
ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© Антонюк О. П., ¹Гнатейко О. З., ²Прокопчук Н. М., ²Гельнер Н. В.

УДК 611.012.013(075.8)

Антонюк О. П., ¹Гнатейко О. З., ²Прокопчук Н. М., ²Гельнер Н. В.

СУЧАСНИЙ СТАН ПРИРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ ЛЮДИНИ

Вищий державний навчальний заклад України

«Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці)

¹ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України» (м. Львів)

²Львівський міжобласний медико-генетичний центр (м. Львів)

petro.gryg@yahoo.com

Медико-генетичне консультування є важливою складовою частиною кожного етапу системи профілактичних заходів, однією з умов ефективного функціонування якої є співпраця акушерсько-гінекологічної і медико-генетичної служб МОЗ України в системі генетичного моніторингу. Профілактичні заходи які концентруються в систему профілактики, є на сьогодні єдиним шляхом зниження рівня природженої та спадкової патології. Їх можна розподілити поетапно наступним чином.

Преконцепційна профілактика включає, окрім санації сім'ї при планованій вагітності, заходи, спрямовані на зменшення рівня дії керованих чинників довкілля.

Пренатальна діагностика природженої і спадкової патології плода, яка забезпечує виявлення, в першу чергу, плодів, що мають ушкодження, несумісні з життям.

Скринуючі масові і селективні програми серед новонароджених дозволяють виявити деякі патологічні стани і забезпечити адекватну медичну допомогу хворим [10].

На сучасному етапі розвитку ПД (природжені вади) практично всюди впроваджується масовий біохімічний та ультразвуковий скринінги, застосовуються селективні обстеження в групах високого ризику. Інвазивні дослідження рекомендують проводити вагітним жінкам віком за 35 років. Наголошується на необхідності ранньої ультразвукової діагностики в I триместрі вагітності. На сьогодні в практичну діяльність поступово запроваджуються новітні пренатальні технології: пошук та дослідження клітин плода в материнській крові, визначення фетальних стовбурових клітин та нуклеїнових кислот у плазмі матері, ADAM 12 та інших потенціальних сироваткових маркерів. Останнім часом широко застосовуються методи фетоскопії та ембріоскопії як із діагностичною, так і з лікувальною метою. Ці методи використовуються не лише для ПД, а й для фетальної терапії та хірургії (внутрішньоутробна трансплантація гемо-

поетичних стовбурових клітин (вроджені імунodefіцитні стани та гемоглобінопатії), внутрішньоклітинна доставка генетичного матеріалу з лікувальною метою (хвороба Дюшена, муковісцидоз), фетоскопічна генна терапія вроджених вад легень, фетоскопічна оклюзія трахеї при важких діафрагмальних килах) [6].

Сучасний рівень розвитку медицини у розвинутих країнах дозволяє досягати 90% виживання всіх новонароджених з ПВР протягом 5 років, але ряд нозологій становлять велику медичну, соціальну, економічну проблему, тому пошук підвищення ефективності пренатальної діагностики (особливо у сім'ях з обтяженим репродуктивним анамнезом) та преконцепційної профілактики проводиться науковцями багатьох країн [5,10].

ПВР зумовлені хромосомними, генними, геномними мутаціями у більшості випадків виникають внаслідок нових молекулярних станів гена чи геному або успадковуються. Вони можуть бути зумовлені заміною основ, делецій, вставки або перестановки нуклеотидів всередині гена, зсуву рамки читування, повторів тринуклеотидів [20].

Частка хромосомних і геномних мутацій досить велика, Так, за даними Mueller такі порушення є у третині всіх двотижневих зародків [16]. Більша частина з них гине внутрішньоутробно, переважно в перший триместр вагітності.

Частоту хромосомної патології у новонароджених встановлено достатньо повно. Цьому сприяли безвибіркові цитогенетичні дослідження всіх живонароджених у ряді лабораторій США, Канади, Данії і Шотландії. Із 54749 дітей, хромосомні аномалії встановлені у 330, але у частині випадків це були збалансовані перебудови, які не можуть розцінюватися як хромосомні хвороби. Загальне число новонароджених з хромосомним дисбалансом – 0,34%. Відомо, що значна частина дітей з хромосомними захворюваннями народжується мертвими. За даними деяких авторів сумарно серед новонароджених і

дітей, які померли у перинатальному періоді хромосомні хвороби зустрічаються із частотою 1:200 [28]. Слід також зауважити, що велика кількість вагітностей, які закінчилися завмираннями та викиднями у першому триместрі – мали зародки із трисомією по 21, 18, 13 хромосомі, 45, X, поліплоїдію, а також інші патологічні каріотиби у матеріалах досліджень 149 викиднів та завмерлих вагітностей у першому триместрі (за даними авторів, які у 1999-2005 рр. проводили дослідження на базі Корнельського університету у Нью-Йорку) [26].

Частота вроджених аномалій у м. Києві серед усіх виходів вагітностей склала $36,23 \pm 0,61\%$ (серед живонароджених – $37,19 \pm 0,68\%$, мертвонароджених – $27,38 \pm 4,17\%$, самовільних та індукованих за медичними показаннями абортних плодів, які підтверджені патологоанатомічним дослідженням – $27,82 \pm 1,93\%$) [3]. Частота генетичних порушень з врахуванням розрахункових величин серед самовільних викиднів дорівнювала $61,14 \pm 0,81\%$.

Визначено структуру ВВР серед новонароджених м. Києва за даними генетичного моніторингу: природжені вади системи кровообігу (Q20-Q28) – 21,13%, природжені вади і деформації кістково-м'язової системи (Q65-Q79) – 19,96%, природжені вади розвитку статевих органів (Q50-Q56) – 11,72%, щілини губи та піднебіння (Q35-Q37) – 4,48%.

Розраховано частоту МВВР у м. Києві: серед живонароджених вона дорівнювала $1,02 \pm 0,11\%$, мертвонароджених – 7,82%, самовільних та індукованих абортних плодів – $8,13 \pm 1,05\%$. Загальна частота МВВР серед випадків живо-, мертвонароджених та абортних плодів склала $1,73 \pm 0,17\%$. Охарактеризована структура МВВР у народжених живими: 13,15% – генна патологія (7,89% – ауто-сомно-домінантна, 5,26% – ауто-сомно-рецесивна), 19,74% – хромосомна; 32,89% – мультифакторіальна патологія, 13,16% – вроджені вади екзогенного походження, 13,16% – спорадична патологія, 3,95% – хвороби з невідомим типом успадкування, 3,95% – хвороби з невизначеним типом успадкування.

Визначено загальну частоту синдрому Дауна у м. Києві – $1,25 \pm 0,11\%$. Серед живонароджених вона склала $1,24 \pm 0,13\%$, самовільних та індукованих абортних плодів – $1,51 \pm 0,46\%$. Питома вага регулярних трисомій серед обстежених цитогенетично пробандів (88,66%) дорівнювала 93,02%. Питома вага успадкованих мутацій серед обстежених сімей пробанда склала $4,55 \pm 3,91\%$.

Визначено структуру вродженої та спадкової патології в лікарняному реєстрі: серед генної патології 40,71% склали ауто-сомно-рецесивні хвороби, 38,05% – ауто-сомно-домінантні, 10,44% – спорадичні, 4,78 та 1,24% – X-зчеплені рецесивні та домінантні відповідно; питома вага патологічних станів з невідомим типом успадкування дорівнювала 4,60%, хвороб геномного імпринтингу – 0,18%. Серед хромосомних хвороб патологія ауто-сомно склала 83,33% з перевагою синдрому Дауна (64,18%), статевих хромосом – 16,67%. Встановлено рівень сегрегаційної та мутаційної компоненти серед генетичної патології: частка успадкованих мутацій серед генних хвороб з відомим типом успадкування дорівнювала

88,75%, набутих мутацій – 11,25%; серед випадків хромосомної патології ауто-сомно у сім'ях, обстежених цитогенетично, частка успадкованих мутацій склала 16,95%; нових мутацій – 83,05%.

Зміни показників народжуваності, смертності, тривалості життя свідчать про поглиблення демографічної кризи у нашій країні. Найбільш вагомим критерієм оцінки стану здоров'я популяції, впливу факторів зовнішнього середовища являються показники стану новонароджених, а власне розповсюдженість серед них вад розвитку. Дані літератури свідчать, що вроджені вади розвитку зустрічаються в середньому у 3-7% дітей, що народилися, а в 15% таких дітей вони несумісні з життям. Актуальність проблеми дослідження розповсюдженості вроджених вад розвитку, як одного із методів коректної оцінки здоров'я новонароджених та медико-екологічного стану території диктує необхідність додаткових досліджень цього питання [2].

Ретроспективне виявлення дітей з вродженими вадами розвитку, що проводилося в Росії (м. Новокузнецьк) довело, що в загальній структурі вроджених вад розвитку превалюють дефекти розвитку ЦНС (аномалії головного та спинного мозку) – 22,4%, множинні вади розвитку – 19,33%, аномалії розвитку сечовидільної системи – 16,94%, дефекти кістково-м'язової системи – 15,28%, інші – 15,27% [13].

Серед вад розвитку нервової трубки найчастіше зустрічається спинномозкова грижа (141 випадок, або 4,56 на 10000 народжень), друге місце займає аненцефалія. Всього за досліджуваний період виявлено 132 випадки аненцефалії, з них тільки 9 спостережені серед новонароджених, а 123 (93,18%) – виявлені при проведенні пренатальної діагностики. Популяційна частота даної вади серед новонароджених – 0,29 на 10000 народжень, а з урахуванням плодів – 4,27 на 10000 народжень, тобто майже в 15 разів вище. Таким чином, абсолютна кількість випадків цієї летальної вади попереджається на стадії внутрішньоутробного розвитку. Рідше всього в групі вад розвитку нервової системи спостерігається енцефалоцеле. Всього зареєстровано 18 випадків з частотою 0,58 на 10000 народжень. Таке співвідношення вад, що входять в групу дефектів нервової трубки, спостерігається у багатьох відомих реєстрах. Великий внесок вроджених вад розвитку в такі кризові показники, як дитяча захворюваність, інвалідність та смертність, визначає необхідність вивчення частоти, структури і розповсюдженості вроджених вад, передусім для планування оптимального об'єму діагностичних, лікувальних, реабілітаційних та, безумовно, профілактичних заходів [4].

Падіння народжуваності і збільшення смертності, в тому числі дитячої [22], ріст захворюваності та інвалідності дітей, що пов'язані з ПВР (до 40 – 50% перинатальної смертності та до 30% захворюваності) вказує на необхідність проведення ефективної профілактики ПВР, своєчасної та адекватної пренатальної діагностики (ПД). Вкрай необхідним є проведення даних заходів у сім'ях з репродуктивними втратами в анамнезі (самовільні викидні, завмерлі вагітності у різних термінах, випадки народження

дітей із хромосомною патологією, моногенними синдромами та мультифакторною патологією) [12].

Методи, застосовувані в ПД, доцільно розділити на непрямі, коли об'єктом дослідження є вагітна жінка, і прямі, коли досліджується сам плід. Останні можуть бути інвазивними (оперативними) і неінвазивними. Основне призначення непрямих методів – добір жінок груп високого ризику для подальшого поглибленого спостереження. Поряд з бактеріологічними дослідженнями на приховані інфекції та акушерсько-гінекологічний огляд важлива роль належить медико-генетичному консультуванню. При цьому вже на рівні жіночих консультацій жінка може одержати інформацію про те, чи належить вона до групи високого ризику народження дитини із вродженою чи спадковою патологією.

Неінвазивні методи ПД застосовуються масово (безвибірково) і включають: трикратне ультразвукове обстеження із обов'язковою оцінкою ультразвукових маркерів хромосомної патології (комірцевий простір, розмір носової кістки у першому триместрі; товщина шийної складки, співвідношення довжини стегнової кістки до біпаріетального розміру), а також визначення біохімічних маркерів сироватки крові вагітної (PAPP-білок, β XГ у першому триместрі та α FP, β XГ, некон'югований естріол НЗ). Цікавими є публікації про ефективне застосування ядерно-магнітного резонансу для діагностики вроджених вад розвитку нервової трубки (дефектів спинно-мозкового каналу, мозкових структур, агенезії мозолистого тіла [15,21,23], патології плаценти (placenta accreta) [7], а також деяких моногенних хвороб (нейрофіброматозу типу I) [11]. Враховуючи дані неінвазивної ПД вирішується питання доцільності проведення інвазивного дообстеження. Добре відомо, що 80-85% інвазивних втручань з метою ПД проводяться у жінок групи високого ризику. У даний час проблема надійної цитогенетичної діагностики плода людини вирішена. Широко застосовують хоріо-, плаценто-, амніоцентез, кордоцентез.

У великій базі даних 19 реєстрів природжених вад розвитку 11 Європейських країн проводився аналіз ефективності застосування ультразвукових маркерів для ПД хромосомних хвороб. Це дослідження включало 1738 випадків хромосомних аномалій серед 664340 новонароджених, мертвонароджених та перерваних плодів не залежно від віку матері, яке проводилося в період 1996-1998 рр. Найчастіше зустрічався синдром Дауна (n=1050), трисомія по 18 парі (n=191), синдром Тернера (n=125), трисомія по 13 парі (n=86), трипллідія (n=56). Ультразвукові маркери з відхиленнями у 37,7% із обстежуваних та у 28,6% після дообстежень (в т. ч. інвазивних) проведено елімінацію плодів. Маркери малоінформативні (у 5,7%) для синдрому Клайнфельтера, та високоінформативні (у 78,6%) для трипллідії. Чутливість для синдрому Дауна 26,4%. У 75,9% випадків вагітності перервані, 655 випадків виявлено завдяки ультразвуковому скринінгу [17].

Дані Нідерландських авторів показують кількість перерваних вагітностей у зв'язку із виявленими вадами розвитку і порівнюють їх із даними EUROCAT,

а також аналізують як це впливає на зменшення смертності новонароджених [32].

За узагальненими світовими даними, ефективність ПД хромосомних хвороб в середньому 5%, причому більше половини всіх хромосомних порушень припадає на трисомію по 21 хромосомі. Подальший прогрес в напрямку ПД хромосомних і генних захворювань буде досягнутий із широким застосуванням методів молекулярної цитогенетики [1].

Шляхом різних методів пренатальної діагностики виявляють більшу частину вроджених вад розвитку, хромосомну патологію, моногенні та мультифакторні синдроми, в т. ч. несумісні з життям або такі, які ведуть до глибокої інвалідизації, а також курабельні хвороби, які піддаються успішній хірургічній корекції. Ряд авторів із Словенії [29] провели дослідження щодо ПД важкої комбінованої патології серця (стенноз легеневої артерії із дефектом міжшлуночкової перетинки СЛА-ДМШ) включаючи інвазивні методи дообстеження (цитогенетичні та молекулярно-генетичні). У 19 із 21 випадків достовірно діагностовано СЛА-ДМШ із різними варіантами основного стовбуру чи гілок (90%), із постнатальною чи патанатомічною верифікацією. Анеуплоїдії виявлені у 4 із 25 досліджуваних випадків (16%) та шляхом флуоресцентної *in situ* гібридизації (FISH) ідентифікована делеція 22q11.2 у 6 із 23 пацієнтів (26%). П'ятеро із 27 пацієнтів (19%) мали вади інших органів та систем, 11 вагітностей перервано, 11 із 16 новонароджених вижили у неонатальному періоді 15 із 16 (94%, 95% із довірчим інтервалом (CI) від 70 до 100), до одного року вижили 9 із 12 (75%, 95% (CI) від 43 до 95) та до двох років 5 із 9 (56%, 95% із довірчим інтервалом (CI) від 21 до 86). Проводяться дослідження про достовірність пренатальної діагностики [18]. Так група авторів протягом 43 місяців порівнювала дані ПД та автопсії. Із 76 перерваних вагітностей за цей період у 25 випадках хромосомна патологія, у 36 морфологічні аномалії розвитку, у 15 інші акушерські ситуації. Повне співпадіння діагнозів у 61,1%, випадків неспівпадіння у даному дослідженні не зафіксовано. У 38,9% дані ПД доповнилися на автопсії, але основний діагноз співпадав.

Кількість моногенних захворювань, доступних молекулярній діагностиці переважає 1000. Вдосконалюються ефективні та універсальні методи – полімеразної ланцюгової реакції, FISH-метод. Проте дані методи мають суттєве обмеження внаслідок високої вартості та кількості нозологічних одиниць. У світі широко застосовуються молекулярно-генетичні та біохімічні методи у пренатальній діагностиці. Зокрема проведено роботу, у якій діагностували ферментопатії у плодів із неімунною водянюкою. У 75 випадках неімунних водянок проведено інвазивну ПД і досліджено мукополісахариди, олігосахариди, та 21 лізосомальний фермент і навколоплідних водах та культивованих амніоцитах. В результаті поставлено 4 та запідозрено 2 дефекти лізосомальних ферментів (5,3-8%) [32]. Шляхом молекулярно-генетичного аналізу діагностовано пренатально тирозинемію типу II [27].

За допомогою пренатального скринінгу не можна встановити точного діагнозу та виявити всі випадки

аномалій, проте він дає змогу виділити групу вагітних, у яких ризик розвитку хромосомних аномалій вищий за ризик ускладнень інвазивної діагностики. Пренатальний скринінг є різновидом популяційного скринінгу і має охоплювати всіх вагітних жінок. Здебільшого скринінг використовують для виявлення хромосомних синдромів та певних вад розвитку: дефектів передньої черевної стінки, невральної трубки. Пренатальний скринінг запроваджено в медичну практику в 1973 р., коли вперше було доведено чіткий взаємозв'язок між віком матері та ризиком народження дитини з синдромом Дауна.

Пренатальний скринінг має бути максимально точним, що можливо лише за умови дотримання цілої низки вимог:

- чіткої прив'язки до строку вагітності;
- поєднання скринінгу I та II триместрів;
- поєднання біохімічного та ультразвукового скринінгів;
- правильного вибору біохімічних маркерів та надійності методів біохімічної діагностики;
- надійних алгоритмів розрахунку ризиків. Скринінг повинен бути максимально швидким та справляти мінімальне стресове навантаження на вагітну. Пацієнтці необхідно надавати інформацію про мету скринінгу та подальші дії у разі віднесення її до групи ризику.

Під час пренатального скринінгу розрахунки ризиків ґрунтуються на визначенні МоМ (multiple of median) – медіанної концентрації аналіту для конкретного строку вагітності. Для більш точного розрахунку використовується скоригована МоМ – поправка на масу тіла, вік, багатоплідність та фактори ризику (цукровий діабет, гормональна терапія, паління тощо). Лабораторія повинна мати точні дані про строк вагітності та всі фактори, необхідні для розрахунку скоригованих МоМ. Неповні чи неточні дані можуть стати джерелом значних помилок у розрахунку ризиків. Більш достовірні результати можна отримати при комбінації з даними УЗД. За результатами УЗД розрахунок строку вагітності проводиться на основі величини куприково-тім'яного розміру (КТР), а не за датою останньої менструації. Для розрахунку ризику необхідно враховувати дату УЗД, КТР, візуалізацію кісток носа та товщину комірцевого простору, що в комбінації з рівнем β -ХГЛ та РАРР-А дає змогу досягнути ступеня виявлення хромосомної патології на рівні 92-96%.

Розрахунок ризику – основа будь-якої скринінгової програми. Базові значення порогового ризику в різних країнах коливаються від 1:250 до 1:300. Скринінг I триместру дає змогу залежно від ступеня ризику виділити 3 групи вагітних: високого (ризик >1:250), середнього (ризик 1:250-1:1000) та низького (ризик <1:1000) ризику. Вагітним високого ризику проводять інвазивні обстеження з подальшим визначенням каріотипу плода. Останнім часом виділяють так звану граничну групу, в якій ризик становить 1:250-1:300. Саме в цій групі пропускається більшість спадкових аномалій. Таким жінкам у II триместрі повторно проводиться скринінг із визначенням β -ХГЛ, α -фетопротеїну, некон'югованого естріолу. Вагітним, у яких повторний ризик залишається

високим, рекомендується проведення інвазивного дослідження. Вагітним невисокого ризику на 16-18 тижнях вагітності проводиться скринінг II триместру, що передбачає визначення α -фетопротеїну. Планове УЗД із доплерометрією проводиться на 20-22 тижнях вагітності. Такий скринінг дає змогу в 73% випадків виявити множинні та ізольовані вади розвитку нехромосомної етіології, в 99% – відкриті дефекти нервової трубки та передньої черевної стінки.

Головною причиною кількісних хромосомних аномалій у плода є нерозходження хромосом у процесі мейозу, у результаті якого виникають хромосомно нерівнозначні гамети – сперматозоїди та яйцеклітини, що мають зайву хромосому або з недостачею хромосоми. Участь хромосомно нерівнозначних гамет у заплідненні призводить до утворення зигот із трисоміями або моносоміями. Таким чином, процес мейозу, що забезпечує значні переваги для виду в цілому, супроводжується певним відсотком дефектів на індивідуальному рівні. Усі моносомії елімінуються на передімплантаційному етапі чи в процесі імплантації, за винятком деяких випадків моносомії X. Більшість трисомій та поліплоїдій припиняють розвиток у I триместрі вагітності, окрім деяких випадків трисомії X, синдрому Клайнфельтера (XXY), трисомії 21, трисомії 18 та деяких інших.

Вірогідність нерозходження хромосом становить 1-1,5% на кожен хромосомну пару. Відсоток хромосомної патології може бути вищим у жінок старшого репродуктивного віку, які зазнали впливу мутагенних факторів, у разі вродженої нестабільності мейозу, дії шкідливих чинників (враховуючи ятрогенні) в період пренатального розвитку. Втім, не виключено, що хромосомна патологія плода може виникнути в подружньої пари без жодних факторів ризику.

Оскільки природжені хромосомні аномалії можуть виникнути у будь-якої жінки, а проведення інвазивної пренатальної діагностики пов'язане з деяким ризиком ускладнень вагітності, було розроблено методи виявлення груп ризику розвитку найбільш значущих хромосомних аномалій за допомогою неінвазивних методів (пренатальний скринінг).

Надзвичайно важливе значення має виявлення метаболічних відхилень із подальшим з'ясуванням механізмів їх реалізації в організмі та можливих наслідків для організму плода. Біохімічна діагностика передбачає проведення пошуку об'єктивних показників, що характеризують функціональний стан органів та систем плода. Цей вид діагностики дає змогу забезпечити своєчасне виявлення прихованих ознак розвитку порушень метаболічних процесів ще задовго до виникнення органічних змін і проявів клінічної симптоматики.

Оскільки плід тісно пов'язаний із організмом матері, застосування різноманітних біохімічних методів дає змогу комплексно оцінити стан метаболічних процесів як матері, так і плода. Таким чином можна проаналізувати метаболізм вуглеводів, ліпідів та азотовмісних сполук. Ведеться інтенсивний пошук маркерів того чи іншого захворювання – як спадкового, так і набутого, що дають змогу однозначно діагностувати певну патологію. Так, у 2000 р. було відкрито маркерні білки, наявність яких у пуповинній

крові, а згодом у крові новонародженого однозначно вказує на ризик захворювання олігофренією, аутизмом чи синдромом Дауна.

На ранніх етапах розвитку плацента виконує роль легень, печінки, шлунково-кишкового тракту та нирок плода, але в процесі пренатального розвитку відбувається поступовий перехід функцій від плаценти до різних органів. Термін вагітності 25-28 тижнів можна розглядати як один із критичних періодів, коли функціональна недостатність того чи іншого органу проявляється вираженими біохімічними відхиленнями. Оцінка функціонування внутрішніх органів плода, що проводиться з урахуванням активності ферментів, рівня креатиніну, білірубину, сечовини, дає змогу оцінити ступінь ендогенної інтоксикації та стан компенсаторних механізмів, скоригувати тактику ведення вагітності та пологів [10].

Близько 5% природжених аномалій пов'язані з дією лікарських засобів, 30% зумовлені впливом біологічних, фізичних (у тому числі радіаційних), хімічних факторів зовнішнього середовища (побутові, промислові, сільськогосподарські), 65% – результат комбінованого впливу (у тому числі лікарських засобів) факторів, особливо генетичних порушень, та інших дефектів спадкового апарату. За даними міжнародних досліджень (1148 медичних закладів у 22 країнах світу), близько 85% жінок протягом вагітності приймають в середньому близько 3 лікарських засобів: антибактеріальні, протианемічні препарати та анальгетики. Певну небезпеку становить прийом цими жінками гормональних контрацептивів. Залишкова кількість гестагенного препарату тривалості дії депо-провера визначаються в крові через 9 місяців після одноразової ін'єкції. Якщо вагітність настає раніше за повне звільнення організму від медоксипрогестерону, можлива його тератогенна дія.

Препарат ацитретин – синтетичний аналог ретиноевої кислоти – використовується в лікуванні вродженого іхтіозу та псоріазу. Один із його метаболітів етретинат, що має період напіввиведення 120 діб, в експерименті може чинити тератогенну дію. Пацієнтки дітородного віку протягом 4 тижнів до початку терапії та наступні 2 роки після її закінчення повинні користуватися ефективними методами контрацепції.

Факторами, що визначають можливість використання лікарських засобів у перинатології, є безпечність для матері, перебігу вагітності та плода, безпечність віддалених ефектів (стан органів та систем, фізичний та психічний розвиток дитини, вплив на майбутнє покоління).

До категорії X належать препарати, тератогенну дію яких доведено в експерименті та клініці. Ризик використання таких препаратів, безумовно, переважає можливу користь, тому такі лікарські засоби категорично протипоказані вагітним та жінкам, які можуть завагітніти.

До категорії D належать препарати, використання яких під час вагітності пов'язане з ризиком.

Преконцепційна профілактика полягає у клінічному обстеженні подружжя, санації хронічних вогнищ інфекції, виявленні ендокринних порушень, хвороб подружжя, дослідженні генеалогічного де-

рева та вітамінотерапії в періоді планування та першому триместрі вагітності. Доведено ефективність прийому фолієвої кислоти у дозі більше необхідної добової 2-4 мг з метою профілактики дефектів невральної трубки та інших вад у потомства [31]. Слід зауважити, що природними джерелами фолатів є значна кількість продуктів харчування.

Про те, що дефіцит фолієвої кислоти у жінок дітородного віку призводить до розвитку природженої патології відомо вже протягом 50 років. Дефекти нервової трубки являються одними із самих серйозних вроджених вад, *spina bifida* та аненцефалія. Щорічно в США вони реєструються в 1 випадку на 1000 вагітностей, а приблизно 4000 вагітностей перериваються як спонтанно, так і штучно із-за порушень розвитку центральної нервової системи плода. У 1964 р. Lancet опублікував результати дослідження, що проводилося в Ліверпулі, в якому з 98 жінок, що дали життя дітям з дефектами центральної нервової системи, у 54 було встановлено порушення метаболізму фолієвої кислоти [8].

Ілюструвати можливість профілактики вроджених вад розвитку можна на прикладі обміну гомоцистеїну. Відомо, що гомоцистеїн є продуктом перетворення метіоніну, одної з восьми незамінних амінокислот, володіє вираженою токсичною дією на клітину. Для захисту клітини від його пошкоджуючої дії існують спеціальні механізми для виведення цієї сполуки з клітини в кров. Для перетворення надлишку гомоцистеїну в метіонін потрібні високі концентрації активної форми фолієвої кислоти (5-метилтетрагідрофолата). Основним ферментом, що забезпечує перетворення фолієвої кислоти в її активну форму, являється 5,10-метилентетрагідрофолатредуктаза (MTHFR). Зниження активності цього фермента являється однією з важливих причин накопичення гомоцистеїну в організмі. Ген MTHFR у людини розташований на короткому плечі першої хромосоми-1p36.3. Існує декілька його алельних варіантів, що викликають важку недостатність MTHFR. Найбільш загальний дефект асоціюється з невисокою гіпергомоцистеїнемією в результаті точкової мутації в 4-му екзоні, що пов'язано із заміною цитозину (C) на тимін (T) в 677 нуклеотиді від початку рамки зчитування (C677→T). Це призводить до заміни амінокислотного залишку валіну на аланін у функціонуючому ензимі. В людей гомозиготних по цій мутації, відмічається термолабільність MTHFR та зниження активності фермента приблизно до 35% від середнього значення. Наявність цієї мутації супроводжується підвищенням рівня гомоцистеїну в крові. Іншим варіантом поліморфізму гену MTHFR являється заміна аденіну (A) на цитозин (C) в позиції 1298. Це призводить до заміни залишку глютаміну на залишок аланіну в регуляторному доміні ферменту, що супроводжується невеликим зниженням його активності. В людей гомозиготних по мутації A1298C, відмічається зниження активності MTHFR приблизно до 60% від норми. Алель C677T широко розповсюджений в популяції — у представників європейської раси частота гомозигот складає біля 10-12%, а гетерозигот — біля 50%. За частотою варіантів цього алеля існують значні міжрасові та між-

етнічні відмінності. Частіше всього ген зустрічається у європейців, рідше всього – у чорношкірих африканців. У Європі найменша частота алеля С677Т виявляється у скандинавів, а найбільша — у жителів Середземномор'я. Незалежно від регіону, наявність алеля С677Т пов'язана з підвищенням рівня гомоцистеїну плазми, у гомозигот це підвищення виражене в більшій мірі, ніж у гетерозигот. Чисельні дослідження виявили підвищену частоту алеля С677Т серед матерів, батьків та дітей при наявності дефекта нервової трубки у плода. Виявлена досить висока кореляція частоти алеля С677Т в популяції з частотою дефектів нервової трубки. На даний час зв'язок дефектів нервової трубки у плода з гомозиготністю матері по алелю С677Т рахується доведеним. Проте не завжди розвиток вищезгаданих дефектів обумовлений низьким статусом фолатів у вагітних, пов'язаний з алелем С677Т, що вказує на важливість адекватного поступлення фолієвої кислоти в організм під час вагітності [9].

Basso і співавтори [19] досліджували ризик повторення природжених аномалій в залежності від зміни генетичних і екологічних факторів у сім'ях з обтяженим акушерсько-генетичним анамнезом (випадки ПВР). Обстежено 8671 жінок, які народили дитину з діагностованою попередньою ПВР між 1980 і 1992, з них 474 (5,5%) жінок народило іншу дитину з ПВР, у 155 (1,8%) випадків були подібні ПВР між сибсами або напівсибсами. У випадку, коли батько змінився, ризик подібної аномалії був істотно нижчим (OR = 0.26, 95% CI). Вищий соціальний статус був пов'язаний з більш низьким ризиком (OR = 0.67, 95% CI) для середньої групи статусу і OR = 0.49, 95% CI для найвищої групи статусу. Підвищення в соціальному статусі між двома вагітностями автори пов'язують зниження випадків повторення ПВР.

Яскравим прикладом поступу у пренатальній діагностиці, моніторингу та прекоцепційній профілактиці та причиною для оптимістичних підходів є дослідження E. Gucciardi та співавторів, де вивчалася частота виникнення дефектів невральної трубки в Онтаріо. Рівень коливався від 11.7 на 10000 вагітностей в 1986 до 16.2 на 10000 в 1995, і знизився до 8.6 на 10000 до 1999 рр. Рівень індукованих викиднів з причин даної вади виріс з 17.5 на 10000 абортів в 1986 до 50.7 на 10000 в 1995 і впав до 28.7 на 10000 в 1999 рр. Автори приходять до висновку, що ріст частоти в період 1986-1995 рр. пов'язаний з вдосконаленням і широким впровадженням пренатальної діагностики, а різке зниження 1995-1999 рр. викликане практичним застосуванням прекоцепційної профілактики фолієвою кислотою [14].

Цікавим є дослідження про взаємозв'язок пренатальної діагностики, переривання вагітності та рівня дитячої смертності у Канаді протягом 1991-1998 рр. Рівень дитячої смертності коливався між 6.4 і 6.1 на 1000 живонароджених між 1991 і 1995. Потім знизувалася до 5.4 на 1000 в 1996 і 5.5 на 1000 у 1997. Частота малюкової смертності від природжених вад була стабільна між 1991 і 1995, але знизилася на 21% (95% довірчий інтервал, 19-32%) від 1.86 на 1000 в 1995 до 1.47 на 1000 в 1996 і 1997. На основі даних досліджень зроблено висновок, що зростання

частоти пренатально діагностованих вад приводить до суттєвого зниження загальної дитячої смертності [24,30].

При дослідженні 279642 вагітностей у вивченій популяції Північно-Східної Франції (13500 народжень на рік) були ретроспективно умовно розділені на три групи 1979-1988, 1989-1993 і 1994-1999. Між 1979-1988, 1989-1993 і 1994-1999, пренатальне виявлення природжених вад збільшилось відповідно від 12.0% до 25.5% і до 31.7%. Однак, серед перерваних вагітностей було більше вад пов'язаних з хромосомною патологією. Поширеність народження дітей з синдромом Дауна стала меншою на 80% від 1979-1988 до 1994-1999. Чутливість пренатального виявлення природжених вад була нижча для ізольованих, ніж для множинних, проте залежала від виду вади: висока для дефекту нервової трубки (79.7%) і вад сечовидільної системи (50.7%) і низька для вроджених вад серця (16.4%) [9].

Одним із наймасштабніших досліджень, що охопило період 1950-1994 рр. є популяційний аналіз даних, наданих ВООЗ і включає 36 країн Європи, середнього Сходу, Азії, Америки. Виявлено, що загальна дитяча смертність за даний період знизилася на 68,8%, дитяча смертність від природжених вад розвитку на 33,4%, проте зросла в деяких країнах Центральної і Латинської Америки та Східної Європи. Серед причин малюкової смертності у Північній та Центральній Європі природжені вади займають до 35-40%, близько 30% – у деяких розвинутих країнах, 20% – у решті країн. Тобто смертність від природжених вад розвитку вища в країнах з перехідною економікою, але її частка в структурі загальної дитячої смертності вища в розвинутих країнах, і це співвідношення прямо пропорційне до рівня валового внутрішнього продукту на душу населення [33].

У 2006 році проведено ретроспективне дослідження ефективності пренатальної діагностики у Великобританії з 1985 по 2000 рр. Аналізували випадки всіх 573471 народжених дітей у терміні гестації 24 тижні та перервані вагітності. Вибірка поділена на чотирирічні періоди, аналізувалися вади діагностовані пренатально та виявлені протягом першого року життя. У даному дослідженні показано, що 90% випадків аненцефалії і вад передньої черевної стінки діагностуються до народження, а лишень у 70% діафрагмальні кили, обструкції жовчовивідних шляхів та скелетні аномалії. Частка перерваних вагітностей зросла із 23 до 47 на 10000 зареєстрованих народжень [25].

Серед профілактичних програм істотне місце займає моніторинг природжених вад розвитку [26]. Моніторинг — це швидкодіюча попереджуюча система, за допомогою якої може здійснюватися виявлення зон з підвищеною частотою природжених вад розвитку, контроль причинних факторів, що володіють тератогенними властивостями (вони ж і призводить до виникнення природжених вад розвитку серед дітей, які піддалися їхній дії в період внутрішньоутробного розвитку).

Література

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика / Н.П. Бочков. – М.: Медицина, 1997. – 286 с.
2. Верзилина И.Н. Анализ динамики и структуры врожденных аномалий развития у новорожденных детей в Белгороде / И.Н. Верзилина, Н.М. Агарков, М.И. Чурносков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – Т. 52, № 6. – С. 40.
3. Галаган В.О. Автореф. дис. д-ра мед. наук: 03.00.15. / В.О. Галаган. – Ін-т гігієни та мед. екології ім. О.М. Марзеева АМН України. – К., 2004. – 42 с.
4. Жученко Л.А. Частота и динамика врожденных пороков развития у детей в Московской области, по данным регистра врожденных пороков развития за период 2000-2005 гг. / Л.А. Жученко, А.Б. Летуновская, Н.С. Демикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53. – № 2. – С. 30.
5. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: 10-й пересмотр. – Женева: ВОЗ, 1995. – Т. 1, ч. 2. – 634 с.
6. Петриковский Б.М. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика / Б.М. Петриковский, М.В. Медведев, Е.В. Юдина. – М.: РАВУЗДПГ, Реальное время, 1999. – 256 с.
7. Пикалюк В.С. Онто-, филогенез органів і систем / В.С. Пикалюк, А.Ю. Османов. – Сімферополь, 2011. – 312 с.
8. Пішак В.П. Спадкові синдроми з основами фенотипової діагностики. Словник-довідник / В.П. Пішак, В.Ф. Мислицький, С.С. Ткачук. – Чернівці: Медуніверситет, 2004. – 608 с.
9. Попеску О. Синдромы в педиатрии / О. Попеску. — Бухарест, 1977. – 477 с.
10. Природжені вади розвитку людини. Загальні положення тератології / Т.М. Бойчук, І.Ю. Олійник, О.П. Антонюк, В.С. Пикалюк. – Чернівці: Медуніверситет, 2015. – 361 с.
11. Ромеро Р. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития плода / Р. Ромеро, Д. Пилу, Ф. Дженти, пер. с англ. – М.: Медицина, 1997. – 448 с.
12. Статистичний довідник показників стану здоров'я населення та діяльності лікувально-профілактичних установ Львівської області 2002, 2003 рр. // Міністерство охорони здоров'я України. Управління охорони здоров'я Львівської обласної державної адміністрації. Львівська обласна клінічна лікарня. Обласний центр медичної статистики. – 150 с.
13. Эпидемиологические аспекты врожденных пороков развития плодов и новорожденных в Новокузнецке / В.И. Минина, В.И. Ликстанов, С.А. Ларин, И.В. Ветрова, А.В. Шабалдин, Л.А. Гордеева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 1. – С. 21.
14. Basso O. Recurrence risk of congenital anomalies — the impact of paternal, social, and environmental factors: a population-based study in Denmark / O. Basso, J. Olsen, K. Christensen // Am. J. Epidemiol. – 1999. – Vol. 15. – № 150. – P. 598-604.
15. Callosal agenesis followed postnatally after prenatal diagnosis / G. Imataka, E. Nakagawa, S. Kuwashima [et al.] // Congenit. Anom. – 2006. – Vol. 46. – P. 160-162.
16. Cohen M.M. The Child With Multiple Birth Defects Second edition / M.M. Cohen. — New York: Oxford University Press, 1997. – 267 p.
17. Contribution of ultrasonographic examination to the prenatal detection of chromosomal abnormalities in 19 centres across Europe / C. De Vigana, N. Baenab, E. Cariatic [et al.] // Annales de Gynйtique. – 2001. – Vol. 44. – P. 209-217.
18. Critical evaluation of elective termination of pregnancy in a tertiary fetal medicine center during 43 months: correlation of prenatal diagnosis findings and postmortem examination / C. Ramalho, A. Matias, O. Brandao [et al.] // Prenat. Diagn. – 2006. — Vol. 20. – P. 102-104.
19. De W. Hek Folic acid prevents more than neural tube defects: a registry based study in the northern Netherlands / J. Reefhuis, M.C. Cornel // Eur. J. of Epidem. – 2003. – Vol. 18. – P. 279-280.
20. Dis A. Survival of children born with congenital anomalies / A. Dis // Child. – 2003. – Vol. 88. – P. 391-394.
21. Dolk H. The impact of environmental pollution on congenital anomalies / H. Dolk, M. Vrijheid // Br. Med. Bull. – 2003. – Vol. 68. – P. 25-45.
22. Gestational age at abortion: the impact of first-trimester risk assessment for aneuploidy / S.T. Chasen, R.B. Kalish, F.A. Chervenak // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 195. – P. 839-842.
23. Glenn O.A. Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis, part 1 / O.A. Glenn, A.J. Barkovich // Am. J. Neuroradiol. – 2006. – Vol. 27. – P. 1604-1611.
24. Gucciardi E. Reynolds Incidence of neural tube defects in Ontario, 1986-1999 / E. Gucciardi, M.A. Pietrusiak, L. Donna // Can. Med. Ass. J. – 2002. – Vol. 3, № 167. – P. 237-240.
25. Impact of prenatal diagnosis on livebirth prevalence of children with congenital anomalies / C. Stoll, Y. Alembik, B. Dott, M.P. Roth // Ann. Genet. – 2002. – Vol. 3, № 45. – P. 115-121.
26. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective / A. Rosano, L.D. Botto, B. Botting [et al.] // J. Epidemiol. Comm. Health. – 2000. – Vol. 54. № 12. – P. 660-666.
27. Lysosomal storage diseases in non-immune hydrops fetalis pregnancies / A.J. Kooper, P.M. Janssens, A.N. de Groot [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2006. – Vol. 371. – P. 176-182.
28. Mueller R.F. & Young I.D. (2001) Emery's Elements of Medical Genetics, 11th Ed. Churchill Livingstone, Harcourt Publishers Ltd / R.F. Mueller & I.D. Young Edinburgh. — 2001. – Vol. 150. № 4. – P. 175.
29. Prenatally diagnosed pulmonary atresia with ventricular septal defect: echocardiography, genetics, associated anomalies and outcome / S. Vesel, S. Rollings, A. Jones [et al.] // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P. 1501-1505.
30. Relationship of prenatal diagnosis and pregnancy termination to overall infant mortality in Canada. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System / S. Liu, K.S. Joseph, M.S. Kramer [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 12, № 287. – P. 1561-1567.
31. TAT gene mutation analysis in three Palestinian kindreds with oculocutaneous tyrosinaemia type II; characterization of a silent exonic transversion that causes complete missplicing by exon 11 skipping / G. Maydan, B.S. Andresen, P.P. Madsen [et al.] // J. Inherit. Metab. Dis. – 2006. – Vol. 29. – P. 620-626.
32. The influence of prenatal screening and termination of pregnancy on perinatal mortality rates / K.M. van der Pal-de Bruin, W. Graafmans, M.C.J. Biermans [et al.] // Prenat. Diagn. – 2002. – Vol. 22. – P. 966-972.
33. Trend in prevalence of neural tube defects in Quebec / P. de Wals, I.D. Rusen, S. Nora // Birth Defects Res Part A Clin. Mol. Teratol. – 2003. – Vol. 67. – P. 919-923.

УДК 611.012.013(075.8)

СУЧАСНИЙ СТАН ПРИРОДЖЕНИХ ВАД РОЗВИТКУ ЛЮДИНИ

Антонюк О. П., Гнатейко О. З., Прокопчук Н. М., Гельнер Н. В.

Резюме. У роботі описується ретроспективне дослідження ефективності пренатальної діагностики в різних країнах, розглядаються профілактичні заходи, які є на сьогодні єдиним шляхом зниження рівня природженої та спадкової патології.

Ключові слова: природжені вади розвитку, людина.

УДК 611.012.013(075.8)

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА

Антонюк О. П., Гнатейко О. З., Прокопчук Н. М., Гельнер Н. В.

Резюме. В работе описывается ретроспективное исследование эффективности пренатальной диагностики в различных странах, рассматриваются профилактические меры, которые есть на сегодня единственным путем снижения уровня врожденной и наследственной патологии.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, человек.

UDC 611.012.013(075.8)

CURRENT STATE OF CONGENITAL HUMAN DEVELOPMENT

Antoniuk O. P., Hnateyko O. Z., Prokopchuk N. N., Gellner N. V.

Abstract. The paper describes a retrospective study of the efficacy of prenatal diagnosis in different countries are considered preventive measures, which are today the only way to reduce the level of congenital and hereditary diseases.

The methods are used in prenatal diagnosis should be divided into direct and indirect groups. Direct methods are diagnostic complex with a pregnant woman object. Indirect methods examine the fetus. The indirect method can be invasive) and non-invasive. The main purpose of indirect methods is a methodology of choosing the women in high-risk groups for further in-depth observation. An important role of medical and genetic counseling is near to bacteriological tests for latent infection and obstetric and gynecological examination. It is already at antenatal clinics woman is possible to obtain information about high risk of having a child with congenital or hereditary disorders.

Non-invasive methods of prenatal diagnosis are used in all or most cases and include triple maked ultrasound assessment of mandatory ultrasound markers of chromosomal aberrations (collar area, the size of the nasal pigtales in the first trimester, the thickness of the neck folds, the ratio of femur length biparietal to size) and determining biochemical markers serum pregnant (RARR-protein β XH in the first trimester and α FP, β XH). There are any interesting papers on effective application of nuclear magnetic resonance to diagnose congenital process in neural tube (defects spina channel brain structures agenesis corpus callosum, the pathology of the placenta (placenta accreta), as well as some monogenic diseases (neurofibromatosis type I). There are given data noninvasive prenatal diagnosis, the question of the expediency of invasive additional examination. Approximately 80-85% of invasive interventions with the aim of prenatal diagnosis performed in women at high risk. at present the problem of reliable cytogenetic diagnosis of fetal rights resolved. widely used horio-, platsento-, amniocentesis, kordotsentez.

Through various methods of prenatal diagnostics reveal most of congenital malformations, chromosomal aberrations, monogenic and multifactorial syndromy, including incompatible with life or that lead to profound disability and curable disease that undergo successful surgical correction.

Using prenatal screening is not possible to set accurate diagnosis and identify all cases of anomalies, but it allows you to select a group of pregnant women, for whom is the risk of chromosomal abnormalities higher than the risk of invasive diagnostics complications. Prenatal screening is a form of general screening and should cover all pregnant women. In most of all cases, screening is used to detect chromosomal syndromes and certain defects, defects of the anterior abdominal wall neural tube.

Since the fetus is has one metabolistic structure with the mother, application of various biochemical methods enables a comprehensive view of the state of metabolic of both processes persons: mother and fetus. So it is possible to analyze the metabolism of carbohydrates, lipids and nitrogen compounds for mother and fetus. Scientist in all the world are searching intensive for markers of each disease hereditary and acquired, allowing unequivocally pathology diagnose. In 2000 year was opened proteins marker presenting in cord blood and then the blood of newborn clearly points to the risk of oligophrenia, autism or Down syndrome.

In the early stages placenta has function of the lungs, liver, gastrointestinal tract and kidneys for the fetus, but during prenatal development is a gradual transition from the placenta to the functions of various organs. The gestational age 25-28 weeks may be regarded as one of the critical periods when the functional failure of a organs manifested severe biochemical abnormalities. Evaluation of the functioning internal organs of the fetus is tested by the activity of enzymes, creatinine, bilirubin, urea, allows to assess the state of intoxication and endogenous compensatory mechanisms and helps to medical stuff correct the tactics of pregnancy and childbirth.

Keywords: congenital malformations, human.

Рецензент — проф. Кочина М. Л.

Стаття надійшла 17.05.2016 року