



СПРАВОЧНИК ЗАВЕДУЮЩЕГО КДЛ

№ 5 • май
2010

Организация и управление работой КДЛ

Оснащение современной лаборатории

Новые методики исследований

Санэпидрежим в лаборатории

Нормативные документы

Охрана труда в КДЛ



МЦФЭР
медицина



ОСНАЩЕНИЕ СОВРЕМЕННОЙ ЛАБОРАТОРИИ

Опыт организации пренатального скрининга в Амурской области

В.А. Самохвалов

*директор Центра планирования семьи и репродукции
Амурской областной клинической больницы, г. Благовещенск*

В течение последних лет врожденные пороки развития и наследственные заболевания у новорожденных занимают ведущее место среди причин младенческой смертности в Амурской области. Так, в 2006 г. врожденные аномалии развития в структуре младенческой смертности заняли второе место и составили 24,5%, а в структуре пренатальной смертности вышли на первое место с показателем 30,0%.

В профилактику младенческой смертности значительный вклад вносят программы пренатальной диагностики. Масштабная организация пренатального скрининга в Амурской области была начата в 2005 г. В течение 5 лет проводились скрининговые исследования среди беременных женщин по определению биохимических (фетальных) маркеров, отклонения которых позволяют сформировать группу пациенток с высоким риском рождения детей с хромосомными нарушениями и/или врожденными аномалиями развития. В качестве алгоритма обследования беременных женщин был выбран интегральный тест (пренатальный скрининг трисомии 21 и трисомии 18) как наиболее эффективный метод скрининга синдрома Дауна.

Интегральный тест включает также скрининг дефекта зародка нервной трубки – spina bifida и анэнцефалия (ДЗНТ).

Тест выполняется в два этапа. На первом этапе, с 10-й по 13-ю неделю беременности (оптимальный срок – 12 недель), определяется уровень ассоциированного с беременностью белка плазмы А (РАРР-А) и свободной бета-субъединицы хорионического гонадотропина человека (свободной бета-ХГЧ) в крови беременной. Параллельно проводится ультразвуковое исследование (УЗИ) и определяются толщина воротникового пространства, копчико-теменной размер, наличие и размер носовой косточки плода. На втором этапе, с 15-й по 18-ю неделю беременности (оптимальный срок – 16 недель), выполняют определение концентрации альфа-фетопротеина (АФП), хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и неконъюгированного эстриола (НЭ). Необходимо отметить, что после 16-й недели беременности информативность теста снижается.

Интегральный тест основан на информации, полученной в ходе двух этапов, и оценивает риск беременности плодом с синдромом Дауна и синдромом Эд-

Ведущий
производитель
наборов реагентов для
иммуноферментного
анализа



Исида

Комплексный подход
к организации
пренатального скрининга

1. Наборы реагентов
для определения
биохимических маркеров

I триместр:

NEW

- ИФА-РАРР-А
- Гонадотропин ИФА-свободный бета-ХГЧ

II триместр:

- ИФА-АФП
- Гонадотропин ИФА-ХГЧ

2. Программный комплекс
пренатального скрининга
синдрома Дауна «Исида»

3. Автоматический
анализатор «Alisei Q.S.»
для проведения
иммуноферментного
анализа

Программный комплекс пренатального скрининга синдрома Дауна «Исида»

Программный комплекс предназначен для повышения эффективности пренатального скрининга путем автоматизации процессов расчета риска рождения ребенка с синдромом Дауна (СД), синдромом Эдвардса (СЭ), ДЗНТ и задержкой развития.

Расчет производится с использованием биохимических и УЗИ-маркеров:

- I триместр беременности – маркеры РАРР-А, св. β -ХГЧ и ТВП;
- II триместр беременности – маркеры АФП, ХГЧ, НЭ, ингибин А;
- комплексный риск I и II триместров.

Ключевые особенности программного комплекса «Исида»:

- Уникальный современный алгоритм расчета риска.
- Учет совокупных данных о пациентке:
 - возраст, вес, количество плодов;
 - наличие сахарного диабета I типа;
 - хромосомных заболеваний при предыдущей беременности;
 - этническое происхождение женщины.
- Групповой ввод значений биохимических маркеров.
- Создание, редактирование и хранение базы данных:
 - анамнез;
 - значения биохимических маркеров;
 - данные УЗИ;
 - результаты расчета риска СД, СЭ, ДЗНТ, задержки развития.
- Расчет региональных медиан биохимических и УЗИ-маркеров.
- Формирование отчетных документов.
- Наличие сертификата соответствия.

вардса. Женщинам со скрининг-положительными результатами предлагаются биопсия хориона или плацентогенез в первом триместре и кордоцентез во втором триместре с последующим исследованием кариотипа плода. Женщинам, у которых выявлен ДЗНТ плода, предлагаются дополнительное УЗИ и, возможно, амниоцентез.

Чтобы сделать достоверный вывод о повышенном риске аномалии развития плода, необходимо рассчитать индивидуальный риск, что невозможно без использования специального программного обеспечения для расчета рисков. В компьютерных программах такой расчет выполняется на основании имеющихся результатов обследования в первом и втором триместрах, анамнеза, возраста и т. д. Также предусмотрена возможность получения значений медиан для отдельных регионов. Это позволяет сформировать группу риска и с наибольшей точностью определять индивидуальный риск.

Интегральный тест:

- ~ является самым безопасным (неинвазивным) и эффективным методом скрининга синдрома Дауна;
- ~ число ложно-положительных результатов не превышает 1% [2];
- ~ позволяет оценить большое количество информации (значения биохимических маркеров, возраст, вес пациентки, наличие сахарного диабета I типа и др.);
- ~ включает определение АФП, используемого для скрининга дефекта заращения нервной трубки;
- ~ позволяет проводить пренатальный скрининг трисомии 21 и трисомии 18.

При организации биохимического скрининга в Амурской области принимался во внимание опыт исследования биохимических маркеров беременных в городах Санкт-Петербурге, Тюмени, Красноярске. В итоге были определены условия проведения пренатального скрининга в регионе, соблюдение которых позволило бы качественно организовать процесс обследования и максимально охватить целевую аудиторию. К таким условиям были отнесены:

- ~ доступность инвазивной диагностики по результатам пренатального скрининга;
- ~ наличие УЗИ-диагностики в центральных районных больницах, организованной в соответствии с приказом Минздрава России от 28.12.2000 № 457 “О совершенствовании пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных заболеваний у детей”;
- ~ однотипный подход к определению сроков беременности;
- ~ качественное выполнение процедуры забора крови у беременных и быстрая транспортировка замороженной сыворотки в центральную лабораторию;
- ~ использование специализированной компьютерной программы расчета риска синдрома Дауна, синдрома Эдвардса, ДЗНТ и задержки развития плода.

Исходя из поставленных задач, были осуществлены следующие мероприятия: оборудован кабинет пренатальной инвазивной диагностики в областном роддоме, где проведено обучение врачей акушеров-гинекологов и врачей по ультразвуковой

диагностике; в районах области организованы учебные семинары для врачей и среднего медицинского персонала; определены условия и сроки доставки сыворотки крови беременных из лечебных учреждений. По окончании подготовительных мероприятий медицинские работники приступили к массовому обследованию пациенток на территории области, которое проходило в два этапа.

Первый этап включал следующие мероприятия:

1. Расчет затрат на внедрение интегрального теста с учетом популяционных частот проявления синдрома Дауна и врожденных аномалий развития у новорожденных.
2. Определение источников финансирования.
3. Проведение семинаров для врачей по организации биохимического скрининга и оценке результатов исследований.
4. Обучение и комплектация головной лаборатории специалистами в соответствии с предполагаемой нагрузкой.
5. Издание приказа департамента здравоохранения по поэтапному переходу к биохимическому скринингу.

Источником финансирования программ скрининга биохимических маркеров были определены областные программы “Безопасное материнство” на 2005–2007 гг. и “Здоровое поколение” на 2008–2010 гг. Затраты на приобретение расходных материалов для проведения биохимического скрининга беременных по областным целевым программам составили: в 2005 г. – 1962,4 тыс. руб., 2006 г. – 2731,3 тыс. руб., 2007 г. – 1663,4 тыс. руб., 2008 г. – 1962,4 тыс. руб., 2009 г. – 3602,0 тыс. руб. Затраты на реактивы для обследования одной беременной (5 маркеров) в 2009 г. составили 525 руб.

В качестве головной лаборатории была определена лаборатория Центра планирования семьи и репродукции Амурской областной клинической больницы. На базе этой организации проводилось исследование маркеров первого триместра беременности (РАРР-А, свободной бета-ХГЧ) и второго триместра (ХГЧ, АФП, НЭ) с применением тест-систем для иммуноферментного анализа и последующим компьютерным расчетом степени риска рождения ребенка с синдромом Дауна, синдромом Эдвардса, ДЗНТ и задержкой развития плода. Изначально расчет риска проводился только во втором триместре беременности с использованием “Программы мониторинга синдрома Дауна” (ПМСД) по результатам скрининга сывороточных белков (АФП и ХГЧ). Программа была разработана в ГУ “Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта” РАМН совместно с ООО “Интеллектуальные программные системы” (г. Санкт-Петербург) при поддержке компании “Алкор Био”.

В 2009 г. лаборатория начала работать с новым сертифицированным программным комплексом пренатального скрининга синдрома Дауна “Исида”, который отвечает всем современным требованиям и тенденциям организации процесса пренатального скрининга. Данное программное обеспечение разработано в ГУ “Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта” РАМН совместно с ООО “Интеллектуальные программные системы” при поддержке компании “Алкор Био”. Его использо-

вание позволяет рассчитать индивидуальный риск отдельно в первом и во втором триместрах беременности, а также комплексный риск синдрома Дауна по результатам обследования пациентки в двух триместрах. Расчет комплексного риска позволяет снизить число ложноположительных и противоречивых результатов.

Расчет индивидуальных рисков проводился на основании данных биохимического (РАРР-А, свободная бета-ХГЧ, АФП, ХГЧ, НЭ) и УЗИ (определение толщины воротникового пространства) скрининга. При расчете риска учитывались: возраст пациентки, вес, количество плодов, наличие диабета I типа, хромосомные нарушения при предыдущей беременности, этническая группа. Такой подход к расчету риска дал возможность более полно оценить состояние беременной, получить достоверные результаты обследования и повысить эффективность выявления риска хромосомной патологии плода.

По результатам кариотипирования было выявлено 10 плодов с хромосомной патологией, включая синдром Дауна и синдром Патау. Программный комплекс "Исида" у всех выявленных пациенток показал повышенный индивидуальный риск. Помимо расчета индивидуального риска в программном комплексе предусмотрены возможность ведения базы данных для всех обследованных пациенток и формирование ряда отчетно-аналитических документов по итогам работы.

На втором этапе скрининга выполнялись:

1. Организация массового обследования беременных в административном центре.
2. Определение значений биохимических маркеров на каждой неделе беременности.
3. Организация массового обследования беременных на всей территории области.

Массовые скрининговые обследования беременных женщин по определению биохимических маркеров второго триместра были организованы в г. Благовещенске в 2005 г. Затем было внедрено исследование биохимических маркеров первого триместра беременности и проведено поэтапное внедрение скрининга в районах области. В результате многолетней работы собраны необходимые данные для каждого триместра беременности, которые были использованы для расчета медиан биохимических маркеров, характерных для исследуемой популяции, по каждой неделе беременности. Полученные значения внесены в программный комплекс "Исида".

На уровне муниципальных лечебных учреждений были выявлены следующие основные проблемы:

- ~ неточное определение срока беременности при заборе крови у обследуемых;
- ~ трудности организации "холодовой цепи" при транспортировке сыворотки крови в головную лабораторию;
- ~ неадекватная предварительная трактовка результатов исследования.

Показатели охвата беременных женщин скрининговым исследованием основных биомаркеров приведены в табл. 1. В настоящее время скрининг не

проводится в Селемджинском районе – из-за сложности организации транспортировки сыворотки крови беременных. Обследование беременных в Тындинском районе осуществляется на месте врачом-лаборантом, который предварительно прошел обучение в головной лаборатории.

Таблица 1

Количество обследованных беременных женщин на территории Амурской области в период 2008–2009 гг.

Место проведения обследования	Биохимические маркеры									
	АФП		ХГЧ		НЭ		РАРР-А		Свободная бета-ХГЧ	
	2008	2009	2008	2009	2008	2009	2008	2009	2008	2009
г. Благовещенск	2951	3114	2953	3121	572	2643	2443	2351	1655	2186
г. Райчихинск	255	290	258	293	31	240	230	241	151	198
п. Прогресс	96	123	96	120	14	97	95	106	66	96
Архаринский р-н	63	120	62	121	13	112	96	141	68	132
Белогорский р-н	684	730	688	727	120	607	633	662	417	618
Бурейский р-н	141	137	141	137	19	119	139	130	115	88
Благовещенский р-н (п. Чигири)	16	7	16	7	16	6	6	6	10	5
Завитинский р-н	146	128	146	128	21	96	126	124	82	114
Зейский р-н	220	242	219	242	30	188	241	239	147	239
Константиновский р-н	0	83	0	83	0	67	0	49	0	45
Ивановский р-н	169	223	169	223	14	138	142	186	95	173
Магдагачинский р-н	7	78	7	77	5	72	20	81	10	81
Мазановский р-н	121	123	121	123	13	93	103	103	66	103
Михайловский р-н	105	132	105	133	10	106	101	125	64	101
Октябрьский р-н	141	156	142	155	25	140	144	141	106	129
Ромненский р-н	100	82	101	82	16	62	83	78	59	71
Свободненский р-н	733	758	736	757	129	653	592	596	387	556
Селемджинский р-н		0		0		0		0		0
Серышевский р-н	233	249	233	249	35	210	193	203	124	196
Сковородинский р-н	175	132	175	131	19	104	80	66	52	66
Тамбовский р-н	131	171	132	172	22	120	153	161	104	151
Тындинский р-н		0		0		0		0		0
Шимановский р-н	189	214	189	214	14	174	164	200	101	179
Областной роддом	6	2	6	2	1	2	2	0	2	0
Областная гинекология	48	40	277	188	15	27	231	39	175	35
ЦПС	378	389	409	430	77	312	300	241	312	228

Подводя итог пятилетней работы по организации и проведению массового пренатального скрининга в Амурской области, в качестве положительной тенденции следует назвать увеличение числа обследованных женщин (табл. 2). В 2009 г. этот показатель составил: в первом триместре – 55% беременных, во втором триместре – 69% беременных.

Таблица 2

Динамика количества беременных женщин, участвовавших в пренатальном скрининге на территории Амурской области

Год	2005		2009	
	I	II	I	II
Триместр				
Количество обследованных	240	2266	6265	7838
Итого	2506		14103	

Необходимо отметить улучшение качества лабораторных, ультразвуковых и инвазивных исследований. Важным результатом работы следует считать получение региональных значений медиан биохимических маркеров, отвечающих особенностям обследуемой популяции. Использование программного комплекса “Исида” позволило в полной мере реализовать интегральный тест с проведением расчета индивидуальных рисков. Правильно организованная работа по пренатальному скринингу способствовала более точному формированию групп риска и снижению количества ложноположительных результатов.

Итоги проведенной работы позволяют положительно оценить организованный на территории Амурской области массовый пренатальный скрининг.

Список использованной литературы

1. В.А. Самохвалов, В.А. Лысенко. Организация интегрального теста для обследования беременных на территории с низкой плотностью населения. ОГУЗ “Амурская областная клиническая больница”, г. Благовещенск. Материалы научно-практической конференции. – Благовещенск, 2008.
2. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под ред. Э.К. Айламазяна, В.С. Баранова. – М., 2006.
3. Таранов А.Г. Лабораторная диагностика в акушерстве и гинекологии: Справочник. – М., 2004.
4. Шмагель К.В. Иммуитет беременной женщины. – М., 2003.
5. Гагарина А.В. Плацентарная недостаточность при повышении содержания альфа-фетопротеина и хорионического гонадотропина в крови беременной женщины: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб, 2004.
6. Гузев Г.Г. Эффективность генетического консультирования. – М., 2005.