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

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ імені П.Л. ШУПИКА**

## БОКУЧАВА РУСЛАН ОЛЕКСАНДРОВИЧ

# УДК 618.5-07:616-053.1-056.7

**ОПТИМІЗАЦІЯ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ**

**ПРИРОДЖЕНИХ І СПАДКОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

### Київ – 2009

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти   
імені П.Л. Шупика МОЗ України

**Науковий керівник**

#### **доктор медичних наук, професор** Вдовиченко Юрій Петрович**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та перинатології**

#### Офіційні опоненти:

#### **доктор медичних наук, професор** Коломійцева Антоніна Георгіївна**,**

#### **ДУ „Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України”,**

#### **головний науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів**

#### **доктор медичних наук, професор** Товстановська Валентина Олександрівна**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України,**

#### **професор кафедри акушерства та гінекології № 1**

Захист дисертації відбудеться “6” листопада 2009 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий “\_\_05\_\_” жовтня 2009 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

кандидат медичних наук, доцент М. М. Пилипенко

### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми**. Зниження перинатальної захворюваності і смертності, в структурі яких провідне місце займають природжені і спадкові захворювання (О.М. Лук’янова, 2006; Е.Я. Гречанина и соавт., 2008), є однією з основних задач в системі охорони материнства і дитинства. Так, за даними ВООЗ (2008), до 2,5 % новонароджених мають різні аномалії розвитку, з яких кожна двадцята вада входить до групи множинних вад розвитку.

Завдяки розробці і широкому впровадженню в акушерську практику нових діагностичних методів, заснованих на сучасних наукових досягненнях, вітчизняними і зарубіжними дослідниками в останні роки досягнуто значних успіхів в допологовій діагностиці широкого спектру природженої патології (И.Ю. Гордиенко, 2007; B.R. Benacerraf, 2005). Провідна роль серед цих методів належить ультразвуковому дослідженню (УЗД) у зв’язку з його високою інформативністю, неінвазивністю, доступністю і відносною простотою проведення (М.В. Медведев и соавт., 2006; M. Cendron et al., 2003). Тому основним методом пренатальної діагностики природжених і спадкових захворювань в даний час є саме ультразвукове дослідження. Разом з тим, успіхи в пренатальній ультразвуковій діагностиці було досягнуті переважно тільки у другій половині вагітності.

Згідно протоколам МОЗ України, в нашій країні здійснюється триразове скринінгове ультразвукове обстеження: в 10–14; 20–24 і 30–34 тижнів вагітності.   
У зв’язку з цим, вивчення реальних можливостей ехографії в пренатальній діагностиці природжених і спадкових вад та хромосомних аномалій вже на першому етапі обстеження – в 10–14 тижнів вагітності, а також розробка протоколу скринінгової оцінки анатомічних структур плода у ранні терміни вагітності набувають особливого значення.

Все вищезазначене є обґрунтуванням для проведення даного наукового дослідження.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика „Прогнозування, профілактика, лікування і реабілітація порушень репродуктивної функції жінок на сучасному етапі” № державної реєстрації: 0101 U007154.

Мета та завдання дослідження. Метою дослідження стало підвищення ефективності пренатальної діагностики природжених і спадкових захворювань у ранні терміни вагітності на підставі розробки діагностичних і прогностичних критеріїв з використанням клініко-ендокринологічних та ехографічних досліджень.

Для реалізації поставленої мети були запропоновані такі завдання:

1. Вивчити частоту і структуру різних аномалій розвитку плода у жінок з перинатальними втратами в анамнезі.
2. Оцінити особливості клінічного перебігу вагітності і пологів, а також функціональний стан фетоплацентарного комплексу у жінок з перинатальними втратами в анамнезі.
3. Визначити діагностичні можливості трансвагінальної ехографії в пренатальній діагностиці природжених вад у ранні терміни вагітності.
4. Запропонувати регіональні нормативні показники товщини комірного простору (ТКП) плода – залежно від його копчико-тім’яного розміру (КТР) –   
   і оцінити прогностичне значення цього показника в пренатальній діагностиці хромосомних аномалій.
5. Розробити і впровадити протокол скринінгової оцінки анатомічних структур плода в 11–14 тижнів вагітності.

*Об’єкт дослідження* – природжені і спадкові захворювання плода.

*Предмет дослідження* – діагностика і прогнозування аномалій розвитку плода.

*Методи* *дослідження* – клінічні, ендокринологічні, ехографічні, кардіотокографічні та статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше проведено комплексний аналіз діагностичних можливостей трансвагінальної ехографії в пренатальній діагностиці спадкових і природжених захворювань у ранні терміни вагітності при скринінговому обстеженні. Розроблено регіональні процентильні значення нормативних показників ТКП плода, залежно від чисельних значень його КТР, у ранні терміни вагітності. Визначено об’єм оцінюваних анатомічних структур плода в 11–14 тижнів вагітності і доведено його високу інформативність в ранній ультразвуковій пренатальній діагностиці природжених вад.

Практичне значення одержаних результатів. Практична значущість полягає в реалізації стандартизованого підходу до ультразвукового обстеження плода в ранні терміни вагітності. Запропоновано уніфіковану схему оцінки анатомії плода в 11–14 тижнів вагітності при скринінговому ультразвуковому дослідженні. Встановлено високу інформативність трансвагінальної ехографії в ранній пренатальній діагностиці природжених вад. Запропоновано високоефективні критерії в ранній діагностиці хромосомних аномалій у плода за оцінкою ТКП – на підставі розроблених регіональних нормативних процентильних показників з урахуванням КТР плода. Запропоновано і запроваджено комплексний протокол ультразвукового дослідження плода в ранні терміни вагітності для перинатальних центрів з метою підвищення ефективності допологового виявлення широкого спектру природженої і спадкової патології.

## Особистий внесок здобувача. **Планування і проведення усіх досліджень виконано в період з 2004 по 2007 рр. Автором проведено клінічний аналіз 50 випадків перинатальних втрат; проведено ультразвукове обстеження в скринінговому режимі 5498 пацієнток в терміни від 11 до 14 тижнів вагітності. В 55 випадках у плодів і новонароджених були зареєстровані різні природжені і спадкові захворювання.**

Самостійно проведено забір і підготовку біологічного матеріалу. Автором розроблено практичні рекомендації щодо оптимізації пренатальної діагностики природжених і спадкових захворювань. Статистична обробка отриманих результатів виконана безпосередньо автором.

**Апробація результатів роботи.** Основні положення та висновки дисертаційної роботи були оприлюднені на пленумі і з’їзді Асоціації акушерів-гінекологів України (Львів, 2005, жовтень; Донецьк, 2006, вересень); на засіданні Асоціації акушерів-гінекологів Київської області (2005, листопад-грудень); на науково-практичних конференціях „Актуальні питання репродуктології”   
(2004 травень; 2005, жовтень і 2006, грудень); на конференції молодих учених НМАПО імені П.Л.Шупика (2005, вересень); на міжнародних школах семінарах „Досягнення і перспективи перинатальної медицини” (Київ, 2006, лютий) і „Актуальні питання ендоскопії в гінекології” (Київ, 2006, червень);   
на 1 спеціалізованій медичній виставці „Здоров’я жінки і дитини” (Київ,   
23–26 травня 2006 р.) і на симпозіумі Українська міжнародна школа „Перинатальна медицина та безпечне материнство” (15–17 травня 2008 р., м. Алушта, Крим).

**Публікації.** За темою кандидатської дисертації опубліковано 4 одноосібних наукових роботи, 3 з яких – у часописах та збірниках, затверджених ВАК України.

## Обсяг та структура дисертації. **Дисертація викладена на 111 сторінках машинопису, складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, їх обговорення, висновків, практичних рекомендацій, додатку та списку використаних джерел, який включає 176 джерел кирилицею та латинкою. Робота ілюстрована 31 таблицею та 2 рисунками.**

### ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

**Об’єкт, методи та методологія досліджень.** У відповідності з метою та завданнями, дане наукове дослідження було проведено в два етапи. На першому етапі, для визначення ролі природжених та спадкових захворювань у структурі перинатальних втрат, було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 100 жінок, з яких: 50 акушерськи та соматично здорових першенароджуючих, розроджених через природні пологові шляхи – контрольна група і 50 жінок з перинатальними втратами в анамнезі – 1 група. На другому етапі проведено ультразвукове обстеження у скринінговому режимі 5498 пацієнток у терміни від   
11 до 14 тижнів вагітності в період з 2002 по 2007 рр. При цьому було виділено   
2 групу – 55 пацієнток, які проходили скринінгове ультразвукове обстеження в 11–14 тижнів вагітності, у плодів або новонароджених яких були зареєстровані різні природжені та спадкові захворювання.

Функціональний стан фетоплацентарного комплексу оцінювали на підставі вивчення вмісту основних гормонів: естріол (Е), прогестерон (ПГ), хоріонічний гонадотропін (ХГ), плацентарний лактоген (ПЛ), кортизол (Кр) і пролактин (Прл), які вивчались за загальноприйнятими методиками (А.Г. Резников и соавт., 2006). Скоротливу діяльність матки вивчали за допомогою кардіотокографу “Біомедика” (Італія) методом зовнішньої гістерографії. Ультразвукову плацентографію та фетометрію проводили на апараті “Toshiba” (Японія) (М.В. Медведев и соавт., 2000; И.Ю. Гордиенко, 2001).

Підсумком кожного ультразвукового дослідження в ранні терміни вагітності був протокол, що включає опис вимірювання копчико-тім’яного розміру (КТР) і товщини комірного простору плода, оцінку частоти його серцевих скорочень, результатів дослідження жовточного міхура (у випадках його візуалізації), локалізації, товщини і структури хоріона, а також особливостей будови придатків і стінок матки.

При необхідності додатково проводили доплерівське дослідження плодово-плацентарного кровотоку, включаючи аналіз кривих швидкостей кровотоку в артеріях пуповини, а також венозній протоці плода.

При виявленні розширення комірного простору усім пацієнткам пропонували пренатальне каріотипування (трансабдомінальна аспірація ворсин хоріона). При нормальному каріотипі плода, або відмові від інвазивного втручання проводили динамічне ехографічне спостереження під час вагітності і обстеження новонароджених.

Пренатальне каріотипування, у більшості випадків, здійснювали на лімфоцитах крові, одержаної при кордоцентезі, у випадках виявлення ехографічних маркерів хромосомних аномалій і, або природжених вад – на матеріалі ворсин хоріона або плаценти. Цитогенетичні дослідження виконували за загально-прийнятими методиками (Ю.П. Вельтищев и соавт., 2002; Е.Я. Гречанина и соавт., 2005).

У випадках переривання вагітності – за медичними показаннями – і смертю дітей після народження здійснювали патологоанатомічне дослідження.

Статистичні дослідження проводили за загальноприйнятою методикою з використанням методів параметричної та непараметричної статистики   
(А.П. Минцер и соавт., 2008).

**Результати досліджень та їх обговорення.** У відповідності з метою та завданнями даного наукового дослідження, серед основних причин перинатальних втрат після 28 тижнів вагітності виділено дві провідні: гіпоксичні ураження (60,0 %) та природжені вади розвитку (40,0 %). Вибір саме цих двох варіантів у нашому дослідженні обумовлений тим, що вони найчастіше зустрічаються, і існують реальні резерви, на думку провідних перинатологів країни   
(И.Ю. Гордиенко, 2005; О.М. Лук’янова, 2006), для їх зниження. У структурі плодових втрат в обох групах переважали постнатальна летальність (50,0 %); антенатальні втрати складали 34,0 % і інтранатальні – 16,0 %. Крім того, доношені діти переважали над недоношеними: 68,0 % і 32,0 % відповідно.

Безумовно, для остаточної оцінки причин перинатальних втрат необхідно патологоанатомічне та морфологічне дослідження загиблих плодів (табл. 1).

Таблиця 1

**Результати патолого-анатомічного дослідження**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показники | І група n=50 | |
| Абсолютний | Відносний (%) |
| Природжена пневмонія | 10 | 20,0 |
| Внутрішньоутробний сепсис | 2 | 4,0 |
| Природжений токсоплазмоз | 1 | 2,0 |
| Пневмопатія | 6 | 12,0 |
| Внутрішньошлуночкові нетравматичні крововиливи | 3 | 6,0 |
| Крововиливи в надниркові залози | 1 | 2,0 |
| Пологова травма | 5 | 10,0 |
| Аспірація навколоплідними водами | 16 | 32,0 |
| Синдром десемінованого внутрішньосудинного зсідання | 2 | 4,0 |
| Виразково-некротичний ентероколіт | 5 | 10,0 |
| Патологія пуповини | 12 | 24,0 |

Згідно з отриманими нами результатами, найчастіше зустрічався діагноз – аспірація навколоплідними водами (32,0 %); рідше мали місце різна патологія пуповини (24,0 %) та природжена пневмонія (20,0 %). Практично, у кожному десятому випадку були відмічені: пневмопатія (12,0 %), пологова травма (10,0 %) та виразково-некротичний ентероколіт (10,0 %). Решта патолого-анатомічних діагнозів була відмічена в поодиноких випадках. Серед усіх 20 випадків природжених вад розвитку найчастіше мали місце множинні вади розвитку (50,0 %) та гідроцефалія (20,0 %), дещо рідше – спинномозкова грижа (15,0 %) та аненцефалія (15,0 %).

Для прогнозування перинатальних втрат було вивчено основні особливості преморбідного фону, клінічний перебіг вагітності та пологів, що закінчились плодовою летальністю.

Середній вік обстежених жінок складав 24,2±2,1 років; першевагітних було 26,0 %, а першенароджуючих– 78,0 %.

Серед різних факторів перинатального ризику значне місце займає початкова патологія репродуктивної системи, причому не тільки у жінок, але і у чоловіків (Е.Я. Гречанина и соавт., 2005; S.A. Koff, 2005). Результати дослідження вказують на переважання у обстежених жінок патологічних змін шийки матки (22,0 %) та запальних процесів органів малого тазу (20,0 %). У чоловіків слід виділити високу частоту хронічних запальних захворювань репродуктивної системи (20,0 %) та варикоцеле (10,0 %). Ці результати дозволяють віднести запальні процеси у подружніх пар до суттєвих факторів ризику можливих перинатальних втрат.

Дані вітчизняної та зарубіжної літератури (М.М. Шехтман и соавт., 2005; V. Cerri et al., 2006) переконливо свідчать про значну роль фонової соматичної захворюваності у жінок з високим перинатальним ризиком. У нашому дослідженні в жінок найчастіше мали місце серцево-судинні захворювання (24,0 %), ендокринна патологія (20,0 %), захворювання нирок (20,0 %) та шлунково-кишкового тракту (16,0 %). Зовсім іншу картину можна було спостерігати у обстежених чоловіків з переважанням захворювань легень (20,0 %) та шлунково-кишкового тракту (16,0 %).

При обстеженні подружніх пар ми вважали за доцільне приділити більше уваги ролі шкідливих виробничих факторів, що широко дискутується у вітчизняній літературі (І.Ю. Гордієнко, 2001; В.В. Подольський та співав., 2005). У обстежених жінок неможливо було виявити будь-яких закономірностей, проте у чоловіків різні варіанти несприятливих виробничих факторів зустрічались достатньо часто (76,0 %). Безумовно, провідним моментом більшість чоловіків (68,0 %) вважали наявність хронічного стресу, пов’язаного як з професійною діяльністю, так і з економічним станом сім’ї. Серед інших аспектів необхідно відмітити суттєву питому вагу впливу вібрації (20,0 %); радіоактивного випромінювання (16,0 %); високих (14,0 %) та низьких температур (12,0 %), а також контакти зі шкідливими хімічними сполуками (14,0 %).

Загальноприйнятими факторами перинатального ризику є ускладнення перебігу вагітності та пологів (М.И. Агеева, 2000; Ю.В. Черняева, 2006). За нашими даними, найчастіше мали місце анемія вагітних (60,9 %) та плацентарна недостатність (52,2 %). Рідше зустрічалися прееклампсія (26,1 %) та респіраторна вірусна інфекція (13,1 %). Останній момент, на нашу думку, заслуговує на особливу увагу – в плані прогнозування перинатальних втрат (табл. 2).

Таблиця 2

**Клінічний перебіг ІІ половини вагітності**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Контрольна група n=50 | | 1 група n=46 | |
| Абсолютний | Відносний (%) | Абсолютний | Відносний (%) |
| Анемія вагітних | 12 | 24,0 | 28 | 60,9 |
| Прееклампсія | 3 | 6,0 | 12 | 26,1 |
| Плацентарна недостатність | 5 | 10,0 | 24 | 52,2 |
| Загроза передчасних пологів | 2 | 4,0 | 10 | 21,7 |
| Респіраторна вірусна інфекція | 4 | 8,0 | 6 | 13,1 |
| Бактеріальний вагіноз | 4 | 8,0 | 15 | 32,6 |

Безпосередньо при розродженні частіше за все були відмічені різні аномалії пологової діяльності (41,3 %) та дистрес плода у пологах (47,8 %), а також суттєвий рівень передчасного відшарування плаценти (8,7 %) та дистонія плечиків (8,7 %) (табл. 3).

Таблиця 3

**Клінічний перебіг пологів**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показники | Контрольна група n=50 | | 1 група n=46 | |
| Абсолютний | Відносний  (%) | Абсолютний | Відносний  (%) |
| Передчасний розрив плодових оболонок | 3 | 6,0 | 21 | 45,7 |
| Аномалії пологової діяльності | 2 | 4,0 | 19 | 41,3 |
| Дистрес плода | - | - | 22 | 47,8 |
| Передчасне відшарування плаценти | - | - | 4 | 8,7 |
| Клінічно вузький таз | - | - | 2 | 4,3 |
| Дистонія плечиків | 1 | 2,0 | 4 | 8,7 |

Отже, як показали результати даного розділу нашої наукової роботи, у подружніх пар з перинатальними втратами відмічено високу частоту супутньої патології репродуктивної системи та соматичної захворюваності. У жінок вагітність та пологи протікали на фоні значного рівня різних ускладнень, чому сприяла суттєва питома вага шкідливих виробничих факторів у чоловіків. На наш погляд, одержані дані необхідно використовувати для створення нової методики прогнозування перинатальної летальності в подружній парі.

В запропонованих раніше класифікаціях факторів ризику перинатальної захворюваності та смертності найбільша увага приділяється факторам з боку матері і плода (Ю.П. Вельтищев и соавт., 2002; Н.П. Бочков, 2007).

При вивченні основних особливостей функціонального стану фетоплацентарного комплексу був використаний загальноприйнятий методологічний підхід, який полягає у динамічному дослідженні плацентографічних, біометричних і ендокринологічних показників (А.Г. Коломійцеві, 2004; М.В. Медведев и соавт., 2005; В.В. Подольський та співав., 2006).

Отримані нами плацентографічні дані свідчать про відсутність достовірних розбіжностей між 1 і контрольною групами у 20–21 тижнів вагітності. У другий досліджуваний термін (29–30 тижнів) тільки серед жінок 1 групи мали місце, в поодиноких випадках (2,0 % – 10,0 %), гіперехогенні включення в плаценті, її гіпо- і гіпертрофія та варикозне розширення судин. Напередодні розродження рівень плацентографічних змін зріс до 16,0 %, а в контрольній групі залишався, практично, без змін.

Динамічне дослідження основних фетометричних показників голівки плода свідчить про відсутність достовірних розбіжностей між контрольною і 1 групами в 29–30 тижнів. У порівнянні з цим, в 38–39 тижнів усі досліджувані розміри голівки плода в 1 групі були вірогідно нижче (р<0,05), у порівнянні з контрольною групою, причому з однаковою закономірністю. Достовірних розбіжностей з боку усіх показників грудної клітини плода в досліджувані терміни (р>0,05) не виявлено. При вивченні діаметра живота відзначене достовірне зменшення цього параметра (р<0,05) напередодні розродження в жінок із перинатальними втратами в анамнезі щодо контрольної групи. Усі розміри довгих трубчастих кісток плода не зазнавали достовірних розбіжностей між групами (р>0,05) в усі досліджувані терміни. Вказане свідчить про переважання асиметричної форми затримки внутрішньоутробного розвитку плода в жінок із перинатальними втратами в анамнезі, причому характерним є розвиток даного ускладнення саме напередодні розродження. Ці особливості, на нашу думку, необхідно враховувати при розробці комплексу діагностичних заходів для жінок даної групи.

Результати кардіотокографічних досліджень вказують на наявність в жінок із перинатальними втратами в анамнезі дистрес-синдрому плода. Підтвердженням цьому є достовірне збільшення напередодні розродження амплітуди миттєвих осциляцій (АМО) (р<0,05), їхньої кількості (р<0,05) і тривалості (р<0,05). Дуже несприятливим прогностичним моментом є поява – тільки у 1 групі – пізніх децелерацій з істотною глибиною і тривалістю. Встановлені кардіотокографічні особливості, на наш погляд, пояснюють високу частоту абдомінального розродження в жінок із перинатальними втратами в анамнезі, у зв’язку з розвитком гострого дистрес-синдрому плода.

Особливий інтерес представляють дані ендокринологічного обстеження жінок контрольної і 1 груп. Як свідчать отримані результати, розбіжності між цими групами зустрічаються тільки перед розродженням і полягають у достовірному зниженні вмісту Е (р<0,05) при одночасному збільшенні рівня Кр (р<0,05) на фоні незмінених параметрів ПГ, ХГ, ПЛ і Прл (р>0,05).

Таким чином, як показали результати проведених досліджень на першому етапі, необхідним є комплексний індивідуальний підхід до зниження частоти перинатальної патології у жінок з плодовими втратами в анамнезі, починаючи з етапу планування сім’ї, жіночої консультації та закінчуючи акушерським стаціонаром, що дозволяє суттєво покращити безпосередні результати розродження в даній групі високого ризику. Поряд з цим, для оптимізації пренатальної діагностики природжених та спадкових захворювань необхідно розробити нову методику, чому і присвячене дане наукове дослідження.

В останнє десятиріччя особлива увага приділяється питанням ранньої допологової діагностики природжених і спадкових захворювань. Вітчизняними і зарубіжними дослідниками було досягнуто певних успіхів в пренатальній діагностиці в другому і третьому триместрах вагітності (О.М. Лук’янова, 2006;   
І.Ю. Гордієнко, 2007; Е.Я. Гречанина и соавт., 2007). Разом з тим, питання допологового виявлення природжених вад у ранні терміни залишаються до кінця неопрацьованими. Тому особливе значення набуває розробка діагностичних крітерієв ранніх ехографічних проявів природжених дефектів.

З метою вивчення діагностичних можливостей трансвагінальної ехографії в пренатальній діагностиці природжених і спадкових захворювань в ранні терміни вагітності і було проведено дане дослідження.

На підставі аналізу його результатів представляється необхідним обговорити наступні основні положення:

* нормативні регіональні значення ТКП плода для ранньої діагностики хромосомних аномалій;
* об’єм оцінюваних структур і органів плода в 11–14 тижнів вагітності для ранньої діагностики різних природжених вад;
* діагностичні можливості трансвагінальної ехографії в пренатальній діагностиці природжених і спадкових захворювань в ранні терміни вагітності.

Пропонуючи і запроваджуючи новий діагностичний критерій, завжди закономірно виникає питання про можливість його використання в широкій клінічній практиці. Згідно з даними більшості зарубіжних діагностичних центрів, вимірювання ТКП у плода в ранні терміни вагітності вдається в 90–100 % спостережень (B.R. Benacerraf, 2003; M. Cendron et al., 2003). В наших дослідженнях оцінка комірного простору виявилася можливою у переважної більшості плодів.

Для оцінки ТКП необхідні діагностичні критерії, якими є нормативні показники цього ехографічного маркера. В більшості перших досліджень розширенням комірного простору вважали його збільшення понад 3 мм. Останніми роками в практиці зарубіжних центрів пренатальної діагностики все більшого поширення набувають процентильні криві, оскільки вони дозволяють об’єктивніше оцінювати індивідуальні особливості розвитку плода і точніше діагностувати патологічні зміни (В.О. Товстановська, 2005; М.В. Медведев и соавт., 2006; И.Ю. Гордиенко, 2007).

Об’єктивною підставою розробки процентильних кривих ТКП є той факт, що цей параметр дещо збільшується в терміни від 11 до 14 тижнів вагітності. В наших дослідженнях ТКП також не була постійною величиною і збільшувалася в терміни від 11 до 14 тижнів вагітності, складаючи, в середньому, 1,4 мм в 11 тижнів і 1,6 мм в 13–14 тижнів

Особливий інтерес представляють дані про 95 процентиль, оскільки він є верхньою межею нормативних значень ТКП плода і дорівнює, за нашими даними, 2,2 мм в 11 тижнів і 2,4 мм в 13–14 тижнів. Доказом необхідності розробки і вживання власних нормативів популяцій ТКП плода є динаміка у термінах виявлення розширеного комірного простору плода при проведенні ультразвукового обстеження у ранні терміни вагітності (табл. 4).

Таблиця 4

**Терміни виявлення розширеного комірного простору**

**плода при проведенні ультразвукового обстеження**

**в 11–14 тижнів вагітності**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Термін вагітності | n | % |
| 11 тижнів 0 днів – 11 тижнів 6 днів | 6 | 30,0 |
| 12 тижнів 0 днів – 12 тижнів 6 днів | 5 | 25,0 |
| 13 тижнів 0 днів – 14 тижнів 0 днів | 9 | 45,0 |
| Всього | 20 | 100,0 |

В багатьох зарубіжних дослідженнях останніх років, присвячених ранній пренатальній діагностиці хромосомних дефектів у плода, було показано, що ТКП є інформативним ультразвуковим маркером для формування серед вагітних групи ризику щодо народження дітей з хромосомними аномаліями.

В наших дослідженнях в ході пренатального і постнатального каріотипіювання плодів або новонароджених хромосомні аномалії в обстеженій групі з розширенням комірного простору в 11–14 тижнів вагітності також були діагностовані в 4 (20,0 %) випадках. Таким чином, хромосомні дефекти були знайдені, в середньому, у кожного п’ятого плода з розширеним комірним простором у ранні терміни вагітності, що підтверджує високу ефективність цього ультразвукового маркера.

Іншим важливим напрямом пренатальної діагностики в ранні терміни вагітності є виявлення природжених вад. У наших дослідженнях чутливість трансвагінальної ехографії в 11–14 тижнів вагітності при різних природжених вадах склала 43,6 % (табл. 5 і табл. 6).

*Таблиця 5*

**Спектр виявлених природжених вад**

**в 11–14 тижнів вагітності**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Нозологічна форма | Абсолютне число | Відносний показник (%) |
| Аненцефалія або екзенцефалія | 9 | 37,5 |
| Черепно-мозкова грижа | 4 | 16,7 |
| Кістозна гігрома шиї | 4 | 16,7 |
| Омфалоцеле | 2 | 8,3 |
| Мегацистік | 2 | 8,3 |
| Вади опорно-рухового апа-  рату | 3 | 12,5 |
| Всього | 24 | 100,0 |

Таблиця 6

**Спектр природжених вад, виявлених у другій**

**половині вагітності**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Нозологічна форма | Абсолютне число | Відносний показник (%) |
| Вада Арнольда-Кіарі | 1 | 4,0 |
| Агенезія мозолястого тіла | 1 | 4,0 |
| Синдром Денді-Уокера | 1 | 4,0 |
| Розщілени обличчя | 2 | 8,0 |
| Кістозна аденоматозна вада  розвитку легенів | 1 | 4,0 |
| Діафрагмальна грижа | 1 | 4,0 |
| Лімфангіома шиї | 1 | 4,0 |
| Вади серця | 2 | 8,0 |
| Атрезія дванадцятипалої  кишки | 2 | 8,0 |
| Однобічна мультикістозна  дисплазія нирки | 3 | 12,0 |
| Гідронефроз | 5 | 20,0 |
| Агенезія однієї нирки | 1 | 4,0 |
| Аномальна установка стоп | 3 | 12,0 |
| Множинні вади розвитку | 1 | 4,0 |
| Всього | 25 | 100,0 |

Оскільки в нашій країні подібні дослідження були поодинокими (І.Ю. Гордієнко, 2007), заслуговує на увагу порівняльний аналіз одержаних нами даних із зарубіжними аналогами (T.J. Clark, 2007).

Згідно з проведеним аналізом опублікованих результатів, чутливість трансабдомінальної ехографії в пренатальній діагностиці природжених вад в ранні терміни вагітності складає в середньому тільки 32,3 %. Тому в наших дослідженнях, так само, як в більшості зарубіжних досліджень, була вибрана трансвагінальна ехографія, яка дозволила, в середньому, виявити 50,9 % усіх природжених вад.

Іншим важливим питанням, що вимагає обговорення, є вибір підходу до обстеження жінок у ранні терміни вагітності. В даний час в жодній країні світу немає скринінгового підходу, оскільки для цього необхідно обстежувати не менше 80 % усіх пацієнток, плануючих виношування вагітності. Тому переважно обстеження в центрах пренатальної діагностики проводиться у консультативному і безвибірковому режимах.

Проведений нами аналіз показав, що при консультативному обстеженні було діагностовано у ранні терміни, в середньому, 67,6 % усіх вад, а при безвибірковому – 42,1 %. Поза сумнівом, що консультативне обстеження є більш чутливим, але, при цьому, охоплення пацієнток значно поступається безвибірковому обстеженню, яке наближається до скринінгового режиму. Тому саме результатам безвибіркового підходу слід надавати особливу увагу, оскільки в наших дослідженнях у більшості пацієнток з природженими вадами розвитку у плода не було наголошено на будь-яких чинниках ризику.

Одержані нами дані про точність ранньої пренатальної ультразвукової діагностики природжених вад – 43,6 % – повністю відповідають кращим світовим аналогам – 42,1 %.

Цьому в значній мірі сприяв оптимальний вибір оцінюваних структур і органів плода при скринінговому ультразвуковому дослідженні в 11–14 тижнів вагітності, який, з одного боку, є високо інформативним, а з іншого – є прийнятним в широкій клінічній практиці.

Запропонована нами схема обстеження включала оцінку наступних структур і органів плода:

– кістки склепіння черепа;

– «метелик»;

– хребет;

– шлунок;

– передня черевна стінка;

– сечовий міхур;

– кістки кінцівок.

Ми не зовсім згодні з частиною наших зарубіжних колег (S.A. Koff, 2005; V. Cerri et al., 2006), які пропонують складніші схеми обстеження в ранні терміни вагітності. Адже ці схеми надалі потрібно використовувати в повсякденній практичній діяльності як лікарям регіональних центрів пренатальної діагностики, так і фахівцям, що працюють на I рівні.

Дослідження, які проведено нами, переконливо доводять необхідність включення оцінки комірного простору плода і розділу «Анатомія плода» у протокол скринінгового ультразвукового дослідження в 11–14 тижнів вагітності, що дозволить значно покращити ранню пренатальну діагностику природжених і спадкових захворювань.

При виявленні розширення комірного простору і, або природжених вад необхідне проведення комплексного допологового обстеження, включаючи вивчення каріотипу. У випадках нормального каріотипу і відсутності поєднаних аномалій показано динамічне ехографічне спостереження і обстеження в неонатальному періоді.

Таким чином, як показали результати проведених досліджень, рішення наукової задачі – підвищення ефективності ранньої діагностики і ефективного прогнозування перинатальної патології, особливо у жінок груп високого ризику, повинне носити комплексний характер з урахуванням даних ехографічного обстеження в ранні терміни вагітності і висновку про доцільність виношування вагітності і подальшої тактики її ведення.

**ВИСНОВКИ**

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення актуального наукового завдання – підвищення ефективності ранньої діагностики і прогнозування природженої і спадкової патології у жінок груп високого ризику на підставі розробки діагностичних і прогностичних критеріїв перинатальної патології з використанням клінічних і ехографічних методів дослідження.

1. Серед основних причин перинатальних втрат вагітності переважають гіпоксичні ураження (60,0 %) та природжені вади розвитку (40,0 %). Серед усіх випадків природжених вад найчастіше мали місце множинні вади розвитку (50,0 %) та гідроцефалія (20,0 %), рідше – спинномозкова грижа (15,0 %) та аненцефалія (15,0 %).
2. Клінічний перебіг вагітності і пологів у жінок з перинатальними втратами в анамнезі характеризується високою частотою загрози переривання вагітності   
   (у І половині – 20,0 % , у ІІ – 21,7 %); плацентарної недостатності (52,2 %); дистресу плода (47,8 %); передчасного розриву плодових оболонок (45,7 %) і аномалій пологового діяльності (41,3 %).
3. Перинатальна патологія у жінок з плодовими втратами в анамнезі характеризується високою частотою перинатальної смертності (65,2‰), а також значним рівнем постгіпоксичної енцефалопатії (26,1 %), середньо-тяжких форм асфіксії (21,7 %), внутрішньоутробного інфікування (13,0 %).
4. Функціональний стан фетоплацентарного комплексу у жінок з перинатальними втратами в анамнезі характеризується високим рівнем ехографічних змін з боку плаценти (46,0 %) і дизгормональних порушень: достовірне зниження вмісту Е (р<0,05) при одночасному збільшення рівня   
   Кр (р<0,05).
5. Трансвагінальна ехографія є високо інформативним методом пренатальної діагностики у ранні терміни вагітності і дозволяє виявити 43,6 % усіх природжених вад.
6. Розроблені нормативні значення ТКП плода, залежно від чисельних значень його КТР, дозволяють своєчасно діагностувати різні хромосомні аномалії у ранні терміни вагітності.
7. Запропонований протокол оцінки анатомічних структур і органів плода при скринінговому ультразвуковому обстеженні в 11–14 тижнів вагітності, включаючи обов’язкову оцінку ТКП , анатомічних структур і органів плода, дозволяє з високою ефективністю діагностувати природжені вади в ранні терміни вагітності.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Прогнозування перинатальної патології в подружніх парах з плодовими втратами в анамнезі повинне носити суто індивідуальний характер, з урахуванням основних „материнських” і „батьківських” факторів ризику.
2. При трансвагінальному ультразвуковому скринінговому дослідженні плода в 11–14 тижнів вагітності необхідно здійснювати оцінку ТКП і наступних анатомічних структур і органів: кістки склепіння черепа, „метелик”, хребет, шлунок, передня черевна стінка, сечовий міхур і кістки кінцівок.
3. При діагностуванні збільшення ТКП і, або природжених вад у плода в ранні терміни вагітності необхідне проведення пренатального каріотипіювання для виключення хромосомних аномалій.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ**

**ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Бокучава Р. А. Современные аспекты скринингового ультразвукового обследования в ранние сроки беременности / Р. А. Бокучава // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П.Л. Шупика. – К., 2006. – Вип. 15, кн. 3. – С. 12–15.
2. Бокучава Р.А. Диагностическое значение трансвагинальной эхографии в 11–14 недель беременности для выявления врожденных пороков развития /   
   Р. А. Бокучава //Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики : зб. наук. праць. – Київ-Луганськ, 2007. – Вип. 14. –   
   С. 217–221.
3. Бокучава Р. А. Оптимизация пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний / Р. А. Бокучава // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 2. – С. 20–22.
4. Бокучава Р. А. Повышение эффективности ранней диагностики врожденных пороков развития / Р. А. Бокучава // Тез. докл. науч.-практ. конф. „Актуальные аспекты перинатальной медицины” (Киев, 19 декаб. 2006 г.). – Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 4. – С. 193.

### АНОТАЦІЯ

**Бокучава Р. О. Оптимізація пренатальної діагностики природжених і спадкових захворювань**. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2009.

## **Наукова робота присвячена підвищенню ефективності пренатальної діагностики природжених|вроджених| і спадкових|спадкоємних| захворювань у ранні терміни вагітності на основі розробки діагностичних і прогностичних критеріїв з використанням клініко-ендокринологічних| і ехографічних| досліджень. Проведено комплексний аналіз діагностичних можливостей|спроможностей| трансвагінальної| ехографії| в пренатальній діагностиці спадкових|спадкоємних| і природжених|вроджених| захворювань у ранні терміни вагітності при скринінговому обстеженні. Розроблено регіональні процентильні| значення нормативних показників товщини комірного простору плода залежно від чисельних значень його копчико-тім’яного| розміру у ранні терміни вагітності. Визначено об’єм|обсяг| оцінюваних анатомічних структур плода в 11–14 тижнів вагітності і доведено його високу інформативність в ранній ультразвуковій пренатальній діагностиці природжених вад. На підставі отриманих результатів запропоновано і запроваджено|впроваджувати| комплексний протокол ультразвукового дослідження плода в ранні терміни вагітності для перинатальних центрів з метою підвищення ефективності допологового виявлення широкого спектру природженої|вродженої| і спадкової|спадкоємної| патології.**

**Ключові слова**: пренатальна діагностика, природжені і спадкові захворювання, оптимізація.

### SUMMARY

**Bоkuchava R. A. Optimisation** **prenatal diagnostics of congenital and hereditary diseases**. – Manuscript.

Thesis for a degree of candidate of medical sciences in specialty 14.01.01 – obstetric and genecology. – P. L. Shupik National Medical Academy of Post-Graduate Education of Health of Ukraine, Kуiv, 2009.

## **Scientific** **work** **is devoted** **efficiency** **increase** **prenatal diagnostics of congenital and hereditary diseases in early terms of pregnancy on the basis of working out diagnostic and prognostical criteria with use сlinical-endocrinological and ehografical researches. The complex analysis of diagnostic possibilities transvaginal ehografia in prenatal diagnostics of hereditary and congenital diseases in early terms of pregnancy is carried out** **at scrining inspection. Are developed regional procentile values of standard indicators of a thickness collar spaces of a bornt depending on numerical values of its kopchiko-parietal size in early terms of pregnancy. The volume of estimated anatomic structures of a born in 11–14 weeks of pregnancy** **is defined** **and is proved its high informatical in early ultrasonic prenatal to diagnostics of congenital defects in early terms of pregnancy. On the basis of the received results the complex report of ultrasonic research of a born in early terms of pregnancy for perinatal centres for the purpose of increase of efficiency of antenatal revealing of a wide spectrum of a congenital and hereditary pathology is offered and introduced.**

**Key words**: prenatal diagnostics, congenital and hereditary diseases, optimisation.

### АННОТАЦИЯ

**Бокучава Р. А. Оптимизация пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний.** – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2009.

## **Научная работа посвящена повышению эффективности пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний в ранние сроки беременности на основе разработки диагностических и прогностических критериев с использованием клинико-эндокринологических и эхографических исследований. Проведен комплексный анализ диагностических возможностей трансвагинальной эхографии в пренатальной диагностике наследственных и врожденных заболеваний в ранние сроки беременности при скрининговом обследовании. Разработаны региональные процентильные значения нормативных показателей толщины воротникового пространства плода в зависимости от численных значений его копчико-теменного размера в ранние сроки беременности. Определен объем оцениваемых анатомических структур плода в 11–14 недель беременности и доказана его высокая информативность в ранней ультразвуковой пренатальной диагностике врожденных пороков. На основании полученных результатов предложен и внедрен комплексный протокол ультразвукового исследования плода в ранние сроки беременности для перинатальных центров с целью повышения эффективности дородового выявления широкого спектра врожденной и наследственной патологии.**

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что среди основных причин перинатальных потерь беременности преобладают гипоксическое| поражение (60,0 %) и врожденные пороки развития (40,0 %). Среди всех случаев врожденных пороков развития чаще всего имели место множественные пороки|порок| развития (50,0 %) и гидроцефалия (20,0 %), несколько реже – спинномозговая грыжа (15,0 %) и анэнцефалия (15,0 %). Перинатальная патология у женщин|жены| с плодовыми потерями в анамнезе характеризуется высокой частотой перинатальной смертности (65,2 %), а также значительным уровнем постгипоксической| энцефалопатии (26,1 %), средне-тяжелых форм асфиксии (21,7 %) и внутриутробного инфицирования (13,0 %). Трансвагинальная эхография| является высоко информативным методом пренатальной диагностики в ранние сроки|термин| беременности и позволяет выявить 43,6 % всех врожденных пороков|порока|. Разработанные нормативные значения толщины воротникового пространства плода,| в зависимости от численных значений его копчиково-теменного размера, позволяют своевременно диагностировать разные|различные| хромосомные аномалии в ранние сроки|термин| беременности. Предложенный протокол оценки анатомических структур и органов плода| при скрининговом ультразвуковом обследовании в 11–14 недель беременности позволяет с высокой эффективностью диагностировать врожденные пороки в ранние сроки|термин| беременности. Разработанный комплекс пренатального обследования в 11–14 недель беременности, включая обязательную оценку толщины воротникового пространства и анатомических структур и органов плода|, позволяет обеспечить высокую эффективность ранней пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний.

**Ключевые слова**: пренатальная диагностика, врожденные и наследственные заболевания, оптимизация.

**СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АМО – амплітуда миттєвих осциляцій;

Е – естріол;

Кр – кортизол;

КТР – копчиково-тім’яний розмір;

ПГ – прогестерон;

ПЛ – плацентарний лактоген;

Прл – пролактин;

ТКП – товщина комірного простору;

УЗД – ультразвукове дослідження;

ХГ – хоріонічний гонадотропін.

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