

О.М. МАЛАНЧУК

Інститут спадкової патології АМН України, Львів

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ІНВАЗІЙНОЇ ПРЕНАТАЛЬНОЇ ДІАГНОСТИКИ



Проведено ретроспективний аналіз інвазійних методів пренатальної діагностики, застосованих у 346 жінок з ризиком вродженої та спадкової патології. Встановлено фактори ризику вродженої та спадкової патології: ускладнений репродукційний та обтяжений генетичний анамнез (49,7 % жінок), екстрагенітальна (37,0 %) та гінекологічна патологія (13,6 %), ускладнений перебіг вагітності (48,6 %), зокрема, загроза переривання вагітності у I, II або III триместрі, гестоз I або II половини вагітності чи поєднання цих ускладнень. Інвазійні методи пренатальної діагностики вагітних цієї групи дали можливість виявити вроджені вади розвитку (ВВР), несумісні з життям, у 13,0 % та хромосомну патологію — у 4,6 % плодів, що дозволило запобігти народженню дітей-інвалідів і сприяло зниженню показників перинатальної захворюваності та смертності.

© О.М. МАЛАНЧУК, 2006

Вступ. Відсутність ефективних методів терапії та важкість перебігу багатьох генетичних захворювань визначають безумовну необхідність їх профілактики, основним важелем якої на сучасному рівні є пренатальна діагностика. Остання дає можливість виявити значну кількість різних форм спадкових захворювань та вроджених вад розвитку і одночасно вирішити питання про здоров'я майбутньої дитини [1, 2].

Характерною особливістю вродженої та спадкової патології є, з одного боку, підвищений ризик повторення деяких захворювань у потомства, з іншого — часто спорадичний характер їх виникнення як наслідок нових мутацій. Тому профілактичні заходи будуть ефективними тоді, коли вони спрямовані не тільки на вагітних жінок групи високого ризику, але й на всю популяцію. Є ризик, що кожна вагітність може закінчитися народженням дитини з вродженою або спадковою патологією [3].

Використання методів пренатальної діагностики дає можливість знизити число народжень дітей зі спадковою і вродженою патологією плода приблизно на 30 %. Слід наголосити на тому, що ефективність таких обстежень пропорційна повноті охоплення ними вагітних. Так, при повному охопленні можна знизити частоту хромосомної патології на 40—45 %, дефектів невральної трубки — на 85—90 % [4].

Ситуації, які виникають при діагностуванні порушень формування органів та систем у плода чи новонародженого, настільки складні, що не мають однозначного вирішення. Загальний та економічний стан розвитку суспільства, соціальна захищеність його членів, а також стан здоров'я, репродуктивний вік та рівень культурного розвитку батьків, їх релігійні погляди і багато інших аспектів впливають на тактичні підходи до вагітності і лікування хворого [5, 6].

Матеріал і методи. Упродовж 1996—2005 рр. обстежено 346 вагітних у I—II триместрі гестації, які з підозрою на вроджену або спадкову патологію плода були скеровані на інвазійну пренатальну діагностику Міжобласним медико-генетичним центром Інституту спадкової патології АМН України.

При формуванні потоку вагітних, які потребують пренатальної діагностики, застосовували принцип створення груп низького, середнього та високого ступеня ризику народження дітей із вродженими вадами розвитку та спадковими хворобами [7].

Селективний скринінг вагітних проводили за допомогою апарату «Combison 320-5», що працює в реальному масштабі часу з використанням абдомінального лінійного та секторального датчиків (частота 3,5 МГц). Експозиція ультразвукового дослідження — 15—30 хв. При дослідженні використовували пренатальне соматогенетичне дослідження плода відповідно до рекомендацій Гречаніної [8].

Обсяг інвазійних втручань та комплексних клінічно-лабораторних досліджень вирішували індивідуально. Інвазійні втручання проводили під контролем УЗС «Aloka-SSD 202 D» (Японія). Матеріалом для цитогенетичних досліджень були біоптат плаценти, амніотична рідина, отримані трансабдомінально чи трансцервікально під контролем ультразвуку в малій операційній. Подальша робота з матеріалом проходила у лабораторії та культуральному боксі. Використовували прямий метод одержання метафазних хромосом з клітин біоптату хоріона за Казі [9]. Культивування амніотичної рідини проводили на флаконах та слайд-флаконах фірми «Nunc» (кат. № 163371 та № 170920) з додаванням середовища AmnioMAX C 100 фірми «Gibco» [10, 11].

Визначення рівня альфа-фетопроєїну (АФП) в сироватці крові та амніотичній рідині проводили за допомогою імуноферментного методу з використанням діагностикумів АФП.

Результати вивчення анамнезу, проведених обстежень, протокол маніпуляції, результати досліджень та інформацію про завершення вагітності фіксували у журналі оперативних втручань, звідки потім вносили в комп'ютерну базу даних. Нами застосована також система анкетного листування для зворотного зв'язку з жінками, яким проведено інвазійні методи пренатальної діагностики.

Результати досліджень та їх обговорення. Інвазійна пренатальна діагностика проведена всім 346 вагітним у II—III триместрі гестації з підозрою на вроджену або спадкову патологію плода.

Обстежені жінки знаходилися у віковому діапазоні від 16 до 43 років, причому більша частина із них — 199 (57,5 %) були віком від 20 до 29 років: віком 16—19 років було 14 (4 %) жінок, 20—24 років — 93 (26,9 %), 25—29 років — 106 (30,0 %) жінок, віком 30—34 роки — 58

(16,8 %) жінок, 35—39 років — 55 (15,9 %) жінок, а 20 (5,8 %) вагітних мали вік 40 років і більше.

Серед шкідливостей, яких зазнавали жінки до зачаття та під час вагітності, найчастіше спостерігалась робота за комп'ютером — у 33 (9,5 %), в 12 (3,5 %) жінок — праця з хімічними речовинами, у 5 (1,4 %) — паління.

Першовагітних було 115 (33,2 %) жінок, повторно вагітних — 231 (66,8 %), з них 59 (17,1 %) народили здорових дітей.

Встановлено, що репродукційний анамнез був ускладненим у 172 (49,7 %) жінок, які проходили інвазійну пренатальну діагностику під час вагітності з приводу підозри на вроджену або спадкову патологію. Найбільший відсоток склали жінки з артіфіційними абортами в анамнезі — 57 (16,5 %), у 33 (9,5 %) — самовільні викидні. Однаковий відсоток склали жінки з хромосомною патологією та вродженими вадами розвитку в анамнезі — по 22 (6,4 %) жінки, у 4 (1,2 %) жінок відзначено народження мертвих дітей невстановленої етіології.

При вивченні клініко-генеалогічного анамнезу встановлено, що 47 (13,6 %) жінок мали гінекологічну патологію, а саме: у 16 (4,6 %) жінок — ерозію шийки матки, в 11 (3,2 %) — запальні процеси жіночих статевих органів, у 7 (2 %) — непліддя, у 6 (1,7 %) — рубець на матці, у 4 (1,2 %) — оперативні втручання з приводу пухлин яєчників, по одному випадку виявлено фіброміому матки (0,3 %), аномалію розвитку матки (0,3 %) та поєднання непліддя з фіброміомою матки (0,3 %).

У 128 (37 %) жінок діагностовано екстрагенітальну патологію: у 61 (17,6 %) — хронічні інфекційні захворювання, у 16 (4,6 %) — захворювання ендокринної системи, у 14 (4 %) — серцево-судинної, у 10 (2,9 %) — сечовидільної системи, у 7 (2 %) — патологію з боку зорового аналізатора, у 4 (1,2 %) — захворювання крові, у 2 (0,6 %) — патологію нервової системи, в 1 (0,3 %) — патологію сполучної тканини, у 2 (0,6 %) — алергози, в 11 (3,2 %) — поєднання нозологій.

При вивченні перебігу вагітності у жінок, яким застосовували інвазійні методи пренатальної діагностики, встановлено, що 168 (48,6 %) із них мали ускладнення: загроза пе-

переривання вагітності у I, II або III триместрі, гестоз вагітності I або II половини чи поєднання цих ускладнень.

Частіше — 76 (22 %) жінкам загрозувало переривання вагітності в першому триместрі та у 48 (13,9 %) розвинувся гестоз першої половини вагітності, у 3 (0,9 %) жінок — гестоз другої половини вагітності, в однієї (0,3 %) жінки — загроза переривання вагітності в другому триместрі вагітності. Серед поєднаних ускладнень перебігу вагітності, які відзначались у 40 (11,6 %) жінок, найчастіше зафіксовано гестоз вагітних та загрозу переривання вагітності — 18 (5,2 %) жінок.

Медикаменти з приводу того або іншого відхилення від фізіологічного перебігу вагітності вживали 138 (39,9 %) жінок, переважно спазмолітичні препарати для лікування загрози переривання вагітності, комплекс медикаментозних засобів для корекції гестозу, антибіотики для лікування хронічних інфекцій та дезагреганти.

Серед показань для проведення інвазійних втручань найбільш часто спостерігалось поєднання двох або трьох чинників — 107 (30,9 %) та 33 (9,5 %) вагітних відповідно. У 64 (18,5 %) жінок показанням була підозра на вроджену патологію розвитку плода. Майже з однаковою частотою показаннями до застосування інвазійних методів пренатальної діагностики служили високий рівень АФП в крові (більше 2,0 МОм), низький рівень АФП в крові (менше 1,0 МОм) та обтяжений анамнез — 41 (11,8 %), 37 (10,7 %) і 39 (11,3 %) вагітних відповідно. У 25 (7,2 %) жінок показаннями до інвазійної діагностики був вік вагітної більше 35 років. Найчастіше інвазійні методи пренатальної діагностики застосовували у терміні гестації 20—24 тиж — 218 (63 %) жінок. У 70 (20,2 %) вагітних інвазійні методи були проведені при вагітності 25—26 тиж. Це було пов'язано із пізнім скеруванням вагітних у відділення пренатальної діагностики з восьми прикріплених областей. У 58 (16,8 %) жінок інвазійна діагностика була проведена при вагітності 16—19 тиж вагітності.

Серед методів інвазійної пренатальної діагностики застосовували трансабдомінальний амніоцентез, плацентоцентез, кордоцентез та біопсію хоріона, які виконували під постійним

контролем ультразвукового скенування. Таким чином, виконано амніоцентез у поєднанні з плацентоцентезом — у 202 (58,4 %), амніоцентез — у 138 (39,9 %), біопсія хоріона — у 5 (1,4 %) жінок, кордоцентез у поєднанні з амніоцентезом — в 1 (0,3 %) жінки.

У результаті проведеної 346 вагітним інвазійної пренатальної діагностики виявлено 61 (17,6 %) випадок патології плода: у 45 (13 %) діагностовано вроджену та у 16 (4,6 %) — хромосомну. У зв'язку з відсутністю встановлення каріотипу плода 22 (6,4 %) жінкам запропоновано повторити ІПД. Рекомендовано пролонгувати дану вагітність 263 (76 %) вагітним.

Структура вроджених вад розвитку плода, виявлених при інвазійній пренатальній діагностиці, була наступною: 23 (6,6 %) випадки ВВР ЦНС, 5 (1,4 %) — ВВР ШКТ, 9 (2,6 %) — МПВР, 2 (0,6 %) — ВВР опорно-рухового апарату, по одному випадку ВВР сечовидільної системи (0,3 %), ВВР системи кровообігу (0,3 %), неімунна водянка плода (0,3 %), спіральна амніотрофія Верніга-Гоффа (0,3 %), зрослі двійнята (0,3 %) та внутрішньоутробне інфікування (0,3 %). Таким чином, серед аномалій розвитку ми найчастіше діагностували вади розвитку нервової системи плода (6,6 %). Хоча ці вади належать до патології, яку відносно добре діагностують неінвазійними методами при масовому ультразвуковому скринінгу, проте, на жаль, часто трапляється пізня маніфестація прояву патології. Це не дає можливості своєчасно запобігти народженню хворої дитини з патологією, що спричиняє стійку інвалідність.

Структура хромосомної патології була наступною: 6 (1,7 %) випадків синдрому Дауна, 2 (0,6 %) — синдрому Едварда, по одному випадку синдром Арнольда-Кіарі (0,3 %), синдром Вольфа-Хіршхорна (0,3 %), 46XXX (0,3 %), 47XYder 13t(q21) (0,3 %), 46XX/45X0(4) триплоїдія(1) (0,3 %), 45XY, t(13:14) (0,3 %), триплоїдія (0,3 %), 47XY+mar?del(21)(q22.1-qter) (0,3 %).

Усім жінкам з виявленою вродженою та хромосомною патологією при згоді сім'ї рекомендовано перервати вагітність за медичними показаннями.

Ми застосовували систему анкетного листування для зворотного зв'язку з жінками, яким

проведено інвазивні методи пренатальної діагностики.

Від 204 (59 %) жінок, яким проводили інвазивні методи пренатальної діагностики, одержано результати завершення вагітностей. З них 152 (74,5 %) жінкам рекомендовано пролонгувати дану вагітність, до переривання рекомендовано 52 (25,5 %) вагітності. В 11 (5,4 %) випадках вагітності завершилися самовільними викиднями.

Із 52 жінок, яким діагностовано вроджену або хромосомну патологію плода, у 46 (22,5 %) вагітність перервана за медичними показаннями, 6 (1,7 %) вагітних, які відмовилися від переривання вагітності, народили дітей з вродженою патологією: 4 (1,2 %) дітей померло (діагноз верифіковано), 1 (0,3 %) дитина живе — синдром Дауна та ВВР системи кровообігу, 1 (0,3 %) дитина з МПВР живе (їй проведено два етапи операцій).

При аналізі пологів у 147 жінок цієї групи встановлено, що народилося здорових 132 (89,8 %) дітей, а 15 (10,2 %) — з патологією. У дітей з патологією у 6 випадках були ВВР (жінки відмовилися від переривання вагітності), по двох випадках спостерігали синдром дихальних розладів та гемолітичну хворобу на ґрунті резус-ізоsensibilізації, по одному випадку діабетичної фетопатії, енцефалопатії, внутрішньоутробного інфікування, одна дитина померла в 1,5 міс з невиясненої причини, одна дитина — синдром Дауна (не каріотипована).

При своєчасно проведеній у повному обсязі пренатальній діагностиці у жінок з ризиком вродженої та спадкової патології народилися практично здоровими 140 (68,6 %) немовлят.

Застосування двоетапного принципу надання медико-генетичної допомоги вагітним групи ризику щодо народження дітей з ВВР та хромосомними захворюваннями дозволяє запобігти народженню дітей з некурабельними вадами розвитку.

Отримані результати дослідження можна використовувати з метою підвищення ефективності пренатальної діагностики вад розвитку та хромосомної патології, аналізу моніторингу ВВР, підвищення рівня знань по медичній генетиці і проведення широкої санітарно-освітньої роботи серед населення.

SUMMARY. The retrospective analysis of invasive methods of prenatal diagnostics has been carried out in 346 women with hazard of fetal pathology. The following factors of hazard of inherent and heritable pathologies are established: complicated genetical and reproductive anamnesis (49,7 %), extragynecological (37,0 %) and gynecological pathologies (13,6 %), complicated course of pregnancy (48,6 %). Using of invasive methods of prenatal diagnostics in the pregnant women of these groups made it possible to detect the innate malformations in 13,0 % cases and heritable pathologies in 4,6 % cases.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лукьянова Е.М. Современные возможности пренатальной диагностики врожденной патологии плода // Перинатология та педіатрія. — 1999. — № 1. — С. 5—7.
2. Гнатейко О.З., Гаврилюк Ю.Й. Завдання медико-генетичної служби по зниженню перинатальної смертності в Україні // II з'їзд мед. генетиків України. — Львів, 1995. — С. 43—44.
3. Веропотвелян Н.П. Современные возможности и подходы к пренатальному скринингу в ранние сроки беременности // Вісн. асоціації акушерів-гінекологів. — 2000. — № 3(8). — С. 3—16.
4. Барашнев Ю.И., Бахарев В.А., Новиков П.В. Диагностика и лечение врожденных и наследственных заболеваний у детей // Путеводитель по клинической генетике. — М., 2004. — 560 с.
5. Богатирьова Р.В., Бердник О., Ворник Б. та ін. Здоров'я жінок і дітей в Україні. — К., 1997. — 152 с.
6. Орлов Ю.О. Етичні аспекти хірургічного лікування вад розвитку нервової системи у дітей // III з'їзд мед. генетиків України. — Львів, 2002. — 51 с.
7. Каченюк Ю.А., Гнатейко О.З., Созанский О.А. Пренатальная диагностика врожденных пороков развития и наследственных заболеваний плода: Метод. рекомендации. — Львов, 1990. — 20 с.
8. Гречанина Е.Я. Подходы к первичной профилактике генетических дефектов // VI съезд Укр. об-ва генетиков и селекционеров им. Н.И. Вавилова. — Полтава, 1992. — Т. 1. — С. 60—61.
9. Казі З. Биопсия хориона под контролем УЗ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1981.
10. Заставна Д.В., Гулеюк Н.Л., Безкоровайна Г.М., Савицький В.М. Спосіб культивування амніоцитів. Декларційний патент на винахід UA 58403 A // Бюл. № 7. — 2003.
11. Гулеюк Н.Л., Заставна Д.В., Безкоровайна Г.М., Акоюн Г.Р. Спосіб отримання препаратів метафазних хромосом із культури амніоцитів. Декларційний патент на винахід UA 58404 A // Бюл. № 7. — 2003.

Надійшла 25.10.05