 новорожденных (как живорожденных, так и мертворожденных) с врожденными пороками развития и наследственными заболеваниями. При проведении мониторингового исследования было зафиксировано 68 живорожденных детей (2,29%) с трисомией 21, у которых диагноз был поставлен на основании фенотипических проявлений в условиях родовспомогательного учреждения в раннем неонатальном периоде. Наряду с этим удельный вес синдрома Дауна среди мертворожденных и абортусов в среднем по республике составил 4,68% (139 пробандов). Следовательно, за указанный период наблюдения усредненный показатель частоты синдрома Дауна (базовая частота) в структуре всех пороков, подлежащих мониторингу, в Азербайджане составил 6,97% или 0,96‰ от всех пороков обязательного учета. В целом по данным регионального

мониторинга, нами установлена популяционная частота синдрома Дауна, равная 0,96 на 1000 рождений. Полученные показатели частоты синдрома Дауна укладываются в диапазон минимальных и максимальных значений, приведённых в Международном регистре EUROCAT (0,7–1,4‰), а также сравнимы с данными Федерального регистра Российской Федерации (0,94‰) [5, 9].

Дальнейшему анализу подлежали только анкетные данные живорожденных детей, родившихся от 68 матерей. Результаты проведенного исследования показали, что наибольшее число новорожденных с синдромом Дауна рождалось в семьях, проживающих в самом экологически неблагоприятном регионе Азербайджана – Абшеронском полуострове и городе Баку (20,6%). Вероятно, экологическая ситуация на территории данного региона, связанная со значительной техногенной и антропогенной нагрузкой, является комплексным фактором риска формирования пороков развития, в том числе и синдрома Дауна, а роженицы – контингентом, наиболее чувствительным к вредным факторам окружающей среды.

Возраст матери – важный фактор, влияющий на благополучное течение беременности и формирование здоровья плода и новорожденного. В проведении медико-генетических профилактических мероприятий по снижению груза врожденной и наследственной патологии большое значение имеет точное знание о возрастной структуре матерей и распределении этой патологии среди них. Считается, что возраст рожениц от 19 до 30 лет является благоприятным репродуктивным возрастом. При проведении медико-генетического консультирования женщин данной возрастной группы определяется минимальный риск по врожденной патологии и хромосомным болезням, в частности по синдрому Дауна.

Одним из факторов риска развития синдрома Дауна является возраст матери моложе 18 лет и старше 35 лет [4]. Значения возрастного риска могут заметно ва-

риваться. Причиной этого может быть снижение вероятности рождения больного ребенка за счет гибели 50–99% плодов с хромосомной патологией по мере прогрессирования беременности. Согласно литературным данным, анализ показателей риска хромосомной патологии в динамике беременности свидетельствует о том, что с увеличением сроков беременности показатели риска увеличиваются в группах женщин до 40 лет, а в группах женщин в возрасте более 40 лет показатели риска остаются стабильно высокими во все сроки беременности [10]. Вместе с тем в нашем исследовании какой-либо связи между возрастом матери и риском рождения ребенка с синдромом Дауна не отмечалось.

В ходе исследования было установлено, что женщины, родившие детей с синдромом Дауна, отличались высокой соматической заболеваемостью. Наиболее часто выявлялись заболевания мочевыделительной (48,5%) и сердечно-сосудистой (20,6%) систем. У этих женщин также отмечался наиболее высокий уровень акушерско-гинекологической патологии (42,6%).

По данным анализа анкетного скрининга, было установлено, что течение беременности, от которой рождались дети с данной хромосомной патологией, чаще осложнялось хронической фетоплацентарной недостаточностью и угрозой прерывания на ранних сроках гестации по отношению к другим врожденным порокам развития ($p < 0,05$). В 16 (23,5%) случаях во время беременности определялось аномальное количество околоплодных вод. При этом многоводие, которое служит ведущим ультразвуковым маркером синдрома Дауна, отмечалось в 9 (13,2%), маловодие – в 7 (10,3%) наблюдениях.

Пренатальная диагностика хромосомных аномалий сложна и включает методы неинвазивного (ультразвуковое исследование и сывороточные маркеры) и инвазивного скрининга. В литературе известно, что ультразвуковые маркеры выявляются только у 40% плодов с трисомией хромосомы

21 [6]. Вместе с тем активное использование ультразвукового скрининга в I триместре беременности (исследования толщины воротникового пространства и отсутствия кости носа) вносит определенный вклад в пренатальную диагностику. Несмотря на то, что в Азербайджане проводится обязательное массовое ультразвуковое обследование беременных, всего у 5 (7,3%) новорожденных диагноз был поставлен антенатально в поздние сроки гестации (35–36 недель). В остальных 63 (92,7%) случаях диагноз был поставлен в неонатальном периоде на основании клинических проявлений и кариотипического исследования. Возможно, что столь низкая частота выявления эхо-маркеров связана с тем, что часть плодов с трисомией 21 и увеличением толщины воротникового пространства в 11–13 недель не доживает до второго скринингового срока (18–22 недели беременности) или ультразвуковое исследование проводилось в неинформативные для измерения толщины воротникового пространства сроки.

Одним из наиболее распространенных методов профилактики синдрома Дауна является биохимический скрининг (как обязательный минимум – определение в сыворотке крови беременной АФП и общего ХГЧ, а также неконъюгированного эстриола). С его помощью формируется группа высокого риска хромосомной патологии плода. В настоящее время широко используются сывороточные маркеры I триместра беременности в сроки 9–14 недель – связанный с беременностью плазменный протеин А (РАРР-А) и свободная субъединица хорионического гонадотропина (β -ХГЧ). При этом обязательное прохождение всеми беременными комплексного ультразвукового и биохимического скрининга в I триместре или только биохимического скрининга во II триместре позволяет выявить не менее 85% плодов с синдромом Дауна, и в ходе скрининга выявляется широкий спектр различной хромосомной патологии [6, 7, 8]. Наряду с этим имеется ряд факторов, не позволяющих в настоящее время обнару-

жить до 15% плодов с трисомией 21 (поздний срок постановки на учет, отсутствие тотального биохимического скрининга или неверная интерпретация результатов ультразвуковой фетометрии и лабораторного обследования).

На сегодняшний день в Азербайджане ранний пренатальный скрининг еще не получил широкого распространения. Это связано в ряде случаев с поздним обращением беременных в женские консультации, а также с недостаточной осведомленностью врачей первичного звена об эффективности комплексного обследования в I триместре беременности.

Результаты проведенного анализа показали, что у 46 (67,6%) женщин, родивших за мониторируемый период детей с синдромом Дауна, сведения о результатах биохимического скрининга в анкетных данных отсутствовали. У 15 (22,0%) результаты биохимического скрининга были положительными. Такие беременные были проинформированы о наличии высокого риска, но по разным причинам не участвовали в рекомендуемых обследованиях. Остальные 7 (10,4%) женщин обратились в женскую консультацию в конце II триместра беременности или не состояли на учете.

Важным аспектом биохимического скрининга является то, что отклонения маркерных белков могут служить прогностическим признаком неблагоприятного течения беременности. В частности повышенное содержание АФП или ХГЧ в крови беременных в 15–18 недель является маркером раннего развития плацентарной недостаточности и последующей гипотрофии плода [6]. Следовательно, массовый биохимический скрининг беременных в соответствующие сроки позволяет выявлять женщин группы высокого риска не только по хромосомным болезням у плода, но и по акушерской патологии. Мониторинг беременных с отклонениями сывороточных маркеров позволяет вовремя начать профилактику фетоплацентарной недостаточности. Необходи-

мо отметить, что пренатальная диагностика в I триместре имеет явные преимущества, а выявление патологии во II триместре беременности сопряжено с определенными моральными проблемами и рядом акушерских осложнений, связанных с прерыванием беременности в поздних сроках.

В свою очередь проведение комплексного скринирующего обследования позволяет дифференцированно подойти к назначению инвазивных методов диагностики, особенно женщинам старшей возрастной группы, которые по различным акушерско-гинекологическим причинам не могли зачать или родить раньше, что сопряжено с повышенным риском прерывания беременности.

Таким образом, для повышения эффективности пренатальной диагностики синдрома Дауна необходимо проведение массового скрининга беременных на ультразвуковые и сывороточные маркеры. Выявленные нами клинико-анамнестические особенности детей с синдромом Дауна с детализацией медико-социальных характеристик матерей легли в основу построения алгоритма пренатальной диагностики, представленного на рисунке.

Для эффективного осуществления сывороточного скрининга необходимы:

- более четкая организация УЗИ первого уровня всем беременным в 10–14 недель, с обязательным определением толщины воротникового пространства, наличия носовой кости и срока беременности, что позволит более обоснованно направлять женщин на обследование второго уровня и снизит количество ложноположительных результатов сывороточного обследования;
- обязательное направление на пренатальную диагностику в медико-генетические консультации беременных женщин старшего репродуктивного возраста;
- использование двух сывороточных маркеров (АФП и ХГЧ) во втором триместре беременности с целью повышения эффективности сывороточного скрининга на хромосомные болезни плода.



Алгоритм пренатальной диагностики синдрома Дауна

Использование данного алгоритма позволит на этапе догестационной подготовки и в период наблюдения настоящей беременности проводить мероприятия по профилактике и диагностике наследственных заболеваний плода, что позволит существенно снизить риск рождения ребенка с синдромом Дауна.

Список литературы

1. Абрамова О.А., Лазарева Н.Н. Эпидемиология врожденных пороков развития // Актуальные проблемы педиатрии: сборник материалов XI конгресса педиатров России. – М., 2007. – С. 7.
2. Андреева Л.П., Кулешов Н.П., Мутвин Г.Р. и др. Наследственные и врожденные болезни: вклад в детскую заболеваемость и инвалидность, подходы к профилактике // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского – 2007. – Т 86, №3. – С. 8–14.
3. Вахарловский В.Г., Кашеева Т.К., Баранов В.С. Риск болезни Дауна у плода в зависимости от возраста матери // Современные проблемы формирования здоровья человека в перинатальном периоде и детском возрасте: сб. работ / под ред. Н.П. Шабалова. – СПб., 2004. – С. 52–54.
4. Вдовина Т.Р., Иванова Е.В., Марданова А.К. и др. Анализ пренатальной диагностики врожденных пороков развития и хромосомной патологии в Республике Башкортостан за 1999–2000 гг. // Здоровоохранение Башкортостана. – 2000. – № 5. – С. 32–33.
5. Гагарина Е.В., Евдокименков В.Н., Спиридонов И.Н., Мирошникова И.В. Автоматизированная пренатальная диагностика синдрома Дауна у плода в первом триместре беременности // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. – 2005. – №9. – С. 27.
6. Кашеева Т.К., Николаева Ю.А., Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Риск рождения ребенка с синдромом Дауна в случае исследования крови матери в первом и во втором триместре беременности // Современные медицинские технологии / под ред. А.Б. Масленникова. – Новосибирск: Альфа-Виста Н, 2008. – Вып.12. – С. 170–178.
7. Крюкова, Н.И., Ахмадуллина М.К., Марданова А.К. Пренатальная диагностика: проблемы и пути дальнейшего развития // Здоровоохранение и социальное развитие Башкортостана. – 2008. – Спец. выпуск. – С.160–163.
8. Снайдерс Р.Дж.М., Николаидес К.Х. Ультразвуковые маркеры хромосомных дефектов плода. – М.: ВИДАР, 1997. – 192 с.

9. Kascheeva T.K. Prenatal biochemical screening in Saint-Petersburg // Prenat. Diagn. – 2008. – Vol. 28. – P. 1–60.

10. Zolotukhina T.V., Miroshnikova I.V. The preliminary results of combined screening for trisomy 21 in first trimester // Medizinische genetic. – 2004. – Vol 6, № 1. – P. 98–99.

Рецензенты:

Шамхалова Изят Арифовна, д.м.н., руководитель акушерского отдела родильного дома №1 им. Г. Гасымова;

Курбанова Джамиля Фазилевна, д.м.н., зам. директора по научной работе НИИ акушерства и гинекологии Азербайджана.

MEDICAL AND SOCIAL ASPECTS OF FETAL CHROMOSOMAL DISEASES AND THEIR PREVENTION (THE CASE DOWN SYNDROME)

Mamed-zade G.T.

*Institute of Obstetrics and Gynecology, Baku,
e-mail: gulnaramz@gmail.com*

The article presents the results of monitoring of Down's syndrome conducted in Azerbaijan for the period 2000-2005. Noted the need for integrated ultrasound and biochemical screening in the I and II trimesters of pregnancy to the effective prevention of chromosomal disease and, in particular, Down's syndrome. The developed algorithm prenatal diagnosis of Down syndrome reduces the incidence of congenital and genetic diseases in the population and can be recommended for widespread use.

Keywords: Down syndrome, ultrasound, biochemical screening, prenatal diagnosis