

Современная концепция и инновационные алгоритмы пренатальной диагностики в рамках нового национального проекта Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Дородовая (пренатальная) диагностика нарушений развития ребенка»

Д.м.н., рук. отд. Л.А. ЖУЧЕНКО, врач Е.Н. АНДРЕЕВА, врач Н.О. ОДЕГОВА, врач С.В. СТЕПНОВА, врач Ф.К. ЛАГКУЕВА, к.м.н., н.с. В.Ю. ЛЕОНОВА

The current concept and innovative algorithms of prenatal diagnosis within the framework of the new national «Antepartum (Prenatal) Diagnosis of Developmental Disorders in a Baby» project of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation

L.A. ZHUCHENKO, E.N. ANDREYEVA, N.O. ODEGOVA, S.V. STEPNOVA, F.K. LAGKUYEVA, V.YU. LEONOVA

Медико-генетическое отделение Московского областного НИИ акушерства и гинекологии (дир. - член-корр. РАМН, проф. В.И. Краснопольский)

С целью пренатальной диагностики анатомических и хромосомных дефектов развития плода медико-генетическим отделением Московского областного НИИ акушерства и гинекологии предложены принципиально новые для России организационный и методологический алгоритмы обследования беременных: предоставление беременным в женских консультациях стандартного талона на данное обследование в рекомендуемые сроки 1 триместра беременности (11-14 нед) в специально созданных межтерриториальных, окружных, региональных кабинетах (центрах) пренатальной диагностики врачами-экспертами ультразвуковой диагностики, имеющими международный сертификат на данный вид деятельности. Разработаны мероприятия инновационной программы пренатального обследования беременных. В соответствии с постановлением Правительства Российской Федерации новый проект начнет реализовываться в 3 пилотных областях: Московской, Ростовской, Томской.

Ключевые слова: беременность, анатомические и хромосомные дефекты развития плода, инновационные алгоритмы пренатальной диагностики, организация внедрения.

For prenatal diagnosis of anatomical and chromosomal defects of fetal development, the Medical Genetic Department, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, proposes Russia's fundamentally new organizational and methodological algorithms for the examination of pregnant women: to give pregnant women a standard ticket at the maternity clinics for this examination in the recommended periods (11-14 weeks) of the first trimester of pregnancy in the specially made interterritorial, district, and regional prenatal diagnosis rooms (centers) by ultrasound specialists who have an international certificate for this kind of activity. Measures have been elaborated within the innovation program for the prenatal examination of pregnant women. In accordance with the decree of the Government of the Russian Federation, the new project will be launched in 3 pilot areas: the Moscow, Rostov, and Tomsk Regions.

Key words: pregnancy, anatomic and chromosomal defects of fetal development, innovative algorithms for prenatal diagnosis, organization of commissioning.

В странах мира каждый 20-й ребенок рождается с врожденной патологией, при этом 2-3 новорожденных из 100 родившихся живыми имеют не совместимые с жизнью или тяжелые анатомические дефекты, так называемые пороки развития, которые можно выявить пренатально при ультразвуковом исследовании (УЗИ) в период беременности. Вследствие спорадического характера более 95% врожденных пороков развития (ВПР), включая хромосомные аномалии (ХА), в группе риска находится каждая женщина, и целью современной пренатальной диагностики является массовое обследование беременных для оценки состояния плода на этапах его дородового развития и постановки диагноза в случае его нарушений.

При выявлении нарушений развития у плода семья и, прежде всего, беременная должны быть проинформированы о характере выявленной патологии у будущего ребенка, определяющей как прогноз для жизнеспособности, так и тяжесть возможных клинических нарушений для его здоровья. Важным

моментом при этом является предоставление информации о возможных исходах патологической беременности, в том числе об изменении акушерской тактики в случае пренатально диагностированных неизлечимых врожденных заболеваний у плода.

При диагностировании пороков развития у плода, подлежащих экстренному хирургическому лечению в раннем неонатальном периоде, существует возможность госпитализировать беременную женщину на роды в профильное родовспомогательное учреждение, где новорожденному будет оказана необходимая помощь своевременно и высокопрофессионально. Данный алгоритм представляет собой третичную профилактику врожденной патологии у детей, направленную прежде всего на предупреждение младенческой смертности от корригируемых ВПР, а также на снижение степени и тяжести возможных клинических последствий, определяющих качество здоровья ребенка (в том числе инвалидизации).

В настоящее время доказаны практическая эффективность и целесообразность трехкратного ультразвукового скринингового обследования беременных в сроки 11-14, 20-22, 32-34 нед беременности. По данным Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (доклад на заседании межведомственной

рабочей группы по приоритетному национальному проекту «Здоровье» и демографической политике Совета при Президенте Российской Федерации 17.02.10), среднее количество УЗИ на одну беременную в Российской

Федерации достаточно велико (в 2008 г. данный показатель составил 4,7). При этом эффективность этих исследований крайне низка, и каждый второй порок развития, подлежащий выявлению при УЗИ, является пропущенным вследствие разных причин. Отечественные многоцентровые исследования [1], проводимые российскими лидерами пренатальной диагностики, показали неэффективность массового пренатального ультразвукового скринингового обследования беременных для выявления ВПР у плода, осуществляемого в общей сети женских консультаций, согласно алгоритму, рекомендованному приказом Министерства здравоохранения №457 от 2000 г.

Эффективность пренатальной диагностики анатомических и хромосомных дефектов развития плода может быть обеспечена только при комплексном (ультразвуковой и биохимический скрининг) обследовании беременных в установленные сроки и в массовом порядке при условии выполнения данного вида диагностики высококвалифицированными специалистами (на так называемом экспертном уровне). В стране должен быть подготовлен штат врачей-экспертов ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии для выполнения мероприятий массовой пренатальной диагностической помощи на амбулаторном уровне наблюдения; а каждая беременная должна иметь гарантию одно- или двукратного ультразвукового контроля в кабинете врача, получившего сертификат на данный вид деятельности и проходящего ежегодный внешний аудит, контролирующий качество и профессионализм специалиста.

Острая необходимость реорганизации службы пренатальной диагностики в стране воплотилась в идею организации в регионах Российской Федерации межтерриториальных, окружных, региональных кабинетов и центров пренатальной диагностики, являющихся структурными подразделениями муниципальных и государственных учреждений практического здравоохранения, отвечающих необходимым условиям (наличие подготовленных специалистов, получивших сертификаты, и оборудования экспертного и высокого класса) для проведения массового пренатального обследования беременных в рекомендованные сроки и в оптимальном объеме (ультразвуковой и биохимический скрининг).

В 2010 г. в перечень направлений приоритетного национального проекта «Здоровье» включен новый раздел

«Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка» с частичным финансовым обеспечением за счет средств федерального бюджета. Новый проект начнет реализовываться в России в 3 пилотных областях: Московской, Ростовской, Томской. Авторская идея концептуального содержания мероприятий пилотного проекта принадлежит медико-генетическому отделению (МГО) Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (МОНИИАГ) (руководитель - главный специалист по медицинской генетике и пренатальной диагностике Министерства здравоохранения Московской области,

д.м.н. Л.А. Жученко). Организация в 1999 г. системы мониторинга и регистрации впервые выявленных пороков развития как у родившихся в Московской области детей, так и у плодов вследствие проведенного пренатального обследования беременных позволила проводить ежегодную оценку качества пренатальной диагностики в регионе. Низкая эффективность пренатальной (дородовой) диагностики нарушений развития ребенка на уровне женских консультаций послужила аргументом начать в 2005 г. формирование в Московской области системы экспертной ультразвуковой диагностики, базирующейся на межтерриториальном (окружном) уровне. Данная организационная модель пренатального ультразвукового скринингового обследования беременных, жительниц Московской области, позволила в 2008 г. повысить до 65% региональный показатель дородовой диагностики структурных аномалий развития по сравнению с 17% в 2000 г. Главные положения региональной программы совершенствования пренатальной диагностики, представленные директором МОНИИАГ, членом-корр. РАМН, проф. В.И. Краснопольским в Минздравсоцразвития в 2009 г. в порядке предложений по реорганизации системы пренатального обследования беременных женщин в России, были активно поддержаны Департаментом развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения (дир. Департамента - В.И. Широкова) и лично Министром Т.А. Голиковой. В обсуждении концепции нового национального проекта Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Дородовая (пренатальная) диагностика нарушений развития ребенка» принимали активное участие ведущие специалисты из профильных федеральных учреждений Москвы и Санкт-Петербурга. Помимо авторов проекта важнейший вклад в разработку алгоритмов нового порядка пренатальной диагностики и мероприятий по его реализации внесли члены рабочей группы экспертов: д.м.н., проф. Е.В. Юдина, руководитель Центра пренатальной диагностики роддома №27 Москвы, и д.б.н. Т.К. Кашеева, старший научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАМН, где впервые в России был успешно апробирован для раннего пренатального скрининга биохимический анализатор «Криптор», в котором используется технология двойной метки для проведения высокоспецифичных иммунофлюоресцентных измерений в гомогенной фазе.

Принятый за основу пренатальной диагностической помощи беременным проект предлагает принципиально новые для России организационный и методологический алгоритмы обследования беременных с акцентом внимания на проведение диагностики в конце 1 триместра беременности, когда может быть выявлено до 90% всех значимых для жизни и здоровья детей ВПР. Важнейшим условием эффективной реализации мероприятий проекта в России, помимо организации штата врачей-экспертов для ультразвукового скринингового обследования беременных, является его ориентированность на самое современное оборудование и эффективные методологии. Это касается как ультразвуковых аппаратов, так и биохимических анализаторов для исследования материнских сывороточных факторов, маркеров хромосомной патологии у будущего ребенка. Документом, определяющим возможность реализации в трех регионах России мероприятий проекта, послужило постановление Правительства Российской Федерации № 1159 от 31 декабря 2009 г. «О закупке и передаче в 2010 г. оборудования и расходных материалов по пренатальной (дородовой) диагностике нарушений развития ребенка в учреждениях государственной и муниципальной



Рис. 1. Курсанты первого учебного цикла для российских врачей-экспертов ультразвуковой пренатальной диагностики с директором Департамента Минздравсоцразвития России В.И. Широковой.

систем здравоохранения». В соответствии с данным постановлением в Московскую, Ростовскую и Томскую области к IV кварталу 2010 г. поступили необходимое оборудование и расходные материалы.

Таким образом, концепция нового национального проекта Минздравсоцразвития Российской Федерации «Дородовая (пренатальная) диагностика нарушений развития ребенка» состоит в обеспечении возможности для каждой беременной женщины России пройти экспертное пренатальное обследование плода с высококвалифицированной комплексной оценкой его состояния для ранней диагностики нарушений развития. Это послужит формированию оптимальной пренатальной и постнатальной тактики, основанной на пренатальном диагнозе и ориентированной на интересы семьи и будущего ребенка.

Алгоритмы пренатальной диагностики включают предоставление беременным в женских консультациях стандартного талона - направления на данное обследование в рекомендуемые для пренатальной диагностики сроки 1 триместра беременности (11-14 нед), проведение обследования на экспертном уровне (межтерриториальные, окружные, региональные центры/кабинеты пренатальной диагностики), кратчайшие сроки для получения результатов (1-3 дня).

В основу инновационных алгоритмов проекта положены следующие мероприятия, имеющие принципиальное значение:

1. УЗИ состояния плода с оценкой анатомических структур и фетометрических параметров - эхомаркеров В ПР и ХА: прежде всего, толщины воротникового пространства (ТВП) и длины носовой кости (НК), проводимое врачом-экспертом, имеющим сертификат на данный вид деятельности (окружной уровень) [2, 3].

2. Биохимический скрининг материнских сывороточных маркеров (белок РАРР-А, свободная β -единица ХГч) с использованием технологии двойной метки для проведения высокоспецифичных иммунофлуоресцентных измерений в гомогенной фазе (окружной уровень).



Рис. 2. Список российских врачей-экспертов УЗИ на сайте FMF (до цикла 2010).



Рис. 3. Список российских врачей-экспертов УЗИ на сайте FMF (в настоящее время).

3. Комбинированная программная оценка индивидуального риска развития ВПР и ХА в 1 триместре беременности при помощи FMF-софта программы Astraia (окружной уровень).

4. Медико-генетическое консультирование беременных группы высокого индивидуального риска, подтверждающая ультразвуковая диагностика на региональном экспертном уровне, в медико-генетической консультации, инвазивные методы пренатальной диагностики для постановки окончательного диагноза (региональный уровень).

5. Пренатальный консилиум по дальнейшей акушерской тактике (продолжению или прерыванию беременности), формирующейся по результатам пренатальной диагностики нарушений развития ребенка (ВПР и ХА).

В рамках мероприятий пилотного проекта в части подготовки первых российских врачей-экспертов ультразвуковой диагностики с 31 мая по 26 ИЮНЯ 2010 г. в Москве по программе, согласованной с Минздравсоцразвития, под руководством кафедры ультразвуковой диагностики (зав. кафедрой - проф. В.В. Митьков), с участием кафедры медицинской генетики (зав. кафедрой - акад. РАМН, д.б.н. Е.К. Гинтер) Российской государственной медицинской академии последипломного образования и на базах ведущих федеральных и региональных научных и практических учреждений здравоохранения (Российский научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, МОНИИАГ, Российский научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева, Центр пренатальной диагностики 27-го роддома Москвы), при участии кафедры ультразвуковой и пренатальной диагностики Института повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства России, проведен первый цикл обучения врачей ультразвуковой диагностики в порядке тематического усовершенствования «Пренатальная (дородовая) диагностика нарушений развития ребенка». На цикле прошел обучение 31 специалист из 3 пилотных областей России, каждый из которых сдал экзамен по практическим навыкам и прошел тренинг по мануальным навыкам, непосредственно работая за ультразвуковым аппаратом (рис. 1). Целью практической части занятий на цикле явилась в том числе отработка правильной методологии выведения и измерения ТВП, оценки НК у плода. Эти правила пренатального скрининга на хромосомные заболевания плода в 1 триместре беременности сформулированы общественной медицинской организацией FMF (Fetal medicine foundation, London) и ее руководителем К. Николаидесом [3], признанным мировым авторитетом в области разработки подходов, методов и поиска новых маркеров патологии плода. Условием проведения корректной оценки фетометрических параметров являются определенные размеры плода: копчиково-теменной размер плода должен быть в пределах 45-84 мм, притом что на снимке должны быть видны лишь голова и верхняя часть грудной клетки плода. Условиями для выведения сагиттального скана, при котором должны быть проведены необходимые измерения, являются визуализация кончика носа, небного отростка верхней челюсти, дизэнцефалона, отсутствие визуализации скуловой кости. Большое значение придается поиску максимального расстояния при измерении с правильной установкой калиперов. Данная методика пренатального УЗИ в сроки 11-14 нед беременности является обязательной для выполнения врачом ультразвуковой диагностики (УЗД), работающим в области акушерства и гинекологии, что позволит ему профессионально грамотно провести УЗИ и оценить анатомические структуры плода для постановки правильного пренатального диагноза. Выполняя необходимые для проведения



Рис. 4. Визит Д.А. Медведева в МОНИИАГ 29 июля 2009 г. Слева направо с Президентом России Д.А. Медведевым: министр здравоохранения и социального развития России Т.А. Голикова, врач-эксперт МГО МОНИИАГ Е.Н. Андреева, зам. губернатора Московской области С.Н. Кошман, губернатор Московской области Б.В. Громов, главный врач МОНИИАГ В.А. Туманова, директор МОНИИАГ В.И. Краснопольский.

внешнего аудита своего квалификационного уровня мероприятия, с тем чтобы претендовать и на международный сертификат FMF, врачу УЗД предлагается прослушать интернет-лекцию на русском языке на сайте www.fetalmedicine.com и отправить по электронной почте 3 снимка с измерениями ТВП. После экспертной оценки снимков специалистами FMF в случае успешно выполненных измерений специалист УЗД получает международный сертификат как подтверждение высокого профессионализма и соответствия требованиям, предъявляемым к врачу-эксперту.

На первом цикле подготовки врачей-экспертов УЗИ ВПР и ХА в Москве 21 курсант получил международный сертификат FMF, при том что до проведения данного тематического цикла список российских врачей, прошедших сертификацию FMF, включал всего 13 фамилий (рис. 2). К примеру, в Канаде, специалистов, владеющих FMF-сертификатом, примерно 360, а в Великобритании - около 800. Таким образом, в настоящее время зарегистрировано чуть более 30 российских врачей, имеющих сертификат FMF, которые могут пользоваться бесплатным FMF-софтом компьютерной программы Astraia для расчета индивидуального риска хромосомной патологии у плода по маркерам биохимического и ультразвукового скринингового обследования беременных (рис. 3). Это имеет важнейшее значение для эффективной пренатальной службы в любой стране мира, поскольку именно комплексный подход к оценке степени суммарного риска при формировании группы беременных, подлежащих инвазивной пренатальной диагностике в целях кариотипирования плода, уточняющего пренатальный диагноз и прогноз, является в настоящее время самым эффективным. Разработчик компьютерной программы Astraia, эффективно используемой для расчета индивидуального пренатального риска хромосомных нарушений развития у ребенка, Рональд Дэнк (Германия) в рамках выполнения плана Минздравсоцразвития России по обучению специалистов для пилотных территорий с 30 июня по 2 июля участвовал в проводимых в России на базе МОНИИАГ тренинговых занятиях для врачей-биохимиков из медико-генетических региональных центров Московской, Ростовской, Томской областей.

Ожидаемые результаты внедрения пилотного проекта, заключающиеся в возможности выявления более 80% всех ВПР летального и инвалидизирующего характера у детей уже в ранние сроки беременности, возможны только при организации и реализации его мероприятий в соответствии с принятой современной концепцией и инновационными алгоритмами пренатальной диагностики для региона Московской области на 75 тыс. родов ожидаемое число данной группы ВПР (в соответствии с популяционной частотой до 2,5% и возможностью дородовой диагностики - 80-90%) - около 1500 случаев, в которых возможны изменение акушерской тактики при ведении беременности и применение мер по профилактике детской смертности, заболеваемости и инвалидности, связанных с ВПР и ХА. Для выполнения этих мероприятий и успешной реализации проекта в Московской области сформированы 12 окружных кабинетов пренатальной диагностики, где работают 12 окружных специалистов - экспертов УЗД, имеющих российский и международный сертификат специалиста. Окружные кабинеты расположены в городах: Видное, Орехово-Зуево, Подольск, Дубна, Коломна, Солнечногорск, Пушкино, Наро-Фоминск, Красногорск, Люберцы, Ногинск, Мытищи. Координатором проекта по реализации инновационных алгоритмов пренатальной диагностики как метода вторичной профилактики рождения детей с ВПР в регионе является медико-генетическое отделение Московского областного НИИ акушерства и гинекологии, в котором медико-генетическая помощь населению Московской области оказывается с 1989 г. МОНИИАГ располагает собственной медико-генетической лабораторией, оснащенной самым современным лабораторным оборудованием и укомплектованной штатом высокопрофессиональных врачей-лаборантов-генетиков, что позволяет проводить исследование всех видов плодного материала (ворсины хориона, клетки амниотической жидкости, лимфоциты пуповинной крови) при помощи всех известных и эффективных методов, в том числе позволяющих получить результат уже через сутки.

Благодаря огромной организационной и методической работе МГО МОНИИАГ по профилактике врожденных аномалий у детей в крупнейшем регионе России создан регистр ВПР по

Московской области, на сегодня единственный из России, входящий в состав Международного Регистра (ICBDSR). Применение методологических подходов и алгоритмов, поддерживаемых FME, позволило МГО МОНИИАГ за 9 мес 2010 г. достичь 30% эффективности пренатальной инвазивной диагностики хромосомных нарушений развития у плода, при том, что эффективность более 10% уже расценивается как показатель высокого качества применяемых для обследования беременных региональных массовых скрининговых программ.

Учитывая абсолютную медицинскую и социальную направленность нового порядка пренатального обследования беременных женщин России, решающего одну из актуальнейших демографических задач в части ранней оценки состояния генетического здоровья будущих детей, содержание и возможности нового национального проекта Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Дородовая (пренатальная) диагностика нарушений развития ребенка» были представлены Президенту Российской Федерации Дмитрию Анатольевичу Медведеву во время его посещения 29 июля 2010 г. Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии (рис. 4). Визит Главы государства предварил заседание Совета по реализации национальных проектов, посвященное двум ключевым темам: инвестициям в «человеческий капитал» и инновационным технологиям. Президент Российской Федерации поддержал специалистов - авторов и разработчиков нового порядка пренатальной диагностики, одобрил практику получения международных сертификатов российскими врачами, подчеркнув необходимость внедрения инновационных технологий в акушерскую практику во всех регионах России. Таким образом, формирование института высококвалифицированных кадров - специалистов в области пренатальной УЗД, получивших международный сертификат, является первоочередной задачей для успешного выполнения мероприятий нового порядка массового пренатального обследования беременных в целях оценки состояния здоровья будущих граждан России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Юдина Е.В., Медведев М.В. Дородовая диагностика синдрома Дауна в России в 2005 году или перинатальная драма в трех частях с прологом и эпилогом. *Пренат диагн* 2007; 6: 4: 252-257.
2. Cicero S., Curcio P., Papegeorghiou N. et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001; 356: 1665-1667.
3. Nicolaidis K.H., Azar G., Byrne D. et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Br Med J* 1992; 304: 867-869.