

цитокинов в зоне воспаления слизистой оболочки ЖКТ. При бактериальном инфицировании *H. pylori*, как и при вирусной моноинфекции, местная иммунная реакция развивается преимущественно по Th 1-му типу с высокими уровнями экспрессии мРНК ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-10, ИФН- γ , ФНО- α .

Более пристального внимания заслуживает местная иммунная реакция при бактериально-вирусной коинфекции. Высокие уровни экспрессии мРНК исследованных цитокинов при смешанном инфицировании могут свидетельствовать о неадекватной иммунной реакции в очаге воспаления. Разнонаправленные иммунологические события, развивающиеся при бактериально-вирусном инфицировании, как по Th 1-му, так и по Th 2-му типу с высвобождением большого количества биологически активных веществ в пораженной слизистой оболочке, и обуславливают, по нашему мнению, развитие глубоких деструктивных процессов.

Таким образом, определение типа инфицирования при гастродуоденальной патологии имеет большое значение для выбора тактики лечения данных пациентов. В большинстве случаев не учитывается часто встречающийся бактериально-вирусный характер инфицирования слизистой оболочки при гастродуоденальной патологии, и в связи с этим применяются традиционные схемы лечения, направленные на эрадикацию только *H. pylori*. В комплексе диагностических мероприятий следует использовать методы, позволяющие выявлять не только *H. pylori*, но и возможную контаминацию вирусами. Такой подход позволит выбирать адекватную тактику лечения с назначением как антибактериальных, так и противовирусных препаратов с индивидуальным подбором иммуномодуляторов.

Коллектив авторов выражает благодарность со-труднику НИИ ФХМ (г. Москва) А. В. Чеканову за помощь в статистической обработке данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андерсен Л., Норгаард А., Беннедсен М. Клеточный иммунный ответ организма на инфекцию *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – Т. IX, № 2. – С. 22–26.
2. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. – М.: Триада-Х, 1998. – 496 с.
3. Дерффель К. Статистика в аналитической химии. – М.: Мир, 1994. – 242 с.
4. Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 412 с.
5. Нелюбин В. Н., Мудров В. П. Бактериально-вирусное коинфицирование слизистой оболочки при гастродуоденальной патологии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. – № 2. – С. 111–115.
6. Gonelli A., Boccia S., Boni M. et al. Human herpesvirus 7 is latent in gastric mucosa // J. med. virol. – 2001. – № 63 (4). – P. 277–283.
7. Lindholm C., Quiding-Jarbrink M., Lonroth H., Svennerholm A. M. Induction of chemokine and cytokine responses by *Helicobacter pylori* in human stomach explants // Scand. j. gastroenterol. – 2001. – № 36 (10). – P. 1022–1029.
8. Scott Algood H. M., Cover T. L. *Helicobacter pylori* persistence: an overview of Interactions between *H. pylori* and host immune defenses // Clinical microbiology reviews. – 2006. – Vol. 19, №. 4. – P. 597–613.
9. Stromberg E., Edebo A., Svennerholm A. M., Lindholm C. Decreased epithelial cytokine responses in the duodenal mucosa of *Helicobacter pylori*-infected duodenal ulcer patients // Clin. diagn. lab. immunol. – 2003 Jan. – № 10 (1). – P. 116–124.
10. Tsamakidis K., Panotopoulou E., Demitroulopoulos D. et al. Herpes simplex virus type 1 in peptic ulcer disease: an inverse association with *Helicobacter pylori* // World j. gastroenterol. – 2005. – № 11 (42). – P. 6644–6649.

Поступила 26.10.2010

Е. Е. ПАНКОВА, С. А. МАТУЛЕВИЧ, Т. А. ГОЛИХИНА, М. В. КЛИПА

МОНИТОРИНГ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В СИСТЕМЕ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

*Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского,
Кубанская межрегиональная медико-генетическая консультация,
Россия, 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167. E-mail: kubanmgk@mail.ru*

Для эффективной реализации задач генетического мониторинга наряду с врожденными пороками развития (ВПР) у новорожденных необходимо учитывать случаи ВПР у плодов, диагностированных при проведении пренатальной диагностики и элиминированных по медицинским показаниям на различных сроках беременности. По данным мониторинга, в Краснодарском крае за период 1999–2007 гг. общая частота полного спектра ВПР составила 19,77%, 21-й формы ВПР строгого учета – 8,62%. Пренатальная диагностика способствовала уменьшению общей частоты ВПР у новорожденных до 16,18% и 21-й формы ВПР строгого учета – до 6,46%.

Ключевые слова: мониторинг, врожденные пороки развития, пренатальная диагностика.

Е. Е. PANKOVA, S. A. MATULEVICH, T. A. GLIKHINA, M. V. KLIPA

GENETIC MONITORING OF CONGENITAL MALFORMATIONS WITHIN THE PRENATAL DIAGNOSTICS
EFFICIENCY ASSESSMENT SYSTEM IN KRASNODAR REGION

*Regional clinical hospital № 1 by hym. prof. S. V. Ochapovskiy. Kuban interregional medico-genetic advice,
Russia, 350086, Krasnodar, 1st of May street, 167. E-mail: kubanmgk@mail.ru*

In order to efficiently accomplish the genetic monitoring tasks alongside with new-born children congenital malformations monitoring it deems necessary to consider fetus congenital malformations found during prenatal diagnostics procedure and eliminated on medical authority at different gestational ages. According to the Krasnodar region monitoring output for 1997 to 2007 the total frequency of entire spectrum of congenital malformations made up 19,77%, and frequency of 21 controlled congenital malformations constituted 8,62%. Prenatal diagnostics facilitated reduction of total frequency of new-born children congenital malformations down to 16,18% and frequency of 21 controlled congenital malformations down to 6,46%.

Key words: congenital malformations, prenatal diagnostics.

Система генетического мониторинга, основанная на регистрации больных новорожденных с врожденными пороками развития (ВПР), даёт возможность установить частоту ВПР и проводить долговременное наблюдение. Долгосрочная оценка динамики уровня врожденной и наследственной патологии является важным вопросом для современного здравоохранения. Однако в связи с разработкой эффективных подходов диагностики и профилактики врожденных пороков развития с использованием методов пренатальной и предиктивной медицины полученные данные о частоте и структуре ВПР во многих регионах не отражают истинной картины. В ряде исследований показано, что более 50% случаев дефектов невральнoй трубки элиминируются после пренатального выявления [3, 5]. С медицинской точки зрения, прерывание беременности при выявлении ВПР у плода ведет к снижению уровня детской заболеваемости, смертности и инвалидности, с научной – приводит к занижению частот регистрируемых пороков среди новорожденных, изменению спектра зарегистрированной патологии, неправильной интерпретации данных об эффективности пренатальной диагностики, затрудняет установление факторов риска и возможных тератогенов. Для эффективной реализации задач генетического мониторинга наряду с врожденными пороками развития у новорожденных необходимо учитывать и анализировать случаи ВПР у плодов, диагностированных при проведении пренатальной диагностики и элиминированных по медицинским показаниям на различных сроках беременности.

Цель исследования – анализ результатов мониторинга ВПР в Краснодарском крае (КК) за 10-летний период (1998–2007) и оценка эффективности пренатальной диагностики некоторых форм пороков развития.

Материалы и методы

Объектами исследования явились новорожденные дети (живо- и мертворожденные) и элиминированные плоды с изолированными и множественными врожденными пороками развития, родившиеся у жительниц Краснодарского края за изучаемый период.

Материал для данного исследования был получен при проведении мониторинга врожденных пороков развития в Краснодарском крае, регламентированного приказами департамента здравоохранения от 20.09.96 г. № 176-ОД и от 16.11.98 г. № 314-ОД и приказом МЗ РФ от 10.09.1998 г. № 268.

На каждого ребёнка, родившегося с пороком развития, заполнялась утвержденная форма «Извещение на ребенка с врожденным пороком развития», которая передавалась в Кубанскую межрегиональную медико-генетическую консультацию (КММГК). Первичные данные поступали из медицинских учреждений края: родильных домов, детских поликлиник, стационаров и прозектур. В КММГК проводились обработка поступивших описаний ВПР и занесение их в базу данных

компьютерной программы «Мониторинг ВПР». Информация о детях с ВПР, диагностируемых в родильных домах, подтверждалась документально извещениями из детских поликлиник и стационаров, а в случае смерти ребенка – из прозектур. Учитывались только подтвержденные ВПР.

Сведения о количестве живорожденных и мертворожденных детей в регионе содержались в заполняемых ежемесячно в родовспомогательных учреждениях КК отчетных формах (отраслевые статистические формы отчетности № 60 и № 32).

Частота врожденных пороков развития в Краснодарском крае рассчитывалась с использованием двух подходов.

Первый подход основан на стандартизированной системе мониторинга ВПР с учетом 21 нозологической формы ВПР (пороки, подлежащие обязательной регистрации), которые отвечают следующим требованиям: 1) грубые внешние пороки развития, выявляемые врачом при осмотре новорожденного ребенка; 2) пороки внутренних органов с высоким уровнем летальности, выявляемые при проведении патолого-анатомического исследования.

Обязательной регистрации подлежали: анэнцефалия, спинномозговая грыжа, энцефалоцеле, гидроцефалия, микротия/анотия, расщелина нёба, расщелина губы с/без нёба, транспозиция магистральных сосудов, гипопластический синдром левых отделов сердца, атрезия пищевода, атрезия ануса, агенезия/дизгенезия почек, гипоспадия, эписпадия, экстрофия мочевого пузыря, редукционные пороки конечностей, диафрагмальная грыжа, омфалоцеле, гастрошизис, синдром Дауна, МВПР.

Второй подход основан на регистрации всех форм ВПР, входящих в перечень МКБ 10-го раздела Q у плодов и новорожденных с целью оценки частоты и структуры врожденных пороков развития в исследуемой популяции.

Общую частоту ВПР в каждой группе рассчитывали по формуле Европейского международного регистра врожденных пороков развития «EUROCAT»:

$$p = \frac{\text{число случаев ВПР (LB+FD+IA)}}{\text{число рождений (LB+FD)}} \times 1000,$$

где p – общая частота ВПР в ‰,

LB – число живорожденных,

FD – число мертворожденных,

IA – число индуцированных абортoв или прерванных беременностей по поводу пренатально выявленных пороков развития плода в любом сроке гестации.

Частоту ВПР среди новорожденных рассчитывали без учета IA.

Определенные частоты считались базовыми, если статистическая ошибка оказывалась в 10 и более раз меньше средней частоты (p/Sp) [1, 2].

Результаты и обсуждение

За изучаемый период в Краснодарском крае на 504 026 родившихся живыми и мёртвыми зарегистрировано 4344 случая врожденных пороков развития, подлежащих обязательной регистрации (среди 3257 новорожденных и 1087 плодов). Частота данной группы ВПР среди новорожденных составила 6,46‰, общая – 8,62‰.

Из представленных в таблице 1 данных видно, что мониторинг ВПР только среди новорожденных приводит к значительному уменьшению частот пороков центральной нервной системы (общая частота анэнцефалии – 0,39‰, среди новорожденных – 0,02‰), передней брюшной стенки (общая частота гастрошизиса – 0,33‰, среди новорожденных – 0,16‰), синдрома Дауна (соответственно 1,30‰ и 1,10‰), МВГР (соответственно 1,40‰ и 0,87‰), что искажает их реальную распространенность. Поэтому определение базовых частот, изучение динамики и структуры ВПР нами проводились с учетом общих частот. Базовые частоты определены для одиннадцати нозологических форм: анэнцефалии, спинномозговой грыжи, гидроцефалии, расщелин губы/нёба, расщелины нёба, редукционных пороков конечностей, транспозиции магистральных сосудов, гастрошизиса, гипоспадии, синдрома Дауна и МВГР [6].

Анализ динамики зарегистрированных частот выявил флуктуацию случаев рождения детей с врожденными пороками, что может свидетельствовать о влиянии неких общих глобальных факторов с неодинаковой интенсивностью их давления на генофонд популяции в разные годы, но синхронно влияющих на отдельные компоненты общего мутационного процесса [7]. На-

ибольшая общая частота ВПР строгого учета зарегистрирована в 2005 г. – 9,28±0,41‰, наименьшая в 2003 г. – 7,92±0,38‰. Выявлены достоверные различия минимальных и максимальных значений частот ($z=2,24$; $p<0,05$). Однако при сравнении частоты ВПР в указанные годы со средним значением за все годы наблюдения достоверных различий не выявлено ($z=1,37$ и $z=1,63$; $p>0,05$).

Частота пороков строгого учета среди новорожденных стабильно ниже общей в 1,3–1,4 раза в течение всего периода исследования (рис. 1). Частота полного спектра ВПР в Краснодарском крае среди новорожденных составила 16,18±0,18‰, общая – 19,77±0,20‰.

В общей структуре полного спектра врожденной патологии (рис. 2) преобладают пороки сердечно-сосудистой системы (22,17%), МВГР (19,64%), костно-мышечной (14,99%) и центральной нервной (11,01%) систем. Остальные пороки распределены в следующем порядке: МВС (9,09%), лица и шеи (7,01%), пищеварительной (3,9%), дыхательной (1,62%) систем, половых органов (1,49%), пороки кожи и её придатков (1,15%), эндокринной системы (0,02%). Из представленных на рисунке 2 данных видно, что регистрация ВПР только среди новорожденных могла привести к значительному недоучету пороков ЦНС, ППБС, МВС, МВГР.

Корреляционный анализ выявил рост общей частоты полного спектра ВПР в течение исследуемого периода ($r=0,65$; $p<0,05$) (рис. 1), что в значительной степени обусловлено развитием пренатальной диагностики, а также подключением к мониторингу врожденных пороков развития специалистов узкого профиля: кардиологов, нейрохирургов, челюстно-лицевых хирургов и

Таблица 1

Частота ВПР, подлежащих обязательной регистрации, у новорожденных в сравнении с общей в Краснодарском крае (1998–2007 гг.)

Пороки	Новорожденные	Общая частота			Диапазон колебаний	
		Абс.	‰	p/Sp	p-Sp	p+Sp
Анэнцефалия	0,02	196	0,39±0,03	14,0	0,33	0,44
Энцефалоцеле	0,03	48	0,10±0,01	6,9	0,07	0,12
Spina bifida	0,31	288	0,57±0,03	17,0	0,51	0,64
Гидроцефалия	0,35	310	0,62±0,04	17,6	0,55	0,68
Микротия/анотия	0,10	49	0,10±0,01	7,0	0,07	0,12
Расщелина губы/нёба	0,61	338	0,67±0,04	18,4	0,60	0,74
Расщелина нёба	0,34	173	0,34±0,03	13,3	0,29	0,39
Атрезия пищевода	0,18	93	0,18±0,02	9,6	0,15	0,22
Атрезия ануса	0,15	74	0,15±0,02	8,6	0,11	0,18
Редукционные пороки конечностей	0,31	167	0,33±0,03	12,9	0,28	0,38
Диафрагмальная грыжа	0,13	93	0,18±0,02	9,6	0,15	0,22
Транспозиция магистральных сосудов	0,22	122	0,24±0,02	11,1	0,20	0,28
Гипоплазия левого сердца	0,04	31	0,06±0,01	5,6	0,04	0,08
Омфалоцеле	0,09	85	0,17±0,02	9,2	0,13	0,20
Гастрошизис	0,16	165	0,33±0,03	12,9	0,28	0,38
Гипоспадия	1,37	691	1,37±0,05	26,3	1,27	1,47
Эписпадия	0,01	3	0,01±0,01	1,7	0	0,01
Экстрофия мочевого пузыря	0,02	8	0,02±0,01	2,8	0,01	0,03
Агенезия почек	0,06	51	0,10±0,01	7,4	0,07	0,13
Синдром Дауна	1,10	653	1,30±0,05	25,6	1,20	1,40
МВГР	0,87	706	1,40±0,05	26,6	1,30	1,50
Всего	6,46	4344	8,62±0,13	66,2	8,36	8,87

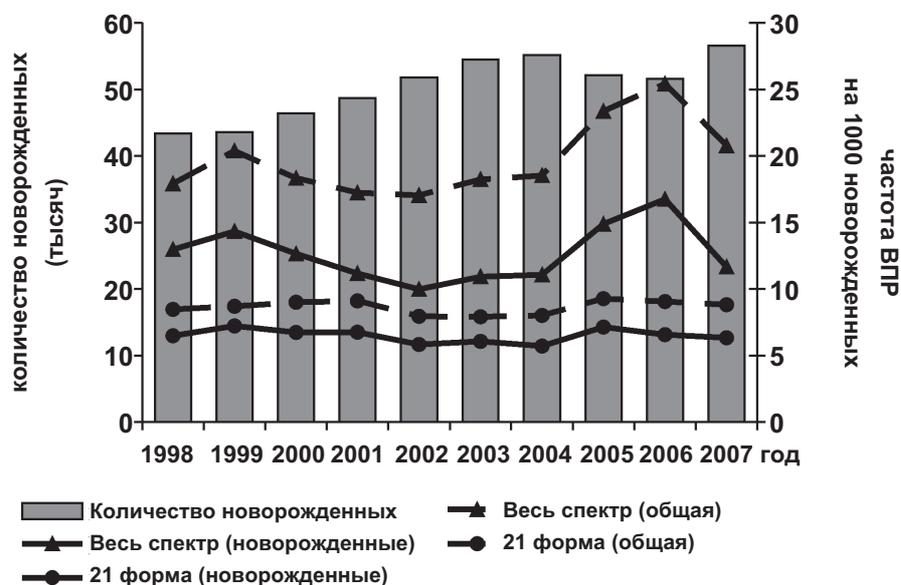


Рис. 1. Динамика частот ВПР в Краснодарском крае

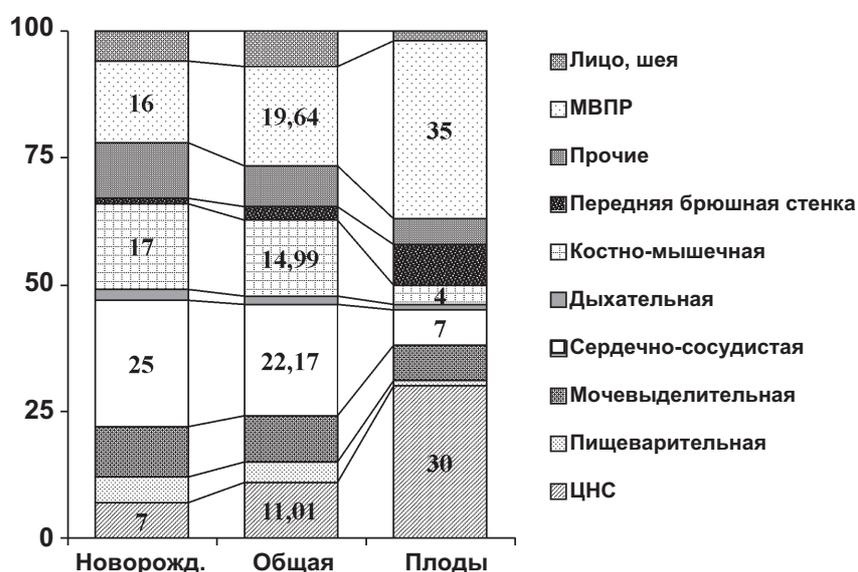


Рис. 2. Структура ВПР (в %) среди плодов и новорожденных в сравнении с общей в Краснодарском крае (1998–2007 гг.)

др., что послужило улучшению выявления ВПР в ранние сроки беременности и уточнению диагноза сразу после рождения ребёнка.

При оценке эффективности пренатальной диагностики в системе профилактики ВПР среди новорожденных за изучаемый период нами установлено, что общее число детей и плодов, имеющих эховизуализируемые врожденные пороки развития, составило 1,2% (6249 из 504 026 родившихся). Тяжелые и летальные ВПР зарегистрированы в 4532 случаях, выявлено – 2157 (22% от зарегистрированных, или 35% от подлежащих ПД), элиминировано – 1810 ВПР (29% от подлежащих ПД, или 84% от выявленных).

Общий вклад пренатальной диагностики в снижение частоты эховизуализируемых ВПР из группы подлежащих обязательной регистрации отражен на рисунках 1, 2 и в таблице 1. Из представленных данных видно, что анэнцефалия выявлена пренатально в 96% случаев. Общая частота анэнцефалии в Краснодарском крае

составила 0,39%, частота среди новорожденных – 0,02%. Частота пороков передней брюшной стенки (гастрошизис и омфалоцеле) среди новорожденных снизилась на 50%. Наблюдается незначительное уменьшение частоты среди новорожденных (в 1,1–1,2 раза) по сравнению с общей таких пороков, как расщелина губы/нёба, редукционных пороков конечностей, синдрома Дауна, ВПС (ТМС и ГСЛО).

Динамика пренатальной диагностики всех зарегистрированных пороков отражена в таблице 2. Количество выявленных ВПР увеличилось с 23% в 1998 г. до 44% в 2007 г., а элиминированных – с 21% в 1998 г. до 34% в 2003 г. Наблюдаемая в последующие 4 года тенденция уменьшения элиминированных ВПР до 28–32% связана с улучшением диагностики пороков развития, подлежащих коррекции после рождения ребенка, и внедренной в крае системой обязательного консультирования беременных с выявленными курабельными пороками развития плода врачом-генетиком и детским

Динамика выявленных и элиминированных ВПР в Краснодарском крае

Год	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Всего
ЭВП*	515	563	524	557	568	579	636	682	811	814	6249
Выявлено (%), из их:	118 (23)	143 (25)	153 (29)	181 (33)	198 (35)	212 (37)	229 (36)	253 (37)	316 (39)	354 (44)	2157 (35)
ЦНС	39,2	52,0	47,0	49,5	53,4	61,3	64,2	63,7	66,7	66,1	56,3
ЛШ	5,9	4,5	17,1	7,5	17,1	10,0	17,9	20,9	22,2	23,7	14,7
ССС	4,3	4,2	10,6	8,9	10,9	17,8	9,2	12,6	12,7	23,3	11,5
ОД	0,0	0,0	17,6	45,0	46,2	22,2	33,3	70,0	25,0	53,3	31,3
ЖКТ	13,0	9,1	12,2	15,2	8,1	5,1	22,2	18,2	23,3	31,0	15,7
МВС	20,0	30,0	60,9	64,0	70,0	77,3	60,0	65,5	82,5	71,7	60,2
ППБС	51,7	25,0	47,4	44,0	73,7	69,7	60,9	74,2	78,6	71,0	59,6
КМС	7,9	32,7	0,0	20,8	13,0	35,2	25,5	14,3	9,5	35,1	19,4
МВГР	28,8	41,9	43,9	43,2	55,0	51,8	51,6	58,4	62,9	58,3	49,6
ХА	4,4	10,4	23,5	23,6	26,1	27,7	33,7	26,5	38,6	33,7	24,8
Прочие	71,4	69,2	36,4	50,0	59,3	57,1	36,8	46,2	50,0	52,3	52,9
ЭНП* (%)	107 (21)	132 (23)	132 (25)	148 (27)	183 (33)	199 (34)	206 (32)	221 (32)	224 (28)	258 (32)	1810 (30)

Примечание: * ЭВП – эквивизуализируемые пороки, ЭНП – элиминированные пороки, ЦНС – центральная нервная система, ЛШ – лицо – шея, СССР – сердечно-сосудистая система, ОД – органы дыхания, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, МВС – мочевыделительная система, ППБС – пороки передней брюшной стенки, КМС – костно-мышечная система, МВГР – множественные пороки развития, ХА – хромосомная аномалия.

хирургом соответствующего профиля. Супружеской паре предоставляется объективная информация о диагностированном пороке у плода, объясняются тяжесть порока, возможность коррекции выявленной аномалии, прогноз состояния здоровья ребенка после рождения, что помогает семье принять решение в пользу прерывания или прерывания беременности [4].

Проведенное исследование позволило установить общую (среди новорожденных и элиминированных плодов) частоту и структуру ВПР. Своевременная пренатальная диагностика позволила уменьшить частоту полного спектра врожденных пороков развития у новорожденных на 3,59‰ (общая частота – 19,77‰, среди новорожденных – 16,18‰), пороков строгого учета на 2,16‰ (соответственно 8,62‰ и 6,46‰).

Показано повышение эффективности пренатальной диагностики с 23% (1998 г.) до 44% (2007 г.). Определена высокая выявляемость пороков центральной нервной системы, передней брюшной стенки и мочевыделительной системы, превышающая 50%. Улучшилась выявляемость пороков сердца (в 5 раз), лица (в 4 раза) и хромосомных аномалий (в 8 раз). Сформированная в Краснодарском крае система пренатальной диагностики способствовала снижению частоты эквивизуализируемых ВПР среди новорожденных за изучаемый период в 1,4 раза по сравнению с общей частотой и повышению эффективности дородовой диагностики отдельных форм врожденной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амелина С. С. Частота и структура врожденных пороков развития у детей в Ростовской области // Мед. генетика. – 2006. – Т. 5, № 6. – С. 29–34.
2. Демикова Н. С. Эпидемиологический мониторинг врожденных пороков развития в Российской Федерации и его значение в профилактике врожденных аномалий у детей: Автореф. дис. уч. степени д. м. н. – М., 2005. – 43 с.
3. Жученко Л. А. Частота и динамика врожденных пороков развития у детей в Московской области, по данным регистра врожденных пороков развития за период 2000–2005 гг. / Л. А. Жученко, А. Б. Летуновская, Н. С. Демикова // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 2. – С. 30–39.
4. Матулевич С. А. Опыт работы Кубанской межрегиональной медико-генетической консультации // Мед. генетика. – 2006. – Т. 5, № 1 (43). – С. 45–49.
5. Минайчева Л. И. Мониторинг врожденных пороков развития в г. Томске / Л. И. Минайчева, Л. П. Назаренко, С. В. Фадюшина, О. А. Салюкова // Мед. генетика. – 2007. – Т. 6, № 1 (55). – С. 28–31.
6. Панкова Е. Е. Мониторинг врожденных пороков развития в Краснодарском крае / Е. Е. Панкова, С. А. Матулевич, В. И. Голубцов // Кубан. науч. мед. вестн. – 2009. – № 1. – С. 79–82.
7. Пузырев В. П. Генетическая эпидемиология наследственных болезней и врожденных пороков развития в Западной Сибири / В. П. Пузырев, Л. П. Назаренко. – Томск: STT, 2000. – 192 с.

Поступила 06.09.2010