

ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

С.Г. Калининкова, Н.А. Кузьмичева, О.П. Сидорова

Медико-генетическая служба в Московской области впервые была организована в 1986 году на базе биохимической лаборатории МОНИКИ. На первом этапе это была лаборатория неонатального скрининга на фенилкетонурию.

В 1987 году был организован медико-генетический центр, включающий в себя группу медико-генетического консультирования, группу неонатального и селективного скрининга, цитогенетическую группу и группу пренатальной диагностики на базе МОНИИАГ. С 1999 года медико-генетический центр был реорганизован в региональную медико-генетическую консультацию Московской области (РМГК) на базе МОНИКИ и МОНИИАГ.

В РМГК проводится медико-генетическое консультирование, селективный скрининг, цитогенетическое обследование, мониторинг и регистрация врожденных пороков развития (ВПР).

В рамках Программы массового неонатального скрининга территорий РФ в Московской области РМГК проводит обследование всех новорожденных на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз. По определенным клиническим показаниям осуществляется биохимическое обследование пациентов и их семей, цитогенетическое обследование пациентов и их семей для выявления хромосомной патологии.

Входящие в состав РМГК группы медико-генетического консультирования, массового скрининга фенилкетонурии и врожденного гипотиреоза, селективного скрининга, цитогенетики организованы и функционируют на базе МОНИКИ, группы пренатальной диагностики и мониторинга и регистра ВПР - на базе МОНИИАГ.

Группа медико-генетического консультирования осуществляет консультирование семей с наследственной патологией, определение риска рождения больного ребенка и назначение пренатальной диагностики для профилактики рождения детей с наследственным заболеванием. Показаниями для направления на медико-генетическое консультирование являются: ВПР; аналогичное заболевание или симптомы у нескольких членов семьи; отставание в умственном и физическом развитии; первичное бесплодие супругов; первичная аменорея, особенно в сочетании с недоразвитием вторичных половых признаков; привычное невынашивание беременности; гипогонадизм; кровнородственный брак; хроническая неврологическая патология, не типичная для заболеваний инфекционного и аутоиммунного генеза, другого экзогенного происхождения.

Для проведения медико-генетического консультирования врач-генетик использует клинические, генеалогические методы, дерматоглифику. При необходимости назначает дополнительные методы исследования: биохимический, цитогенетический, ДНК-диагностику, пренатальную диагностику.

Врач-генетик, обращает внимание, прежде всего, на внешний вид больного (фенотип): определяет цвет кожи, наличие пятен, характер оволосе-

ния, форму глазных щелей, расстояние между глазными яблоками, форму носа, губ, ушных раковин, тип роста волос на лбу и шее, наличие короткой или удлиненной шеи; характеризует форму грудной клетки, наличие вторичных половых признаков, определяет пропорциональность тела, конечностей, формы кистей, пальцев рук и ног. Врач-невролог исследует неврологический статус. Наличие отклонений в фенотипе позволяет диагностировать наследственный синдром или предположить хромосомную или обменную наследственную патологию.

Генеалогический метод представляет собой составление и анализ родословной. Отмечают не менее трех поколений родственников. Обозначают пробанда - человека, обратившегося на консультацию к генетику. Анализируя родословную, можно определить тип наследования болезни и с учетом этого предположить клинический диагноз.

Дерматоглифика - это методика изучения кожного рельефа ладоней и подошв (derma - кожа, glyphic - гравюра). Определяют наличие поперечной ладонной складки, положение осевого ладонного трирадиуса, ладонный и пальцевой рисунок, который при ВПР и наследственных синдромах очень часто бывает необычным.

В МОНИКИ проводится медико-генетическое консультирование и лечение больных фенилкетонурией, выявленных при неонатальном и селективном скрининге. Всего на учете состоят 285 больных разного возраста, 180 из них находятся на постоянном лечении и под наблюдением, 90 детей не имеют каких-либо отклонений в развитии и состоянии здоровья. У 17 детей имеется пограничное состояние развития интеллекта, у 83 - есть осложнения в виде задержки психомоторного развития и олигофрении с различной степенью выраженности. У 30 из 180 имеют место осложнения в виде симптоматической эпилепсии.

В медико-генетической лаборатории МОНИКИ совместно с неврологическим отделением МОНИКИ создан регистр наследственных болезней нервной системы, насчитывающий около 1500 больных.

Неонатальный скрининг (screen - сито, просеивать) - это одна из важнейших областей профилактической медицины. Основной целью скрининга является выявление пациентов с патологией в доклинический период, раннее введение лечения больного ребенка для предотвращения развития симптомов заболеваний, которые, в основном, являются наследственными дефектами обмена и клинически не проявляют себя в период новорожденности. В связи с этим, основными диагностическими критериями являются лабораторные показатели.

Впервые неонатальный скрининг был введен в начале 60-х годов в США. К настоящему времени накоплен большой опыт в этой области и сохранено здоровье многим тысячам людей в различных странах. При неонатальном скрининге проводится обследование всех родившихся детей. Такого рода безотборный подход подразумевает обследование значительных контингентов. Поэтому в 1968 г. ВОЗ сформулированы показания для проведения скрининга: наличие точного биохимического маркера болезни; частота заболевания в популяции должна быть известна; в случае отсутствия лечения заболевание приводит к значительной потере здоровья, инвалидности или преждевременной смерти; эффективное лечение заболевания

разработано и доступно; лечебные мероприятия, начатые в доклинический период, дают значительно лучший результат, чем введение лечения в более поздние сроки; наличие этичного, безопасного, достоверного и надежного скринирующего теста; скринирующая программа должна быть экономически эффективна.

Вышеуказанным критериям строго отвечают лишь несколько заболеваний. Классическими примерами заболеваний, на которые целесообразно проводить неонатальный скрининг, являются фенилкетонурия и врожденный гипотиреоз, служащие основой программ неонатального скрининга во многих странах. В случае поздней диагностики эти заболевания имеют тягчайшие последствия в виде глубокой умственной отсталости и необратимых неврологических проявлений. Своевременное выявление и начало лечения этих патологий нормализует физическое и психическое развитие.

Фенилкетонурия - наследственное заболевание, в основе которого лежит нарушение обмена аминокислоты фенилаланин. Дефект, обусловленный недостаточностью фермента фенилаланингидроксилазы, приводит к накоплению фенилаланина и его производных в биологических жидкостях организма. Производные фенилаланина в высоких концентрациях оказывают токсическое действие, прежде всего - на центральную нервную систему, и это является основным патогенетическим звеном заболевания.

Дети с фенилкетонурией рождаются клинически здоровыми. Однако по мере накопления фенилаланина, поступающего в организм с пищей, накапливаются токсические метаболиты, что приводит к поражению центральной нервной системы. В возрасте нескольких месяцев начинают формироваться неврологические проявления - микроцефалия, гиперрефлексия, повышенная возбудимость, мышечная гипертония, тремор, судорожный синдром и т.д.

Неспецифичность симптоматики не позволяет клинически диагностировать заболевание даже на этапе появления клинических признаков, и это делает данные лабораторного анализа приоритетными. Основным диагностическим критерием фенилкетонурии является повышенный уровень фенилаланина в крови.

Фенилкетонурия является наиболее изученной моделью из наследственных болезней обмена. Тип наследования - аутосомно-рецессивный, что свидетельствует о гетерозиготном носительстве патологического гена обоими родителями. Частота гетерозигот в популяции в среднем по европейским странам составляет 1:100. Риск рождения больного ребенка у такой пары достаточно велик и составляет 25%.

Популяционная частота заболевания в регионах мира и в этнических группах различна, среднее значение составляет 1 на 10 000 новорожденных, в славянских популяциях она одна из самых высоких и оценивается как 1 на 6-7 000 новорожденных, что делает скрининг на это заболевание особенно актуальным в РФ.

Лечение фенилкетонурии, начатое до появления первых клинических симптомов, позволяет предотвратить неврологические проявления болезни. Врач-генетик, который осуществляет лечение, назначает диету с введением безбелковых продуктов и специализированных аминокислотных препаратов, не содержащих фенилаланина.

Опыт, накопленный в мире за несколько десятилетий неонатального скрининга на фенилкетонурию, позволяет оценить диетолечение как высокоэффективное. Программы скрининга даже только на одну фенилкетонурию признаны экономически обоснованными. Экономическая эффективность неонатального скрининга на фенилкетонурию, по данным разных авторов, составляет от 42 до 356 тыс. фунтов стерлингов (на 1995 г.). Отношение экономической выгоды от сохраненной трудоспособности к средствам, затраченным на скрининговую программу и лечение, составляет от 1,8 до 7,9.

Врожденный гипотиреоз - еще одно заболевание, включенное в программы неонатального скрининга. Это заболевание связано с врожденной недостаточностью функции щитовидной железы вследствие частичной или полной недостаточности тиреоидных гормонов, что приводит к задержке развития и дифференцировки всех органов и систем. Как и в случае с фенилкетонурией, лечение должно быть начато как можно раньше, до появления клинических признаков - задержки психомоторного и физического развития ребенка, нарушения развития интеллекта, задержки роста, несвоевременного закрытия родничков, позднего прорезывания зубов и др. Лечение осуществляется детским эндокринологом по принципу заместительной гормонотерапии.

Частота врожденного гипотиреоза колеблется от 1 на 3000 новорожденных в Европе до 1 на 17 000 у лиц негроидной расы, в России этот показатель составляет в среднем 1 на 3652, в Московской области - 1 на 6286.

Хотя врожденный гипотиреоз не относится к наследственным дефектам метаболизма и наследственный характер носит, по разным данным, только 5-15% случаев, в остальных повреждения щитовидной железы возникают спорадично, тем не менее, врожденный гипотиреоз полностью отвечает всем критериям скрининга, подобно фенилкетонурии. При налаженной инфраструктуре скрининга новорожденных на фенилкетонурию проблем с внедрением скрининга на врожденный гипотиреоз не возникает. В мире принято, что все диагностируемые заболевания скринируются в одном центре, вне зависимости от области медицины, которая в дальнейшем займется лечением выявленных больных.

Программы неонатального скрининга отличаются в различных странах большим разнообразием. Примерами заболеваний, на которые в некоторых странах проводится скрининг, являются галактоземия, гомоцистинурия, болезнь мочи с запахом кленового сиропа (MSUD), серповидно-клеточная анемия, дефицит биотинидазы, муковисцидоз, токсоплазмоз, тирозинемия тип I, адреногенитальный синдром и др.

В России в рамках федеральной программы «Дети-инвалиды» проводится неонатальный скрининг на фенилкетонурию и врожденный гипотиреоз.

В Московской области масс-скрининг на фенилкетонурию был начат в июле 1986 г. и первоначально охватывал 6 районов, 4 города областного подчинения и МОНИИАГ. Начиная с 1990 г. скрининг проводится на всей территории региона.

Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз в Московской области был введен в феврале 1990 г. и в 1990-1991 гг. носил характер пилотных испытаний. С 1994 г. скрининг осуществляется в рамках федеральной программы «Дети-инвалиды».

В роддомах на 4-7-й день жизни (обычно в день выписки) у новорожденного берут кровь на бланк специальной фильтровальной бумаги. На бланке указывают фамилию, дату родов, дату взятия крови, адрес ребенка и код медицинского учреждения, осуществившего взятие крови. Бланки с кровью высушивают и посылают по почте или привозят в медико-генетическую лабораторию МОНИКИ. О взятии крови для неонатального скрининга делают специальную пометку в карте ребенка. Если по каким-либо причинам кровь в роддоме не была взята, ее берут в поликлинике по месту жительства и также высылают в медико-генетическую лабораторию МОНИКИ. Поступившие образцы крови визуально оценивают, сортируют, и информацию вносят в компьютерную базу данных. В каждом образце крови определяют содержание фенилаланина (для диагностики фенилкетонурии) и тиреотропного гормона (для диагностики врожденного гипотиреоза).

На следующем этапе идет формирование группы риска из детей, имеющих первичный анализ выше определенного значения cut-off: для фенилаланина - 1,9 мг%, для тиреотропного гормона 20 мкМЕ/мл. Всю дальнейшую работу проводят с данной выборкой детей. Детям этой группы необходимо повторное обследование - ретест.

Способ запроса ретеста зависит от значения первичного анализа. Если значение фенилаланина не выше 3,5 мг%, а тиреотропного гормона не превышает 90 мкМЕ/мл, то родителям отправляют письмо с просьбой повторно взять анализ на специальный бланк и доставить в медико-генетическую лабораторию МОНИКИ. Один раз в месяц списки таких детей передают главным педиатрам районов, которые и обеспечивают повторное обследование детей. Если уровень фенилаланина превышает 3,5 мг%, а тиреотропного гормона - 90 мкМЕ/мл, то о необходимости ретеста сообщают при помощи телефонограммы. Сведения о детях группы риска, нуждающихся в ретесте, заносятся в компьютерную базу данных при помощи программы, созданной на базе медико-генетической лаборатории, - «Регистратура групп риска».

Полученное повышенное значение в повторном образце крови - ретесте является достаточным для постановки диагноза. В случае фенилкетонурии диагноз означает получение статуса инвалида для ребенка и начало длительного и практически постоянного взаимодействия семьи с медико-генетической лабораторией. Взаимодействие включает в себя назначение врачом-генетиком диетотерапии под биохимическим контролем лаборатории, последующую коррекцию лечения в зависимости от индивидуального уровня фенилаланина, состояния здоровья пробанда, возраста и т.д. Семьи Московской области, имеющие детей, больных фенилкетонурией, получают необходимые для диетотерапии препараты в лаборатории бесплатно. Покупку этих дорогостоящих отечественных и импортных препаратов, специально разработанных для лечения фенилкетонурии, осуществляют Минздрав РФ и Минздрав МО в рамках программы «Дети-инвалиды». Кроме этого, осуществляется медико-генетическое консультирование семьи - родителей и других родственников, а также участие в планировании семьи. Все эти медицинские мероприятия осуществляет врач-генетик и другие сотрудники лаборатории. Регистр пациентов с фенилкетонурией медико-генетической лаборатории МОНИКИ включает в себя в настоя-

ший момент 265 пациентов, то есть 265 семей, в отношении которых осуществляется разнообразная медико-генетическая помощь. Непосредственно на лечении находятся около 120 детей.

При подтверждении диагноза «врожденный гипотиреоз» ребенок направляется к детскому эндокринологу, который назначает лечение и проводит его коррекцию. Поскольку и в этом случае необходим биохимический контроль проводимого лечения, лаборатория также принимает в нем участие.

Для контроля за качеством лабораторных исследований с 1993 года медико-генетическая лаборатория МОНИКИ участвует в международном контроле качества - Performance Evaluation and Quality Control, проводимом Center for Disease Control and Prevention (CDC), г. Атланта, США, и по итогам работы за год имеет сертификаты за все прошедшие годы.

Селективный скрининг назначается врачом-генетиком. В нашей лаборатории это обследование включает биохимический контроль лечения выявленных скринингом пациентов с фенилкетонурией и врожденным гипотиреозом, обследование с целью исключения этих заболеваний у контингента пациентов по клиническим показаниям, а также исключения других наследственных заболеваний обмена - муковисцидоза, недостаточности биотинидазы, гомоцистинурии, алкаптонурии.

Муковисцидоз - тяжелое наследственное заболевание, основными патологическими звеньями которого являются тяжелая патология дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта как результат поражения экзокринных желез. Частота заболевания высока и соизмерима с частотой фенилкетонурии. Начало проявления - ранний детский период. Клиническая картина, при всей ее тяжести, неспецифична и требует лабораторного подтверждения. Последнее может быть выполнено на разных уровнях, начиная с анализа ДНК для выявления конкретной мутации, вызвавшей заболевание. Однако наиболее патогномичным лабораторным тестом остается в настоящее время анализ электролитов пота, в частности хлора. Основным обследуемым контингентом для нашей лаборатории являются пациенты педиатрического отделения МОНИКИ. Пот у ребенка собирают с кожи предплечья после обработки места сбора электрофорезом с пилокарпином. Количественный анализ концентрации хлора в поте выполняем титрометрическим методом. Детей с повышенным содержанием хлора в потовой жидкости врачи отделения педиатрии направляют в Центр муковисцидоза для лечения и других медико-генетических мероприятий.

Недостаточность биотинидазы есть результат дисбаланса обмена биотина. Патологический процесс захватывает нервную систему, а также имеет кожные проявления. В раннем детском возрасте проявляется неврологическая симптоматика, далее к ней присоединяются дерматологические признаки: сыпь, шелушение, очаговая алопеция. В подобных случаях необходимо исключить наследственный дефект биотинидазы. Количественный анализ активности фермента выполняется в пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге. Контингент обследуемых - пациенты, направляемые врачами-генетиками.

Гомоцистинурия и алкаптонурия - примеры заболеваний, для первичного этапа лабораторной диагностики которых может быть использована

моча. Исследование мочи для исключения этих болезней выполняется в лаборатории в качественном варианте и требует количественного подтверждения.

Цитогенетические методы позволяют анализировать повреждения наследственного материала клетки на хромосомном уровне его организации. Методы цитогенетического исследования делятся на прямые и непрямые. Непрямые включают в качестве обязательного этапа более или менее длительное культивирование клеток в искусственных питательных средах. Прямые применяют в тех случаях, когда нужен быстрый результат и имеется возможность получить препараты хромосом клеток, делящихся в организме. Объектом цитогенетических исследований в любом случае являются хромосомы - структуры клеточного ядра, заключающие в себе основную часть генетической информации.

Усовершенствование методов хромосомного анализа имело особое значение не только для генетики, но и для медицины вообще, поскольку стало реальным определение не только количественного дисбаланса, но и установление происхождения структурно перестроенных хромосом, их точная классификация и идентификация. На этой основе стало возможным решение важнейшей задачи - идентификации в метафазе митоза всех хромосом человека, составления для каждой из них цитологической карты линейной неоднородности. В результате этого было выделено более 100 хромосомных синдромов, имеющих в клиническом проявлении множественные врожденные пороки развития (МВПР).

Еще более широкие возможности в изучении хромосомной патологии появились с разработкой метода анализа прометафазных хромосом, который позволил подтвердить высказанное ранее предположение о существовании микрохромосомных мутаций, выявление которых находится на грани возможностей светового микроскопа. Если обычные дифференциально окрашенные хромосомы на стадии средней метафазы насчитывают около 350 сегментов на гаплоидный набор, то на стадии ранней метафазы их уже около 550, а в прометафазе - до 850. Благодаря методу анализа прометафазных хромосом стало возможным выявление мельчайших (микроструктурных) хромосомных перестроек - микроделений, микродупликаций, транслокаций небольших участков хромосом. Все это поставило клиническую цитогенетику на новую ступень развития.

Потребность в использовании цитогенетических методов в практическом здравоохранении очень велика. Жизнь заставляет обращаться к проведению хромосомного анализа врачей-специалистов в различных областях медицины: акушеров, офтальмологов, педиатров, эндокринологов, психиатров, невропатологов и т.д. Поэтому следует знать основные клинические проявления хромосомной патологии. Практически всем хромосомным синдромам присущ ряд своих специфических проявлений, которые позволяют заподозрить эту патологию и направить пациента, обследующегося у любого врача-клинициста, в медико-генетическую консультацию для проведения хромосомного анализа.

К таким проявлениям относятся:

- * задержка внутриутробного развития, пренатальная гипотрофия;
- * множественные врожденные пороки и аномалии развития;

* задержка психомоторного и речевого развития, умственная отсталость, особенности поведения (расторможенность, аутизм и др.) обычно в сочетании с гипотрофией, врожденными пороками и микроаномалиями развития.

* нарушения половой дифференцировки.

Аномалии хромосом не всегда приводят к нарушению развития и заболеваниям, они могут существовать в сбалансированной форме транслокаций или инверсий у здоровых людей. Для семей, в которых один из родителей имеет сбалансированную форму хромосомной перестройки, существует повышенный риск рождения детей с врожденными пороками развития.

Показаниями для хромосомного анализа в этом случае являются:

1. Наличие в анамнезе у женщины бесплодия, спонтанных аборт, мертворождений, детей с МВГР. Обследованию подлежит супружеская пара.

2. Наличие у родственников пациента структурных перестроек хромосом или сбалансированного носительства транслокаций или инверсий.

Рождение детей с хромосомной патологией можно с высокой вероятностью предполагать у женщин старше 35 лет или при носительстве одним из супругов транслокаций или инверсий. В этой ситуации необходимо проведение пренатальной диагностики с целью определения кариотипа плода.

Таким образом, медико-генетическая служба Московской области оказывает помощь широким слоям населения, способствует ранней диагностике, своевременному лечению и профилактике наследственных болезней.

ОТДЕЛ ОПЕРАТИВНОЙ НЕФРОЛОГИИ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ ГЕМОКОРРЕКЦИИ КАК ОРГАНИЗАЦИОННАЯ МОДЕЛЬ РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕРЕНТНОЙ МЕДИЦИНЫ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОМ КЛИНИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ

Е.Е. Круглов, А.В. Ватазин, А.М. Фомин, В.П. Сулов

Гиппократ писал: «Медицина - есть прибавление и отнятие. Отнятие всего того, что излишне, прибавление же недостающего. И кто это наилучше делает, тот наилучший врач». С древнейших времен медицина использовала многочисленные способы удаления из организма «вредных начал». Для этого применяли кровопускание, давали мочегонные, слабительные, рвотные и потогонные средства. В целом, - все это представляло собой прообраз современной эфферентной медицины. В настоящее время эфферентная медицина реализовалась в самостоятельную проблему. С каждым годом растет не только перечень заболеваний, при которых с эффектом применяются методы эфферентной медицины, но и общее число процедур детоксикации.

Анализ многолетнего опыта применения методов эфферентной медицины в нашем институте показал целесообразность объединения структур, детерминирующих идеологию эфферентной медицины в многопрофильном научном, лечебном и педагогическом центре, каковым является МОНИКИ, в единое целое. В результате нами был организован отдел оперативной нефрологии и хирургической гемокоррекции (рис. 1.), в состав