Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

Міністерство охорони здоров’я України

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

**ГРУЗИНЦЕВА НАТАЛІЯ АНАТОЛІЇВНА**

УДК 616-053.1-0567: 616-007-07-08]-053.31

**ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ І ВЕДЕННЯ РАННЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ У ДІТЕЙ З ПРИРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ І РИЗИКОМ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ**

14.01.10- педіатрія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Львів 2009

Дисертацією є рукопис

Роботу виконано в Інституті спадкової патології АМН України

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Гнатейко Олег Зіновійович**, ДУ “Інститут спадкової патології АМН України ”, директор інституту

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Добрянський Дмитро Олександрович**,Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, професор кафедри педіатрії

доктор медичних наук, професор **Сорокман Таміла Василівна,** Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри факультетської педіатрії та медичної генетики

Захист дисертації відбудеться “\_\_\_”\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2009 р. о \_\_\_\_\_годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.04 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (79000, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (79010, м. Львів, вул. Січових стрільців, 6).

Автореферат розісланий “\_\_\_\_”\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

кандидат медичних наук А.І. Попович

**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Зростання економічного потенціалу і ступеня цивілізованості країни супроводжується зміною структури захворюваності і смертності населення. У структурі дитячої захворюваності і смертності це проявляється виходом на перший план природжених вад розвитку. Ефективність перинатальної допомоги тісно пов’язана з генетичною структурою популяцій, оскільки остання відіграє значну роль у формуванні здоров’я і відтворенні населення. Зростання частки генетично детермінованої патології у структурі захворюваності населення України певною мірою пов’язано з розвитком медико-генетичної допомоги населенню, покращанням рівня діагностики та реєстрації природжених вад розвитку (ПВР) і спадкових захворювань (Гнатейко О.З., 2000; Шунько Є.Є., 2002).

В Україні щорічно народжуються близько 13 тис. дітей з природженою та спадковою патологією. Значна популяційна частота ПВР, високий ризик дитячої інвалідизації і смертності вказують на необхідність їх профілактики як на одну з найбільш актуальних медико-соціальних проблем (Гойда Н.Г., 2002). Раннє встановлення діагнозу дозволяє провести ефективну корекцію природженого дефекту, запобігти летальним наслідкам та інвалідизації дитини, покращити рівень її соціальної адаптації. Президентом та урядом України затверджено низку соціальних та науково-практичних програм: “Діти України”, “Планування сім’ї”, “Захист генофонду населення України”, спрямованих на збереження здоров’я дітей в нашій державі.

Невід’ємною складовою перинатальної медицини є висококваліфікована неонатальна допомога, яка ґрунтується на аналізі перебігу вагітності й пологів, оцінці стану плода протягом гестаційного періоду з урахуванням всіх чинників ризику, прогнозуванні стану новонародженого та забезпеченні кваліфікованої медичної допомоги завдяки сучасним перинатальним технологіям. Діти з природженими вадами розвитку і високим ризиком спадкових захворювань відзначаються високою частотою ускладнень перинатального та неонатального періоду (Коржинський Ю.С., 2006). Вони потребують пренатального моніторингу й особливої тактики ведення пологів і неонатального періоду (Шарапова О.В., 2004). Все це вказує на актуальність розробки ефективної тактики ведення неонатального періоду у дітей з природженими вадами розвитку і ризиком спадкової патології на основі комплексу пренатальних та постнатальних досліджень.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках комплексних науково-дослідних робіт ДУ “Інститут спадкової патології АМН України”: “Генетичний моніторинг природжених вад розвитку у Західному регіоні України на основі комплексу епідеміологічних, клініко-генетичних та патологоанатомічних досліджень” (№ держреєстрації 0102U001774) та “Розробка системи заходів ефективної преконцепційної профілактики та пренатальної діагностики в сім’ях з високим ризиком поширеної вродженої та спадкової патології” (№ держреєстрації 0101U001296), “Дослідження частоти та спектру природжених вад розвитку у популяціях Львівської, Тернопільської та Закарпатської областей” (№ держреєстрації 0105U002529).

## Мета дослідження. **Розробити ефективну тактику ведення неонатального періоду у дітей з природженими вадами розвитку і високим ризиком спадкової патології на підставі комплексу пренатальних і постнатальних досліджень.**

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати частоту і спектр природжених вад розвитку серед новонароджених м. Львова та Львівської області за період 2001-2005 рр.
2. Вивчити особливості випадків інвазійної пренатальної діагностики у популяції Львівської області за період 2002-2006 рр. з визначенням етіологічної структури природженої патології плода на підставі комплексу інструментальних та клініко-лабораторних досліджень.
3. Провести клініко-генеалогічні дослідження і проаналізувати стан репродуктивного і соматичного здоров’я жінок, яким проводили пренатальну інвазійну діагностику з приводу високого ризику природженої патології плода.
4. Провести комплексну оцінку стану новонароджених та визначити особливості клінічного перебігу раннього неонатального періоду у випадках високого ризику природженої і спадкової патології.
5. Проаналізувати особливості перебігу раннього неонатального періоду у дітей з муковісцидозом.
6. Розробити ефективну тактику ведення неонатального періоду у дітей з природженими вадами розвитку і високим ризиком спадкової патології на підставі комплексу пренатальних і постнатальних досліджень.

*Об’єкт дослідження.* Генетично детермінована патологія та захворюваність у новонароджених з природженими вадами розвитку та ризиком спадкової патології.

*Предмет дослідження.* Генетичні та середовищні чинники, що впливають на особливості перебігу неонатального періоду у дітей з групи високого ризику природженої і спадкової патології. Медична документація пологових установ, результати пренатальної, молекулярної, цитогенетичної діагностики.

*Методи дослідження.* Клінічні, клініко-генеалогічні, медико-статистичні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, цитогенетичні, молекулярно-генетичні методи.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше проведено порівняльний аналіз особливостей перебігу раннього неонатального періоду та адаптаційних процесів у дітей від матерів з групи високого ризику природженої і спадкової патології в потомстві та у новонароджених з ПВР “суворого обліку”. Встановлено, що порівняно з новонародженими від TORCH-інфікованих матерів і жінок високого генетичного ризику, діти з ПВР відзначаються найвищим ризиком дезадаптації, що виявляється достовірно вищою частотою порушень стану відразу після народження і наступною захворюваністю.

Виявлено клінічні особливості перебігу неонатального періоду у дітей з муковісцидозом. Встановлено, що для більшості немовлят з муковісцидозом характерні дисфункції травного каналу, які виникають в перші дні життя, однак, у кожного четвертого новонародженого з цим захворюванням ранній неонатальний період перебігає без особливостей. Найчастіше, у 43,5 % дітей з муковісцидозом, діагностували гомозиготне носійство типової мутації гена ТРБМ ΔF508/ΔF508. Рідше виявлялись компаунд-гетерозиготне носійство мутації ΔF508 з невідомою мутацією гена ТРБМ (35 %) і по одному випадку мутації гена ТРБМ – ΔF508/G542X, ΔF508/W1282X, ΔF508/N1303k, ΔF508/1898+1 G-A, 3272-11 A>G/3272-11 A>G (4,3%).

Середня частота ПВР у популяції Львівської області у 2001-2005 рр. становила 392,88 на 10000 новонароджених, а вад “суворого обліку ” – 27,26 на 10000 новонароджених. Вперше встановлено динаміку захворюваності новонароджених на ПВР упродовж зазначених років, недостатню ефективність преконцепційної профілактики і чинники, що зумовлюють низький рівень пренатальної діагностики.

**Практичне значення одержаних результатів.** Аналіз одержаних даних дав можливість вдосконалити комплекс стандартних діагностичних та лікувальних заходів для новонароджених з ПВР.

Доведено необхідність удосконалення методів преконцепційної (фолієвої) профілактики і пренатальної діагностики в регіоні.

Встановлено, що провідними причинами народження дітей з ПВР та хромосомною патологією є пізнє звертання вагітних на облік, недостатнє охоплення заходами УЗД скринінгу до 22 тиж. гестації плода, відсутність комплексного аналізу ультразвукових та біохімічних маркерів хромосомної патології в I та II триместрах вагітності.

Визначено оптимальну тактику ранньої постнатальної допомоги новонародженим залежно від особливостей наявної вади розвитку, обґрунтовано рекомендації щодо диференційованого ведення раннього неонатального періоду у дітей з ПВР та спадковими захворюваннями, а також у новонароджених з групи ризику щодо формування такої патології.

Встановлено ранні діагностичні ознаки муковісцидозу в неонатальному періоді.

Опрацьовано рекомендації щодо ефективного прогнозування ускладнень перинатального періоду та диференційованого надання медичної допомоги немовлятам, які народились від жінок із групи високого ризику природженої і спадкової патології у потомстві.

**Впровадження результатів дослідження** **у практику.** Результати дисертаційної роботи впроваджено в лікувальну практику Львівської обласної клінічної лікарні та Львівського міжобласного медико-генетичного центру, а також використано під час розробки Наказу № 707 “Про впровадження Програми моніторингу природжених вад розвитку у Львівській області ” та Наказу № 301 “Про внесення доповнень до Програми моніторингу природжених вад розвитку у Львівській області” Головного управління охорони здоров’я Львівської обласної державної адміністрації.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук та узагальнення даних літератури за проблемою, визначено напрямок, мету, завдання та методологію дослідження. Здійснено статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано висновки та практичні рекомендації, реалізовано їх впровадження в роботу закладів охорони здоров’я.

Всі розділи дисертації написані автором особисто. У друкованих працях, опублікованих в співавторстві, дисертанту належить самостійне проведення обстежень, опрацювання та аналіз результатів, підготовка статей до друку.

**Апробація результатів дисертації.** Основні наукові положення роботи доповідались й обговорювались на III З’їзді медичних генетиків України (Львів, 2002), Міжнародній науково-практичній конференції “Поступ у дихальній підтримці новонароджених” (Львів, 2004), ІV Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології “Актуальні питання фармакології” (Вінниця, 2004), міжнародній науково-практичній конференції “Внутрішньоклітинні інфекції та стан здоров’я дітей в ХХІ столітті” (Донецьк, 2005), міжнародному конгресі “Актуальні питання акушерства, гінекології і перинатології” (Судак, 2008).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 25 наукових праць, в тому числі 8 журнальних статей у фахових виданнях, визначених ВАК України.

**Об’єм та структура дисертації.** Роботу викладено на 172 сторінках. Вона складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, а також переліку використаних 239 літературних джерел (з яких 165 вітчизняних і 74 зарубіжних авторів) на 23 сторінках. Роботу ілюстровано 28 таблицями і 7 рисунками, які займають 9 сторінок.

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали і методи дослідження.** Розробка ефективної тактики ведення неонатального періоду у дітей з ПВР і високим ризиком спадкової патології базувалася на результатах клініко-лабораторного й інструментального обстеження 110 новонароджених дітей з ПВР та ризиком спадкової патології, які народились в пологовому відділені Львівської обласної клінічної лікарні. З них у 50 новонароджених діагностовано ПВР. Залежно від ступеня важкості загального стану, зумовленого наявністю природженої вади, а також обсягу медичної допомоги у неонатальному періоді дана група була розділена на дві підгрупи. До першої увійшли 22 дітей, які вимагали специфічних втручань в перші дні життя (12 (24 %) дітей з ПВР центральної нервової системи, 5 (10 %) – з ПВР системи кровообігу, 3 (6 %) – з множинними ПВР, 1 (2 %) – з гастрошизисом і 1 (2 %) – з діафрагмальною килою). Другу підгрупу склали 28 новонароджених, які не потребували невідкладної медичної та хірургічної корекції (10 (20 %) дітей з ПВР кістково-м’язової системи, 8 (16 %) – з ПВР статевих органів, 7 (14 %) – з синдромом Дауна і 3 (6%) – зі щілиною губи та піднебіння). 40 дітей від матерів з TORCH-інфекціями, діагностованими до або в перші місяці вагітності, 20 – від матерів, яким було проведено інвазійну пренатальну діагностику (ІПД), і 50 здорових новонароджених (контрольна група).

Оскільки серед новонароджених, які перебували під спостереженням, не було випадків моногенної патології, було проаналізовано перебіг раннього неонатального періоду у 23 дітей з верифікованим діагнозом муковісцидозу.

Клінічне обстеження новонароджених дітей включало детальний збір даних анамнезу (генеалогічний, соматичний та акушерський анамнез) з обов’язковим урахуванням стану здоров’я батьків, наявності перинатальних чинників ризику, професійних шкідливостей і терміну контакту з ними, особливостей перебігу внутрішньоутробного періоду і пологів, заходів неінвазійної та інвазійної пренатальної діагностики, а також особливостей перебігу раннього неонатального періоду. Об’єктивне клінічне обстеження новонароджених проводили відповідно до існуючих вимог з оцінкою стану за шкалою Апгар і визначенням гестаційного віку за шкалою Баллард.

Додаткове обстеження включало загальний аналіз крові та сечі, визначення вмісту у сироватці крові глюкози, білку, білкових фракцій, білірубіну, сечовини і креатиніну.

Ультразвукове обстеження новонароджених проводили за допомогою апарата “Combison” за загальноприйнятою методикою в реальному часі. Нейросонографія виконувалась через переднє тім’ячко у коронарній та сагітальній площинах сканування.

Муковісцидоз діагностували за результатами клінічного обстеження, визначення хлоридів поту і молекулярно-генетичного аналізу методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням наборів реагентів фірми (“Fermentas”, Литва). Для виявлення мутацій застосовували метод рестрикційного аналізу продуктів ПЛР, гетеродуплексний аналіз, делеційний аналіз. (генотип ΔF508/ΔF508, ΔF508/Х, ΔF508/G542X, ΔF508/W1282X, 3272-11 A>G/3272-11 A>G, ΔF508/N1303k).

Динаміку частоти і спектру ПВР вивчали за даними документації пологових установ. Проаналізовано частоту і структуру природженої патології серед 122301 новонароджених м. Львова та Львівської області за період 2001-2005 рр. та вад “суворого обліку”. Епідеміологію вад “суворого обліку” вивчали у дослідженні “випадок-контроль” шляхом заповнення реєстраційних карт в пологових установах м. Львова та Львівської області протягом 2002-2005 рр. (99416 новонароджених). Проаналізовано ефективність інвазійної пренатальної діагностики за період 2002-2006 рр., що здійснювалась методами біопсії ворсин хоріону і плаценти, а також амніоцентезу у 183 вагітних жінок. Плацентоцентез і біопсія хоріону проводились з метою отримання ворсин хоріону. Матеріал відправлявся для визначення альфа-фетопротеїну (АФП) і каріотипування. Вміст АФП у сироватці крові та в амніотичній рідині визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу та наборів “ІФА-АФП-1” (“ДІАМЕБ”, Україна), рівень хоріонічного гонадотропіну (ХГ) у сироватці крові досліджували з використанням набору “Імуно ФА-бета-ХГЧ” (“НВО Імунотех”, Росія), а кількісний вміст бета-субодиниці ХГ визначали методом одностадійного трьохфазного імуноферментного аналізу.

Токсоплазмоз, хламідіоз, цитомегаловірусну і герпетичну інфекції діагностували у вагітних та дітей за допомогою ПЛР та імуноферментного аналізу (специфічні імуноглобуліни класів M і G [IgM, IgG]). Для діагностики цитомегаловірусної інфекції використовували набір UBI MAGIWELL TM CMV IgM, IgG (“ДІАМЕБ”, Україна). Для підтвердження хламідійною інфекції використовували набір DAI ELISA Chlamidia Trachomatis test (“ДІАМЕБ”, Україна). Для встановлення герпетичної інфекції першого та другого типу використовували набір UBI MAGIWELL TM HVS-1, HVS-2 IgM, IgG (“ДІАМЕБ”, Україна). Для діагностики токсоплазмозу використовували тест-систему “Векто Токсо-IgG, IgM” (“ВЕКТОР-БЕСТ”, Росія). Для постановки ПЛР використовували набори реагентів фірми (“Латекс”, Росія).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили стандартними методами описової і порівняльної статистики за допомогою програми “Statistica 5” та Microsoft Excel-2000.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Розробка ефективної, соціально обґрунтованої регіональної стратегії неонатальної допомоги дітям з природженою патологією потребує аналізу поширеності та структури ПВР у популяції. Середня частота ПВР становила 392,88 на 10000 новонароджених, що відповідає даним літератури і попередніх досліджень, присвячених вивченню частоти ПВР у Львівській області в 1995-2001 рр. Водночас, спостерігалось поступове зменшення частоти випадків природженої патології у 2004 р. (287 проти 610 на 10 тис. новонароджених у 2001 р.) та її зростання у 2005 р. до 350 на 10 тис. новонароджених (табл. 1).

Протягом 2002-2005 рр. серед 99416 новонароджених м. Львова і Львівської області зареєстровано 271 випадок вад “суворого обліку”. Середня частота цієї патології виявилась відносно стабільною і становила 27,26 на 10000 новонароджених, що не відрізнялось від показників попередніх років (табл. 2).

У процесі динамічного спостереження за частотою природженої патології у новонароджених м. Львова і Львівської області нами зареєстровано зміну структури вад “суворого обліку” упродовж 2002-2005 рр. Якщо у 2002-2003 рр. найчастіше реєструвалися ПВР статевих органів та кістково-м’язові аномалії, то у 2004-2005 рр. перше місце посіли вади нервової системи. При цьому, у 2004 р. відбулося критичне зниження рівня діагностики ПВР в пологових установах області. 2005 р. відзначився найбільшими за весь досліджуваний період показниками реєстрації вад нервової системи, кістково-м’язових аномалій, МПВР, щілини губи і піднебіння та вад системи кровообігу у новонароджених.

*Таблиця 1*

**Динаміка частоти ПВР у новонароджених протягом 2001-2005 рр.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Роки | Кількість новонароджених | Кількість випадків ПВР | Частота ПВРна 10 тис. новонароджених |
| 2001 | 22885 | 1398 | 610 |
| 2002 | 23291 | 869 | 373 |
| 2003 | 24373 | 888 | 364 |
| 2004 | 26065 | 750 | 287 |
| 2005 | 25687 | 900 | 350,3 |
| Всього | 122301 | 4805 | 392,88 |

*Таблиця 2*

**Частота ПВР “суворого обліку” у 2002-2005 рр.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Роки | Кількість новонароджених | Кількість випадків ПВР | Частота на 10 тис. новонароджених |
| 2002 | 23291 | 70 | 30,05 |
| 2003 | 24373 | 74 | 30,36 |
| 2004 | 26065 | 36 | 13,4 |
| 2005 | 25687 | 91 | 35,4 |
| Всього | 99416 | 271 | 27,26 |

Аналіз ефективності неінвазійної пренатальної діагностики (ПД) у вагітних у Львівській популяції виявив недостатній рівень охоплення жінок заходами ультразвукового та біохімічного скринінгу, а також якісну невідповідність останнього сучасним схемам ПД. На даний час ефективним підходом до ранньої неінвазійної діагностики хромосомних аномалій (ХА) уважають комплексне застосування ультразвукового (з обов’язковим вимірюванням коміркового простору, візуалізацією носової кістки плода) та біохімічного (визначення концентрації РАРР-А та ß-ХГЧ у сироватці крові вагітної в 11-13 тиж.) скринінгу з розрахунком індивідуального ризику за допомогою спеціальних комп’ютерних програм. Саме такий комбінований скринінг хромосомної патології плода у І триместрі вагітності дозволяє виявити до 90 % всіх випадків ХА (Арбузова C.Б., 2007). Водночас, пізнє звертання вагітних на облік та пізнє застосування неінвазійних заходів знижує дієвість інвазійної ПД.

Нами проаналізовано ефективність інвазійної ПД (ІПД) з використанням хоріоцентезу, плацентоцентезу й амніоцентезу у 183 вагітних жінок за період 2002-2006 рр. У 28,41 % з них основним показанням до ПД були зміни рівня АФП у сироватці крові. У 45 жінок (24,29 %) на підвищений ризик хромосомної патології вказували відповідні ультразвукові маркери: маловіддя, багатовіддя, підозра на ПВР у плода. У 19 вагітних ці ознаки асоціювалися з віковим цензом (10,38 %) і відповідно – підвищеним ризиком нерозходження хромосом. 15 (8,19 %) вагітним було проведено ПД у зв’язку з обтяженим акушерським анамнезом (самовільні викидні, завмерла вагітність). У 27 вагітних (14,75 %) можливі генетичні порушення плода припускалися з огляду на носійство збалансованої транслокації хромосом у батьків, а також наявні в родині випадки хромосомної патології, ПВР, порушень обміну речовин. У 10 жінок (5,46 %) встановлено підвищений ризик моногенного захворювання у дитини (обоє батьків є гетерозиготними носіями мутацій гена ТРБМ, в сім’ї наявні діти з муковісцидозом або синдромом Німеген). Поєднання декількох чинників ризику відмічалось у 15 вагітних (18,9 %).

За результатами ІПД 16 випадків зі 183 визнані несумісними з нормальним розвитком дитини. 11 вагітностей перервано за бажанням батьків (2 – синдром Дауна, 2 – синдром Едвардса, по одному випадку триплоїдії, аномального мозаїчного каріотипу (80 % патологічного клону), множинних ПВР, муковісцидозу, спінальної аміотрофії Вердніґа-Гофмана, м’язової дистрофії Дюшена й ахондродистрофії).

Узагальнюючи результати аналізу неінвазійної й ІПД за період 2002-2006 рр., слід відзначити, що переважна більшість жінок, які народили дітей з ПВР у 2002-2006 рр., не були охоплені заходами ПД, пройшли її несвоєчасно або не в повному об’ємі. Це, зокрема, стосується малої частки ультразвукових досліджень до 22 тиж. і фактичної відсутності застосування стандартних схем біохімічного скринінгу I і II триместрів вагітності. Вірогідними чинниками, що обумовили такий стан ПД ПВР плода, можна вважати пізнє звертання вагітних на облік у жіночі консультації та недостатню обізнаність акушерів-гінекологів первинної ланки з сучасними можливостями ПД природженої патології. При цьому, як доводять отримані нами результати аналізу пренатальних інвазійних досліджень, від 5 до 11 % вагітностей високого генетичного ризику асоціюються з наявністю у плода природжених вад, несумісних з нормальним розвитком і постнатальною адаптацією. Це, перш за все, множинні ПВР, переважно зумовлені хромосомними аномаліями, а також випадки моногенної патології в сім’ях високого ризику. Враховуючи необхідність своєчасного формування групи ризику для пренатальної діагностики природженої патології плода, виявлялось доцільним визначити відповідні критерії відбору.

Встановлено, що середній вік жінок, які народили дитину з ПВР, перевищував вік жінок контрольної групи (28,23 ± 0,99 років проти 24,14 ± 0,67 років; р<0,05). Аналогічна особливість відрізняла також вагітних, яким проводили ІПД, порівняно з контролем (відповідно 29,81 ± 1,60 років проти 24,14 ± 0,67 років; р<0,05).

Виявлено достовірно більшу частоту мертвонароджень в анамнезі жінок, яким проводилася ІПД, порівняно з жінками з контрольної групи (35 % проти 0 %; р<0,01). Водночас, у матерів, які народили дітей з ПВР (24 %), і жінок, в яких до або під час вагітності було вперше діагностовано TORCH–інфекції (40 %), репродуктивний анамнез був ускладнений самовільними викиднями достовірно частіше, ніж у жінок з контрольної групи і вагітних, які пройшли ІПД і не мали таких ускладнень взагалі (р<0,01).

Діти з ПВР і спадковою патологією попередньо народжувались лише у сім’ях жінок з діагностованими TORCH-інфекціями (20 %), а також у вагітних, які проходили ІПД (20 %). Цього чиннику ризику не було в анамнезі жінок з контрольної групи й у вагітних, які народили дітей з ПВР (р<0,01).

У структурі перинатальних чинників ризику у жінок з контрольної групи не виявлено суттєвих екзогенних шкідливих впливів, а також достовірної генетичної обтяженості родин.

Встановлено, що у матерів, які народили дітей з ПВР, і тих, у кого було вперше діагностовано TORCH-інфекції, перебіг вагітності ускладнювався гестозом другої половини достовірно частіше, ніж у жінок з контрольної групи і вагітних, яким проводили ІПД (24 % і 50 % проти 6% і 5% відповідно; р<0,01). Лише у жінок з діагностованими TORCH-інфекціями перебіг вагітності ускладнювала загроза її переривання (45%; р<0,01 порівняно з матерями після ІПД і контрольною групою). Вірусні інфекційні захворювання у першому триместрі вагітності траплялись виключно у жінок, які народили дітей з ПВР, і вагітних, в яких було діагностовано TORCH-інфекції (відповідно 20 % і 12,5 %; р<0,01 порівняно з матерями після ІПД і контрольною групою). Усі випадки багатовіддя діагностувались у вагітних, яким проводили ІПД. У 65 % таких вагітних зареєстровано підвищений або знижений рівень АФП у сироватці крові, що у 20 % випадків поєднувалось з підвищеним рівнем ХГ у сироватці крові.

Найбільша частка ускладнених пологів, які загрожують порушенню постнатальної адаптації й ускладнюють перебіг неонатального періоду, спостерігалась у вагітних, які народили дитину з ПВР (60 %) або були TORCH-інфіковані (55 %). У жінок, яким проводилась ІПД, і в контрольній групі частка ускладнених пологів була незначною і майже однаковою (15 % і 12 % відповідно). З іншого боку, вагітні після ІПД найчастіше народжували за допомогою кесарського розтину (30 % проти 10 % у жінок, які народили дітей з ПВР, і 12,5 % у жінок з TORCH-інфекціями за відсутності цього чиннику ризику в контролі). У вагітних, яким проводилась ІПД, найбільш вагомою виявилась питома вага ознак, вірогідно асоційованих з хромосомною патологією плода. Звертала на себе увагу певна подібність структури чинників перинатального ризику у вагітних, які народили дітей з ізольованими ПВР, і TORCH-інфікованих жінок. Зокрема, між цими групами не було відмінностей (р > 0,05) за частотою гестозів I і II половини вагітності (відповідно 62 % і 75 %), анемії вагітних (36 % і 35 %), хронічних інфекційних захворювань (20 % і 12,5 %), самовільних викиднів в анамнезі (24 % і 40 %), а також за частками ускладнених пологів (60 % і 55 %).

Групу жінок, які народили дітей з ПВР, характеризували вірогідний вплив професійних шкідливостей (10 %), за відсутності цього чиннику ризику в інших групах, та екстрагенітальної патології (26 %), серед якої домінували ендокринні захворювання (16 %).

Слід відзначити достовірно менші масу і довжину тіла, а також обвід грудної клітки у дітей з ПВР, новонароджених від TORCH-інфікованих жінок і матерів, яким проводилась ІПД стану плода, порівняно з контролем. Показники обводу голови достовірно не відрізнялись в основній і контрольній групах.

Всі діти від матерів з TORCH-інфекціями і 95 % дітей від матерів після ІПД народилися своєчасно, у терміні гестації 38-40 тиж., з оцінкою за Апгар 8/8 або 8/9 балів. Переважна більшість новонароджених з ПВР першої підгрупи (ПВР ЦНС, ПВР системи кровообігу, множинні ПВР) отримали оцінку за Апгар нижче 8/8 балів і 20 % були недоношеними їх термін гестації відповідав 33-37 тиж. Новонароджені з ПВР другої підгрупи (ПВР кістково-м’язової системи, ПВР статевих органів, синдром Дауна, орофаціальні щілини) народились у терміні гестації 37-40 тиж., з оцінкою за Апгар 7/8 та 8/8 балів.

Переважна більшість новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями (85 %) були здоровими на момент первинного огляду. У 3 (7,5 %) дітей виявлено ПВР, що асоціюються з інвалідизацією і погано піддаються корекції: щілина хребта з ліквореєю і гідроцефалія (Q05; 1 випадок) і гідроцефалія (Q03; 2 випадки). У 2 випадках гідроцефалії діагностовано токсоплазмоз у жінок, у випадку щілини хребта – токсоплазмоз у поєднанні з цитомегаловірусною інфекцією. Лікування вагітних не проводилось, проте результат неодноразового обстеження новонароджених методом ПЛР та імуноферментного аналізу на ці інфекції виявився негативним, що вказує на високу ймовірність мультифакторної, а не екзогенної природи діагностованих ПВР.

У 5 % дітей від матерів з TORCH-інфекціями було діагностовано гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС. У 2,5 % новонароджених з цієї групи був встановлений діагноз затримки внутрішньоутробного розвитку. Результат обстеження новонароджених на згадані внутрішньоутробні інфекції методом імуноферментного аналізу був негативним.

17 з 20 новонароджених (85 %) від матерів, яким була показана ІПД, були здоровими на момент огляду. У 3 (15 %) випадках діагностовано ПВР, сумісні з життям і з низьким ризиком інвалідизації: омфалоцеле (дитина успішно прооперована), аномалія правої вушної раковини (дитина консультована отоларингологом і виписана під диспансерне спостереження) та гіпоспадія головки статевого члена (дитина консультована дитячим урологом і виписана під диспансерне спостереження). Згадані вади розвитку можуть виявлятися пренатально, у пізніх термінах, за умови використання ультразвукових приладів з високою роздільною здатністю, проте, їх раннє виявлення не змінює лікарську тактику у таких випадках. Такі природжені вади не призводять до інвалідизації і, за умови хірургічної корекції, не впливають на рівень медико-соціальної адаптації дитини в суспільстві.

Узагальнюючи результати оцінки особливостей постнатальної адаптації немовлят, слід відмітити достовірно вищий відсоток новонароджених у важкому стані та стані середньої важкості серед дітей з ПВР з першої підгрупи (90,9 % проти 3,6 % у другій підгрупі; р<0,01). Лише 18 дітей з ПВР з другої підгрупи (36 % усіх немовлят з ПВР) були прикладені до грудей відразу після народження, тоді як в інших групах таких немовлят було 92,5-100 % (р<0,01). У новонароджених з ПВР (діти першої підгрупи) достовірно частіше відмічалися жовтяниця, м’язова гіпотонія, загальмованість фізіологічних рефлексів, млявість під час клінічного огляду (р<0,01). Аналогічна ситуація спостерігалась за результатами нейросонографічного обстеження: у дітей з ПВР діагноз гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС, вентрикуломегалії виставлявся достовірно частіше, ніж у немовлят з груп порівняння (р<0,05). Діти з першої підгрупи також значно частіше потребували переводу з акушерського стаціонару в інші відділення або лікарні для надання спеціалізованої допомоги (р<0,01).

Серед дітей з муковісцидозом лише у 6 немовлят (26,1 %) не було відхилень у перебігу раннього неонатального періоду. У 6 новонароджених (26,1 %) вже в перші дні після народження відмічались характерні для муковісцидозу дисфункції травного каналу: поліфекалія, стеаторея, закрепи, часті зригування. Меконіальний ілеус був діагностований у 3 дітей (12,5 %), проте лише в одному випадку діагноз муковісцидозу був встановлений у неонатальному періоді. У 3 (12,5 %) з обстежених 23 дітей з муковісцидозом було діагностовано ПВР, а саме: природжена вада серця (дефект міжпередсердної перетинки) з меконіальним ілеусом (1), пупкова кила і полідактилія (1), синдактилія пальців правої стопи (1). У 2 недоношених новонароджених (4,2 %) було виявлено двобічну пневмонію.

В усіх випадках діагноз був підтверджений шляхом молекулярної діагностики. Найчастіше у дітей з муковісцидозом діагностували гомозиготне носійство типової мутації гена ТРБМ ΔF508/ΔF508 (43,5 %). У 35 % – компаунд-гетерозиготне носійство мутації ΔF508 з невідомою мутацією гена ТРБМ. По одному випадку у (4,3 %) були діагностовані мутації гена ТРБМ: ΔF508/G542X, ΔF508/W1282X, ΔF508/N1303k, ΔF508/1898+1 G-A, 3272-11 A>G/3272-11 A>G.

Незважаючи на обтяжений спадковий анамнез у більшості сімей, в жодному випадку не було проведено пренатальної та своєчасної постнатальної молекулярно-генетичної діагностики муковісцидозу.

Отже, діти з ПВР і високим ризиком спадкової патології відзначаються високою частотою ускладнень перинатального і неонатального періоду і потребують перинатального моніторингу з визначенням тактики ведення пологів та диференційованого підходу до ведення неонатального періоду.

**ВИСНОВКИ**

 У дисертації наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукового завдання, що полягає у розробці ефективної тактики ведення неонатального періоду у дітей з природженими вадами розвитку і ризиком спадкової патології на підставі результатів пренатальних та постнатальних досліджень.

1. Частота ПВР у популяції Львівської області за період 2001-2005 рр. становила 392,88 на 10000 новонароджених, вад **“**суворого обліку**”** – 27,26 на 10000 новонароджених. Зростання частоти ПВР нервової системи, системи кровообігу, МПВР й орофаціальних щілин у 2004-2005 рр. поряд із загальним зростанням частоти ПВР у 2005 р. вказує на неефективність діючих заходів преконцепційної (фолієвої) профілактики і пренатальної діагностики та потребує відпрацювання тактики ведення неонатального періоду у таких випадках.
2. Відсоток вагітностей плодом з природженою патологією у популяції Львівської області упродовж 2002-2006 рр. коливався у межах 5-7%. За результатами інвазійної пренатальної діагностики 16 (8,7%) зі 183 досліджених вагітностей визнані несумісними з нормальним розвитком дитини. Це вказує на інформативність інвазійної пренатальної діагностики у жінок групи високого генетичного ризику за умови своєчасного її проведення.
3. У структурі чинників високого перинатального ризику: самовільні викидні, гестоз другої половини вагітності, вірусні інфекційні захворювання I триместру й ускладнений перебіг пологів достовірно переважали у жінок, які народили дітей з природженими вадами розвитку або були TORCH-інфіковані; загроза переривання вагітності у TORCH-інфікованих вагітних; мертвонародження та анемія вагітних у жінок після інвазійної пренатальної діагностики. Вагітні, які пройшли пренатальну інвазійну діагностику, частіше народжували за допомогою кесарського розтину (30 % проти 10-12,5 % в інших підгрупах ризику).
4. За умови своєчасного обстеження і лікування у переважної більшості TORCH-інфікованих жінок та жінок після інвазійної пренатальної діагностики народжуються здорові новонароджені.
5. Діти з природженими вадами розвитку відзначались найнижчим ступенем неонатальної адаптації та найвищим ризиком зриву адаптаційних процесів, що, однак, залежало від особливостей вади. У більшої частини дітей (58 %) з природженими вадами, які асоціюються з високим ризиком інвалідизації, неонатальної та дитячої смертності, ефективність медичної допомоги визначається швидкістю встановлення діагнозу, надання консультативної допомоги спеціалістами і своєчасністю переводу у спеціалізовані відділення.
6. У переважної більшості дітей (73,9 %), яким встановлено діагноз муковісцидозу, клінічні ознаки захворювання з’являються в неонатальному періоді. Це вказує на потребу підвищення настороженості лікарів-неонатологів та педіатрів щодо діагностики цього захворювання у новонароджених.
7. Тактика медичної допомоги новонародженим з природженими вадами і ризиком спадкової патології повинна враховувати інформацію про частоту і структуру вад розвитку в популяції, наявність чинників перинатального ризику, результати біохімічного та УЗД скринінгу І-ІІ триместрів вагітності, а також дані об’єктивного обстеження дитини. Ефективність такої допомоги суттєво підвищується за умови встановлення діагнозу до 22 тиж внутрішньоутробного розвитку, правильної акушерської тактики, ранньої постнатальної діагностики, своєчасної корекції та проведення катамнестичного спостереження.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

Ефективна тактика ведення неонатального періоду у дітей з високим ризиком природженої і спадкової патології базується на комплексі заходів пренатального і постнатального моніторингу.

Пропонується в комплексі заходів пренатального моніторингу передбачити таке:

* планування вагітності та усвідомлене ставлення до народження дитини;
* преконцепційну „фолієву” профілактику природжених вад плода;
* медико-генетичне консультування, цитогенетичне обстеження подружжя на предмет носійства збалансованих хромосомних перебудов та молекулярно-генетичні дослідження гетерозиготного носійства мутацій генів, асоційованих з поширеною моногенною патологією у сім’ях з обтяженим генетичним анамнезом;
* визначення чинників перинатального ризику формування природженої патології плода на підставі оцінки стану репродуктивного і соматичного здоров’я в родині та наявності екзогенних шкідливих чинників; клініко-лабораторний моніторинг вагітних з групи високого ризику;
* антенатальний моніторинг стану плода з повною неінвазійною пренатальною діагностикою на засадах біохімічного й УЗД-скринінгу у I і II триместрах вагітності, а також ДНК-діагностики TORCH-інфекцій за показаннями;
* інвазійну пренатальну діагностику з використанням цитогенетичних та молекулярно-генетичних досліджень у випадках високого ризику природженої патології плода за даними попереднього обстеження з використанням імуноферментного аналізу, визначення маркерних білків, УЗ селективного скринінгу;
* у вагітних високого ризику щодо природженої і спадкової патології у плода – медико-генетичне консультування, визначення тактики ведення вагітності і пологів, узгодження з вузькими спеціалістами стратегії ранньої постнатальної діагностики, терапевтичної та хірургічної корекції.

В неонатальному періоді особливої ваги набувають:

* у новонароджених з пренатально виявленими ПВР – рання діагностика природженої і спадкової патології із залученням педіатра-генетика, вузьких спеціалістів, використанням інструментальних і лабораторних методів досліджень; ранній перевід у спеціалізовані дитячі відділення для проведення терапевтичної або хірургічної корекції;
* у новонароджених з постнатально виявленими ПВР – рання консультація вузьких спеціалістів, інструментальні та лабораторні дослідження по показах, визначення тактики лікування і можливостей корекції, ранній перевід у спеціалізовані дитячі відділення;
* у новонароджених з клінічними ознаками неонатальної дезаптації – консультація педіатра-генетика з метою діагностики ранньої маніфестації метаболічних спадкових захворювань;
* у всіх новонароджених з ПВР та високим ризиком спадкової патології – УЗ скринінг (УЗД внутрішніх органів, нейросонографія, ЕхоКГ), ранній неонатальний ортопедичний скринінг для виявлення дисплазій та вивихів кульшових суглобів, обстеження на фенілкетонурію та природжений гіпотиреоз;
* в сім’ях з обтяженим генетичним анамнезом – медико-генетичне консультування та моніторинг репродуктивної функції, спрямований на народження здорових дітей.

**СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Дослідження природжених вад розвитку серед новонароджених м. Львова методом “випадок-контроль” / З.М. Федоришин, Н.І. Кіцера, Н.А.Грузинцева [та ін.] // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології : зб. наук. праць. – Київ- Луганськ- Харків, 2004. – №7 (60). – С. 143-147. (дисертант проводила ретроспективний аналіз частоти ПВР, статистичну обробку й аналіз одержаних результатів, формулювала висновки, готувала матеріал до друку).

2. Дослідження динаміки природжених вад розвитку серед новонароджених як складова частина генетичного моніторингу (огляд літератури та власні дані) / Ю.Й. Гаврилюк, Н.І. Кіцера, З.М. Федоришин [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. – 2002. – №3. – С. 60-65. (дисертант проводила ретроспективний аналіз частоти ПВР, статистичну обробку матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, готувала статтю до друку).

3. Мониторинг врождённых пороков развития среди населения районов Житомирской области, пострадавших вследствие Чернобыльской катастрофы / З.Н. Федоришин, С.О. Печеник, С.А. Геник-Березовская [та ін.] // Международный журнал радиационной медицины. – 2002. – Том 4 (1-4). – С. 200-205. (дисертантом проведено моніторинг ПВР, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

4. Динаміка частоти синдрому Дауна у Львівській області /О.З. Гнатейко, Д.В. Заставна, Н.І. Кіцера [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. – 2003. – №2. – С. 50-53. (дисертантом проведено ретроспективне дослідження частоти і спектру ПВР, в тому числі, синдрому Дауна у Львівській області, що включало статистичну обробку матеріалу, аналіз й узагальнення результатів, підготовку до друку).

5. Частота народження дітей з розщелиною губи і/або піднебіння у Львівській області за 1985-2001 рр. / Н.І. Кіцера, О.З. Гнатейко, Г.Р. Акопян [та ін.] // Журнал вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – № 1. – С. 27-30. (дисертантом проведено ретроспективний аналіз частоти ПВР в тому числі розщелини губи і/або піднебіння у Львівській області, а також статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, підготовлено матеріал до друку).

 6. Грузинцева Н.А. Особливості перебігу раннього неонатального періоду у дітей від матерів групи високого ризику природженої та спадкової патології в потомстві / Н.А.Грузинцева // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: труды Крымского государственного медицинского университета. - Симферополь, 2008. - Том 144, часть IV. – С. 59-63. (дисертант оцінювала клінічну картину і перебіг раннього неонатального періоду у новонароджених від матерів із групи ризику, проводила статистичну обробку результатів, готувала статтю до друку).

7. Динаміка частоти природжених вад розвитку серед новонароджених у регіоні, забрудненому солями важких металів / С.О. Печеник, З.М. Федоришин, Н.І. Кіцера [та ін.] // Одеський медичний журнал. – 2003. – №5 (79). – С.111-114. (дисертант аналізувала частоту і спектр ПВР у новонароджених, узагальнювала отримані результати, здійснювала статистичну обробку даних, готувала статтю до друку).

8. Грузинцева Н.А. Аналіз пренатальних факторів ризику у жінок, що народили новонароджених з “модельними” природженими вадами розвитку / Н.А. Грузинцева, Н.І. Кіцера, Н.С.Лук’яненко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України: матеріали. – К., 2007. – С. 195-198. (дисертант аналізувала частоту пренатальних чинників ризику у жінок, які народили дітей з ПВР у кожному клінічному випадку, проводила статистичну обробку даних, готувала статтю до друку).

9. Грузинцева Н.А. Аналіз частоти та спектру природжених вад розвитку серед новонароджених м. Львова та Львівської області / Н.А. Грузинцева, А.В. Самохвалова // І з’їзд неонатологів України (Одеса, 24-25 жовтня 2007 р) : матеріали. – К., 2007. – С. 36-39. (дисертантом проаналізовано частоту і структуру ПВР).

**АНОТАЦІЯ**

**Грузинцева Н.А. Особливості перебігу та ведення неонатального періоду у дітей з природженими вадами розвитку і ризиком спадкової патології.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття вченого ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2009.

Дисертація присвячена розробці ефективної тактики ведення неонатального періоду у дітей з природженими вадами розвитку (ПВР) і ризиком спадкової патології. Проведено порівняльний аналіз особливостей перебігу раннього неонатального періоду та адаптаційних процесів у дітей від матерів із групи високого ризику природженої і спадкової патології в потомстві та у новонароджених з ПВР “суворого обліку”. Середня частота ПВР у популяції Львівської області протягом 2001-2005 рр. становила - 392,88 на 10000 новонароджених, а вад “суворого обліку” – 27,26 на 10000 новонароджених. Встановлено, що порівняно з новонародженими від TORCH-інфікованих матерів і жінок високого генетичного ризику, діти з ПВР відзначаються найвищим ризиком дезадаптації, що виявляється достовірно вищою частотою порушень стану відразу після народження і наступною захворюваністю. Встановлено, що у переважної більшості дітей з муковісцидозом (73,9 %) клінічні симптоми захворювання з’являлись в перші дні життя, і лише у 26,1 % випадків ранній неонатальний період перебігав без особливостей. Розроблено рекомендації щодо ефективної тактики ведення неонатального періоду у дітей з високим ризиком природженої і спадкової патології.

**Ключові слова**: новонароджені, природжені вади розвитку, спадкові захворювання, TORCH-інфекції, пренатальна діагностика, муковісцидоз.

**АННОТАЦИЯ**

**Грузинцева Н.А Особенности течения и ведения неонатального периода у детей с врождённой патологией и риском наследственной патологии. -** Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10-педиатрия.- Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МОЗ Украины. Львов 2009.

Диссертация посвящена разработке еффективной тактики ведения неонатального периода у детей с врождёнными пороками развития (ВПР) и риском наследственной патологии. Проведено сравнительный анализ особенностей протекания раннего неонатального периода и адаптационных процессов у детей от матерей группы высокого риска врождённой и наследственной патологии в потомстве и у новорождённых с ВПР “строгого учёта”.

Проанализировано динамику частоты ВПР в популяции Львовской области за данными генетического мониторинга за период 2001-2005 гг. на основе анализа эффективности инвазивной пренатальной диагностики в течении 2000-2006 гг. с определением этиологической структуры врождённой патологии плода. Установлено, что средняя частота ВПР в популяции Львовской области за период 2001-2005 гг. составляла – 392,88 на 10000 новорождённых и пороков “строгого учёта” – 27,26 на 10000 новорождённых.

Установлено статистически достоверно большую частоту мёртворождений в анамнезе женщин, которым проводилась ИПД в сравнении с женщинами контрольной группы (35% та 0% соответственно; р<0,01). При этом, у женщин, которые родили детей с ВПР (24 %) и женщин с диагностированными TORCH-инфекциями (40 %), репродуктивный анамнез был осложнён самопроизвольными выкидышами достоверно чаще чем у женщин контрольной группы и женщин после ИПД (24%, 40%, 0% и 0% соответственно, р<0,01). Наличие в семье детей с ВПР и наследственной патологией достоверно чаще были в семьях женщин с диагностированными TORCH–инфекциями и женщин после ИПД, в сравнении с женщинами контрольной группы и женщинами, которые родили детей с ВПР (20%, 20%, 0% та 0% соответственно, р<0,01).

Установлено достоверное снижение параметров массы тела, длины тела и окружности грудной клетки у новорождённых с ВПР и детей от TORCH-инфицированных матерей и женщин высокого генетического риска в сравнении с контролем. Установлено, что в сравнении с новорождёнными от TORCH-инфицированных матерей и женщин высокого генетического риска, дети с ВПР отличались самой низкой степенью неонатальной адаптации. Это проявилось в достоверно более высокой частоте регистрации новорождённых в тяжёлом и среднетяжелом состоянии после рождения и в раннем неонатальном периоде, позднем прикладывании к груди, продолжительной желтухе, мышечной гипотонии, заторможенности физиологических рефлексов, гипоксически-ишемическом поражении ЦНС, интравентрикулярной гидроцефалии.

Проведено ретроспективный анализ особенностей протекания раннего неонатального периода у новорожденных, которым был поставлен диагноз муковисцидоза методом молекулярной диагностики. Установлено, что чаще всего у 43,5% детей с муковисцидозом диагностировали гомозиготное носительство типичной мутации гена ТРБМ ΔF508/ΔF508. У 35% компаунд-гетерозиготное носительство мутации ΔF508 с неизвестной мутацией гена ТРБМ. По одному случаю (4,3%) были диагностированы мутации гена ТРБМ:ΔF508/G542X, ΔF508/W1282X, ΔF508/N1303k, ΔF508/1898+1 G- A, 3272-11 A>G/3272-11 A>G

Установлено, что у 73,9 % детей с муковисцидозом, неонатальный период был осложнён и отмечался срыв адаптационных процессов, и только у 26,1 % детей течение раннего неонатального периода было без особенностей.

На основе полученных результатов разработано рекомендации эффективной тактики ведения неонатального периода у детей ВПР и риском наследственной патологии.

**Ключевые слова**: новорождённые, врождённые пороки развития, наследственные заболевания, TORCH–инфекции, пренатальная диагностика, муковисцидоз.

**SUMMARY**

**Hruzyntseva N.A. Peculiarities of clinical course and management of newborns with congenital malformations or high hereditary disease risk. –** Manuscript.

Thesis for the candidate of medical sciences degree in specialty 14.01.10 – Pediatrics. Danylo Galitskyi Lviv National Medical University, the Ministry of Public Health of Ukraine, L’viv, 2009.

The thesis is devoted to elaboration of effective approach to management of newborns with congenital malformations (CM) and high risk of hereditary pathology. Peculiarities of early clinical course and postnatal transition were compared in infants born to mothers from a high risk group for congenital and hereditary pathology in their offspring’s and in newborns with “model” CM. The overall average incidence of CM in L’viv region for 2001-2005 was 392,88 per 10000 newborns with the incidence of “model” malformations of 27,26 per 10000 newborns. It was established that in comparison with infants born to TORCH-infected mothers and women with a high hereditary risk the newborns with CM had the highest risk of desadaptation with reliably higher incidence of impaired condition after birth and later morbidity. The majority of newborns with cystic fibrosis (73,9 %) had clinical sighs of the disease in the first days of life and only in 26,1 % of cases the early neonatal course was unremarkable. Recommendations on effective neonatal care for the newborns with a high risk of congenital and hereditary pathology were elaborated and proposed.

**Key words**: newborns, congenital malformations, hereditary disease, TORCH- infections, prenatal diagnostic, cystic fibrosis.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

**АФП –** альфафетопротеїн

ЕХоКГ – ехокардіографія

МПВР – множинні природжені вади розвитку

НСГ – нейросонографія

ПВР – природжені вади розвитку

ІПД – інвазійна пренатальна діагностика

ЦНС – центральна нервова система

ХГ – хоріонічний гонадотропін

УЗД– ультразвукове дослідження

β–ХГ – бета-одиниця хоріонічного гонадотропіну

del F508 – мутація гена ТРБМ, асоційована з муковісцидозом

1717-1GA – мутація гена ТРБМ, асоційована з муковісцидозом

1898+1 G- A– мутація гена ТРБМ, асоційована з муковісцидозом

3272-11 A>G– мутація гена ТРБМ, асоційована з муковісцидозом

G542X– мутація гена ТРБМ, асоційована з муковісцидозом

N1303k– мутація гена ТРБМ, асоційована з муковісцидозом

W1282X– мутація гена ТРБМ, асоційована з муковісцидозом

  Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>