

РАННЯЯ ПРОФИЛАКТИКА ВРОЖДЕННЫХ И НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

П.В. Новиков, профессор

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

Представлены данные о состоянии проблемы профилактики врожденных и наследственных заболеваний у детей. Особое внимание уделено способам предупреждения врожденных пороков развития и отдельных групп наследственных болезней.

Ключевые слова: медикаменты и врожденные пороки развития, периконцепционная профилактика, наследственные болезни.

Достижения генетики, особенно молекулярной, подтверждают существование огромного спектра болезней наследственного генеза, многие из которых сопровождаются развитием тяжелых инвалидизирующих расстройств с самого раннего возраста. Врожденные пороки развития и генетически детерминированные состояния более чем в 75% случаев являются причиной формирования детской инвалидности. Социальная адаптация у лиц с врожденными и наследственными заболеваниями, их интеллектуальное и физическое развитие резко снижены. У большинства детей с врожденной и наследственной патологией отмечается низкий уровень способностей к обучению в школе или к работе. Около 1/3 детской смертности в развитых странах обусловлено врожденными пороками развития и наследственными болезнями. Кроме того, многие наследственные заболевания носят хронический и прогрессирующий характер. Накапливается все больше данных о том, что многие болезни взрослых имеют источником детский возраст. Достичь прогресса в диагностике, лечении и профилактике широкого круга болезней можно, опираясь на данные наук медико-генетического профиля. Стало ясно, что генетические методы дают возможность решить многие проблемы, поставленные практической медициной.

Однако, несмотря на выдающиеся достижения молекулярной биологии и генетики, возможности этиологического (генотерапия) и патогенетического лечения врожденных и наследственных заболеваний остаются ограниченными. В связи с этим важнейшее значение приобретает профилактика врожденной и наследственной патологии.

Перелом во взглядах на профилактику наследственных болезней произошел в 60–70-х годах XX века в связи с разработкой методов профилактического лечения, преклинической (в том числе пренатальной) диагностики, методов выявления скрытого носительства патологических генов.

Выделяют несколько уровней профилактики врожденной и наследственной патологии: прегаметический, презиготический, пренатальный и постнатальный (табл. 1).

Прегаметический путь профилактики – предупреждение формирования патологической гаметы (незрелая или структурно и функционально неполноценная половая клетка), которая может развиваться при воздействии на родительские половые клетки эндогенных или экзогенных неблагоприятных факторов или их совместном действии. В широком смысле – это охрана репродуктивного здоровья (будущих родителей) и охрана внешней среды.

Презиготический путь профилактики состоит в обеспечении нормального развития зиготы – клетки с нормальным диплоидным набором хромосом, возникающей при слиянии 2 нормальных гамет. Длительное время этот путь профилактики основывался на методах медико-генетического консультирования и расчете генетического риска образования гомо- и гетерозигот. В настоящее время эти методы дополнены методами искусственного оплодотворения и **периконцепционной** профилактики, что дало возможность успешно предупреждать большинство хромосомных болезней и многие врожденные пороки развития. Однако в ряде стран в структуре медико-генетического консультирования преобладает ретроспективное консультирование, когда родители или члены их семей обращаются за генетическим прогнозом только тогда, когда в семье уже родился больной ребенок. В Российской Федерации удельный вес ретроспективного консультирования тоже остается высоким и составляет за последние 10 лет 68–70%, в то время как на долю проспективного консультирования приходится 30–32%, что явно недостаточно.

Мероприятия первых 2 уровней профилактики могут быть наиболее эффективными. Они предусматривают определенные финансовые затраты. Для их реализации требуются соответствующие компьютерные программы, постоянный автоматический мониторинг факторов риска, социальных, экономических или образовательно-терапевтических мер (планирование беременности с учетом возраста, иммунизация женщины для снижения заболеваемости, улучшение ее соматического здоровья путем применения сбалансированного питания и т.д.). Вместе с тем, все направления профилактики взаимосвязаны и взаимодополняемы. Так, без точного постнатального диагноза наследственного заболевания невозможна эффективная **пренатальная** диагностика в семье и реализация мер **периконцепционной профилактики** (греч. *пери-* – вокруг; лат. *conception* – зачатие) – нового направления предупреждения врожденной и наследственной патологии.

Достижения в области генетики развития, расшифровки механизмов действия патологических генов и фенотипической коррекции на одном из этапов их проявления послужили основанием для смещения парадигмы медицинской профилактики и укрепления здоровья от общей профилактики к периконцепционной.

Период, оптимальный для первичной профилактики врожденных дефектов (например, нервной трубки) и профилактического генетического тестирования, называют прекоцепционным. Это – период предварительного планирования зачатия (что особенно важно при первой беременности). Время, наиболее благоприятное для конкретной генетической диагностики, – ранний посткоцепционный период.

В широком смысле периконцепционная профилактика может иметь 3 уровня: 1) индивидуальный; 2) популяционный; 3) сочетание индивидуального и популяционного.

Показано, что, например, усиленная витаминизация женщин за несколько месяцев до беременности и в первые ее месяцы приводит к снижению частоты рождения детей с расщелинами губы и неба (Tolarova M., 1985). В принципе не исключается возможность и внутриутробной коррекции путем диетической и лекарственной терапии беременной. Хорошо известно, что предупредить тяжелые последствия наследственных заболеваний можно, если используется постнатальная коррекция после рождения – например, искусственная диета при фенилкетонурии, галактоземии, целиакии и других заболеваниях.

Отмечено, что при таких пороках развития, как *spina bifida* и анэнцефалия, их частота повышена и у родственников больных, и у монозиготных близнецов, что указывает на наследственный характер патологии. В то же время сезонные и долгосрочные циклические колебания в частоте рождаемости детей с этой патологией, более высокая частота таких аномалий среди представителей низших социально-экономических групп населения свидетельствуют о возможной роли экзогенных факторов, в частности питания. Наконец обнаружено, что дефицит фолиевой кислоты приводит к развитию врожденных аномалий (Hibbard E.D., Smithells R.W., 1965). Углубленные исследования показали, что действительно в случаях рождения детей с дефектами нервной трубки концентрация фолатов в крови их матерей была ниже, чем в контрольных группах. Аналогичный факт установлен и в отношении аскорбиновой кислоты. Было высказано предположение, что дефицит витаминов – один из факторов, способствующих развитию дефектов нервной трубки. Далее было выявлено снижение риска повторного развития дефектов нервной трубки у детей, матери которых (уже имеющие больных детей) принимали как до зачатия, так и в ранние сроки беременности по 4 мг фолиевой кислоты ежедневно (Laurence K.M. et al., 1981). То есть меры фармакологической профилактики – один из действенных подходов к снижению частоты врожденной патологии.

Рассматривается также и другой путь **периконцепционной** профилактики: учитывая, что у женщин в возрасте 35 лет и старше снижена репродуктивная функция, следует консультировать таких женщин до и во время беременности. Поскольку при любой беременности имеется риск рождения ребенка с врожденным или хро-

Уровни профилактики	Основные направления профилактических мероприятий
Прегаметический	Охрана репродуктивного здоровья Охрана окружающей среды
Презиготический	Медико-генетическое консультирование, искусственная инсеминация, периконцепционная профилактика
Пренатальный	Внедрение всех видов пренатальной (дородовой) диагностики
Постнатальный	Ранняя идентификация патологии, патогенетическая терапия, предупреждение инвалидизирующих расстройств

Наследственные заболевания и врожденные пороки развития	Факторы риска и пути их выявления
Хромосомные	Возраст; лабораторные методы (в перспективе)
Генные	Тесты на гетерозиготность
Х-сцепленные наследственные болезни	Анамнез
Врожденные пороки развития	Фенилкетонурия беременной; сахарный диабет; УЗИ (с I триместра регулярно); оценка уровня α-фетопротеина в сыворотке крови матери; определение титра антител к вирусу краснухи
Гемолитическая болезнь новорожденных	Антитела к резус-фактору

мосомным заболеванием, в идеале нужна широкая программа использования простых стандартизированных методов массового обследования всех беременных женщин либо женщин из групп высокого риска. Например, программа определения альфа-фетопротеина в сыворотке крови всех беременных, проводимая для выявления врожденных аномалий нервной трубки; ультразвуковое обследование всех беременных и т.п.

Важно учитывать факторы риска, которые могут определять пути профилактики (табл. 2)

При ряде наследственных заболеваний следует сконцентрировать внимание на небольшой группе семей с высоким генетическим риском. В программу обследования будут включены сложные методы диагностики аномалий у плода. Эффективность этого подхода во многом зависит от возможностей выявления супружеских пар, имеющих генетический риск, и прежде всего – от ранней и точной диагностики заболевания у пробанда в семье. В последние годы в этом достигнуты значительные успехи: можно поставить точный диагноз на основании данных цитогенетического, биохимического и молекулярного анализа клеток и результатов последующего медико-генетического консультирования супружеских пар и членов семьи пробанда. В связи с возможностью проспективного медико-генетического консультирования и выявления гетерозигот в популяции повышается роль **пренатальной** диагностики.

Получила распространение так называемая **периконцепционная фармакопрофилактика** при планировании беременности, цель которой – обеспечение оптимальных условий для созревания яйцеклетки, ее имплантации и раннего развития эмбриона. При этом устраняются некоторые факторы риска, улучшаются показатели здоровья будущих родителей, создаются благоприятные физиологические условия в момент зачатия.

Показания для проведения периконцепционной профилактики:

- повышенный риск мультифакториальных пороков развития;
- невынашивание беременности;
- повторные спонтанные аборт и мертворождения;
- рождение детей с внутриутробной задержкой развития;
- эндокринная патология у женщины (сахарный диабет и др.);
- серьезные соматические заболевания в семье;
- длительное употребление контрацептивов, лекарственных и наркотических средств.

Периконцепционная профилактика может применяться и у «здоровых» семей, если они сами приняли решение пройти генетическое обследование.

Индивидуальная медикаментозная периконцепционная профилактика

Этот вид профилактики рекомендуется всем семьям, планирующим беременность. Профилактика начинается с медико-генетической консультации. В ряде случаев обследование дополняется исследованием генов предрасположенности к заболеваниям, чаще всего встречающимся в семье (на основании данных родословной или по желанию супругов). Ведется поиск потенциальных мутагенов и тератогенов.

Периконцепционная профилактика имеет несколько этапов. **1-й этап** – медико-генетическое консультирование и подготовка семьи к планируемой беременности. На этом этапе проводится медико-генетическое консультирование супружеской пары и определяются показания к мероприятиям периконцепционной профилактики. Медико-генетическое обследование предусматривает анализ клинико-генеалогических данных, клинический осмотр, генетические и специальные биохимические исследования, которые могут быть разными по объему и возможностям (кариотипирование супругов; определение носительства мажорных мутаций фенилкетонурии, муковисцидоза; молекулярное тестирование генов предрасположенности; проведение HLA-типирования; определение уровня гомоцистеина в плазме крови и др.).

2-й этап – оценка репродуктивного здоровья супругов, осуществляемая врачом-генетиком после дополнительных исследований у врачей-специалистов (консультации гинеколога, уролога, терапевта и др.). Цель таких мер – достижение удовлетворительного соматического здоровья супругов, удовлетворительного состояния их репродуктивных органов, санация хронических очагов инфекции.

Так, у женщин рекомендуются:

- изучение гинекологического статуса;
- исследование микрофлоры влагалища;
- исследование на носительство вирусных и бак-

териальных инфекций, оценка степени инфицированности супружеской пары (токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловирусная инфекция и др.);

- гормональные исследования (исследование уровня гормонов в сыворотке крови);
- изучение характера базальной температуры (определение оптимальных дней зачатия);
- УЗИ органов малого таза, почек и др.;
- консультации специалистов (эндокринолог, иммунолог и др.);
- лечение очагов инфекции и хронических гинекологических и соматических заболеваний.

Результатами обследования у гинеколога являются: санация очагов инфекции; нормализация менструального цикла; рекомендации по оптимальным срокам зачатия.

Мужчины, кроме обследования у терапевта для оценки соматического статуса, проходят обследование у уролога или андролога: у них проводятся анализ спермограммы (исследование эякулята), санация хронических очагов инфекции, консультации других специалистов (по показаниям), лечение соматических заболеваний.

По возможности должны быть исключены вредные факторы: курение, прием алкоголя, лекарственных средств – потенциальных мутагенов и тератогенов, а также профессиональные вредности.

Кроме того, возможны специальные генетические, биохимические и иммунологические исследования:

- определение носительства мажорных мутаций фенилкетонурии (мутации R408W и др.), муковисцидоза (ген трансмембранного регулятора проводимости ионов хлора и гетерозиготное носительство муковисцидоза);
- молекулярное тестирование генов предрасположенности к наиболее распространенным заболеваниям (неблагоприятные варианты по сахарному диабету и др.);
- проведение HLA-типирования (предрасположенность к целиакии и риск невынашивания беременности);
- определение уровня гомоцистеина в плазме крови и др.;
- выявление неблагоприятных вариантов полиморфизма по генам детоксикации (GST – система глутатионтрансфераз, дефекты процессов детоксикации, риск невынашивания беременности, эндометриоза, рака молочной железы, фетоплацентарной недостаточности);
- определение генов метилентетрагидрофолатредуктазы (гены MTHFR, MTRR) для оценки риска развития незаращения нервной трубки (MTHFR/T, MTRR/G);
- определение уровня антифосфолипидных и антиспермальных антител и др. (риск развития антифосфолипидного синдрома).

Длительность названных 2 этапов (время обследования до зачатия) – примерно 1,5–2 мес. При выявлении сопутствующей патологии врачи-специалисты назначают лечение.

В результате обследования семья получает заключение с указанием генетического риска (или его отсутствия) рождения ребенка с врожденной и наследственной патологией, возможностей пренатальной диагно-

стики и ее сроков, а также рекомендации по периконцепционному профилактическому лечению и коррекции отклонений в состоянии здоровья супругов.

Активное обращение супружеской пары за медико-генетической консультацией для планирования беременности, ее сознательное участие в специализированных исследованиях, осознание ответственности за свое здоровье и здоровье потомства помогает эффективному и качественному ведению беременности, профилактике гестозов, репродуктивных потерь и осложнений сопутствующих соматических заболеваний.

3-й этап – медикаментозная периконцепционная профилактика (фармакопрофилактика). Проводится в генетическом центре. Длительность этапа – 2–3 мес. Периконцепционная фармакопрофилактика предусматривает соблюдение сбалансированной диеты, содержащей достаточное количество витаминов и обогащенной фолиевой кислотой (шпинат, томаты, бобовые, апельсины, печень, почки), а также прием мультивитаминов, лекарственных форм фолиевой кислоты. Профилактика проводится в обязательном порядке до зачатия обоим супругам, а после наступления беременности – беременным.

4-й этап – периконцепционная фармакопрофилактика после наступления беременности. Проводится в первые 2–3 мес беременности по тем же принципам, что и до зачатия под наблюдением генетика.

Важно, чтобы все семьи обратились при наступлении беременности для специального обследования в ранние сроки. И особенно важно, чтобы оба супруга поняли, что любая семья не гарантирована от рождения ребенка с врожденной патологией. При наступлении беременности женщина обследуется по обычной схеме: в 10–14, 20–24 и 32–34 нед беременности – УЗИ с целью выявления врожденных пороков развития и маркеров хромосомной патологии. При сроке беременности 15–18 нед исследуются сывороточные белки (α -фетопротеин, ХГЧ, эстриол, РАРР-белок) для выявления риска врожденных пороков развития и хромосомных заболеваний. По показаниям или по желанию семьи применяются инвазивные методы пренатальной диагностики с целью исключения хромосомной патологии у плода.

Популяционный уровень периконцепционной профилактики

Среди организационных форм такой профилактики – ранняя диагностика врожденных и наследственных заболеваний, поддающихся лечению, применение программ массового скрининга; тотальное обследование на скрытое носительство патологических генов с последующим проспективным консультированием; проведение профилактических мероприятий, направленных на охрану окружающей среды; пренатальная диагностика.

В связи с тем, что большинство беременностей являются незапланированными, во многих странах приняты государственные программы по обогащению пищевых продуктов (хлеб, каши) добавками фолиевой кислоты – фолатами (240 мг на 100 г муки), которые рекомендованы для приема лицам репродуктивного возраста. Реализация этих программ в США, Великобритании за последние 4–5 лет позволила сократить частоту дефектов нервной трубки на 40–60%, а обязательное дополнение таких программ систематическим ультразвуковым скри-

нингом всех беременных способствовало предупреждению рождения детей с таким пороком почти во всех случаях (Oakley G.P. et al., 2004).

Популяционная профилактическая доза фолиевой кислоты – составляет 0,4 мг в день. Однако профилактическая доза в группах риска пока не установлена – она колеблется от 0,8 мг в день (Венгрия) до 400 мг (Китай). Оптимальной дозой, принятой в большинстве стран, считается 4 мг в день. С одной стороны, она оказывается эффективной, с другой – не дает тяжелых осложнений, частота осложнений минимальна, в том числе и неврологических.

Меры периконцепционной профилактики наиболее эффективны в отношении мультифакториальных врожденных пороков, в первую очередь – дефектов нервной трубки (анэнцефалия, spina bifida, экзэнцефалия, агенезия мозолистого тела и др.). Доказана эффективность медикаментозной периконцепционной профилактики при других врожденных пороках развития – орофациальных расщелинах, врожденных пороках сердца, редуцированных пороках конечностей, а также при преэклампсии и др. Эффективность медикаментозной периконцепционной профилактики при дефектах нервной трубки достигает 60–100%, при врожденных пороках сердца – 30–40%, при редуцированных пороках конечностей – 35–80%.

Несмотря на эффективность комплекса витаминов, содержащих фолиевую кислоту, в профилактике врожденных пороков развития, механизм этого эффекта до конца не ясен.

Для широкого внедрения мер медикаментозной периконцепционной профилактики в развитых странах проводится большая информационная работа среди населения и медицинских работников с привлечением средств массовой информации, профилактические мероприятия включаются в государственные программы здоровья.

Новые технологии, мероприятия индивидуальной периконцепционной профилактики могут дополняться мерами популяционной профилактики. Эффективность периконцепционной профилактики может быть высокой, если она будет включена в долгосрочную программу профилактики врожденной и наследственной патологии.

Рекомендуемая литература

Новиков П.В., Вельтищев Ю.Е. Роль наследственности в патологии детского возраста: методы диагностики, терапии, профилактики. Лекция для врачей. Прилож. к журн. «Рос. вестн. перинатол. пед.» – М., 2004. – 82 с.

Новиков П.В. Семiotика наследственных болезней у детей. – М.: Триада-Х, 2009. – 432 с.

Стуколова Т.И., Зелинская Д.И., Новиков П.В. и др. Состояние медико-генетической службы Российской Федерации, проблемы и концепция развития на перспективу. 2(4)-й Рос. съезд мед. генетиков. – Курск, 2000. – С. 16–17.

EARLY PREVENTION OF CONGENITAL AND HEREDITARY DISEASES IN CHILDREN

Professor P.V. Novikov

Moscow Research Institute of Pediatrics and Pediatric Surgery, Russian Agency for Medical Technologies

Data on the state-of-the-art of the prevention of congenital and hereditary diseases of children are presented. Particular attention is given to the procedures for preventing congenital malformations and individual groups of hereditary diseases.

Key words: drugs and congenital malformations, periconceptional prevention, hereditary diseases.