ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԱՌՈՂՋԱՊԱՀՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ
ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ԲԺՇԿԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

А 14.0001
Г-276

ԼԻԼԻԹ ՎԱԴԻՄԻ ԳԵՎՈՐԳՈՎԱ

ՊՏՂԻ ԲՆԱԾԻՆ ԱՐԱՏՆԵՐՈՎ ՀՂԻՆԵՐԻ ՊԵՐԻՆԱՏԱԼ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԵՎ ՎԱՐՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՏԵՍԱԿԵՏՆԵՐԸ

ԺԴ. 00.01.-մանկաբարձություն և գինեկոլոգիա մասնագիտությամբ

բժշկական գիտությունների թեկնածուի

գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՄԱԳԻՐ

Երևան – 2002

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГЕРАЦИ

ГЕВОРКОВА ЛИЛИТ ВАДИМОВНА

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ ПЛОДА

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

по специальности 14. 00.01. – акушерство и гинекология

Ереван – 2002

© National Library of Armenia OCR by Portmind

Ատենախոսության թեման հաստատված է ՀՀ ԱՆ պերինատոլոգիայի, մանկաբարձության և գինեկոլոգիայի կենտրոնի գիտական խորհրդի նիստում, մայիսի 11, 1999 թ., քաղվածք №2

Գիտական ղեկավար՝ ՀՀ ԳԱԱ թղթակից անդամ, բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր Ռ.Ա. Աբրահամյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ բժշկական գիտությունների դոկտոր, պրոֆեսոր Գ.Ա. Բեգլարյան
բժշկական գիտությունների թեկնածու, Տ.Ռ. Հարությունյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ ՀՀ ԱՆ Մոր և մանկան առողջության պահպանման գիտահետազոտական կենտրոն

Ատենախոսության պաշտպանությունը կկայանա 02 մայիսի 2002թ. ժամը 15^{00} ին Երևանի պետական բժշկական համալսարանում գործող 025 մասնագիտացված խորհրդի նիստում (375025, ք. Երևան Կորյունի փ. 2):
Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ ԵՊԲՀ-ի գրադարանում:

Սեղմագիրը առաքված է 02 ապրիլի 2002 թ.

025 Մասնագիտացված խորհրդի գիտական քարտուղար, դոցենտ՝ Գ.Գ. Ամարյան

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета Центра перинатологии, акушерства и гинекологии МЗ РА , 11 мая 1999 г., протокол №2

Научный руководитель: Член-корреспондент НАН РА доктор медицинских наук, профессор Р.А. Абрамян

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор Г.А. Бегларян
кандидат медицинских наук, Т.Р. Арутюнян

Ведущая организация: Научно-исследовательский центр охраны здоровья матери и ребенка МЗ РА

Защита диссертации состоится 02 мая 2002 г. в 15^{00} часов на заседании Специализированного Совета (025) при Ереванском государственном медицинском университете им. М. Гераци, по адресу: 375025, Ереван, ул. Корюна, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ЕрГМУ им. М. Гераци

Автореферат разослан 02 апреля 2002 г.

Ученый секретарь Специализированного Совета,

кандидат медицинских наук, доцент Г.Г. Амарян

1023 – 2002

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Существуют проблемы, никогда не теряющие своей актуальности. Особого внимания заслуживает проблема врожденной и наследственной патологии плода. Обычно ее значимость аргументируется чрезвычайно убедительными данными статистики (Н.И. Крикунова и соавт., 1998; Е.А. Кириллова и соавт., 2000, J. Alembik et al., 1995).

Так, по данным комитета экспертов ВОЗ, 4-5% всех детей появляются на свет с той или иной врожденной патологией. Согласно ориентировочным данным, представленным Республиканским Информационно-Аналитическим Центром Здравоохранения, в Армении врожденные и генетические нарушения занимают второе место по распространенности среди причин заболеваемости новорожденных.

Однако общество в целом, и медицина в частности, далеко не полностью представляют масштабы этой медико-социальной проблемы.

Решение этой сложнейшей и многогранной проблемы означает прежде всего предотвращение рождения детей с наиболее тяжелыми и танатогенно-значимыми пороками развития. В настоящее время наиболее эффективным средством профилактики врожденых пороков развития (ВПР) и наследственных заболеваний является пренатальная диагностика (ПД) (Б.М. Петриковский и соавт., 1999; М.Л. Алексеева, 2000; В.С. Горин и соавт., 2001; Bischoff F.Z. et al., 1998).

В связи с этим особое значение в решении практических задач преобретают те научные изыскания, которые направлены на совершенствование существующих и разработку новых методов ПД ВПР и наследственных заболеваний плода. Решение всех этих вопросов будет способствовать дальнейшему прогрессу перинатологии и улучшению здоровья будущих поколений.

Цель и задачи исследования. Целью нашего исследования явилась оценка степени эффективности проводимого комплексного обследования беременных группы высокого риска в отношении рождения у них детей с ВПР и разработка алгоритма пренатальной тактики ведения при данной патологии.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Выявление факторов риска в отношении развития врожденной и наследственной патологии у детей (на основе ретроспективного анализа историй родов детей с ВПР и/или хромосомной патологией).
2. Выделение беременных группы риска по рождению детей с ВПР и наследственными заболеваниями.
3. Изучение частоты и структуры выявленных ВПР плода.
4. Определение информативности используемых методов ПД.
5. Поиск и разработка новых методов, обеспечивающих раннюю ПД ВПР плода.
6. Разработка алгоритма ПД и тактики ведения при ВПР плода.

© National Library of Armenia

7. Разработка компьютерной программы генетического регистра, обеспечивающего регистрацию, хранение, поиск и статистический анализ информации о семьях с ВПР.
8. Разработка профилактических мероприятий с целью снижения или предупреждения рождения детей с ВПР (скрининг и консультирование до зачатия).

Научная новизна. В настоящей работе выявлены дополнительные факторы риска и показана необходимость их учета при формировании группы риска беременных в отношении рождения у них детей с врожденными или наследственными заболеваниями.

Изучена структура и частота выявленных ВПР. Особое внимание уделялось распределению по регионам республики отдельных нозологических форм, что имеет определенное значение для изучения генетики ВПР и медико-генетического прогнозирования.

Представлены основные этапы пренатального мониторинга беременных группы риска. Четкое соблюдение разработанного нами алгоритма комплексного обследования способствует ранней ПД ВПР плода, что в свою очередь делает тактику ведения беременности и родов более обоснованной, близкой к оптимальной.

Оценена степень эффективности используемых методов ПД в профилактике ВПР плода. Доказана необходимость применения допплерометрии при прогнозировании данной патологии.

Впервые определены показатели концентрации ряда цитокинов и гипофизарных нейрогормонов в системе мать-плацента-плод при ВПР плода. Комплекс проведенных нами исследований позволил выявить изменения продукции IL-6, пролактина и ИФР-1 при врожденной патологии плода.

Обоснованы современные принципы ведения беременных с ВПР плода.

Предложены основные стадии скрининга и консультирования до зачатия супружеских пар, имеющих высокую вероятность рождения детей с ВПР.

Теоретическая и практическая значимость.

1. Разработан алгоритм пренатального мониторинга беременных группы риска в отношении рождения у них детей с ВПР, применение которого позволило предотвратить рождение неполноценных детей у 17% женщин.
2. Обоснована возможность практического использования изменений уровня цитокинов и гипофизарных нейрогормонов в сыворотке крови беременных и амниотической жидкости (АЖ) в плане важного прогностического теста при ВПР плода.
3. Разработан алгоритм пренатальной тактики ведения при ВПР с учетом гемодинамических нарушений в системе мать-плацента-плод.

4. Разработаны рекомендации и профилактические мероприятия, способствующие снижению риска возникновения ВПР, что имеет несомненное значение для здоровья как настоящего, так и будущих поколений.
5. Разработана и успешно внедрена в повседневную практику работы медико-генетического консультирования (МГК) компьютерная программа генетического регистра, содержащего информацию о семьях с ВПР плода.

Основные положения, выносимые на защиту диссертации.

1. Использование выявленых нами дополнительных неблагоприятных факторов и формирование с их учетом группы риска беременных способствует более ранней диагностике ВПР плода.
2. Предлагаемый алгоритм пренатального мониторинга беременных группы риска позволяет предотвратить рождение неполноценных, бесперспективных с медицинской и социальной точек зрения детей.
3. Использование допплерографии способствует повышению качества диагностического процесса, оказывает неоценимую помощь при составлении прогноза при ВПР плода.
4. Использование определения содержания цитокинов и гипофизарных нейрогормонов в крови матери и АЖ при ВПР плода в комплексе с другими клинико-лабораторными показателями расширяет возможности прогнозирования данной патологии.
5. Профилактика, своевременная диагностика и лечение внутриутробных инфекций способствует снижению частоты данной патологии в структуре причин ВПР плода.
6. Тесная взаимосвязь акушеров-гинекологов с неонатологами, генетиками и детскими хирургами определяет рациональную тактику ведения беременности и родов, а также позволяет оптимально подготовиться к рождению детей с ВПР.

Апробация работы. Основные положения работы доложены и обсуждены: на заседании Ассоциации акушеров-гинекологов и неонатологов Армении (Ереван, 2001), диссертационная работа апробирована на объединенном заседании сотрудников кафедры акушерства (перинатологии), гинекологии и репродуктивного здоровья женщин и Центра перинатологии, акушерства и гинекологии (ЦПАГ) МЗ РА (Ереван, ноябрь 2001).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ.

Внедрение полученных результатов в практику. Результаты проведенного исследования внедрены в повседневную практику работы ЦПАГ МЗ РА.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 148 страницах компьютерной верстки и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных наблюдений, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка

© National Library of Armenia

литературы. Работа иллюстрирована 12 таблицами, 5 схемами и 22 рисунками. В качестве технического средства к работе приложена компьютерная дискета с базой данных проспективного генетического регистра, созданного в ходе настоящего исследования, содержащей информацию о 180 семьях с ВПР.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Настоящее исследование проводилось на базе ЦПАГ МЗ РА и НИЦ ЕрГМУ им. М. Гераци. На I этапе работы с целью выделения группы высокого риска нами была проанализирована медицинская документация 107 историй родов женщин, родивших детей с различными формами ВПР (первая подгруппа I клинической группы). Вторую подгруппу I клинической группы составили 59 беременных с ВПР, которые не были обследованы по разным причинам (не наблюдались в женской консультации, поздно направлялись в ЦПАГ, отказались от обследования или своевременного прерывания беременности, приехали на роды в Ереван).

На II этапе работы было проведено комплексное обследование 93 беременных группы риска (II клиническая группа) в соответствии с разработанной нами унифицированной картой. Обследование беременных, поступавших в ЦПАГ из различных регионов республики, начиная с I триместра, включало МГК, скрининговое определение сывороточных маркеров крови, выявление внутриутробного инфицирования (ВУИ), динамическую эхографию и допплерографию, а также инвазивные методы ПД (хорионбиопсия (ХБ), амниоцентез (АЦ)). Данные, полученные при клиническом обследовании пациенток, родивших детей с ВПР, и беременных группы риска, сопоставляли с результатами обследования 80 женщин (контрольная группа), имеющих 2 и более соматически здоровых детей.

Наряду с тщательным изучением характера порока развития при **МКГ** существенное значение придавали данным клинико-генетических исследований супругов, включающих родословную (в первую очередь изучение I-II степени родства), выяснению возможного отрицательного влияния факторов внешней среды как на гаметы родителей незадолго до зачатия, так и в ранние сроки эмбриогенеза (до 8-10 недель). Для кариотипирования родителей были использованы лимфоциты периферической крови, культивированные микрометодом по общепринятой методике, окраска по Романовскому-Гимзе. Для анализа использовались от 10 до 25 метафазных пластинок.

Придавая большое значение данным физикального обследования, особое внимание обращали на общие **клинико-лабораторные исследования**, включающие общий анализ крови с определением ее группы, резус-принадлежности, общий анализ мочи, тромбоэластрограмму, бактериоскопический и бактериологический анализ влагалищного и цервикального отделяемого.

Пациенткам, обратившимся от 16 до 20 недель, проводилось **определение сывороточных маркеров крови** (α-фетопротеин (АФП), эстриол и хорионический гонадотропин (ХГТ)) на тест-системах с целью выделения из общего потока беременных с угрозой рождения детей с ВПР. Пороговыми значениями маркеров были выбраны величины 0,5 и 2,0 МоМ.

Выявление **ВУИ** проводилось иммуноферментным методом, который позволяет идентифицировать острые (при наличии JgM) и хронические (при наличии JgG) формы заболевания. Острая фаза инфицирования в I триместре служила показанием к прерыванию беременности, которое проводилось путем интраамниального введения простагландинов.

Ультразвуковое сканирование проводили в динамике беременности, начиная с I триместра: трансвагинально и трансабдоминально. Исследования осуществлялись при помощи ультразвуковых диагностических аппаратов "General-Electric RT 2800" (США) и "Aloka SSD-630S" (Япония), работающих в режиме реального времени с применением трансабдоминальных конвексных и трансвагинальных датчиков с частотой 3,5-5 МГц. Результаты исследования оценивались после рождения детей или искусственного прерывания беременности.

На основании особенностей фенотипа абортуса и анатомического диагноза по возможности устанавливался генетический диагноз пороков развития нехромосомной этиологии. Проводилось сопоставление эхографической и анатомической характеристик фенотипа плода. Для правильной оценки значения ВУИ в формировании ВПР обязательным являлось патогистологическое исследование внутренних органов плода и последа. Протокол вскрытия с анатомическим диагнозом передавался в ЦПАГ для заключительного консультирования семьи по вопросам прогноза.

Для оценки гемодинамики плода проводили допплерометрическое исследование в сроки от 16 до 40 недель. Исследования осуществляли с интервалом от 1 до 3-4 недель. Использовали ультразвуковой диагностический аппарат "Toshiba Sonolayer SSA-250A" (Япония), снабженный допплеровским блоком пульсирующей волны.

В каждом исследовании первоначально определяли положение и предлежащую часть плода, измеряли фетометрические параметры по общепринятой методике, оценивали количество околоплодных вод, а также локализацию, толщину и степень зрелости плаценты. Низкочастотные допплеровские сигналы, обусловленные пульсовыми движениями сосудистых стенок, устранялись фильтром 100 Гц.

Исследовали следующие сосуды: маточные артерии, артерии пуповины, грудной отдел нисходящей аорты и средние мозговые артерии, а также некоторые другие сосуды плода. Для правильной интерпретации данных допплерометрии использовали не только фиксированные значения сосудистых индексов, но и процентильные кривые, учитывающие срок беременности.

© National Library of Armenia

Исследование внутрисердечной гемодинамики плода осуществляли при помощи секторального сканирования с использованием датчика частотой 3,57 Гц по общепринятой методике (М.В. Медведев, 1999; Huhta et al., 1985). Основное внимание при динамическом допплерэхокардиографическом исследовании плода уделяли оценке формы КСК и расчету уголнезависимых показателей.

Для получения плодного материала были использованы различные **инвазивные процедуры (ИП):** аспирация ворсин хориона трансабдоминальным доступом и АЦ. Все ИП проводили по строгим показаниям, основными из которых являлись следующие: возраст беременной старше 35 лет; структурная перестройка хромосом у одного из родителей; рождение в семье детей с пороками развития; изменение уровня АФП в сыворотке крови. Относительными показаниями явились прием лекарственных препаратов, инфекционные заболевания во время беременности, наличие отягощенного акушерского анамнеза, осложненное течение данной беременности (многоводие, ВЗРП), ультразвуковые маркеры хромосомной патологии (неиммунная водянка и др). Диагностические манипуляции осуществляли стационарно в сроках от 9 до 37 недель по общепринятой методике под постоянным контролем эхографии с обязательным ультразвуковым исследованием через 3 часа (И.Ю. Гордиенко, 1990).

Нами было проведено 26 трансабдоминальных аспираций ворсин хориона в I триместре беременности. У 17 пациенток ХБ осуществляли перед искусственным прерыванием беременности, у 9 проведена диагностическая ХБ. Неблагоприятное расположение хориона (низкое по заднебоковой стенке матки) было обнаружено у 2 женщин. Материал получен в 100% случаев с первой попытки. У 3 беременных не удалось получить достаточное количество ворсин хориона, необходимого для генетических исследований. Было также выполнено 45 трансабдоминальных АЦ в сроки от 15 до 37 недель. Из них манипуляций по медико-генетическим показаниям - 10, 15 - для микробиологического исследования околоплодных вод, 20 — для совершенствования методики перед прерыванием беременности. Материал был получен нами с первой попытки в 43 случаях, со второй — в 2. Присутствие материнской крови отмечено в 3 пробах.Из осложнений указанных методик следует отметить самопроизвольный выкидыш в 18 недель беременности после диагностического АЦ.

Представляло интерес проведение параллельного изучения содержания некоторых **цитокинов** (IL-1, IL-2, IL-6, γ-IFN) и **гипофизарных нейрогормонов** (пролактин, ИФР-1) в сыворотке крови матери и АЖ при ВПР плода. Были обследованы 12 женщин с неосложненной беременностью и 12 беременных с ВПР плода. Уровень цитокинов (IL-1, Il-2, IL-6, γ-IFN) и пролактина определяли методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических наборов "DRB Incorporation" (США-Германия) и "Maxfell" (США). Для исследования концентрации ИФР-1 применяли радиоиммунологический метод. При применении радиоиммунологического метода использовали KIT-наборы.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программного средства SPSS, являющегося специализированным пакетом программ, предназначенных для работы в среде операционных систем Windows 95/98 или NT. Следует отметить, что некоторые рассчеты и графические построения выполнялись с помощью программы Microsoft Excel. Используя вариационные ряды показателей, находящихся в созданной базе данных, были рассчитаны следующие характеристики: среднее значение, медиана, мода, стандартная ошибка среднего, дисперсия и стандартное отклонение. Методом F-критерия Фишера выполнены сравнения полученных дисперсий изучаемых признаков в исследуемых группах. Различия между средними значениями оценивали по t-критерию Стьюдента. Получены уровни значимости P при отклонении гипотезы о равенстве средних значений признаков.

Результаты исследования и их обсуждения. Средний возраст матерей, родивших детей с врожденной и/или наследственной патологией составил 25,88±0,51 лет, среди них женщин старше 30 лет было 47 (26,1%).

При изучении катамнестических данных установлено, что первородящих в I группе было — 91 (54,8%), повторнородящих — 75 (45,2%), во II группе первородящих - 49 (52,7%), повторнородящих — 44 (47,3%). Причем первобеременные составляли 50% от общего числа всех матерей пробандов.

На основании проведенного ретроспективного анализа анамнестических данных, течения беременностей матерей 166 пробандов с врожденной и/или наследственной патологией, исхода родов и состояния новорожденных (I этап работы) нами были уточнены и дополнены факторы риска в отношении развития ВПР у детей. Результаты настоящего исследования указывают на определенное значение выделенных нами дополнительных факторов, с учетом которых была сформирована группа риска беременных. Согласно нашим наблюдениям, угроза прерывания беременности на ранних сроках встречалась у 12,7% пациенток, самопроизвольные выкидыши в анамнезе — у 11,2 %, экстрагенитальные заболевания — у 21,2%, вирусные инфекции в ранние сроки беременности у 22,9%.

В ходе настоящего исследования была создана компьютеризированная база данных проспективного генетического регистра, содержащего информацию о семьях с ВПР плода. Программа регистра обеспечивает регистрацию, хранение, поиск и статистический анализ генетической информации. В частности генетический регистр обеспечивает базу для исследования частоты, структуры и распределения ВПР, что позволяет косвенно оценить экологическую обстановку в регионах республики. Нами было выявлено преобладание пороков развития ЦНС (анэнцефалия — 28,2%, энцефалоцеле — 2,8%, гидроцефалия — 15,3%, спинномозговая грыжа — 9,1%) и ЖКТ, включая дефекты передней брюшной стенки (4,6%). С одинаковой частотой (2,3%)

© National Library of Armenia

встречались пороки мочеполовой системы и диафрагмальная грыжа. Пороки лицевого скелета, опорно-двигательного аппарата и врожденная патология сердца обнаружены у 3,4%, 2,9% и 2,8% детей соответственно. У 26 (14,7%) новорожденных пороки развития были множественными. Синдром Дауна был выявлен в 2 (1,1%) наблюдениях (рисунок).

Учитывая актуальность проблемы, с целью раннего выявления врожденной патологии плода было проведено комплексное обследование беременных группы высокого риска, которое кроме общеклинических исследований включало различные методы ПД.

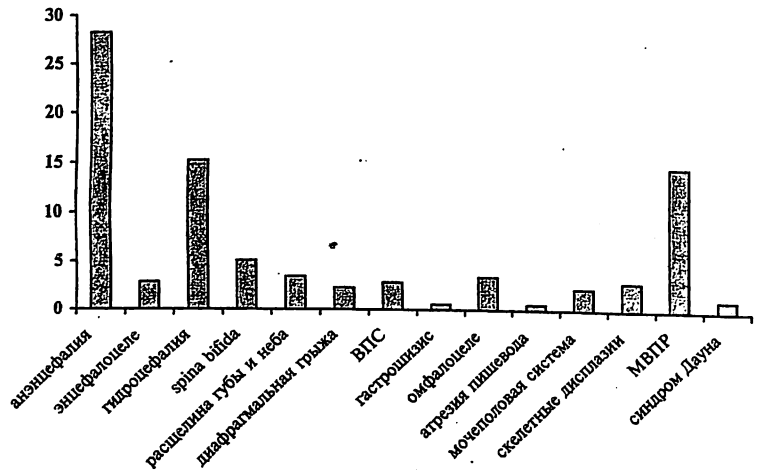


Рисунок. ***Частота врожденных пороков развития в зависимости от характера дефекта (в процентах).***

Наиболее важным этапом пренатального мониторинга беременных группы риска является МГК. Необходимо подчеркнуть, что своевременное проспективное консультирование беременных "повышенного риска" в большей степени, чем ретроспективное отвечает профилактическому назначению МГК. При консультировании предоставлялась информация о риске, о конкретной патологии и наличии методов лечения и ПД вместе с планом профилактических действий, разработанных нами совместно с генетиками. И чем раньше беременная обращалась для МГК, тем меньше был риск осложнений, связанных с акушерско-гинекологическим вмешательством. Кроме того, МГК устраняло излишнюю психологическую напряженность беременной в связи с неясным прогнозом для потомства.

В период с 1999 по 2001 гг. нами было проведено 140 консультаций (у 50 пациенток из I-ой группы второй подгруппы и 90 пациенток II-ой группы). Основными показаниями к МГК при этом служили: возраст старше 35 лет,

нарушение менструальной и генеративной функций; наличие в семье или в родословной ребенка с ВПР, хромосомным и моногенным синдромом, антенатальная гибель плода, мертворождение; неблагоприятное воздействие на плод во время беременности (лекарственные препараты, вирусные и бактериальные инфекции, профвредности и др.); сочетание беременности и экстрагенитальной патологии; прочие сочетанные показания.

При анализе родословных пациенток было установлено, что различные отягощения в них имели 26 (11,4%) женщин. При этом у их родственников I-II степени родства отмечены самопроизвольные выкидыши в 11 (7,9%) наблюдениях, ранняя детская смертность неясного генеза и новорожденные с ВПР в 10 (7,1%) наблюдениях, бесплодный брак в 3 (2,1%), рождение ребенка с умственной отсталостью в 2 (1,4%) наблюдениях. Обращает на себя внимание тот факт, что в родословной 5 женщин случаи ранней детской смертности у родственников наблюдались не изолировано, а в сочетании с другой патологией (бесплодие, самопроизвольный выкидыш).

Риск для плода был признан высоким у 28 (20%) пациенток.

За 2 года было проведено 40 цитогенетических анализов у беременных группы риска по рождению детей с ВПР и наследственными заболеваниями. Необходимо указать, что для определения повторного риска рождения больного ребенка кариотипирование было проведено также 10 пациенткам I клинической группы второй подгруппы. Показаниями к цитогенетическому исследованию явились наличие наследственного заболевания в семье, хромосомной патологии у близких родственников, рождение в прошлом детей с МВПР и/или микроаномалиями, синдромом Дауна, а также спонтанные аборты на ранних сроках беременности.

Частота обнаружения хромосомных аберраций у беременных составила - 8%, что послужило основанием для исследования кариотипа плода. В основном причиной являлись инверсия в 9-ой хромосоме и сбалансированные транслокации (1; 4), (2; 5), (13;14).

Изменение уровня АФП в сыворотке крови беременных было выявлено у 18 пациенток. В дальнейшем диагноз уточнялся с помощью исследования АФП в АЖ и ультразвукового метода. Подтвержден уровень АФП в 4 случаях при беременности плодом с анэнцефалией (АФП>3МоМ). Однако следует иметь в виду, что в 4 наблюдениях повышение уровня АФП отмечалось при угрожающем выкидыше и резус-конфликтной беременности. Причем, при определении сывороточных маркеров АФП, эстриол, ХГ) у 2 пациенток был выявлен низкий уровень АФП и эстриола, в сочетании с высоким уровнем ХГ, что послужило основанием для исследования кариотипа плода.

Особого внимания заслуживает тот факт, что в 8 наблюдениях отклонение АФП в сыворотке крови матери не сопровождалось никакими клиническими проявлениями патологии беременности и у этих женщин при дальнейшем наблюдении были выявлены гестозы, внутриутробная задержка развития плода (ВЗРП).

© National Library of Armenia

Для своевременной ПД ВПР плода особое внимание уделялось результатам ультразвукового сканирования. Были проанализированы данные эхографии беременных группы риска по рождению детей с ВПР и наследственными заболеваниями. Всего было проведено 232 исследования в сроки от 6 до 37 недель беременности. Наибольшее количество исследований приходилось в сроки беременности от 16 до 28 недель.

Обследование беременных проводилось первый раз в сроки от 6 до 12 недель беременности, второй — в сроки от 16 до 24 недель. При оценке соответствия полученных фетометрических данных сроку беременности при диагностике ВПР, а также при определении эхографических маркеров использовались критерии, признанные большинством отечественных и зарубежных исследователей (Р. Ромеро и соавт., 1994; Р.А. Абрамян, Т.Р. Арутюнян, 1996). В некоторых случаях проводилось третье исследование в сроки от 30 до 37 недель беременности.

Трансвагинальная эхография в I триместре беременности была проведена 72 пациенткам. Важно отметить, что у 70 беременных УЗИ не выявило отклонений в эхоанатомии эмбриона. У 2 беременных была выявлена неразвивающаяся беременность, что послужило показанием к ее прерыванию.

Динамическое ультразвуковое наблюдение во II триместре в сроки беременности 16-24 недели позволило у 10 из 91 пациенток установить различные аномалии и решить вопрос о целесообразности пролонгирования беременности

При анализе спектра выявленных аномалий плода также учитывались результаты ультразвуковой диагностики беременных I клинической группы второй подгруппы. Наиболее часто диагностировали пороки развития ЦНС (83%) и ЖКТ (7,5%). Далее в порядке снижения частоты выявления располагались пороки мочеполовой (3,7%) и костно-суставной (1,9%) систем. При этом в 28 случаях пороки наблюдались в изолированном виде. В остальных наблюдениях ВПР плода сопровождались другими видами эхографических отклонений. Сочетание эхографических маркеров (несоответствие длины бедренной и плечевых костей прочим параметрам фетометрии, пиелоэктазия, избыточная шейная складка) с аномальным количеством околоплодных вод (АКОВ), ВЗРП с дополнительным маркером послужило показанием к кариотипированию плода. Кариотип всех плодов оказался нормальным, беременности были пролонгированы. Практически в половине наблюдений с ВПР плода отмечалось АКОВ (многоводие - 22 (35,5%) случаев, маловодие - 4 (6,5%)).

При динамической эхографии в III триместре беременности (30-37 недель) у 2 пациенток выявились аномалии почек плода (двусторонний гидронефоз), а у одной пациентки — расширенные петли кишечника, превышающие нормативные значения, другой патологии обнаружено не было.

У 8 беременных I клинической группы второй подгруппы не удалось диагностировать следующие аномалии развития плода: открытая спинномозговая грыжа размером 1,5 см (1), расщелина верхней челюсти (1), диафрагмальная грыжа (3), атрезия уретры (1), синдром Поттер (2).

В 4 наблюдениях была ошибка по гипердиагностике. После родов не подтвердились: изолированный асцит — 1 случай, двусторонний гидронефроз — 2, ахондроплазия — 1.

При обследовании пациенток группы риска мы считали целесообразным проводить исследования, направленные на выявление ВУИ. Известно, что одно из ведущих мест в формировании ВПР плода принадлежит группе возбудителей TORCH-комплекса.

В наших наблюдениях наличие острой инфекции в I триместре беременности было зарегистрировано в трех случаях: краснуха — у одной, токсоплазмоз — у одной, цитомегаловирусная инфекция — у одной. У двух пациенток беременности была прерваны в связи с высоким риском заболевания. Одна отказалась от прерывания беременности.

При исследовании мазка из влагалища методом световой микроскопии у беременных I-ой группы второй подгруппы и II-ой основной группы (у 27,1% и 32,3%) обнаружено повышенное количество лейкоцитов, кокков, дрожжевых грибов и "ключевых" клеток, характерных для бактериального вагиноза. У 25 (26,9%) женщин II-ой группы при бактериальном посеве содержимого влагалища выявлен рост аэробных и анаэробных микроорганизмов (стафилококк, стрептококк, кишечная палочка, эубактерии, бактериоиды, клостридии, фузобактерии). Наиболее часто обнаруживали стафилококки (среди выделенных штаммов преобладал St. epidermidis) (26,3%), грибы рода Candida (15,6%), кишечную группу бактерий выявили у 6,7% женщин. Таким образом, имеются основания полагать, что наличие у пациенток нарушения вагинального биоценеза могло явиться начальным этапом инфекционного процесса и оказать неблагоприятное воздействие на состояние плода. В этой связи важно выявление инфекции и санация ее очагов еще до наступления беременности, что составляет одну из главных задач профилактики врожденной патологии плода.

При исследовании соскобов из цервикального канала методом флюоресцирующих антител у 16 (17,2%) беременных этой группы обнаружены Mycolasma hominis, у 13 (14%) - Ureaplasma urealyticum. Микст - инфекция диагностирована у 26 (28%) беременных. Возбудители не обнаружены у 54 (58%) женщин. При микробиологическом исследовании АЖ у 10 (52,6%) беременных I-ой группы второй подгруппы и у 10 (40%) беременных II группы обнаружено ее инфицирование. Выявленная патогенная микрофлора носила смешанный характер. Согласно полученным результатам микробиологических исследований, в околоплодных водах преобладали возбудители урогенитальной инфекции. После идентификации вида возбудителя и его чувствительности к антибиотикам назначалась комплексная терапия. На фоне лечения наблюдалось улучшение показателей маточно-плодово-плацентарного кровотока.

© National Library of Armenia

При этом наиболее часто у беременных (9,7%) выявлялось сочетание клинических (как угроза прерывания беременности, ВЗРП, АКОВ) и ультразвуковых признаков (гиперэхогенные включения в структуре плаценты, отек плаценты, контрастирование базальной пластины), характерных для ВУИ.

Отдельного рассмотрения заслуживают результаты проведенных инвазивных исследований. Противопоказаниями к проведению инвазивных пренатальных диагностических процедур была угроза прерывания беременности с кровяными выделениями, фибромиома матки, предшествующие лапаратомии, температура тела выше 37^{0}С.

Пять беременных отказались от инвазивных исследований, опасаясь осложнений, о которых они были предупреждены.

Цитогенетическое исследование выявило изменения кариотипа у 2 плодов: у 1 - синдром Дауна, у 1 - делеция короткого плеча хромосомы 5. Все эти беременности были прерваны при сроке 11-19 недель (у 1 – в I триместре беременности, у 1 – во II). Осложнений после прерывания беременности не наблюдалось.

Учитывая имеющиеся в литературе сведения о влиянии цитокинов на клеточный и гуморальный иммунитет, которые при физиологическом течении беременности обеспечивают иммунную толерантность и нормальное развитие плода, можно предположить о важной роли цитокинов в развитии нарушений в эмбриональном периоде.

Определенный интерес, на наш взгляд, представляют результаты исследования в сыворотке крови и АЖ беременных с ВПР плода содержания цитокинов и гипофизарных нейрогормонов (табл. 1-2).

Таблица 1

Содержание цитокинов и гипофизарных нейрогормонов в сыворотке крови в контрольной группе и при ВПР плода (M±m)

Показатели	Неосложненная беременность (n=12)	Беременные с ВПР плода (n=12)
IL-1, пкг/мл	–	–
IL-2, пкг/мл	–	–
IL-6, пкг/мл	следы	75,72±11,80
γ-IFN, пкг/мл	–	–
Пролактин, нг/мл	0,73±0,09	5,2±0,56*
ИФР-1, имп/мин	389,17±18,23	536,33±23,07*

Примечание: здесь и в табл. 2 * - отмечены показатели, достоверно отличающиеся от контроля при p<0,001.

Таблица 2

Содержание цитокинов и гипофизарных нейрогормонов в околоплодных водах в контрольной группе и при ВПР плода (M±m)

Показатели	Неосложненная беременность (n=12)	Беременные с ВПР плода (n=12)
IL-1, пкг/мл	–	–
IL-2, пкг/мл	–	–
IL-6, пкг/мл	259,33±13,20	775,15±32,36*
γ-IFN, пкг/мл	–	101,52±6,8
Пролактин, нг/мл	1,02±0,37	4,52±0,57*
ИФР-1, имп/мин	531,33±49,02	320,83±18,52*

Как видно из таблиц 1 и 2, IL-1, IL-2 не удалось выявить ни в сыворотке, ни в околоплодных водах беременных указанных выше групп. Одновременно отмечалось повышение концентрации IL-6 в крови женщин основной группы. Однако аналогичный показатель не был выявлен у беременных контрольной группы, определялись лишь его следовые количества.

Беременность, осложненная ВПР плода, сопровождалась выраженными изменениями пролактина и ИФР-1: уровень пролактина в крови возрастал в 7 раз (p<0,001), ИФР-1 в крови снижался в 1,4 раза (p<0,001) по сравнению с показателями женщин контрольной группы. Выявленная динамика пролактина сохранялась и в околоплодных водах. Так уровень пролактина повышался в 4,5 раза.

Особый интерес, на наш взгляд, представляют результаты исследования в АЖ содержания IL-6. У беременных с ВПР плода уровень IL-6 превышал в 3 раза (p<0,001) таковой у женщин с неосложненной беременностью.

При изучении нейрогормонов в околоплодных водах у женщин основной группы нами было установлено повышение концентраций ИФР-1 (в 0,6 раза) (p<0,001) по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе.

Обращает на себя внимание тот факт, что γ-IFN был нами обнаружен лишь в АЖ у беременных с ВПР плода.

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, кардинальным признаком ВПР плода является повышение IL-6 и пролактина в сыворотке крови беременных и околоплодных водах.

Известно, что in vitro клетки плаценты, амниотических оболочек и вены пуповины вырабатывают интерферон, IL-6 (E. Broniarek, 1994; E. Paradonska, 1995). Согласно полученным нами данным, ВПР плода сопровождались повышенным содержанием IL-6 как в крови матери, так и в околоплодных водах. Вероятно, высокий уровень IL-6 указывает на интенсивность иммунологических реакций в системе мать-плацента-плод и может являться прогностическим критерием, в частности, по развитию данной патологии.

© National Library of Armenia

Как показали результаты наших исследований, при ВПР плода уровень пролактина в сыворотке крови матери и околоплодных водах статистически достоверно отличался от содержания этого гормона при неосложненной беременности. Считается установленным, что гипофизарный пролактин выступает в качестве мощного иммуномодулятора синтеза иммуноцитокинов в тимусе и периферических органах иммуногенеза. Следует подчеркнуть, что инициальным этапом этой активации является повышенный синтез IL-1, в то же время установлено, что в качестве источника синтеза пролактина помимо нейрогипофиза выступают миокардиоциты, Т-хелперные популяции лимфоцитов и, что особенно важно, репродуктивная система. Анализ наших материалов позволяет предположить, что возможным источником провоспалительных цитокинов при ВПР плода, каким является IL-6, служат клетки фетального трофобласта. По-видимому, срабатывает механизм автономного синтеза иммуноцитокинов, обусловленный также процессами местного пролактина. В пользу данного обстоятельства свидетельствует относительно низкий уровень пролактина в сыворотке крови беременных с ВПР плода по сравнению с таковым в АЖ, а также отсутствия в ней IL-1 и γ-IFN.

Таким образом, в условиях ВПР плода нами впервые выявлен автономный паракринный механизм, лежащий в основе направленного синтеза IL-6. Беусловно, усиленный его синтез in situ следует рассматривать в качестве важного патогенетического фактора в течении ВПР плода, поскольку высокие концентрации IL-6 обладают токсическим действием на клетки мишени.

Выявленный нами высокий уровень γ-IFN в АЖ, по-видимому, указывает на повышение защитной функции плаценты при беременности, сопровождающейся ВПР плода. Мы считаем возможным предположить, что высокий уровень пролактина также усиливает синтез γ-IFN in situ.

Заслуживает внимания тот факт, что концентрация ИФР-1 в крови беременных с патологией плода оказалась ниже содержания этого нейрогормона в околоплодной жидкости. Эти данные, очевидно, свидетельствуют в пользу активных адаптационных реакций in situ, поскольку ИФР-1 наряду с СТГ рассматривается в качестве фактора, активирующего анаболические процессы (в первую очередь метаболические процессы).

Следует также указать на установленную нами прямую корреляционную зависимость между уровнем ИФР-1 и γ-IFN в АЖ женщин основной группы, последний рассматривается в качестве медиатора адаптагенного спектра действия.

Таким образом, повышение количества IL-6, γ-IFN, пролактина и ИФР-1 в околоплодных водах при ВПР плода свидетельствует о доминировании этих цитокинов и нейрогормонов в адаптационных процессах в условиях патологии.

Требуются дальнейшие углубленные исследования, которые будут способствовать более широкому пониманию законов функционирования иммунной системы и откроют новые возможности изучения цитокинового и

нейроэндокринного статуса и принципов его коррекции у беременных с ВПР плода.

Наряду с ультразвуковым исследованием (УЗИ) обязательным было проведение пренатальной эхокардиографии и допплерометрического исследования маточно-плодово-плацентарного кровотока.

По нашим данным, регистрация КСК в маточных артериях возможна в 85,7% наблюдений. Получение качественных КСК в артериях пуповины и аорте плода удается практически в 100% случаев после 25 недель беременности. Оценка кровотока в средней мозговой артерии оказалась доступной в 78,6-95,5% наблюдений. Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследований других авторов (М.В. Медведев, 1996; S. Campbell et al., 1983). Анализ результатов допплерометрического исследования выявил достоверное повышение показателей кровотока в артерии пуповины в I группе второй подгруппы.

Патологические типы допплерограмм кровотока в маточных артериях и артерии пуповины были обнаружены нами у 31 из 60 беременных группы риска. Необходимо отметить, что в этой группе I степень гемодинамических нарушений в системе мать-плацента-плод была выявлена у - 19, II – у 7, III - 5 пациенток.

Изучая исходы беременности у пациенток II группы с нормальными и патологическими КСК в артерии пуповины, установили, что у беременных с нарушением фето-плацентарного кровотока достоверно выше частота рождения детей с небольшой массой, частота операции кесарева сечения в интересах плода, а также досрочного родоразрешения. Отмечена прямо пропорциональная зависимость с высоким коэффициентом корреляции между степенью гемодинамических нарушений в системе мать-плацента-плод и перинатальными потерями. Эти данные согласуются с результатами исследований многих авторов (В.А. Кулавский, А.А. Певцова, 1997; K. Hecher, 1995).

Особенного внимания заслуживает гемодинамическая оценка артериального звена в системе мать-плацента-плод при грубых и совместимых с жизнью пороках.

При анализе гемодинамических изменений в системе мать-плацента-плод при ВПР обнаружили более высокую частоту нарушения кровотока в артерии пуповины среди плодов с грубыми пороками (55,2% и 23,1% соответственно). Изменения регистрировались в половине случаев пороков развития ЖКТ, мочевыводящих путей и во всех случаях пороков развития ЦНС. Необходимо отметить, что среди плодов с грубыми пороками отмечались и наибольшие перинатальные потери, а среди плодов с пороками совместимыми с жизнью перинатальный исход был неблагоприятным (ранняя неонатальная смерть) только в двух случаях.

Анализ результатов допплерометрии позволил нам разработать алгоритм акушерской тактики при ВПР плода в зависимости от степени тяжести гемодинамических нарушений в системе мать-плацента-плод. Учитывая вышеиз-

© National Library of Armenia

ложенное, мы считаем, что использование допплерометрии, как еще одного метода ПД ВПР, вполне обосновано.

Наибольшая практическая ценность допплерометрии заключается в том, что с помощью этого метода можно более адекватно оценить состояние плода и выбрать рациональную акушерскую тактику при данной патологии.

Одной из наиболее важных задач практического акушерства остается пренатальная тактика ведения при ВПР плода.

В каждом случае рождения ребенка с ВПР тщательно анализировались все возможные причины. По нашим данным, частота идиопатических ВПР была тем ниже, чем обширнее и тщательнее было проведено обследование беременной и плода в антенатальном периоде.

Рассматривая вопросы акушерской тактики при ВПР, нами учитывался не только характер дефекта, но и степень тяжести сочетанных поражений и их курабельность, позволяющие судить о витальном прогнозе и решить вопрос о целесообразности пролонгирования беременности.

После выявления ВПР плода беременность была прервана у 18 женщин I клинической группы второй подгруппы в сроки от 14 до 30 недель и у 12 женщин II клинической группы - от 6 до 30 недель. Остальные 24 плода родились после 30 недель. Тактика ведения беременности решалась консилиумом, в состав которого входили врач акушер-гинеколог, генетик, специалист по ультразвуковой диагностике в акушерстве и неонатолог. В связи со сложностью ситуации учитывалось мнение беременной и ее семьи.

Показаниями к искусственному прерыванию беременности явились грубые нарушения органов и систем плода, вызывающие значительное нарушение функции пораженного органа или системы, в 7 случаях такие плоды имели сочетанные аномалии, такие как гидроцефалия — спинномозговая грыжа (3), анэнцефалия — омфалоцеле — амелия (1), омфалоцеле-хондродистрофия (1), неиммунная водянка- хондродистрофия (2).

В 23 случаях показанием к прерыванию беременности служили изолированные ВПР плода: анэнцефалия (14), гидроцефалия (5), изолированный асцит (2), резус-конфликтная беременность (отечная форма) (2). В таких наблюдениях необходимости в инвазивной ПД не было.

При ретроспективном анализе 18 наблюдений, в которых отмечена смерть новорожденныхс ВПР, установлено, что в 17 было показано искусственное прерывание беременности.

В 3 наблюдениях, где были выявлены коррегируемые пороки развития плода, аномалии были обнаружены в ранние сроки беременности. Это служило показанием к АЦ для исключения хромосомной патологии и решению вопроса о возможности пролонгирования беременности. В этих наблюдениях проводились динамическое УЗИ и допплерометрия с интервалом 3-4 недели для исключения выраженных нарушений пораженного органа и определения прогноза развития плода при данном пороке. В дальнейшем этим

пациенткам уделялось пристальное внимание при родоразрешении. В результате новорожденный сразу же направлялся к специалисту с установленным пренатальным диагнозом и совместно разработанным планом лечения, которые коррегировались в динамике.

Исследования мертворожденных и умерших в неонатальном периоде производились педиатр-патологоанатомом, чтобы установить наличие или отсутствие генетической проблемы. После этого родители консультировались относительно вероятности повторения такого исхода.

Таким образом, вопросы акушерской тактики и лечения должны решаться только после установления точного диагноза. Алгоритмы ведения беременных с ВПР плода различны и должны быть индивидуальными в каждом конкретном случае. Следует отметить, что только тесные контакты акушеров, генетиков, неонатологов, патологов в поисках этиологических причин ВПР плода дадут возможность провести патогенетически обоснованное лечение женщины и подготовить ее к последующей беременности. Следующая беременность может быть рекомендована после устранения влияния вредных факторов. В связи с этим особенно важным является скрининг и консультирование еще до зачатия подверженных риску супружеских пар.

Недиагностированные нами случаи ВПР плода свидетельствуют, что наиболее важные ограничивающие факторы состоят в том, что подверженные риску супружеские пары не получают достаточной информации, акушерские работники не дают им направления в научно-практические центры или их туда направляют слишком поздно, чтобы диагноз можно было поставить в I триместре беременности.

На основании полученных результатов нами установлено, что пренатальный мониторинг беременных группы высокого риска позволяет успешно выявлять репродуктивный риск и представляет собой единственный возможный способ выявления фетальных хромосомных нарушений или пороков развития, спорадически возникающих во время или после зачатия.

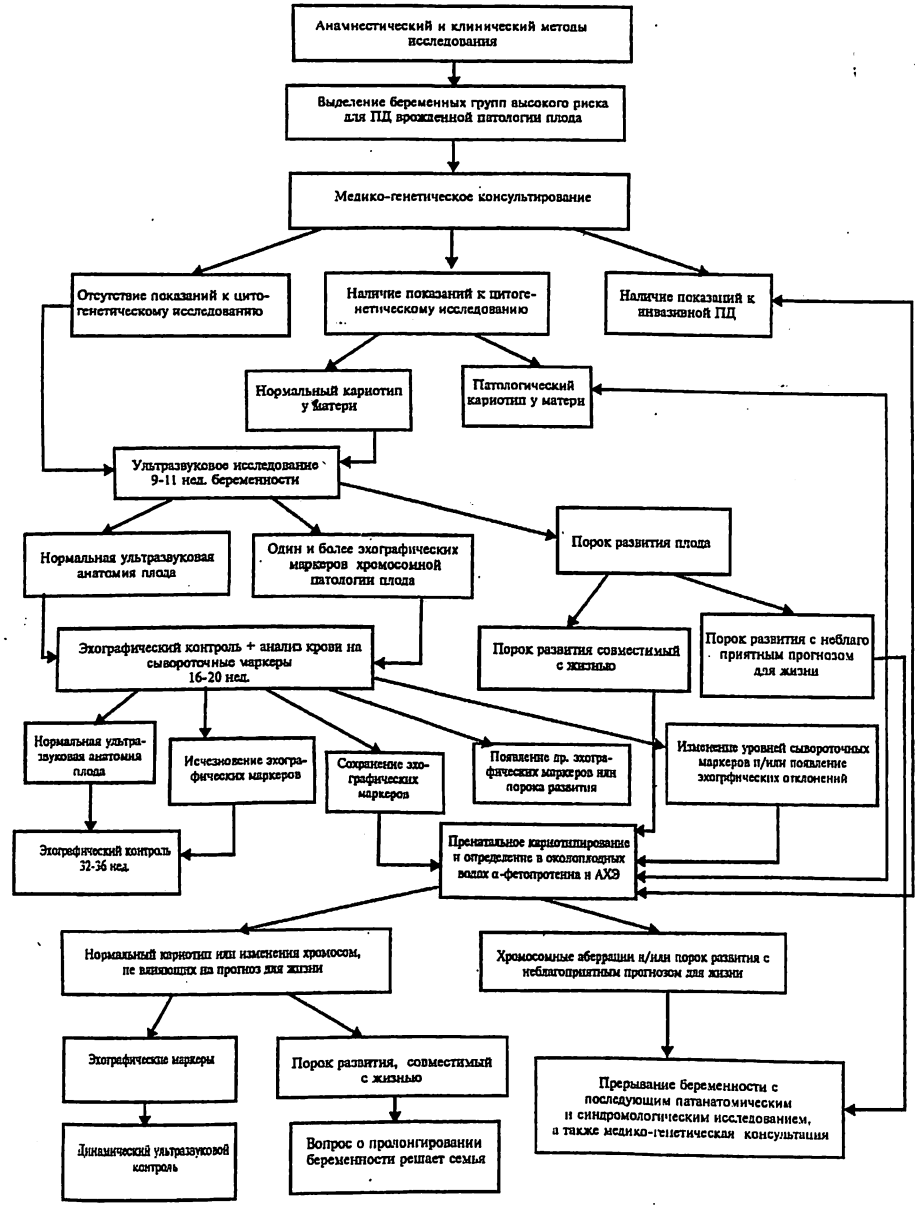
Важно подчеркнуть, что использование разработанного нами алгоритма пренатального мониторинга беременных группы риска позволило предотвратить рождение неполноценных детей у 17% женщин (схема).

Учитывая вышеизложенное, мы считаем, что правильно разработанная и своевременно организованная система выявления ВПР и профилактика данной патологии с учетом уровня медицинского обслуживания в республике, поможет решению проблемы рождаемости здорового поколения.

© National Library of Armenia

Схема

Алгоритм пренатального мониторинга беременных группы высокого риска в отношении рождения у них детей с врожденной патологией



ВЫВОДЫ

1. Группа риска беременных в отношении рождения у них детей с врожденными и наследственными заболеваниями должна быть расширена за счет учета таких важных дополнительных факторов, как угроза прерывания беременности и вирусные инфекции на ранних сроках, наличие самопроизвольных выкидышей в анамнезе.
2. Для успешной ПД врожденных и наследственных заболеваний необходимо строгое соблюдение алгоритма пренатального мониторинга беременных с высоким риском рождения детей с патологией развития, начиная с I триместра беременности.
3. Допплерометрия является не только незаменимым диагностическим методом, позволяющим достоверно судить о гемодинамических нарушениях в системе мать-плацента-плод, но и эффективным средством в прогнозировании состояния плода при ВПР.
4. Проведение скрининга перинатальных инфекций с использованием современных информативных лабораторных методов диагностики у беременных высокого риска по рождению детей с ВПР и наследственными заболеваниями должно быть обязательным условием при построении эффективной системы профилактики и охраны здоровья матери и ребенка.
5. Вопрос о целесообразности дальнейшего пролонгирования беременности при ВПР плода следует решать индивидуально. При этом должны учитываться характер врожденного дефекта, срок беременности, наличие хромосомных нарушений и прогноз в отношении постнатального развития.
6. Беремнность, осложненная ВПР плода сопровождается повышением содержания IL-6 и пролактина в материнской крови и IL-6, пролактина и ИФР-1 в околоплодных водах.
7. Создание и внедрение компьютеризированной базы данных проспективного регистра, обеспечивающего регистрацию, хранение, поиск и статистический анализ генетичекой информации, способствует улучшению работы региональной медико-генетической службы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для ранней диагностики ВПР плода мы разработали и предлагаем для практического применения алгоритм пренатального мониторинга беременных группы риска в отношении рождения у них детей с врожденной патологией.
2. Определение IL-6 в сыворотке крови матери и АЖ может служить дополнительным дифференциальным тестом в диагностике пороков развития плода и позволяет рекомендовать его для выделения групп риска беременных по рождению детей с данной патологией.

© National Library of Armenia

3. Допплерометрическое исследование фето-плацентарного кровотока является важным диагностическим и прогностическим методом при ВПР плода и позволяет рекомендовать его для использования в ПД данной патологии.
4. В качестве практического применения мы рекомендуем использование компьютеризированной базы данных генетического регистра, описанной в вышеизложенной диссертации.
5. Учитывая преобладание пороков развития ЦНС (55,4%) в структуре патологии, для предотвращения развития врожденных дефектов нервной трубки мы рекомендуем прием больших доз фолиевой кислоты (4 мг) как за 3 месяца до планируемой беременности, так и в период возможного зачатия, а также продуктов, содержащих фолиевую кислоту.
6. Мы рекомендуем проведение консультирования и скрининга подверженных риску супружеских пар еще до зачатия, как наиболее эффективного подхода для предупреждения рождения детей с ВПР.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Абрамян Р.А., Геворкова Л.В.Современные аспекты пренатальной диагностики и фетальной терапии//Вопр. теорет. и клин. мед., Армения.– т. 2, №6(13).– 1999.– С. 3-6.
2. Абрамян Р.А., Геворкова Л.В.К вопросу о распространенности врожденных пороков развития в структуре перинатальной заболеваемости и смертности в Армении//Мед. наука Армении.– т. XXXIX, №4.– 1999.– С. 106-111.
3. Геворкова Л.В. Современные возможности прогнозирования анэнцефалии и спинномозговой грыжи//Сб. науч. тр., посвящ. 70-летию ЕрГМУ, Ереван, 2000.–С. 155-157.
4. Геворкова Л.В., Акопян С.М. Определение свинца в амниотической жидкости при врожденных пороках развития плода//Хим. наука Армении на пороге XXI века. Сб. тез.– Ереван, НАН РА, 2000.– С. 158.
5. Геворкова Л.В. Использование базы данных в системе генетического мониторинга врожденных пороков развития//Comp. science and inform. tecnol. НАН РА, Ереван, 2001.– С. 480-482.
6. Геворкова Л.В. Гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод при врожденных пороках развития//Мед. наука Армении.– т. XLI, №3.– 2001.– С. 100-107.
7. Геворкова Л.В. Медико-генетический мониторинг врожденных пороков развития//Биол. журнал Армении.– т. LIII, №3-4, Ереван, 2001.– С. 315-317.
8. Abrahamyan R.A., Manvelyan V.V., Gevorkova L.V. Prenatal monitoring shows the fetus defects of development//Young Doct. on the threshold of the 3d millenium, Mat. of the conference.–Yerevan, Armenia, 2001.–P. 9.

ԼԻԼԻԹ ՎԱԴԻՄԻ ԳԵՎՈՐԳՈՎԱ

ՊՏՂԻ ԲՆԱԾԻՆ ԱՐԱՏՆԵՐՈՎ ՀՂԻՆԵՐԻ ՊԵՐԻՆԱՏԱԼ ԱԽՏՈՐՈՇՄԱՆ ԵՎ ՎԱՐՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿԱԿԻՑ ՏԵՍԱԿԵՏՆԵՐԸ

ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Բնածին և ժառանգական հիվանդությունները առաջատար տեղերից մեկն են գրավում պերինատալ և մանկական հիվանդացության ու մահացության կառուցվածքում: Վերջին տարիներին նրանց հաճախականությունը նվազման միտում չունի՝ կազմելով 5 տոկոսից ոչ պակաս: Այդ խնդրի լուծումը կայանում է նախևառաջ պտղի բնածին արատների զարգացման ժամանակին պրենատալ ախտորոշման մեջ է:

Բարձր ռիսկի հղիների խմբի առանձնացման նպատակով հետազոտվել է պտղի բնածին արատների տարբեր տեսակներով երեխաներ ծնողաբերած 107 կանանց ծնունդների պատմության բժշկական փաստաթղթերը: Մեր կողմից ճշգրտվել և լրացվել են ռիսկի գործոնները: Մեր դիտարկումների համաձայն՝ վաղ ժամկետներից հղիության ընդհատման սպառնալիքը հանդիպում է 12,7 % հիվանդների մոտ, անամնեզում ինքնաբեր վիժումներ՝ 11, 2 %-ի, էքստրագենիտալ հիվանդություններ՝ 21,2-ի, հղիության վաղ ժամկետներում վիրուսային վարակներ՝ 22,9 %-ի մոտ: Հաշվի առնելով խնդրի հրատապությունը, պտղի բնածին ախտաբանության վաղ հայտնաբերման նպատակով անցկացվել է մեր կողմից մշակված ռիսկի խմբի 93 հղիների համալիր ուսումնասիրություն: Հղիների հետազոտությունը՝ սկսած առաջին չորս ամիսներից, ընդգրկում էր բուժգենետիկական խորհրդատվություն, արյան շիճուկային ցուցիչների սքրինինգային որոշում, ներարգանդային վարակի բացահայտում, դինամիկ էխոգրաֆիա և դոպլերոգրաֆիա, ինչպես նաև պրենատալ ախտորոշման ինվազիվ մեթոդներ (կենսազննում, ամնիոցենտեզ):

Առաջին անգամ որոշվել են մի շարք ցիտոկինների և հիպոֆիզային նեյրոհորմոնների խտության ցուցանիշներ մայր-ընկերք-պտուղ համակարգում բնածին արատների ժամանակ: Մեր կողմից անցկացված համալիր ուսումնասիրությունները հնարավորություն ընձեռեցին բացահայտել IL-6, պրոլակտինի, աճի ինսուլինանման գործոն-1-ի արտադրանքի փոփոխությունը պտղի բնածին ախտաբանության ժամանակ:

Այս հետազոտության ընթացքում ստեղծվել է պտղի բնածին արատներով ընտանիքների մասին տեղեկատվություն պարունակող պրոսպեկտային գենետիկական ռեգիստրի տվյալների համակարգչային բազա: Ընդհանուր առմամբ գենետիկական ռեգիստրը ապահովում է տարածաշրջանային բուժխորհրդատվություն իրականացնելու բազան, որը նպաստում է բուժգենետիկական ծառայության աշխատանքի որակի բարձրացմանը:

Անցկացված հետազոտության տվյալների հիման վրա մենք մշակել ենք և պերինատալ կենտրոնի մանկաբարձական պրակտիկայում ներդրել ենք համալիր կանխարգելիչ և ախտորոշիչ միջոցառումներ՝ նպատակաուղղված պտղի բնածին արատների կանխմանը:

Ռիսկի խմբի հղիների մեր կողմից մշակած պրենատալ մոնիտորինգի ալգորիթմին հետևողական հետևումը հնարավորություն կտա կանխել 17 տոկոս կանանց մոտ անլիարժեք երեխաների ծնունդը:

© National Library of Armenia

SUMMARY

MODERN ASPECTS OF PRENATAL DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH CONGENITAL FETAL MALFORMATIONS

The recent years are maked with increased frequency of congenital defects and hereditary diseases of the fetus among causes of perinatal morbidity and mortality. The aim of this work was to investigate modern approaches to prenatal diagnosis and management of pregnant women with congenital fetal malformations. The data of anamnesis, pregnancy course, labor outcome and newborns' state in the mothers of 107 probands with malformations were analyzed; 80 women with two or more healthy children served as control. Application of statistics methods permitted us to reveal such risk factors as: threatened abortion and virus infection of early period, spontaneous abortion in anamnesis, extragenital diseases.

The examination covered 93 pregnant women at high risk of congenital defects of the fetus. Medico-genetic consultation mother's karyotyping, MCAFP screening, detection of intrauterine infection, echography and Doppler ultrasonography, examination of amniotic fluid tested by enzyme immunoassay and radioimmunoassay for identification of cytokines (IL-1, IL-2, IL-6, γ-IFN), neurohormones (prolaktin and IFG-1), invasive perinatal procedures were used. Increased levels of IL-6 and prolaktin in maternal blood and amniotic fluid may be considered as an inderect sign of congenital fetal malformations.

Determination of the risk factors of congenital defects of the fetus and early prenatal diagnosis contribute to the decrease of this pathology frequency.Correct examination of pregnant women of high risk group allowed to prevent the birth of defective children in 17% of women.

© National Library of Armenia

15.05.2014

© National Library of Armenia

© National Library of Armenia