

УДК 618.33-007
DOI: 10.36979/1694-500X-2023-23-9-22-27

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ И ХРОМОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПЛОДА: ТЕКУЩЕЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Г.С. Довлотова, В.Т. Рыскельдиева

Аннотация. Представлен обзор современных литературных данных, посвященных ранней диагностике, факторам риска и прогнозированию рождения детей с пороками развития и хромосомными нарушениями. Представлены этиологические факторы, способствующие возникновению врожденных пороков развития и хромосомных аномалий плода. Указаны наиболее действенные мероприятия по ранней диагностике, прогнозированию врожденных аномалий плода, позволяющие снизить показатели детской инвалидности и смертности. Обсуждены доступные методы пренатальной диагностики врожденных пороков и хромосомных патологий в Кыргызской Республике, причины возникновения трудностей в их выполнении и возможные способы их устранения. Анализ литературных данных показывает: целесообразно начать глубокие широкомасштабные исследования в Кыргызстане, посвященные выявлению факторов риска, пусковых механизмов формирования пороков развития и хромосомных нарушений у детей. Мировой опыт и собственные данные по раннему выявлению и прогнозированию данной патологии говорят о необходимости внедрения эффективных мер, направленных на достоверное снижение частоты врожденных пороков развития и хромосомных аномалий в Кыргызской Республике.

Ключевые слова: беременность; факторы риска; анеуплодия; прогнозирование; врожденные пороки развития; скрининг; пренатальная диагностика.

ТҮЙҮЛДҮКТҮН ТУБАСА КЕМТИКТЕРИ ЖАНА ХРОМОСОМАЛЫК БУЗУЛУУЛАРЫ: КӨЙГӨЙДҮН УЧУРДАГЫ АБАЛЫ ЖАНА КЕЛЕЧЕКТҮҮ БАГЫТТАРЫ

Г.С. Довлотова, В.Т. Рыскельдиева

Аннотация. Эрте диагностика, коркунуч факторлору жана өнүгүү кемтиги жана хромосомалык бузулуулары бар балдардын төрөлүшүн болжолдоо боюнча заманбап адабий маалыматтарга сереп салуу берилген. Түйүлдүктүн тубаса кемтиктеринин жана хромосомдук аномалияларынын пайда болушуна шарт түзгөн этиологиялык факторлор келтирилген. Түйүлдүктүн тубаса аномалияларын эрте аныктоо жана болжолдоо боюнча эң таасирдүү чаралар көрсөтүлгөн, бул балдардын майыптыгынын жана өлүмүнүн деңгээлин төмөндөтүүгө мүмкүндүк берет. Макалада Кыргыз Республикасында тубаса кемтиктерди жана хромосомалык патологияларды пренаталдык диагностикалоонун жеткиликтүү ыкмалары, аларды аткарууда кыйынчылыктардын пайда болуу себептери жана аларды жоюунун мүмкүн болгон ыкмалары талкууланды. Адабияттардагы маалыматтарга талдоо көрсөткөндөй: Кыргызстанда балдардын кемтиктеринин жана хромосомалык бузулууларынын пайда болушунун коркунучтуу факторлорун, триггерлерин аныктоого арналган терең, масштабдуу изилдөөлөрдү баштоо максатка ылайыктуу. Бул патологияны эрте аныктоо жана божомолдоо боюнча дүйнөлүк тажрыйба жана өздүк маалыматтар Кыргыз Республикасында өнүгүүнүн тубаса кемтиктеринин жана хромосомалык аномалиялардын жыштыгын ишенимдүү азайтууга багытталган натыйжалуу чараларды киргизүү зарылдыгы жөнүндө айтып турат.

Түйүндүү сөздөр: кош бойлуулук; тобокелдик факторлору; анеуплодия; болжолдоо; өнүгүүдөгү тубаса кемтиктер; скрининг; пренаталдык диагноз.

PREDICTION OF CONGENITAL MALFORMATIONS AND CHROMOSOMAL DISORDERS OF THE FETUS: CURRENT STATE AND PROMISING DIRECTIONS

G.S. Dovlotova, V.T. Ryskeldieva

Abstract. This article presents a review of current literature data on early diagnosis, risk factors and prediction of the birth of children with malformations and chromosomal disorders. The etiological factors contributing to the occurrence of congenital malformations and fetal chromosomal abnormalities are presented. The most effective measures for early diagnosis and prediction of congenital fetal anomalies are indicated, which make it possible to reduce the rates of childhood disability and mortality. The available methods of prenatal diagnosis of congenital malformations and chromosomal pathologies in the Kyrgyz Republic and the causes of difficulties in their implementation and possible ways to eliminate them are discussed. An analysis of the literature data shows that it is advisable to start in-depth large-scale research in Kyrgyzstan on the identification of risk factors, triggers for the formation of malformations and chromosomal disorders in children and, based on world experience and our own data on the early detection and prediction of this pathology, to the introduction of effective measures aimed at to a significant reduction in the frequency of congenital malformations and chromosomal abnormalities in the Kyrgyz Republic.

Keywords: pregnancy; risk factors; aneuploidy; prognosis; congenital malformations of the fetus; screening; prenatal diagnosis.

Введение. Проблема врожденной патологии плода (ВПП) продолжает оставаться актуальной, приобретая в последние десятилетия, наряду с медико-биологической, и острую социально-экономическую значимость.

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от врожденных заболеваний в течение первых 28 дней жизни ежегодно умирают 240 тыс. новорожденных детей. Врожденные пороки и хромосомные нарушения являются причиной смерти также 170 тыс. детей в возрасте от одного месяца до пяти лет. Эти заболевания также могут приводить к длительной инвалидности, что оказывает значительное воздействие на отдельных людей, их семьи, системы здравоохранения и общество, причем девять из десяти детей, родившихся с серьезными врожденными заболеваниями, проживают в странах с низким или средним уровнем дохода [1].

Из множества источников литературы, посвященных врожденным порокам развития и хромосомным нарушениям плода, становится ясно, что большинство авторов придерживаются мнения, что эти нозологии полиэтиологичны и мультифакторны [1–4]. Факторами риска, как и причиной данных нозологий, могут выступать соответственно антропогенные атмосферные загрязнители воздуха [5], курение матери, злоупотребление алкоголем, ожирение, диабет, психологический стресс, срок начала витаминно-профилактики позже 12-й недели, хронические воспалительные заболевания, новообразования

половых органов и молочной железы [6]. Возраст женщины старше 35 лет, наличие не менее двух самопроизвольных выкидышей на ранних сроках беременности, наличие в семье ребенка с болезнью Дауна или другими хромосомными болезнями, с множественными пороками, моногенные заболевания, ранее диагностированные у ближайших родственников, применение в ранних сроках беременности фармакологических препаратов, перенесенные вирусные инфекции, облучение кого-либо из супругов до зачатия являются, по мнению таджикских авторов, факторами риска ВПП [7]. Характер внутриутробного развития плода и формирование определенного ВПП определяют особенности акушерско-гинекологического анамнеза, течение беременности. Ангиогенный дисбаланс отмечен датскими исследователями в связи с пороками развития сердца человека, равно как и преэклампсии [8]. Исследователи из Казахстана относят к факторам риска возникновения ВПП острые TORCH- и респираторные инфекции, обострение тонзиллита, пиелонефрита, бронхита на ранних сроках беременности [9]. Всемирная организация здравоохранения отмечает в числе факторов риска социально-экономические (неполноценное питание, алкоголь), генетические (кровосмешение), инфекции (сифилис, корь), дефицит йода, фолиевой кислоты, ожирение, сахарный диабет, экологические (пестициды, табак, радиоактивное излучение) [1].

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования послужили

данные научной литературы, представленной в PUBMed, eLibrary и т. д.

В Кыргызской Республике, по официальным данным Нацкомстата КР (2018), уровень рождения детей с врожденными пороками составляет 2,5–3,0 %. Первое место в структуре занимают пороки сердечно-сосудистой системы (33,9 %), второе – пороки центральной нервной системы (27,4 %), третье – пороки костно-мышечной системы (12,9 %) [10]. В структуре детской инвалидности врожденные аномалии занимают второе место (24 %) [11]. Одним из основных путей сохранения здоровья являются предупреждение и прогнозирование заболеваний.

Пренатальные методы диагностики врожденных пороков удобнее всего делить на не-прямые, когда исследуется мать, и прямые, когда объектом исследования становится плод [7]. Прямые методы, в свою очередь, подразделяются на инвазивные и неинвазивные.

Инвазивные методы диагностики включают в себя амниоцентез, кордоцентез и биопсию ворсин хориона. Данные исследования нельзя рекомендовать к рутинному применению, так как они влекут за собой определенный процент осложнений вплоть до фетальных потерь.

Корейское общество медицины плода в 2019 г. предложило первое руководство по диагностическому применению инвазивных методов для корейских женщин. Рекомендации содержат 11 ключевых вопросов, содержащих ограничения для применения инвазивного скрининга [12].

К **неинвазивным методам** относятся УЗИ и МРТ. Вследствие доступности и простоты проведения чаще всего используется УЗ-диагностика, с помощью которой, при наличии опытного специалиста, можно диагностировать до 50 % структурных аномалий плода в ранние сроки беременности и до 100 % грубых аномалий [13]. При возникновении сомнений пациентки направляются на МРТ, которая подтверждает или исключает патологию. К сожалению, МРТ является малодоступным методом исследования вследствие ее высокой стоимости. Кроме того, и УЗИ имеет свои недостатки.

Для диагностики пороков развития необходим УЗ-аппарат экспертного класса и чем выше

его разрешающая способность, тем раньше можно выявить аномалии у плода и предоставить результаты родителям для принятия ими решения. Также качество выполненного УЗИ зависит от квалификации специалиста в этой области диагностики.

Авторы отмечают отсутствие стандартизованных анатомических протоколов для повышения чувствительности ультразвукового скрининга структурных аномалий плода в первом триместре беременности и призывают предпринять разработку и внедрение международных протоколов проведения УЗ-скрининга первого триместра [14]. Именно поэтому продолжаются поиски наиболее эффективного пренатального скрининга ВПР, а также хромосомных нарушений на основе доступных, простых и неинвазивных методик, основанных на выявлении факторов риска с УЗ-дополнением и определением биохимических маркеров матери.

Заключение. В 1980-х гг. в практику прогнозирования хромосомных аномалий (трисомий 21, 18, 13) был внедрен, так называемый, двойной скрининг-тест I триместра, в котором для обнаружения генетической патологии плода, кроме возраста матери, использовался уровень сывороточных плодовых гормонов РАРР-А и βХГЧ в сроках беременности 11–13 недель. Позднее был создан и внедрен тройной скрининг-тест (2 триместра) в сроках беременности 16–20 недель, которым стали определять уровни альфа-фетопротеина (АФП), бета-ХГЧ и свободного эстриола. Затем, для повышения точности прогноза немецкими исследователями была создана программа PRISCA (Prenatal Risk Assessment), которая объединила данные анамнеза матери, включая расовую принадлежность, данные УЗИ и уровни сывороточных биомаркеров.

Лабораторные тесты проводились на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 XPi (Siemens, США). Эта программа расчета риска осложнений, и в настоящее время она имеет европейскую и российскую сертификацию, т. е. перед внедрением была проверена и адаптирована в российской популяции. В век компьютерных технологий на смену PRISCA немецкие разработчики в 2012 г. представили и в дальнейшем внедрили по всему миру

усовершенствованное программное обеспечение ASTRAIA [15] – акушерско-гинекологическую базу данных, которая помимо хромосомных нарушений (трисомий 21, 18 и 13), рассчитывает риск развития ранней и поздней преэклампсии, задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) и преждевременных родов. Этот модуль был разработан в тесном сотрудничестве с Фондом медицины плода (FMF, Лондон). Доступ к работе с модулем имеют только сертифицированные FMF-специалисты, имеющие персональный код.

Это программное обеспечение на сегодняшний день прошло процесс унификации для всех субъектов РФ, и частота обнаружения хромосомных нарушений в России (например, трисомия 21) повысилась до 84 % в сравнении 30 % в 2007 г. [16]. Массовый ПНС в России проводится в рамках Программы государственных гарантий, но даже при вмешательстве государства, дискуссии об его эффективности не прекращаются.

В публикациях 2021 г. российские авторы представили результаты внедрения неинвазивного пренатального теста (НИПТ) определения внеклеточной ДНК в качестве теста второй линии после проведения стандартного комбинированного пренатального скрининга. Внеклеточная ДНК хориона (фетальная ДНК) циркулирует в крови беременной женщины. НИПТ стал применяться с 2011 г., но не приобрел широкого применения в связи с его высокой стоимостью. Этот тест обладает высокой чувствительностью и позволяет почти со 100%-й точностью диагностировать хромосомные аномалии у плода по 21, 18 и 13 хромосомам [17]. Эти исследования являются шагами для того, чтобы произвести национальную валидацию НИПТ, что позволит в будущем создать собственные, российские, рекомендации пренатального скрининга и внедрить ДНК-скрининг в качестве скрининга первой линии [18, 19].

Европейские исследователи подтвердили эффективность НИПТ, но в то же время уделили особое внимание тому факту, что некоторые тесты, представленные на мировом рынке, находятся без проверенных данных об их производительности [20].

Авторы из Китая изучили эффективность комбинированного применения НИПТ и УЗИ на предмет их взаимодействия. В результате исследования установлено, что ультразвуковые фенотипы полезны для НИПТ, особенно для прогноза трисомии 18 и 13. НИПТ имеет важное клиническое значение, но его скрининговые характеристики нуждаются в улучшении [21].

Авторы из Японии подтвердили, что улучшающаяся разрешающая способность УЗ-аппаратуры и цитогенетический анализ фетальной ДНК значительно повышают эффективность пренатального скрининга как хромосомных аномалий плода, так и структурных аномалий развития плода, включая аномалии ЦНС, ССС и ЖКТ [22].

В КР на сегодняшний день проводится пренатальный скрининг хромосомных нарушений, разработанный Фондом медицины плода, но возможен он только в частных лабораториях и клиниках и, к сожалению, имеет достаточно высокую стоимость и не доступен для большинства пациентов. Для компьютерного анализа в нашей стране, как и в России, применяется программное обеспечение ASTRAIA [15], разработанное на основе обследований жительниц европейских стран и в большинстве случаев европеоидной расы, для которых, вероятнее всего, величина МоМ будет отлична от таковой у кыргызских женщин, так как она рассчитывается с учетом накопленных данных о среднем содержании гормона в определенной популяции женщин на данном сроке беременности.

Стоимость пренатального скрининга в г. Бишкеке составляет в среднем 4500 сомов (экспертное УЗИ, определение в сыворотке крови β -ХГЧ и РАРР-А только на оборудовании фирмы Roche, консультация генетика).

Материал для НИПТ врачи отправляют в российские лаборатории в качестве второго этапа для снижения числа инвазивных методов диагностики. Стоимость НИПТ на определение только трисомии 21 – 15 тыс. сомов, НИПТ стандартный (5 заболеваний) – 32 тыс. сомов и НИПТ расширенный (32 заболевания) – 60 тыс. сомов. В итоге, если провести полный скрининг хромосомных аномалий плода, беременной

в КР потребуется 64 500 сом. Для жителей КР это чрезвычайно дорого.

Следует отметить, что основными вводными для расчета рисков в программных обеспечениях и PRISCA и ASTRAIA являются возраст матери, срок беременности, этническая принадлежность, паритет, вредные привычки и многие другие характеристики, различающиеся в каждом популяционном сообществе.

Как известно, этническая принадлежность определяется географическими условиями проживания, а также социально-экономическими и культурными особенностями, которые, несомненно, влияют на здоровье. Следовательно, этническая принадлежность является одной из основных характеристик, влияющих на риски. Для каждого этнического сообщества существуют разные риски, прогностические факторы и особенности течения заболеваний. Таким образом, можно предположить, что чувствительность расчета рисков существенно повысится при использовании программного обеспечения, созданного на основе наблюдения беременных однородной этнической группы, в данном случае – центральноазиатской. Кроме того, нельзя не брать во внимание очевидную экономическую целесообразность разработки программного обеспечения или создания калькулятора на локальном уровне.

Поступила: 01.08.23; рецензирована: 15.08.23;
принята: 18.08.23 .

Литература

1. Preconception care Edwina Dorney Kirsten I Black. URL: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2018/july/preconception-care> (дата обращения: 05.07.2021).
2. *Lassi Z.S. et al.* Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/radiation exposure // *Reprod Health*. 2014. Sep 26 [PMID: 25415846] (дата обращения: 12.02.2022).
3. *Christian P., Stewart C.P.* Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease // *J. Nutr.* 2010. Vol. 140. № 3. P. 437–445. [PMID: 20071652] (дата обращения: 06.07.2021).
4. *Ronsmans C., Fisher D.J., Osmond C. et al.* Multiple micronutrient supplementation during pregnancy in low-income countries: A meta-analysis of effects on stillbirths and early and late neonatal mortality (The Maternal Micronutrient Supplementation Study Group) // *Food and Nutrition Bulletin*. 2009. Vol. 30. Suppl. 4. P. S547–S555. [PMID: 20120796] (дата обращения: 10.07.2021).
5. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0 / [Коллектив авторов]. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020 (дата обращения: 12.07.2021).
6. *Van Elten T.M. et al.* Preconception lifestyle and cardiovascular health in the offspring of overweight and obese women // *Nutrients*. 2019. Oct. [PMID: 31615021] (дата обращения: 12.07.2021).
7. *Legro R.S. et al.* Benefit of delayed fertility therapy with preconception weight loss over immediate therapy in obese women with PCOS // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Jul. Vol. 101. № 7. P. 2658–2666. [PMID: 27172435] (дата обращения: 05.07.2021).
8. *Marchi J. et al.* Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews // *Obes. Rev.* 2015. Aug. [PMID: 26016557] (дата обращения: 05.07.2021).
9. *Gernand A.D., Schulze K.J., Stewart C.P. et al.* Micronutrient deficiencies in pregnancy worldwide: health effects and prevention // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016. Vol. 12. № 5. P. 274–289. [PMID: 27032981] (дата обращения: 14.09.2022).
10. *Dean S.V. et al.* Preconception care: nutritional risks and interventions // *Reprod. Health*. 2014. Sep 26 [PMID: 25415364] (дата обращения: 14.09.2022).
11. *Lassi Z.S. et al.* Preconception care: screening and management of chronic disease and promoting psychological health // *Reprod. Health*. 2014. Sep 26 [PMID: 25415675] (дата обращения: 15.09.2022).
12. ACOG. Pelvic Inflammatory Disease (PID). URL: <https://www.acog.org/store/products/patient-education/pamphlets/gynecologic-problems/pelvic-inflammatory-disease> (дата обращения: 22.09.2022).
13. *I Ah-Kit X., Hoarau L., Graesslin O., Brun J.L.* Suivi et conseils apres infection genitale haute. RPC infections genitales hautes CNGOF et SPILF [Follow-up and counselling after pelvic inflammatory disease: CNGOF and SPILF Pelvic Inflammatory Diseases Guidelines //

- Gynecol. Obstet. Fertil. Senol. 2019. Vol. 47. № 5. P. 458–464 [PMID: 30878686] (дата обращения: 22.09.2022).
14. Savaris R.F., Fuhrich D.G., Duarte R.V. et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease: an abridged version of a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials // *Sex Transm. Infect.* 2019. Vol. 95. № 1. P. 21–27 [PMID: 30341232] (дата обращения: 22.09.2022).
 15. Blom K. et al. Pregnancy and Glomerular Disease: A Systematic Review of the Literature with Management Guidelines // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. Nov 7 [PMID: 28522651] (дата обращения: 09.03.2022).
 16. Skoropatskaya O.A., Remneva O.B., Yavorskaya S.D., Levchenko I.M. Pregravidarnaia podgotovka patsientok s khronicheskim endometritom: otsenka effektivnosti fito- i fizioterapii [The pre-conceptional preparation of the patients presenting with chronic endometritis: the evaluation of the effectiveness of phyto- and physiotherapy // *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech Fiz. Kult.* 2018. Vol. 95. № 4. P. 41–47 [PMID: 30168513] (дата обращения: 09.03.2022).
 17. Cicinelli E., Matteo M., Trojano G. et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018. Vol. 79. № 1. P. 10.1111/aji.12782 [PMID: 29135053] (дата обращения: 09.03.2022).
 18. Kovaleva Y.V. Primenenie nizkochastotnogo ul'trazvuka v kompleksnoy terapii i reabilitatsii patsientok s khronicheskim endometritom [The application of low-frequency ultrasound for the comprehensive treatment and rehabilitation of the patients presenting with chronic endometritis] // *Vopr. Kurortol. Fizioter. Lech Fiz. Kult.* 2017. Vol. 94. № 3. P. 32–38 [PMID: 28884736] (дата обращения: 02.02.2023).
 19. Maraki S., Mavromanolaki V.E., Stafylaki D. et al. Epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Candida* isolates from Greek women with vulvovaginal candidiasis // *Mycoses.* 2019. Vol. 62. № 8. P. 692–697 [PMID: 31132175] (дата обращения: 02.02.2023).
 20. Kitaya K., Matsubayashi H., Takaya Y. et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017. Vol. 78. № 5. P. 10.1111/aji.12719 [PMID: 28608596] (дата обращения: 02.02.2023).
 21. Sfakianoudis K., Simopoulou M., Nikas Y. et al. Efficient treatment of chronic endometritis through a novel approach of intrauterine antibiotic infusion: a case series // *BMC Womens Health.* 2018. Vol. 18. № 1. P. 197. Published 2018 [PMID: 30518370] (дата обращения: 02.02.2023).
 22. Hassan M.F., Rund N.M.A., El-Tohamy O. et al. Does Aerobic Vaginitis Have Adverse Pregnancy Outcomes? Prospective Observational Study // *Infect Dis Obstet. Gynecol.* 2020. Vol. 2020. P. 5842150 [PMID: 32395067] (дата обращения: 02.02.2023).